

На правах рукописи



Толмачева Виолетта Александровна

Нервно-психические расстройства при фокальной и сегментарной дистонии

3.1.24. Неврология

3.1.17. Психиатрия и наркология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Москва – 2025

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Научные консультанты:

доктор медицинских наук, профессор

доктор медицинских наук, доцент

Парфенов Владимир Анатольевич

Романов Дмитрий Владимирович

Официальные оппоненты:

Катунина Елена Анатольевна – доктор медицинских наук, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Институт нейронаук и нейротехнологий, кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики, профессор кафедры

Ахапкин Роман Витальевич – доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заместитель директора по научной работе

Котов Сергей Викторович – доктор медицинских наук, профессор, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского», кафедра неврологии ФУВ, заведующий кафедрой

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «21» мая 2025 г. В 10:00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.24 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по адресу: 119021, Москва, ул. Россолимо, д.11, стр.1

С диссертацией можно ознакомиться в Фундаментальной учебной библиотеке ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) (119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д.37/1) и на сайте организации: <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан « _____ » _____ 2025 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета ДСУ 208.001.24
доктор медицинских наук, доцент



Романов Дмитрий Владимирович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Мышечная дистония – двигательное заболевание, характеризующееся постоянными или интермиттирующими сокращениями мышц, приводящими к патологическим, часто повторяющимся, движениям и/или позам [Albanese и др., 2012, Орлова О.Р. 2010, Тимербаева С.Л. 2014, Залялова З.А. 2013]. Наиболее часто встречающимися являются мышечные дистонии краниоцервикальной локализации с фокальной или сегментарной формой [Steeves и др., 2012]. Эти варианты дистонии, как правило, поражают лиц трудоспособного возраста (40-60 лет), приводят к профессиональной и социальной дезадаптации. Установление правильного диагноза заболевания и, соответственно, начало лечения, нередко занимает месяцы, а иногда и годы.

Вопросы диагностики и терапии пациентов с фокальной и сегментарной дистонией являются актуальными для современной неврологии и психиатрии с учетом понимания клинической неоднородности этого заболевания, а также значимости не двигательных нарушений, ассоциированных с моторными проявлениями. Такие не двигательные (немоторные) симптомы наряду с инсомнией, алгиями, когнитивными расстройствами, включают широкий круг психических расстройств. Распространенность последних, например, при цервикальной дистонии (ЦД) достигает 91,4% по сравнению с 35% в общей популяции [Gundel, 2001].

Ассоциированные с дистонией психические расстройства являются клинически значимыми феноменами, оказывающими прямое влияние на качество жизни, а также на эффективность лечения дистонии [Ben-Shlomo Y, 2002; Page, Butler, Jahanshahi, 2007; Pekmezovic и др., 2009] [Нодель М.Р. 2022, Иванникова Е.И., 2021, Хаятова З.Г., Залялова З.А. 2019, Каракулова Ю.В., 2017, Самушия М.А., 2020]. Изучение психических расстройств при обсуждаемой патологии, как правило, ограничивается психометрической оценкой, прежде всего, тревоги и депрессии, и редко осуществляется клинически в процессе индивидуального психиатрического консультирования, что не отражает всего спектра психических нарушений, которые важны как с диагностической, так и с терапевтической точки зрения. Соответственно, актуальной представляется оценка фокальной и сегментарной дистоний с позиций междисциплинарного подхода как интегративных неврологически-психиатрических симптомокомплексов (нервно-психических расстройств, объединяющих взаимосвязанные моторные и немоторные симптомы).

Сложность вызывает и дифференциальный диагноз идиопатической дистонии с дистонией функционального генеза. Двигательный рисунок последней часто имитирует органическую дистонию, что приводит к ошибочной диагностике и, соответственно, субоптимальной терапии.

Сохраняют свою актуальность терапевтические аспекты проблемы. Учитывая значительную распространенность и значимость психических расстройств при дистонии, разработка лечебных стратегий в реальной клинической практике без их учета представляется недостаточно обоснованной. Так, из клинических испытаний, посвященных лечению дистонии, часто исключают пациентов с сопутствующими психическими заболеваниями или принимающих антидепрессанты [Vidailhet, Pollak, 2005]. При этом вклад терапии психических расстройств в общую эффективность лечения при дистонии, как правило, не учитывается и недооценивается. Таким образом, актуальной представляется разработка комплексного терапевтического подхода при фокальной и сегментарной дистонии, учитывающего взаимосвязи в пределах обсуждаемых общих нервно-психических синдромов, а также влияние на их компоненты отдельных терапевтических модальностей: ботулинотерапии, транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС), кинезиотерапии, психофармакотерапии и психотерапии.

Степень разработанности темы исследования

Недавние исследования показывают, что в дополнение к двигательным проявлениям при мышечной дистонии присