

ПСИХИЧЕСКАЯ ПАТОЛОГИЯ ПРИ ЦЕРВИКАЛЬНОЙ ДИСТОНИИ (Обзор литературы)

М.А. Самушия¹, А.А. Рагимова^{1*}, А.Ф. Иволгин²,
Т.Ю. Авсейцева², Е.А. Иванникова¹, С.М. Крыжановский¹

¹ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, Москва,

²ФГБУ «3-й Центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневецкого» Министерства обороны России, Красногорск

CERVICAL DYSTONIA AND NON-MOTOR MANIFESTATIONS (Literature review)

M.A. Samushiya¹, A.A. Ragimova¹, A.F. Ivolgin², T.Y. Avseitseva², E.A. Ivannikova¹, S.M. Kryzhanovskiy¹

¹Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia,

²3rd Central Military Clinical Hospital named after A.A. Vishnevsky, Krasnogorsk, Russia

E-mail: ragimovaasia@gmail.com

Абстракт

Материалы и методы. На основе 123 зарубежных и отечественных работ был выполнен систематический обзор на тему генеза и клиники немоторных расстройств при цервикальной дистонии (ЦД).

Основные выводы. ЦД является неврологическим заболеванием, имеющим нейрофизиологическое и генетическое обоснование. Отмечается высокая коморбидность ЦД с психическими расстройствами; ЦД имеет склонность к рецидивирующему течению; отмечается независимое течение моторных и немоторных составляющих заболевания. Для успешного лечения ЦД необходима комплексная терапия, направленная на лечение как моторных, так и немоторных составляющих.

Ключевые слова: цервикальная дистония, тревога, депрессия, личность.

Abstract

Materials and methods: Based on 123 foreign and domestic papers, a systematic review was carried out on the genesis and clinical manifestations of non-motor symptoms in cervical dystonia (CD).

Key conclusions: CD is a neurological disease with neurophysiological and genetic justification. A high incidence of comorbid psychiatric illness in CD patients is noted; CD has a tendency to relapse; motor and non-motor components of the disease are characterized by an independent course. For successful treatment of CD, complex therapy is needed aimed at treating both motor and non-motor components.

Key words: cervical dystonia, anxiety, depression, personality.

Ссылка для цитирования: Самушия М.А., Рагимова А.А., Иволгин А.Ф., Авсейцева Т.Ю., Иванникова Е.А., Крыжановский С.М. Психическая патология при цервикальной дистонии. Обзор литературы. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2019; 4: 105-119.

Цервикальная дистония (ЦД) – двигательное расстройство, характеризующееся устойчивыми повторяющимися произвольными, прерывистыми или длительными сокращениями мышц, приводящими к вынужденному положению головы и шеи, а также немоторными симптомами [1–3].

Согласно клиническим рекомендациями Всероссийского общества неврологов по диагностике и лечению дистонии, ЦД рассматривается как форма *фокальной дистонии*, несмотря на то что в формировании данной патологии может участвовать не только шея, но и плечо наряду с блефароспазмом, оромандибулярной дистонией, ларингеальной дистонией и писчим спазмом [5, 6].

При присоединении других участков тела цервикальная дистония рассматривается в рамках:

- *сегментарной дистонии* (поражены две смежные области тела и более);
- *мультифокальной дистонии* (поражены две несмежные области тела и более);
- *генерализованной дистонии* (вовлечено туловище и как минимум 2 другие области);
- *гемидистонии* (несколько областей тела с одной стороны).

Также выделяется первичная и вторичная ЦД. Первичная дистония характеризуется отсутствием органического очага, а появление вторичной ЦД обусловлено очаговыми повреждениями головного мозга (лакунарные инфаркты, отложения желе-

за или кровоизлияния в базальных ганглиях, опухоли, рассеянный склероз), травмой шеи [7].

История изучения ЦД

Первые упоминания о ЦД относятся к периоду античной науки [8]. В работах Гиппократов встречаются данные о «жесткой и болезненной шее», с сопутствующим «сокращением челюстей, сильной пульсацией яремных сосудов и сокращением мышц». Позже Цельс использовал термин *rigor cervicis* в схожем контексте¹. Самое раннее клиническое описание кривошеи в целом относится к F. Platerus (1536–1614), описавшему «своего рода спазм, при котором голова была повернута влево». Начиная с 16-го века описания ЦД появляются не только в медицинских работах, но и в художественной литературе и живописи. Так, в своей книге «Гаргантюа и Пантагрюэль» известный врач и драматург Франсуа Рабле (1494–1553) описал гиганта с нарушениями движения шеи [9].

До 18-го века ЦД считалась не неврологической, а мышечной патологией, по поводу которой предполагался хирургический метод лечения в виде надрезания грудино-ключично-сосцевидной мышцы. В тот же период немецкий специалист F. von Jäger (1714–1787) описал особый вариант кривошеи, для фиксации которой пациенты пользовались особыми движениями руками, помогая себе поддерживать правильное положение головы, что фактически является одним из первых клинических описаний цервикальной дистонии. Стоит отметить, что, несмотря на появление мнения о центральном генезе цервикальной дистонии, в течение длительного времени точка зрения о ее периферическом происхождении оставалась актуальна и поддерживалась такими учеными, как C. Bell (1774–1842), M. H. Romberg (1795–1873), W. H. Erb (1840–1921), G. V. A. Duchenne (1806–1875).

Значимый вклад в изучение ЦД принадлежит J.M. Charcot (1825–1893), описавшему ряд двигательных расстройств, сходных с моторными проявлениями ЦД, которые он отнес к истерии. Причина подобных неврологических «истерических» заболеваний объяснялась автором как сочетание неврологического дефекта, наследственной предрасположенности и провоцирующего фактора окружающей среды. Термин «психогенный» в дофрейдский период зачастую описывал провоцирующий фактор у «органически предрасположенной» нервной системы.

¹ При анализе литературы было выявлено несколько определений спастической кривошеи: *wgu-neck* (англ.) in *Nackenmuskelkrämpfe* (нем.), *torticollis* (фр.).

Одно из первых очерченных описаний ЦД как патологии центрального генеза принадлежит P. Brissaud (1885–1964), ученику J.M. Charcot, который первый ввел термин «*mental torticollis*» (англ. психическая кривошея). P. Brissaud указывал на необходимость опоры в виде руки или стены для облегчения симптомов у подобных пациентов, но при этом описал несколько наблюдений, когда редукция симптомов происходила еще до того, как пациенты соприкасались с опорой, а просто находились рядом с ней, подчеркивая тем самым вклад психической функции при ЦД. Отличительной чертой психики у подобных пациентов он считал «маньеризм или детское поведение, а также патологическую имитацию». P. Brissaud был также одним из первых специалистов, который начал собирать фотографическую коллекцию своих пациентов с ЦД. Впоследствии, когда в литературе появлялось все больше описаний ЦД, для обозначения клинических случаев ЦД психического генеза использовался термин «*Brissaud's disease*». Описание подобных пациентов дополнили французские авторы E. Nogues и J. Sirol (1899), которые отметили, что облегчение симптомов ЦД могло происходить не только в ситуациях, когда пациент сам дотрагивается до головы, но и при прикосновениях посторонних или ношении специальных приспособлений, по форме сходных с пенсне.

Позже французские неврологи H. Meige и E. Feindel, будучи учениками P. Brissaud, в первой монографии, посвященной тикам и их лечению «*Les tics et leur traitement*», уделили много внимания ЦД и специфическому корректирующему движению, встречающемуся у подобных пациентов, назвав его «*geste antagoniste efficace*» (фр. эффективный антагонистический жест). В своих описаниях специалисты подчеркивали инфантилизм и «детскость» подобных пациентов, заостряя внимание на театральности корректирующих жестов.

Начиная с 1901 г. после работ Destarac, описывающих пациентов с множественными дистониями, появляется мнение об органическом генезе подобных состояний, где проводятся параллели с атаксией Фридрейха и наследственной атаксией Пьера Мари. В 1911 г. G. Oppenheim поддержал «органическую» теорию ЦД, описав ряд пациентов с медленно прогрессирующими двигательными расстройствами, лордозом и косолапостью, отличными от атетоза и «истерии». Автор предложил термин «дистония» (англ. *dystonia*), поскольку он заметил изменения мышечного тонуса, чередующиеся между гипотонией (покой) и гипертонией (действие), что отражало его концепцию об одновременном сокращении мышц агонистов и антагонистов. В своей работе автор подчеркивал от-

сутствие какого-либо анатомического поражения головного мозга при этой патологии, однако отличал описанную им патологию от психогенных расстройств [10,11].

Спор о психической/органической принадлежности ЦД продолжился в 1929 г. на конференции Международного неврологического сообщества, в ходе которой ЦД была исключена из заболеваний нервной системы и получила определение неспецифического синдрома. Хотя, по мнению датского ученого А. Wimmer (1872–1937), дистония не могла быть результатом поражения базальных ганглиев и, следовательно, могла являться только проявлением психического заболевания. Н. Meige, который прежде тоже придерживался «психогенной» теории развития дистонии, высказывал противоположную точку зрения. Французский ученый сравнивал симптомы дистонии со сходными симптомами, возникающими после перенесенного энцефалита, что, по его мнению, доказывало органическую природу фокальных симптомов дистонии. Популярность «психологической» точки зрения на происхождение обуславливало одновременное появление и развитие психотерапии, которая позволяла оказывать пациентам помощь в период, когда других методов лечения не существовало [11].

С развитием нейрохирургии появились первые данные о возможном топическом генезе ЦД. I. Cooper (1922–1985) предположил, что патогенез дистонии обусловлен нарушением взаимосвязи между стриопалидо-фугальной иocerebellофугальной системой на уровне таламуса. Эта гипотеза была особенно убедительной благодаря тому факту, что хирургическое повреждение на этом уровне устраняет дискинетические проявления. I. Cooper сообщил об улучшении общего состояния у 77% ($n=144$) больных после операций на таламусе или бледном шаре у пациентов с генерализованной дистонией. При ретроспективном анализе результатов работы автор отметил, что улучшение после операции не было постоянным — наибольшая ремиссия симптомов дистонии составила 10 лет, после чего происходило частичное возвращение тех или иных симптомов дистонии. Стоит отметить, что у 23% прооперированных улучшения после хирургического вмешательства не наступило, причем 4 пациента погибли вскоре после операции [12].

Несмотря на первые данные об успешной нейрохирургической терапии ЦД, в связи с появлением информации о возможных негативных эффектах подобных операций споры о предпочтительном лечении в неврологическом сообществе не утихали. В 1935 г. J. Yaskin (1891–1955) писал о необходимости курса психотерапии перед назначением хирургического вмешательства. Находи-

лись и специалисты-неврологи, которые считали ЦД исключительно психопатологическим феноменом. Так, D. Marsden (1976) подтверждал данную гипотезу фактом наличия в клинической картине ЦД психических расстройств, субъективной связью манифестации ЦД с психологической травмой, наличием корректирующих жестов, вовлечением изолированных групп мышц.

Несмотря на разногласия, внимание к проблеме ЦД привело к накоплению и систематизации клинических данных. В 1975 г. D. Marsden (1938–1998) на симпозиуме по дистонии вновь обратился к идее Н. Meige, сравнившего дистонию с результатом поражения базальных ядер после вирусного энцефалита. В своем труде D. Marsden с помощью элетрофизиологических методов выявил общие закономерности нарушения активации мышц агонистов и антагонистов у пациентов с дистонией, больных, выживших после летаргического энцефалита, а также у пациентов с болезнью Паркинсона и при нейролептическом синдроме. Автор не отрицал значимого участия психического неблагополучия в развитии симптомов фокальной дистонии: сообщая о малой эффективности исключительно психофармакологического и психотерапевтического лечения, автор подчеркивал необходимость такого лечения в рамках комплексного подхода к терапии дистонии [13]. В своей работе D. Marsden также обобщил ряд причин, по которым фокальная дистония до XX века относилась к психическим заболеваниям: отсутствие определенного неврологического субстрата; появление симптомов только при определенных условиях; наличие корректирующего жеста; повышение чувствительности пациентов к социальному и психическому стрессу; высокая коморбидность с психическими расстройствами; наличие психологической интерпретации беспокоящих симптомов [13,14].

На данный момент в международной классификации МКБ-10 цервикальная дистония отнесена в категорию неврологических заболеваний G24 — «Дистония» и кодируется G24.3 «Спастическая кривошея» [13, 15].

Материалы и методы

Отбор публикаций для настоящего обзора литературы осуществлялся с помощью ресурсов pubmed, google scholar, scopus, web of science, Cochrane collaboration. Применялись поисковые запросы «cervical dystonia + pain», «cervical dystonia+depression», «cervical dystonia+anxiety», «cervical dystonia+nonmotor», «cervical dystonia+sleep», «cervical dystonia+receptor», за период с 1999 по 2019 г. (20 лет), в связи с дефицитом работ были добавлены более ранние статьи по теме

Опросники и шкалы, использовавшиеся при изучении цервикальной дистонии

Моторные симптомы	<ul style="list-style-type: none"> Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS) 7-point Clinical Global Impression Scale Fahn-Marsden scale Burke-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale (BFMDRS); Global Dystonia Rating Scale (GDRS) Craniocervical Dystonia Questionnaire (CDQ-24) Cervical Dystonia Impact Profile (CDIP-58) Unified Myoclonic Rating Scale (UMRS) Botulinum Toxin Questionnaire 	[17, 19,20, 22, 23, 24, 25,26]
Психопатологические симптомы	<ul style="list-style-type: none"> Тревога: <ul style="list-style-type: none"> Hamilton's Depression Scale (HAMD) Beck Anxiety Inventory (BAI) Taylor manifest anxiety scale Social phobia scale Social interaction anxiety scale Liebowitz Social Anxiety Scale (LSAS) State-Trait Anxiety Inventory I and II Liebowitz Social Anxiety Scale (LSAS) Maudsley Obsessive Compulsive Inventory (MOCI) Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale Депрессия: <ul style="list-style-type: none"> Hamilton's Anxiety Scale (HAMA) Beck Depression Inventory (BDI), Yale Brown Obsessive Compulsive Scale (Y-BOCS) Личностные черты: <ul style="list-style-type: none"> Eysenck personality inventory 5 Factor Personality Inventory. The Body Concept Scale (BCS) Minnesota Multiphasic Personality Inventory (MMPI) 	[17, 19, 20, 21,24, 25, 27, 28, 29, 30]
Качество жизни	<ul style="list-style-type: none"> RAND-36 item Health Survey Short Form 36 (SF-36) The Functional Disability Questionnaire (FDQ) Rosenberg's Self-esteem Scale 	[17, 19,30]
Когнитивные функции	<ul style="list-style-type: none"> Addenbrooke's Cognitive Examination Revised (ACE-R) Нейропсихологическое обследование по Лурия Wechsler Adult Intelligence Script-Revised (WAIS-R) Wechsler Memory Scale-III (WMS-III) Trail Making Test (TMT) Faux Pas Recognition Test (FPRT) Questionnaire of Cognitive and Affective Empathy (QCAE) Difficulties in Emotion Regulation Scale (DERS) 	[19, 21, 30,31]
Качество сна	<ul style="list-style-type: none"> Pittsburgh Sleep Quality Epworth Sleepiness Scale 	[19,32]
Стигматизация	<ul style="list-style-type: none"> Stigma scale Semantic differential scale 	[33;34]
Общие опросники по немоторным симптомам	<ul style="list-style-type: none"> Mini International Neuropsychiatric Interview e PLUS (MINI-PLUS) 	[24]

«cervical dystonia+personality», «cervical dystonia +psychotherapy».

Всего по указанным выше запросам в поисковых системах было идентифицировано более 660 публикаций. После исключения дублирующихся и нерелевантных статей, недоступных работ и работ, написанных на языке, отличном от русского и английского, остались 123 статьи, из которых суммарно 50 работ (40,6%) написаны за последние 5 лет (2019-2014 гг.). 53 работы являлись систематическими обзорами, 4 клинических случая, 58 исследовательских работ, 7 метаанализов (5 из которых - метаанализы сообщества Cochrane), 1 — отечественными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению дистонии. 122 работы являлись статьями

и 1 - монографией. В 13 статьях освещалась эффективность ботулотоксина при ЦД в различных аспектах, в 5 — влияние психофармакотерапии, в 6 - глубокой стимуляции головного мозга (ГМ), по одной статье посвящено влиянию транскраниальной стимуляции, хирургическим методам лечения и когнитивно-поведенческой терапии, 9 — эпидемиологии ЦД, 4 — генетическим аспектам, 46 — общим клиническим моторным и немоторным особенностям, 15 — нейровизуализационным особенностям ЦД и конверсионных расстройств, 12- нейропсихологическим особенностям, 4 — исключительно валидности применения тех или иных опросников (в других статьях валидность опросников рассматривалась наряду с другими методами исследования) при ЦД и

2 работы – моделированию ЦД на животных, 4 статьи – историческим аспектам ЦД.

Среднее значение включенных в исследования пациентов составило 107.83, а группы контроля – 236.32. Что отличается от значений медианы – 28 включенных в исследование пациентов и 91 группы контроля за счет нескольких крупных мультицентровых, эпидемиологических исследований и ретроспективных исследований, основанных на изучении медицинской документации [15-20].

Для оценки эффективности терапии и клинических особенностей ЦД использовался широкий спектр опросников, валидные опросники представлены в табл. 1.

Результаты

Эпидемиология ЦД

Дистония находится на 3-м месте по распространенности среди всех экстрапирамидных заболеваний после эссенциального тремора и болезни Паркинсона. Частота встречаемости первичных дистоний в Европе по результатам европейского мультицентрового исследования составляет примерно 15.2 случая на 100 000 населения, из которых 11.7 случая приходятся на фокальные формы. Наиболее часто встречающейся формой фокальной дистонии (ФД) является цервикальная дистония (ЦД). Так, в европейских странах ее частота составляет 5.7 случая на 100 000 населения [35].

Цервикальная дистония – трудное для диагностики заболевание. Задержка в постановке диагноза может достигать 5 лет, что связано с высокой коморбидностью ЦД с психическими расстройствами, влиянием психогенных факторов на формирование симптоматики болезни (у 30-50% пациентов отмечалась психическая провокация моторных симптомов) и разнообразием клинических проявлений [20, 25, 28]. Для ЦД характерно рецидивирующее течение: полная ремиссия отмечается у 10-20% пациентов, в то время как у остальных больных даже после длительных бессимптомных периодов развиваются рецидивы заболевания [20].

Согласно данным литературы, ЦД чаще встречается у женщин, чем у мужчин. В исследовании С. Marras (2007г.) заболеваемость у женщин в 2.5 раза превышала таковую у мужчин (11.4/1 000 000:4.5/1 000 000 человеко-лет) и показатель заболеваемости, скорректированный по возрасту, среди мужчин и женщин составил 3.6:1.34 [17, 36, 37]. Средний возраст начала ЦД – 41,1 года у пациентов с семейной формой цервикальной дистонии и 47.6 года у пациентов со спорадической формой дистонии [38]. Возраст начала заболевания у мужчин был значительно моложе (приблизительно 43-45 лет), чем у женщин (приблизительно

48-51 год) [36, 39]. Гендерные различия в возрасте выявления ЦД могут отражать различия в генетических факторах [35].

Генетические маркеры. В литературе описано несколько наследственных форм дистонии, 11 из которых могут быть отнесены к первичным дистониям (DYT1, DYT2, DYT4, DYT6, DYT7, DYT13, DYT17, DYT21, DYT23, DYT24, DYT25), 7 форм – к дистонии-плюс, с присоединением миоклонуса, паркинсонизма (DYT5, DYT11, DYT12, DYT15, DYT16, TH, SPR), 4 формы – к пароксизмальным дистоническим синдромам (DYT8, DYT9/DYT18, DYT10/DYT19, DYT20), а форму DYT3 рассматривают как отдельный дистонический синдром. Эти наследственные формы обычно имеют раннее начало, для них характерна генерализованная дистония. В их числе первичная генерализованная дистония (DYT1), дистония миоклонуса (DYT11) и дофаминзависимая дистония (DYT5). Для фокальных дистоний, и в том числе ЦД, не было обнаружено генов-провокаторов, хотя примерно у 30% этих пациентов была описана положительная семейная история заболевания. Поэтому представляется вероятным, что фокальные дистонии могут иметь общую, но в настоящее время неизвестную причину, при этом клинические проявления фокальных дистоний могут быть неоднородными [21, 40, 41].

На примере изучения пациентов с ЦД с полиморфизмом гена DYT1 было отмечено резкое уменьшение количества белка Torsin A в мозжечке (но не в базальных ганглиях), а также изменения внутренней активности клеток Пуркинье и нейронов глубоких ядер мозжечка [42, 43]. У здоровых носителей генов DYT1 и родственников пациентов с первичной дистонией наблюдается изменение порога временной дискриминации, свойственное для пациентов с ЦД [44, 45]. По данным G. Kägi (2016), только у 36% родственников первой линии пациентов с ЦД имелись нормальные параметры визуально-тактильной временной дискриминации [46].

Нейровизуализация. Накапливаются сведения о специфических нейровизуализационных данных, свидетельствующих об изменениях в функционировании центральной нервной системы у пациентов с ЦД. Данные о минимальных изменениях структуры ЦНС выявлены на трехмерной модели с помощью воксельной морфометрии², кото-

² Морфометрия на основе вокселей (VBM) – это метод изображения, который позволяет сравнивать региональные объемы ГМ между двумя группами при T1MPT сканировании. С помощью VBM можно обнаружить и количественно определить различия в объеме серого и белого вещества, при этом рассматривается весь ГМ, а не заданные области.

рая показала повышение плотности мозговой ткани в больших полушариях и мозжечке, а также понижение ее в каудальных зонах добавочной моторной коры, правой дорсолатеральной префронтальной зрительной коре, что может являться не столько самой причиной возникновения ЦД, сколько результатом нейропластических изменений в коре ГМ [47,48]. Для сравнения: у пациентов с блефароспазмом было обнаружено только уплотнение в области скорлупы (одного из базальных ядер ГМ) и уменьшение плотности в нижней теменной доле, сходное с изменениями при ЦД [49].

По данным E. Zoons (2018), постоянным признаком среди различных форм фокальной дистонии является увеличение до 10% плотности серого вещества в скорлупе полосатого тела и первичной сенсомоторной коре [50,51]. По данным диффузно-тензорной визуализации³ обнаружены аномалии в путях, соединяющих базальные ганглии и сенсомоторную кору, обусловленные повышением плотности клеток, усиленной когерентностью волокон и большим количеством одинаково выровненных нейронов, а также уменьшением числа аксонов нейронов в мозолистом теле, соединяющем кортикальные области двух полушарий ГМ друг с другом [51]. По данным функциональной МРТ при различных формах фокальной дистонии отмечалась повышенная активация в первичной сенсорной и моторной коре, дополнительной моторной коре, базальных ганглиях, таламусе и мозжечке, что соответствует результатам ЭЭГ- и МЭГ-тестирования и свидетельствует о снижении торможения и нарушенной сенсомоторной интеграции при фокальной дистонии [51]. По данным позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) у пациентов с ЦД отмечалось двустороннее увеличение метаболизма глюкозы в лентиформном ядре, ипсилатеральной верхней и нижней теменной коре, двусторонней затылочной коре и уменьшение в латеральной премоторной и сенсомоторной коре по сравнению с контрольной группой [51,52].

Отдельное внимание стоит уделить влиянию мозжечка на возникновение симптомов дистонии. Дисфункция базальных ганглиев и мозжеч-

ка или аномальное взаимодействие между этими двумя системами могут отличаться при дистониях различной этиологии. В отличие от механизма мышечной пластичности или нарушений сенсорной обработки, которые могут быть результатом дисфункции базальных ганглиев и присутствуют во всей сенсомоторной системе коры, аномальные проявления при патологии мозжечка обнаруживаются в основном в областях коры, которые контролируют пораженные участки тела [53].

Данные исследований последних лет на животных позволяют предположить важную роль мозжечка, а также измененных функциональных взаимоотношений между отделами мозжечка и базальных ганглиев в возникновении дистонических симптомов [54]. Аномальные моторные симптомы вызваны изменениями внутренней активности как клеток Пуркинье, так и нейронов глубоких ядер мозжечка. Интересно, что последние данные подтверждают гипотезу о том, что дисфункция всего мозжечка вызывает аномальные движения и позы во многих частях тела, что напоминает генерализованную дистонию, тогда как более ограниченная дисфункция мозжечка вызывает дистонию в изолированной части тела. Некоторые авторы сообщают также о накоплении (до 14%) характерных рентгенологических признаков поражения мозжечка в виде атрофии мозжечка или других аномалий при нейровизуализации [55].

Нейромедиаторные особенности. У пациентов с ЦД зарегистрировано увеличение плотности D2- и D3-рецепторов в полосатом теле и зрительной коре на противоположной пораженному телу стороне и снижение их плотности в скорлупе мозга [51]. Снижение нейротрансмиссивного переносчика дофамина в хвостатом ядре, левом стриатуме было связано с депрессивными симптомами, тревогой и тяжестью моторных симптомов при ЦД [56]. Отмечена положительная корреляция между уровнем стриарного переносчика дофамина и экстрастриарного переносчика серотонина у пациентов с ЦД и мышечными подергиваниями, чего не наблюдается у пациентов без подобного дисбаланса, что может указывать на связь между нейротрансмиссивными переносчиками серотонина и дофамина и моторным фенотипом ЦД [56]. По данным магнитно-резонансной спектроскопии⁴ было отмечено значительное снижение уровней ГАМК в моторной коре и лентиккулярном ядре, противоположных зоне фокальной дистонии, что приводит к снижению ингибирования дофаминергической системы [51].

⁴ Магнитно-резонансная спектроскопия (MRS) - это метод нейровизуализации, используемый для измерения региональных различий в нейрохимии и отображения концентрации различных метаболитов ГМ в заданных областях ГМ.

³ Диффузно-тензорная визуализация (DTI) измеряет макроскопическую организацию аксонов в тканях нервной системы путем измерения диффузии воды. В белом веществе диффузия воды происходит параллельно волокнам из-за аксональных мембран и миелиновых оболочек. Несоответствие между ограничением, параллельным и перпендикулярным волокну нервных клеток, выражается в параметре фракционной анизотропии (ФА). По определению, ФА низка в коре, так как нервные окончания не выровнены в одном и том же направлении. Таким образом, DTI в основном полезна для выявления аномалий в белом веществе и оценки связности различных областей ГМ.

Специфичность нейрогуморальных, нейровизуализационных и нейрофизиологических изменений у пациентов с ЦД. Обобщая приведенные выше данные, следует отметить, что не все изменения у пациентов с ЦД являются специфичными. Так, например, сходные нейромедиаторные изменения в головном мозге встречаются у пациентов с депрессией и при тревожных расстройствах [56]. Также не являются специфичными изменения активности в зонах префронтальной коры, островковой части, миндалевидного тела, что по данным метаанализа свойственно как для больных с биполярным расстройством, так и для лиц, относящихся к группе высокого риска формирования аффективных расстройств [57].

Нарушение обработки «схемы тела» и функционирования первичной моторной коры было зафиксировано и у пациентов с конверсионным расстройством (диссоциативным двигательным расстройством). Так, по данным S. Aybek, у пациентов с конверсионным расстройством при демонстрации пугающих изображений отмечалось усиление активности префронтальной коры, ответственной за контроль эмоций, и первичной моторной коры, но уменьшалась активность гиппокампа и парагиппокампа областей, за счет чего, по мнению автора, уменьшалась болезненность восприятия травмирующих изображений [58]. Схожие с ЦД изменения в нейрональных сетях были замечены и у пациентов с функциональной (конверсионной) дистонией, при которой отмечалось нарушение двигательной подготовки действий, их выполнения, когнитивного восприятия пространства и контроля внимания [59]. При другом конверсионном расстройстве, имитирующем неврологическую патологию, функциональных неэпилептических припадках отмечается патологическая активация не только первичной моторной коры, но и мозжечка, сходная с таковой у пациентов с ЦД [60]. Таким образом, несмотря на обилие литературы, посвященной нейрогуморальным и нейрофизиологическим особенностям при цервикальной дистонии, имеются данные о схожих нейровизуализационных находках при конверсионных, аффективных и тревожных расстройствах.

Общая характеристика немоторных симптомов при ЦД. Первые сенсорные феномены при ЦД, по данным ряда исследований, возникают за несколько месяцев до появления моторных знаков, причем некоторые пациенты интерпретируют появление моторных знаков, как попытку справиться с болезненными симптомами⁵. Так, исследователи от-

⁵ Подобные результаты согласуются с животной моделью блефароспазма, где для его развития требуется сочетанное раздражение роговицы и дофаминергическое истощение полосатого тела [65].

мечают снижение болевого порога, что расценивается авторами как «сенсорная уловка», указывающая на патологию сенсорной афферентации, и наблюдается у 70% пациентов с ЦД [50]. Одна из причин изменений болевой чувствительности – расширение сенсорных рецептивных полей [61]. Также у пациентов с ЦД обнаружены высокий порог временной и пространственной дискриминации моторных стимулов, изменение кинестетического чувства и ощущений, связанных с вибрацией, во всем теле, независимо от зон поражения и тяжести заболевания [45, 62, 63]. При этом вибрация не только вызвала измененное восприятие стимула у пациентов с ЦД, но и усугубляла болевые симптомы. Блокирование афферентной связи с помощью лидокаина устраняло или уменьшало симптомы дистонии, что, по мнению M. Stamelou (2011), указывает на дисфункцию афферентной связи или ее обработки [50,64].

Нарушение сенсомоторной активации, выходящей за пределы пораженного участка тела, было отмечено в двусторонней первичной и вторичной соматосенсорной коре, двусторонней верхней и нижней теменной доле, двусторонней первичной моторной и премоторной коре, двусторонней передней поясной извилине, таламусе, островковой доле, скорлупе и в центральной части мозжечка [66]. Интересные результаты, хотя и не получившие статистического подтверждения, были получены в тестах, использующих умственную симуляцию физических движений, в которых было показано нарушение образа «схемы тела» и функционирование нейронной сети, участвующей в интеграции сенсорной и двигательной информации [46,50,67]. Важно отметить, что именно образ и самоощущение тела не корректировались ботулинотерапией, в отличие от болевых и двигательных симптомов [30]. Говоря о восприятии «схемы тела», стоит подчеркнуть роль затылочной коры в анализе и обработке поступающей информации: пациенты с детской формой дистонии не дифференцировали норму и патологию, рисуя своих здоровых родственников с наклоном шеи [68]. Данные результаты подтверждаются и нейрофизиологическими исследованиями, в которых была показана межполушарная асинхронность с замедлением в области левого полушария при монокулярном и бинокулярном зрении [69].

Когнитивные особенности. У больных с ЦД обнаружены нейропсихологические особенности, которые коррелировали с нейровизуализационными данными. По данным Н.В. Григорьевой (2010), выявлены нейропсихологические расстройства в виде нарастания ригидности мыслительных процессов: снижения гибкости мышле-

ния, затруднения генерации идей и поз, ухудшения способности к обобщению и абстрагированию, которые коррелировали с увеличением желудочков в лобных отделах ГМ [22].

Достойная внимания концепция была представлена в работе К. Czekóová (2017), рассматривающая когнитивные нарушения с точки зрения «теории сознания» (Theory of mind)⁶ [31]. Согласно результатам данного исследования, выявлены нарушения осознания и интеграции, как собственных действий, так и поведения других людей. Например, в тесте понимания поведения других персонажей пациенты с ЦД указывали преимущественно на преднамеренное и угрожающее поведение как в условно-конфликтных, так и в неконфликтных ситуациях (например: «он был груб и бестактен», «она ревновала и хотела расстроить своего друга», «он хвастался»), не принимая во внимание дополнительной информации о ситуации. Подобное состояние соответствует снижению функционирования лобной доли, как у пациентов с болезнью Альцгеймера, болезнью Гентингтона [70], лобно-височной деменцией, синдромом Аспергера и аутизмом [70–72].⁷ По данным К. Czekóová, пациенты с ЦД продемонстрировали худшие показатели рабочей памяти, скорости обработки информации, планирования, вербальной памяти и беглости речи. Тяжесть когнитивных нарушений коррелировала с давностью и тяжестью заболевания. По версии Е. Vora (2015), нарушение функции познания у пациентов с ЦД связано с нарушениями нейрональных связей префронтальной коры и дорсальным стриатумом, дисфункцией в области хвостатого ядра и соответствует изменениям серого вещества в поясной коре и предклинья [73].⁸

Аффективные и тревожные расстройства. Одной из отличительных черт ЦД является выраженная коморбидность с психопатологическими расстройствами, которая, по данным некоторых исследователей, достигает 90%, и значимое влияние этой коморбидности на качество жизни пациентов с ЦД [74]. Данные исследования, проведенного на основании анализа медицинской документации, демонстрируют высокую сочетанность ЦД с

аффективной патологией и тревожными расстройствами. При этом выраженность психопатологических симптомов не зависит от течения моторных проявлений заболевания: так, редукция моторных симптомов ЦД больше, чем в половине случаев не сопровождалась улучшением психического статуса [75]. При исследовании родственного анамнеза пациентов с ЦД отмечается накопление аффективных и тревожных расстройств у родственников первой линии родства [17].

Распространенность депрессии при ЦД, по данным разных авторов, оценивается в пределах 40-45% [15, 25]. Распространенность тревожных расстройств составляет 25-60% [25,20,76].

Отличительная черта депрессий при ЦД – отсутствие параллелизма между выраженностью аффективной симптоматики и тяжестью моторных симптомов [50]. По данным некоторых исследований, среди пациентов с ЦД с диагностированной депрессией отмечается повышение аддиктивных расстройств после начала терапии в сравнении с общей популяцией (11% против 7%). По данным А. Маһajan (2018 г.), факторами риска формирования зависимости от обезболивающих и дофаминергических медикаментов у пациентов с ЦД являются молодой возраст, мужской пол, выраженные тревожно-депрессивные расстройства, а также тяжелые моторные проявления ЦД [18].

Личностные особенности. Изначально пациенты с ЦД относились к категории конверсионных. В современных работах по данным шкалы ММРІ конверсионные черты были отмечены только у 9% пациентов. Истерические и ипохондрические черты были зафиксированы у 25 и 30% соответственно, депрессивные черты – у 59% [77,78]. Подобное расхождение с общим представлением о личностной структуре, которого придерживались в начале изучения заболевания, может крыться в искажении первичного клинического впечатления из-за специфических для ЦД когнитивных изменений. Усиление депрессивных личностных черт соотносится с повышенным уровнем нейротизма и тревоги по данным шкалы Айзенка [27]. В исследованиях с помощью пятифакторного личностного опросника было показано понижение уровня открытости новому опыту, увеличение показателей по шкалам, характеризующим согласие к сотрудничеству, а также повышение характеристики добросовестности, что свидетельствует о склонности к упорядоченности и перфекционизму - характеристикам «кластера С» расстройств личности (32.6%), включая обсессивно-компульсивные (22.1%) и избегающие личностные черты (16.3%), кроме таких характеристик, как склонность к наведению чистоты и порядка, перепроверкам и накопительству [28, 29].

⁶ Теория сознания описывает способность формулировать представления о поведении своем и окружающих с целью прогнозирования собственных и посторонних действий.

⁷ Снижение социального интеллекта хорошо документировано при других двигательных расстройствах, связанных с базальными ганглиями, однако в этих исследованиях не оценивается вклад аффективных расстройств в формирование логических доводов пациента [73].

⁸ Была показана связь когнитивных нарушений и способности пациента к пониманию чужих эмоций и формированию предсказания чужого поведения, схожая с таковой у пациентов с ЦД [73].

Согласно психоаналитическим концепциям пациенты с фокальными дистониями демонстрируют склонность к агрессии или подавлению агрессии [79, 80].

Болевой синдром. Боль, хроническое болевое расстройство и соматоформные расстройства встречаются у 88,9% пациентов с ЦД, не получающих ботулинотерапию.

Боль, наряду с депрессией, является одним из основных факторов, определяющих качество жизни пациента с ЦД, а также сама по себе имеет высокую корреляцию с аффективными расстройствами при дистонии [17]. Болевой синдром значительно повышает риск формирования вторичных повреждений верхнешейного отдела позвоночника и встречается у 18-41% пациентов, причем корреляция между выраженностью болевого синдрома и степенью дегенеративно-дистрофических изменений не доказана [81].

По данным эстеziометрического исследования было выявлено снижение порога болевой чувствительности у пациентов с ЦД [82], что значительно отличает их от пациентов с функциональными и соматоформными болями, у которых болевой порог не отличается от нормы, а толерантность к боли увеличена⁹ [83].

У пациентов с ЦД также отмечалась высокая распространенность болевых расстройств, не связанных с симптомами ЦД: приступы головной боли, хронической головной боли, болей в спине, тазовой боли, болей в области ЖКТ, повышение частоты заболеваний зубов, а также повышение встречаемости заболеваний, имеющих собственный болевой синдром: фибромиалгии, эссенциальный тремор и ревматоидный артрит [16]¹⁰.

Нарушение сна. Снижение качества ночного сна встречается в 44-70% случаев. Наиболее частыми нарушениями сна при ЦД являются нарушение засыпания и частые ночные пробуждения, которые встречаются у 60% больных [В.А. Толмачева, 2018]. Однако есть данные о том, что нарушения сна у пациентов с ЦД не связаны с тяжестью моторных симптомов, а коррелируют пре-

имущественно с аффективными нарушениями [Е. Hertenstein, 2016].

На видеополисомнографии у пациентов, ранее получавших эффективную терапию ботулотоксином, наблюдалось ухудшение качества сна, увеличение задержки наступления сна и уменьшение количества фаз с быстрым движением глаз. Было отмечено, что мышечные подергивания шеи исчезают на всех этапах сна, не достигая нормальных значений как во время глубокой фазы сна, так и во время фазы с быстрыми движениями глаз [32].

Влияние ЦД на качество жизни. Хотя ЦД не является угрожающим жизни заболеванием, однако значимо влияет на качество жизни пациентов. Возраст прекращения трудового стажа у пациентов с ЦД был ниже, чем у контрольной группы (59.0 года, 95% ДИ 58.5–59.5 против 61.7 года, 95% ДИ 61.6–61.9; $p < 0.001$). Для пациентов с ЦД типичными для прекращения работы являлись диагнозы дистонии (51%), депрессии (14%) и тревожного расстройства (8%), причем пациенты с тревогой и депрессией вышли на пенсию раньше, чем другие пациенты, страдающие ЦД без депрессии [16]. По данным другого крупного исследования с участием 1038 больных ЦД только 42.8% заняты на постоянной работе, 32.7% на пенсии, 6.1% были безработными, а 11.8% находились на инвалидности. Из работающих пациентов 26% отмечали изменение уровня занятости в связи с симптомами ЦД, 29.8% пропускали работу в течение месяца, а 57.8% сообщали о снижении производительности в связи с ЦД. Среднее количество пропущенных дней у пациентов составило 5.1-6.4 дня за месяц, а у пациентов, которые сообщали о сокращении эффективности на работе, количество продуктивных часов сократилось на 72% (11 ч 40-часовой рабочей недели) [15].

Помимо субъективного неблагополучия и социальной дезадаптации, пациенты с ЦД страдают от выраженной как субъективной, так и объективной стигматизации: 93% пациентов чувствовали себя иногда стесненными из-за симптомов, 91% чувствовали себя отличающимися от других людей, 86% ощущали себя непривлекательными, 81% испытывали стыд из-за симптомов, 77% проявляли тенденцию избегать социальных контактов и 45% указывали на то, что их избегают другие люди [33]. Объективно пациенты с ЦД оценивались как менее ответственные за свои действия, менее симпатичные, менее заслуживающие доверия, менее привлекательные, менее уверенные в себе, более странные, более сдержанные [34].

По данным литературы, аффективные и болевые расстройства оказывают значимое влияние на качество жизни пациентов с ЦД, превосходя по

⁹ Подобные данные указывают на диссоциацию между сенсорно-дискриминационным и когнитивно-аффективным компонентами боли у пациентов с персистирующими функциональными болями, которые могут быть обусловлены высокой частотой алекситимии и низкой интроцептивной осознанностью, которая определяет тенденцию фокусироваться на внешних особенностях тела [83].

¹⁰ Говоря о встречаемости эссенциального тремора, стоит учитывать высокую распространенность ложноположительных диагнозов данного синдрома. Более того, по данным современных исследований был показан различный генез возникновения тремора, дистонии и экстрапирамидных расстройств [S. Jain, 2006, G. Defazio, 2015].

влиянию моторные симптомы [21, 25]. Психические нарушения, такие как депрессия и тревога, у пациентов с ЦД оказывали негативное влияние и на качество жизни их супругов, у которых отмечалось повышение тревожных и депрессивных расстройств по сравнению с группой контроля [26].

Лечение. Лечение цервикальной дистонии симптоматическое. Основными направлениями в терапии ЦД являются ботулинотерапия, медикаментозное лечение, глубокая стимуляция мозга (DBS). Чаще всего залогом эффективной терапии является комплексный подход, включающий как основное лечение в виде ботулинотерапии, так и психофармакотерапию, психотерапию и физиотерапию [5, 84].

Наиболее распространенным методом лечения ЦД является ботулинотерапия, которая эффективна у 70% пациентов [85]. В качестве факторов, определяющих эффективность терапии, указывают тяжесть, давность заболевания и наличие коморбидной психиатрической симптоматики. По данным сообщества Cochrane на основе 8 рандомизированных клинических исследований с ЦД показана умеренная достоверность эффективности одноразового сеанса лечения ботулотоксином типа А (БтА) в виде клинически значимого снижения специфических симптомов ЦД на 18.7% (95% CI 6.08 to 10.05; I² = 0%), включая тяжесть симптомов, нарушение функционирования, боль. Также была отмечена его благоприятная переносимость в сравнении с плацебо. Также авторы обзора приводят умеренную вероятность возникновения риска. Существует также умеренная достоверность доказательств того, что люди, получающие лечение БтА, подвергаются повышенному риску развития нежелательных явлений: дисфагии (9%; ОР 3.04; 95% ДИ 1.68-5,50; I² = 0%) и диффузной слабости / усталости (10%; ОР 1.78; 95 % CI от 1.08 до 2.94; I² = 0%). Также отсутствуют данные РКИ, оценивающих эффективность и безопасность повторных циклов инъекций БтА в оптимальных интервалах и дозах лечения, результаты сравнения различных методик введения [86]. Долгосрочное использование БтА может привести к выработке нейтрализующих антител, что может ухудшить клиническую эффективность. Данный эффект развивается у 10-30% больных. Более высокая доза за сеанс и частые инъекции связаны с повышенным риском развития иммунорезистентности [87].

Другой метаанализ сообщества Cochrane посвящен оценке эффективности ботулотоксина типа Б (БтБ). Хотя однократное введение БтБ было связано со значительным и клинически значимым уменьшением выраженности симптомов ЦД (14.7%; 95% CI 9.8% to 19,5), включая тяжесть,

инвалидность и боль, однако пациенты, получающие БтБ, подвергаются повышенному риску стойкой ксеростомии и дисфагии [88-90]. В целом БтБ эффективен и безопасен для лечения ЦД, обладает сходством с БтА и может использоваться у пациентов, которые не поддаются лечению последними [91, 92].

Фактором, повышающим эффективность инъекций ботулотоксина, является последующая мультимодальная физиотерапевтическая программа, включающая активные упражнения, растяжку и расслабление мышц, оказывающих благоприятное воздействие на облегчение боли и снижение рисков инвалидизации пациентов с ЦД [93]. Применение ботулинотерапии отражается и на данных фМРТ, согласно которым успешная терапия ботулотоксином приводит к нормализации сниженной активации левой поясной извилины, появлению новых зон активности в левом предклинье и правой верхней затылочной извилине, снижению активации ипсилатеральной дополнительной моторной и дорсальной премоторной коры, значительному снижению активации базальных ганглиев [94].

Одним из экспериментальных методов лечения ЦД является глубокая стимуляция ГМ (DBS). Различные ядра-мишени для DBS были изучены у людей с дистонией, включая внутренний бледный шар (GPi), вентроинтермедиальное ядро таламуса (VIM) или субталамическое ядро (STN), с целью модулирования возбудимости коры [95–97]. Основными побочными эффектами применения DBS при дистонии являются аффективные расстройства, когнитивный дефицит и увеличение числа самоубийств среди пациентов с DBS при дистонии [100], а также, на примере применения DBS при болезни Паркинсона, стоит учитывать инфаркт миокарда, инсульт, внутримозговое кровоизлияние и инфекция [89, 90, 98].

При всем разнообразии современного фармакологического рынка препаратов, дающих значимый положительный эффект при ЦД, немного [101].

Препараты леводопы могут устранять симптомы дистонии, не вызывая при этом длительное время моторных осложнений, однако, по данным иностранных публикаций, их эффективность не превышает 15% [55, 99, 102, 103].

В проспективном двойном слепом исследовании высоких доз тригексифенидила (30 мг) показано клинически значимое улучшение у 71% из 31 пациента (средний возраст 19 лет), однако стоит учитывать высокий риск возникновения побочных эффектов при назначении высоких доз антихолинергических препаратов [104, 105]. Максимальная эффективность была обнаружена при начале при-

ема антихолинергических препаратов в течение 5 лет от начала лечения [99].

Бензодиазепины часто используются при лечении дистоний, несмотря на то, что их эффективность не оценивалась ни в каких крупных контролируемых исследованиях и по данным открытых исследований составляет 16% [99]. Наибольшую эффективность (до 23%) эта группа препаратов показала в купировании клонического компонента, например, мигания при блефароспазме или тремора головы при клонических формах ЦД [106–108].

Есть данные об эффективности комбинации баклофена и вальпроевой кислоты у небольшого числа пациентов с различными фокальными дистониями [109].

Интересной представляется перспектива применения транскраниальной магнитной стимуляции как неинвазивной методики лечения. В пилотном исследовании применения 15 сеансов низкочастотной ТМС на моторной и добавочной моторной коре было отмечено уменьшение двигательных симптомов [110].

На данный момент существует малое количество данных о лечении психических расстройств при ЦД. По данным исследования влияния ботулинотерапии на качество жизни было показано значимое улучшение по шкалам общего и психического благополучия после проведения терапии ботулотоксином, а также уменьшение значений по данным шкал тревоги и депрессии [26].

Существуют единичные данные о влиянии психофармакотерапии на ЦД. В зарубежной литературе отмечается большое количество клинических случаев индуцирования ЦД приемом психофармакотерапии, однако в подобных работах, как правило, не проводили дифференциации медикаментозной провокации моторных симптомов и психических симптомов как продрома появления двигательных симптомов ЦД или не дифференцировали ЦД как самостоятельное заболевание или в составе кататонии/лекарственного паркинсонизма.

Факторы риска развития ЦД на фоне психофармакотерапии включают молодой возраст, мужской пол, высокие дозы антипсихотических препаратов, употребление кокаина, гипотиреоз, гипопаратиреоз и предшествующую историю дистонии. Острая дистония редко встречается у пожилых пациентов, причем частота встречаемости > 60% среди пациентов в возрасте до 20 лет и < 5% среди пациентов в возрасте старше 50 лет [111].

Среди препаратов, рассмотренных в качестве возможных предшественников появления ЦД, выделяется Sertraline, который в высоких дозах за счет повышения выработки серотонина может в ряде случаев снижать синтез дофамина, и нейролептики Quetiapine и Aripiprazole, имеющие сродство не только к дофаминергическим, но и к серотонинергическим рецепторам [111, 112]. Причиной, по которой Quetiapine может вызывать появление экстрапиримидных симптомов, по мнению G. Tso (2015), является блокада D2-рецепторов в хвостатом ядре, путамене и бледном ядре у пациентов с повышенной чувствительностью к медикаментам [111].

По данным P. Ittasakul (2012), появление симптомов ЦД при назначении Aripiprazole (5-15 мг в день) является редкостью, однако в литературе встречается 6 клинических примеров, в которых описано возникновение моторных симптомов ЦД у пациентов с шизофренией, биполярным расстройством и синдромом Туретта [113].

Ниже приведены клинические примеры цервикальной дистонии, последовавшей за приемом психофармакотерапии (табл. 2).

Только в одном из выявленных нами рандомизированных контролируемых слепых исследований (РКИ) рассматривался эффект СИОЗС (Escitaloprame) на психическое состояние при ЦД, в котором было показано значительное положительное влияние в виде уменьшения тревоги и депрессии по сравнению с таковым в плацебо-группе. Также наблюдалось положительное влияние на моторные симптомы в 29%, однако следует

Таблица 2

Данные доступных публикаций клинических примеров возникновения ЦД после приема психофармакотерапии

Препарат	Нозология	Побочные эффекты	Автор
Sertraline (100 мг)	Обсессивно-компульсивное расстройство	Ощущение напряжения в мышцах шеи. В анамнезе подобные реакции на Aripiprazole (10 мг/день) и Quetiapine (100 мг/день)	[112]
Quetiapine XR (600 мг) + Sertraline (100 мг)	Шизофрения (психотическое возбуждение, галлюцинации)	Появление симптомов ЦД совпало с появлением кататонии, которые прекратились после отмены препарата. Психическое и физическое улучшение отмечалось при назначении Olanzapine	[111]
Aripiprazole (10 мг)	Шизофрения (психотическое возбуждение)	Первые симптомы ЦД в виде напряжения шеи возникли в ответ на первые назначения (антипсихотик Perphenazine 10 мг/день и корректор Trihexyphenidyl мг/день) и окончательно оформились при назначении Aripiprazole 5-10 мг.	[113]

отметить, что плацебо-эффект на моторные симптомы составил 23%. Положительный эффект в виде уменьшения тревоги наблюдался при назначении Gabapentine в ретроспективном обсервационном исследовании [14].

Еще одним методом лечения коморбидной психопатологической симптоматики является когнитивно-поведенческая терапия, направленная на коррекцию дисфункциональных представлений о собственном здоровье и «образе тела», которая может быть эффективна у пациентов, столкнувшихся с безуспешностью терапии ботулотоксином [85, 115].

Таким образом, ЦД является мультидисциплинарной проблемой, требующей мультидеминсионального подхода к диагностике и лечению пациентов [116–123].

Литература

- Defazio G., Abbruzzese G., Livrea P., Berardelli A. *Epidemiology of Primary Dystonia*. *Lancet Neurol*. 2004; 3(11): 673-678. doi:10.1016/s1474-4422(04)00907-x.
- Tarsy D., David K.S. *Dystonia*. *N Engl*. 2006; 355(8): 818-829. doi:10.1056/nejmra055549.
- Steeves T.D., Day L., Dykeman J., Jette N., Pringsheim T. *The Prevalence of Primary Dystonia: A Systematic Review and Meta-Analysis*. *Movement Disorders*. 2012; 27(14): 1789-1796. doi:10.1002/mds.25244.
- Dauer W. *Current Concepts on the Clinical Features, Aetiology and Management of Idiopathic Cervical Dystonia*. *Brain*. 1998; 121(4): 547-560. doi:10.1093/brain/121.4.547.
- Гусев Г.И., Гехт А.Б. *Клинические рекомендации по диагностике и лечению дистонии*. Всероссийское общество неврологов. 2014 [Gusev G.I., Geht A.B. *Clinical recommendations for the diagnosis and dystonia treatment*. Russian Neurologist's society. In Russian].
- Stacy M. *Idiopathic cervical dystonia: An overview*. *Neurology*. 2000; 55: 2–8.
- Bressman S.B. *Dystonia Update*. *Clin. Neuropharmacol*. 2000; 23(5): 239-251. doi:10.1097/00002826-200009000-00002.
- Newby R.E., Thorpe D.E., Kempster P.A., Alty J.E. *A History of Dystonia: Ancient to Modern*. *Mov Disord Clin Pract*. 2017; 4(4): 478–485. doi:10.1002/mdc3.12493A *History of Dystonia: Ancient to Modern*. *Mov. Disord. Clin. Pract*. 2017; 4(4): 478-485. doi:10.1002/mdc3.12493.
- Tibbetts R.W. *Spasmodic Torticollis*. *J. Psychosom. Res*. 1971; 15(4): 461-469. doi:10.1016/0022-3999(71)90028-6.
- Oppenheim H. *Über eine eigenartige Krampfkrankheit des kindlichen und jugendlichen Alters (Dysbasia lordotica progressiva, Dystonia musculorum deformans)*. In *Neurologisches Centralblatt; Veit: Leipzig. Germany, 1911; 30: 1090–1107* [Oppenheim H. *About a strange convulsive illness of childhood and adolescence (Dysbasia lordotica progressiva, Dystonia musculorum deformans)*. In *Neurologisches Centralblatt; Veit: Leipzig. Germany, 1911; 30: 1090–1107*. In German].
- Broussolle E., Laurencin C., Bernard E. et al. *Early Illustrations of Geste Antagoniste in Cervical and Generalized Dystonia*. *Tremor Other Hyperkinet Mov*. 2015; 5: 332. Published 2015 Sep 21. doi:10.7916/D8KD1X74
- Cooper I.S. *Dystonia Musculorum Deformans: Natural History and Neurosurgical Alleviation*. *J. Pediatr*. 1969; 74(4): 585-592. doi:10.1016/s0022-3476(69)80042-9.
- Marsden C.D. *Blepharospasm-Oromandibular Dystonia Syndrome (Brueghels Syndrome). A Variant of Adult-Onset Torsion Dystonia?* *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr*. 1976; 39(12): 1204-1209. doi:10.1136/jnnp.39.12.1204.
- Munts A.G., Koehler P.J. *How Psychogenic Is Dystonia? Views from Past to Present*. *Brain*. 2010; 133(5): 1552-1564. doi:10.1093/brain/awq050.
- Molho E.S., Stacy M., Gillard P. et al. *Impact of Cervical Dystonia on Work Productivity: An Analysis From a Patient Registry*. *Mov. Disord. Clin. Pract*. 2015; 3(2): 130-138. doi:10.1002/mdc3.12238.
- Ortiz R.M., Scheperjans F., Mertsalmi T., Pekkonen E. *Comorbidity and retirement in cervical dystonia*. *J. Neurol*. 2019; 31. doi:10.1007/s00415-019-09402-0.
- Berman B.D., Junker J., Shelton E. et al. *Psychiatric Associations of Adult-Onset Focal Dystonia Phenotypes*. *J. Neurol. Neurosurg Psychiatr*. 2017; 88(7): 595-602. doi:10.1136/jnnp-2016-315461.
- Mahajan A., Jankovic J., Marsh L. et al. *Cervical Dystonia and Substance Abuse*. *J Neurol*. 2018; 265(4): 970-975. doi:10.1007/s00415-018-8840-9.
- Yang J., Shao N., Song W. et al. *Nonmotor Symptoms in Primary Adult-Onset Cervical Dystonia and Blepharospasm*. *Brain Behav*. 2016; 7(2). doi:10.1002/brb3.592.
- Gundel H. *Social Phobia in Spasmodic Torticollis*. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2001; 71(4): 499-504. doi:10.1136/jnnp.71.4.499.
- Calheiros-Trigo F., Linhares P. *Evaluation of the efficacy of deep brain stimulation in the surgical treatment of cervical dystonia*. *Neurocirugia*. 2014; 25(2): 49-55. doi:10.1016/j.neucir.2013.10.004
- Григорьева В.Н., Гузанова Е.В., Захарова Е.М. *Возможности современных технологий нейровизуализации для нового понимания патогенеза цервикальной дистонии*. *Современные технологии в медицине*. 2010; 1(1): 39-44 [Grigoryeva V.N., Guzanova E.V., Zakharova E.M. *Possibilities of modern neuroisualization technologies for a new understanding of the pathogenesis of cervical dystonia*. *Modern technologies in medicine*. 2010; 1 (1): 39-44. In Russian].
- Burke R.E., Fahn S., Marsden C.D. et al. *Validity and Reliability of a Rating Scale for the Primary Torsion Dystonias*. *Neurology*. 1985; 35(1): 73. doi:10.1212/wnl.35.1.73.
- 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; 30: 7–12. doi:10.1016/j.parkreidis.2016.06.004.
- Ceylan D., Erer S., Zarifoğlu M. et al. *Evaluation of anxiety and depression scales and quality of LIFE in cervical dystonia patients on botulinum toxin therapy and their relatives*. *J. Neurol. Sci*. 2019; 40(4): 725-731. doi:10.1007/s10072-019-3719-9.
- Zoons E., Booij J., Speelman J.D. et al. *Lower Serotonin Transporter Binding in Patients with Cervical Dystonia Is Associated with Psychiatric Symptoms*. *EJNMMI Research*. 2017; 7(1). doi:10.1186/s13550-017-0338-4.
- Matthews W.B., Beasley P., Parry-Jones W., Garland G. *Spasmodic torticollis: a combined clinical study*. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr*. 1978; 41:485–492.
- Lencer R., Steinlechner S., Stahlberg J. et al. *Primary Focal Dystonia: Evidence for Distinct Neuropsychiatric and Personality Profiles*. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr*. 2009; 80(10): 1176-1179. doi:10.1136/jnnp.2008.170191.
- Bihari K., Hill J.L., Murphy D.L. *Obsessive-Compulsive Characteristics in Patients with Idiopathic Spasmodic Torticollis*. *Psychiatry Res*. 1992; 42(3): 267-272. doi:10.1016/0165-1781(92)90118-m.
- Jahanshahi M., Marsden C.D. *Psychological Functioning before and after Treatment of Torticollis with Botulinum Toxin*. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr*. 1992; 55(3): 229-231. doi:10.1136/jnnp.55.3.229.

31. Czekóová K., Zemánková P., Shaw D.J., Bareš M. Social Cognition and Idiopathic Isolated Cervical Dystonia. *J. Neural Transm.* 2017; 124(9): 1097-1104. doi:10.1007/s00702-017-1725-8.
32. Antelmi E., Ferri R., Provini F. et al. Modulation of the Muscle Activity During Sleep in Cervical Dystonia. *Sleep.* 2017; 40(7). doi:10.1093/sleep/zsx088.
33. Papathanasiou I., Donald L., Whurr R., Jahanshahi M. Perceived Stigma in Spasmodic Torticollis. *Mov. Disord.* 2001; 16(2): 280-285. doi:10.1002/mds.1055.
34. Rinnerthaler M., Mueller J., Weichbold V. et al. Social Stigmatization in Patients with Cranial and Cervical Dystonia. *Mov. Disord.* 2006; 21(10): 1636-1640. doi:10.1002/mds.21049.
35. Defazio G., Macerollo A. Epidemiology of Dystonia. *Handbook of Dystonia.* 2012; 2: 11-21. doi:10.3109/9781841848525.002.
36. Marras C., Van den Eeden S.K., Fross R.D. et al. Minimum Incidence of Primary Cervical Dystonia in a Multiethnic Health Care Population. *Neurology.* 2007; 69(7): 676-680. doi:10.1212/01.wnl.0000267425.51598.c9.
37. Claypool D., Duane D.D., Ilstrup D.M., Melton L.J. Epidemiology and Outcome of Cervical Dystonia (Spasmodic Torticollis) in Rochester, Minnesota. *Mov. Disord.* 1995; 10(5): 608-614. doi:10.1002/mds.870100513.
38. Xiao J., Uitti R.J., Zhao Y. et al. Mutations in CIZ1 Cause Adult Onset Primary Cervical Dystonia. *Ann. Neurol.* 2012; 71(4): 458-469. doi:10.1002/ana.23547.
39. Warner T., Ben-Shlomo Y. Epidemiologic Study of Dystonia in Europe (ESDE) Collaborative Group. Sex-Related Influences on the Frequency and Age of Onset of Primary Dystonia. *Neurology.* 1999; 53(8): 1871. doi:10.1212/wnl.53.8.1871.
40. Zoons E. The role of dopamine and serotonin in cervical dystonia PhD thesis Faculty of Medicine (AMC-UvA). 2018
41. Краснов М.Ю., Тимербаева С.Л., Иллариошкин С.Н. Генетика наследственных форм дистонии. *Анналы неврологии.* 2013; 7(2): 55-62 [Krasnov M.Yu., Timerbaeva S.L., Illarioshkin S.N. Genetics of hereditary forms of dystonia. *Annals of Neurology.* 2013; 7(2): 55-62. In Russian].
42. Zoons E., Tijssen MAJ. Pathologic Changes in the Brain in Cervical Dystonia Pre- and Post-Mortem — a Commentary with a Special Focus on the Cerebellum. *Exp. Neurol.* 2013; 247: 130-133. doi:10.1016/j.expneurol.2013.04.005.
43. Fremont R., Tewari A., Angueyra C., Khodakhah K. A Role for Cerebellum in the Hereditary Dystonia DYT1. *ELife.* 2017; 6. doi:10.7554/elife.22775.
44. Fiorio M., Gambarin M., Valente E.M. et al. Defective Temporal Processing of Sensory Stimuli in DYT1 Mutation Carriers: a New Endophenotype of Dystonia? *Brain.* 2006; 129(1): 134-142. doi:10.1093/brain/awl283.
45. 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.* 2011; 259(1): 77-8. doi:10.1007/s00415-011-6125-7.
46. Kägi G., Ruge D., Brugger F. et al. Endophenotyping in Idiopathic Adult Onset Cervical Dystonia. *Clin. Neurophysiol.* 2017; 128(7): 1142-1147. doi:10.1016/j.clinph.2017.04.007.
47. Obermann M., Yaldizli O., De Greiff A. et al. Morphometric Changes of Sensorimotor Structures in Focal Dystonia. *Mov. Disord.* 2007; 22(8): 1117-1123. vol. 22, no. 8, 2007, pp. 1117-1123., doi:10.1002/mds.21495.
48. Draganski B., Thun-Hohenstein C., Bogdahn U. et al. Motor Circuit Gray Matter Changes in Idiopathic Cervical Dystonia. *Neurology.* 2003; 61(9): 1228-1231. doi:10.1212/01.wnl.0000094240.93745.83.
49. Eigen T. Bilateral Grey-Matter Increase in the Putamen in Primary Blepharospasm. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 2006; 77(9): 1017-1020. doi:10.1136/jnnp.2005.087148
50. Stamelou M., Edwards M.J., Hallett M., Bhatia K.P. The Non-Motor Syndrome of Primary Dystonia: Clinical and Pathophysiological Implications. *Brain.* 2011; 135(6): 1668-1681. doi:10.1093/brain/awr224.
51. Zoons E., Booij J., Delnooz CCS. et al. Randomised Controlled Trial of Escitalopram for Cervical Dystonia with Dystonic Jerks/Tremor. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 2018; 89(6): 579-585. doi:10.1136/jnnp-2017-317352.
52. Berardelli A. The Pathophysiology of Primary Dystonia. *Brain.* 1998; 121(7): 1195-1212. doi:10.1093/brain/121.7.1195.
53. Bologna M., Berardelli A. Cerebellum: An Explanation for Dystonia? *Cerebellum Ataxias.* 2017; 4(1). doi:10.1186/s40673-017-0064-8.
54. Raike R.S., Pizoli C.E., Weisz C. v et al. Limited Regional Cerebellar Dysfunction Induces Focal Dystonia in Mice. *Neurobiol. Dis.* 2013; 49: 200-210. doi:10.1016/j.nbd.2012.07.019.
55. Batla A., Sánchez M.C., Erro R. et al. The Role of Cerebellum in Patients with Late Onset Cervical/Segmental Dystonia?—Evidence from the Clinic. *Parkinsonism Relat Disord.* 2015; 21(11): 1317-1322. doi:10.1016/j.parkreldis.2015.09.013.
56. Zoons E., Tijssen MAJ., Dreissen YEM. et al. The Relationship between the Dopaminergic System and Depressive Symptoms in Cervical Dystonia. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2017; 44(8): 1375-1382. doi:10.1007/s00259-017-3664-x.
57. Lee M-S., Anumagalla P., Talluri P., Pavuluri MN. Meta-Analyses of Developing Brain Function in High-Risk and Emerged Bipolar Disorder. *Front Psychiatr.* 2014; 5. doi:10.3389/fpsyt.2014.00141.
58. Aybek S., Nicholson T.R., Zelaya F. et al. Neural Correlates of Recall of Life Events in Conversion Disorder. *JAMA Psychiatry.* 2014; 71(1): 52. doi:10.1001/jamapsychiatry.2013.2842.
59. Espay A.J., Maloney T., Vannest J. et al. Dysfunction in Emotion Processing Underlies Functional (Psychogenic) Dystonia. *Mov. Disord.* 2017; 33(1): 136-145. doi:10.1002/mds.27217.
60. Labate A., Cerasa A., Mula M. et al. Neuroanatomic Correlates of Psychogenic Nonepileptic Seizures: A Cortical Thickness and VBM Study. *Epilepsia.* 2011; 53(2): 377-385. doi:10.1111/j.1528-1167.2011.03347.x.
61. Nelson A.J., Blake D.T., Chen R. Digit-Specific Aberrations in the Primary Somatosensory Cortex in Writers Cramp. *Ann. Neurol.* 2009; 66(2): 146-154. doi:10.1002/ana.21626.
62. Scontrini A., Conte A., Fabbri G. et al. Somatosensory Temporal Discrimination Tested in Patients Receiving Botulinum Toxin Injection for Cervical Dystonia. *Mov Disord.* 2010; 26(4): 742-746. doi:10.1002/mds.23447.
63. Frima N., Nasir J., Grünwald R.A. Abnormal Vibration-Induced Illusion of Movement in Idiopathic Focal Dystonia: An Endophenotypic Marker? *Mov Disord.* 2008; 23(3): 373-377. doi:10.1002/mds.21838.
64. Kägi G., Ruge D., Brugger F. et al. Endophenotyping in Idiopathic Adult Onset Cervical Dystonia. *Clin Neurophysiol.* 2017; 128(7): 1142-1147. doi:10.1016/j.clinph.2017.04.007.
65. Schicatano EJ, Basso MA, Evinger C. Animal Model Explains the Origins of the Cranial Dystonia Benign Essential Blepharospasm. *J. Neurophysiol.* 1997; 77(5): 2842-2846. doi:10.1152/jn.1997.77.5.2842
66. Nevrlý M., Hlušík P., Hok P. et al. Changes in Sensorimotor Network Activation after Botulinum Toxin Type A Injections in Patients with Cervical Dystonia: a Functional MRI Study. *Exp Brain Res.* 2018; 236(10): 2627-2637. doi:10.1007/s00221-018-5322-3.
67. Thayer Z.C., Johnson B.W., Corballis M.C., Hamm J.P. Perceptual and Motor Mechanisms for Mental Rotation of Human Hands. *Neuroreport.* 2001; 12(16): 3433-3437. doi:10.1097/00001756-200111160-00011.
68. Bhidayasiri R., Daniel D.T. Dystonic Body Perception in Childhood Dystonia. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2007; 109(5): 446-447. doi:10.1016/j.clineuro.2007.02.005.
69. Волкова С.А., Скоромец А.А. Нейродинамика зрительных процессов в передних отделах мозга при правосторонней цервикальной дистонии. *Ученые записки СпбГМУ им. акад. И. П.*

- Павлова. 2010; 17(1) [Volkova S.A., Skoromets A.A. Neurodynamics of visual processes in the anterior parts of the brain in case of right-sided cervical dystonia. *The Scientific Notes of the I. P. Pavlov St. Petersburg State Medical University*. 2010; 17(1). In Russian].
70. Eddy C.M., Hugh E.R. Theory of Mind Can Be Impaired Prior to Motor Onset in Huntington's Disease. *Neuropsychology*. 2015; 29(5): 792-798. doi:10.1037/neu0000190.
71. Gregory C., Lough S., Stone V. et al. Theory of Mind in Patients with Frontal Variant Frontotemporal Dementia and Alzheimer's Disease: Theoretical and Practical Implications. *Brain*. 2002; 125(4): 752-764. doi:10.1093/brain/awf079
72. Baron-Cohen S., Leslie A.M., Frith U. Does the Autistic Child Have a 'Theory of Mind? *Cognition*. 1985; 21(1): 37-46. doi:10.1016/0010-0277(85)90022-8.
73. Bora E., Walterfang M., Velakoulis D. Theory of Mind in Parkinson's Disease: A Meta-Analysis. *Behav Brain Res*. 2015; 292: 515-520. doi:10.1016/j.bbr.2015.07.012.
74. Dool JVD., Tijssen M.A., Koelman J.H. et al. Determinants of Disability in Cervical Dystonia. *Parkinsonism Relat Disord*. 2016; 32: 48-53. doi:10.1016/j.parkreldis.2016.08.014.
75. Berardelli I., Pasquini M., Conte A. et al. Treatment of Psychiatric Disturbances in Common Hyperkinetic Movement Disorders. *Expert Rev Neurother*. 2018; 19(1): 55-65. doi:10.1080/14737175.2019.1555475.
76. Сагалакова О.А., Труевцев Д.В., Стоянова И.Я. Синдром социальной фобии и его психологическое содержание. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017; 117(4): 15-22 [Sagalakova O.A., Truevtsev D.V., Stoyanova I.Ya. The social phobia syndrome and its psychological content. *Journal of Neurology and Psychiatry*. S.S. Korsakova. 2017; 117(4): 15-22. In Russian].
77. Jahanshahi M., Marsden C.D. Conversion "v" profiles in torticollis. *Behav. Neurol*. 1989; 2(4): 219-25. doi: 10.3233/BEN-1989-2403.
78. Jahanshahi M., Marion M.H., Marsden C.D. Natural History of Adult-Onset Idiopathic Torticollis. *Arch. Neurol*. 1990; 47(5): 548-552. doi:10.1001/archneur.1990.00530050070014.
79. Robertson M.M., Trimble M.R. Some Personality Variables in Functional Neurological Disorders. *Behav Neurol*. 1988; 1(1): 23-28. doi:10.1155/1988/839812.
80. Naber D., Weinberger D.R., Bullinger M. et al. Personality Variables, Neurological and Psychopathological Symptoms in Patients Suffering from Spasmodic Torticollis. *Compr. Psychiat*. 1988; 29(2): 182-187. doi:10.1016/0010-440x(88)90012-0.
81. Авсейцева Т.Ю., Иволгин А.Ф. Немоторные симптомы цервикальной дистонии. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2018; 3(63) [Avseytseva T.Y., Ivolgin A.F. Non-motor symptoms of cervical dystonia. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2018; 3(63). In Russian].
82. Лихачев С.А., Чернуха Т.Н. Боль в клинической картине спастической кривошеи: клинико-нейрофизиологические сопоставления. *Российский журнал боли*. 2015; 4(3) [Likhachev S.A., Chernukha T.N. pain in the clinical picture of spastic torticollis: clinical and neurophysiological comparisons. *Russian Journal of Pain*. 2015; 4(3). In Russian].
83. Morgante F., Matinella A., Andrenelli E. et al. Pain Processing in Functional and Idiopathic Dystonia: An Exploratory Study. *Mov. Disord*. 2018; 33(8): 1340-1348. doi:10.1002/mds.27402.
84. Camargo C., Cattai L., Teive H.A. Pain Relief in Cervical Dystonia with Botulinum Toxin Treatment. *Toxins*. 2015; 7(6): 2321-2335. doi:10.3390/toxins7062321.
85. Faircloth S., Reid S. A Cognitive-Behavioural Approach to the Management of Idiopathic Cervical Dystonia. *J. Behav. Ther. Exp. Psychiat*. 2006; 37(3): 239-246. doi:10.1016/j.jbtep.2005.07.003.
86. Castela M., Marques R.E., Duarte G.S. et al. Botulinum Toxin Type A Therapy for Cervical Dystonia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017. doi:10.1002/14651858.cd003633.pub3.
87. Dressler D., Bigalke H. Botulinum Toxin Type B De Novo Therapy of Cervical Dystonia. *J. Neurol*. 2005; 252(8): 904-907. doi:10.1007/s00415-005-0774-3.
88. Marques R.E., Duarte G.S., Rodrigues F.B. et al. Botulinum Toxin Type B for Cervical Dystonia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016. doi:10.1002/14651858.cd004315.pub3.
89. Duarte G.S., Castela M., Rodrigues F.B. et al. Botulinum Toxin Type A versus Botulinum Toxin Type B for Cervical Dystonia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016. doi:10.1002/14651858.cd004314.pub3.
90. Duarte G.S., Castela M., Rodrigues F.B. et al. Deep Brain Stimulation for Dystonia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016. doi:10.1002/14651858.cd012405.
91. Cardoso F. Toxina Botulílica Tipo B No Manejo De Distonia Não-Responsiva a Toxina Botulílica Tipo A. *Arq Psiquiatr*. 2003; 61(3): 607-610. doi:10.1590/s0004-282x2003000400015.
92. Comella C.L., Jankovic J., Shannon K.M. et al. Comparison of Botulinum Toxin Serotypes A and B for the Treatment of Cervical Dystonia. *Neurology*. 2005; 65(9): 1423-1429. doi:10.1212/01.wnl.0000183055.81056.5c.
93. De Pauw J., van der Velden K., Meirte J. et al. The effectiveness of physiotherapy for cervical dystonia: A systematic literature review. *J. Neurol*. 2014; 261: 1857-1865.
94. Семенова О.В., Тимербаева С.Л., Коновалов Р.Н. Возможности метода функциональной магнитно-резонансной томографии покоя в изучении патофизиологии первичной фокальной дистонии. *Анналы неврологии*. 2017; 11(2): 44-50 [Semanova O.V., Timerbaeva S.L., Kononov R.N. The possibilities of the method of functional magnetic resonance imaging of rest in the study of the pathophysiology of primary focal dystonia. *Annals of Neurology*. 2017; 11(2): 44-50. In Russian].
95. Limousin-Dowsey P., Pollak P., Van Blercom N. et al. Thalamic, Subthalamic Nucleus and Internal Pallidum Stimulation in Parkinsons Disease. *J. Neurol*. 1999; 246(2): 42-45. doi:10.1007/pl00007750.
96. Kupsch A., Benecke R., Müller J. et al. Pallidal Deep-Brain Stimulation in Primary Generalized or Segmental Dystonia. *N. Engl. J. Med*. 2006; 355(19): 1978-1990. doi:10.1056/nejmoa063618.
97. Rodrigues F.B., Duarte G.S., Prescott D. et al. Deep Brain Stimulation for Dystonia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2019, doi:10.1002/14651858.cd012405.pub2.
98. Weaver F.M. Bilateral Deep Brain Stimulation vs Best Medical Therapy for Patients With Advanced Parkinson Disease: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2009; 301(1): 63. doi:10.1001/jama.2008.929.
99. 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; 3(1): 46-60. doi:10.1002/mds.870030107.
100. Foncke EMJ., Schuurman P.R., Speelman J.D. Suicide after Deep Brain Stimulation of the Internal Globus Pallidus for Dystonia. *Neurology*. 2006; 66(1): 142-143.
101. Houser M.K., Soland V.L., Bhatia K.P. et al. Paroxysmal Kinesigenic Choreoathetosis: a Report of 26 Patients. *J. Neurol*. 1999; 246(2): 120-126. doi:10.1007/s004150050318.
102. Nutt J.G., Torbjørn G.N. Response to Levodopa Treatment in Dopa-Responsive Dystonia. *Arch. Neurol*. 2001; 58(6): 905. doi:10.1001/archneur.58.6.905.
103. 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 Task Force. *Eur. J. Neurol*. 2006; 13(5): 433-444. doi:10.1111/j.1468-1331.2006.01537.x.
104. Burke R.E., Fahn S., Marsden C.D. Torsion Dystonia: A Double-Blind, Prospective Trial of High-Dosage Trihexyphenidyl. *Neurology*. 1986; 36(2): 160. doi:10.1212/wnl.36.2.160.
105. Pisani A., Bernardi G., Ding J., Surmeier D.J. Re-Emergence of Striatal Cholinergic Interneurons in Movement Disorders. *Trends Neurosci*. 2007; 30(10): 545-553. doi:10.1016/j.tins.2007.07.008.

106. Strzelczyk A., Bürk K., Oertel W.H. Treatment of Paroxysmal Dyskinesias. *Expert Opin Pharmacother.* 2010; 12(1): 63-72. doi:10.1517/14656566.2010.513971.
107. Jankovic J. Medical therapy and botulinum toxin in dystonia. *Adv Neurol.* 1998; 78: 169-83.
108. Fasano A., Bove F., Lang A.E. The Treatment of Dystonic Tremor: a Systematic Review. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 2013; 85(7): 759-769. doi:10.1136/jnnp-2013-305532.
109. Brennan M.J., Ruff P., Sandyk R. Efficacy of a Combination of Sodium Valproate and Baclofen in Meigs Disease (Idiopathic Orofacial Dystonia). *BMJ.* 1982; 285(6345): 853. doi:10.1136/bmj.285.6345.853.
110. Richardson S.P., Tinaz S., Chen R. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Cervical Dystonia: Effect of Site and Repetition in a Randomized Pilot Trial. *Plos One.* 2015; 10(4). doi:10.1371/journal.pone.0124937.
111. Tso G., Uday K. Quetiapine-Induced Cervical Dystonia." *Australas Psychiatry.* 2015; 26(3): 311-312. doi:10.1177/1039856215618526.
112. Gupta B., Ahmad J., Kar S., Shrivastava A. Sertraline Induced Cervical Dystonia in a Patient of Obsessive Compulsive Disorder. *Asian J. Psychiatr.* 2018; 31: 77-78. doi:10.1016/j.ajp.2018.01.018.
113. Ittasakul P., Srivastava S., Hiranyatheb T., Ketter T.A. Torticollis after Low-Dose Aripiprazole Administration in a Thai Schizophrenia Patient. *Asian J. Psychiatr.* 2012; 5(4): 365-366. doi:10.1016/j.ajp.2012.02.002.
114. Berardelli I., Ferrazzano G., Pasquini M. et al. Clinical Course of Psychiatric Disorders in Patients with Cervical Dystonia. *Psychiat. Res.* 2015; 229(1-2): 583-585. doi:10.1016/j.psychres.2015.07.076.
115. Bernstein C.J., Ellard D.R., Davies G. et al. Behavioural Interventions for People Living with Adult-Onset Primary Dystonia: a Systematic Review. *BMC Neurology.* 2016; 16(1): 40-45 doi:10.1186/s12883-016-0562-y.
116. Львова О.А., Гужина Е.Ю. К вопросу о комплексном подходе к лечению цервикальной дистонии. *Неврология.* 2016; 137(4) [Lvova O.A., Guzhina E.Yu. To the question of an integrated approach to the treatment of cervical dystonia. *Neurology.* 2016; 137(4). In Russian].
117. Толмачева В.А., Нодель М.Р., Салоухина Н.И. Недвигательные нарушения при цервикальной дистонии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2018; 10(3): 135-140 [Tolmacheva V.A., Nodel M.R., Saloukhina N.I. Non-motor disorders with cervical dystonia. *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics.* 2018; 10(3): 135-140. In Russian].
118. Defazio G., Conte A., Gigante A.F. et al. Is Tremor in Dystonia a Phenotypic Feature of Dystonia? *Neurology.* 2015; 84(10): 1053-1059. doi:10.1212/wnl.0000000000001341.
119. 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; 26: 95-107. doi:10.1016/j.smrv.2015.04.004.
120. Hwang W.J., Calne D.B., Tsui J.K., de la Fuente-Fernández R. The Long-Term Response to Levodopa in Dopa-Responsive Dystonia. *Parkinsonism Relat Disord.* 2001; 8(1): 1-5. doi:10.1016/s1353-8020(00)00084-5.
121. Jain S., Lo S.E., Louis E.D. Common Misdiagnosis of a Common Neurological Disorder. *Arch. Neurol.* 2006; 63(8): 1100. doi:10.1001/archneur.63.8.1100.
122. Kaji R., Rothwell J.C., Katayama M. et al. Tonic Vibration Reflex and Muscle Afferent Block in Writers Cramp. *Ann. Neurol.* 1995; 38(2): 155-162. doi:10.1002/ana.410380206.
123. Stein M.B., Heuser I.J., Juncos J.L., Uhde T.W. Anxiety disorders in patients with Parkinson's disease. *Am. J. Psychiatr.* 1990; 147:217-220. doi: 10.1176/ajp.147.2.217

Конфликт интересов отсутствует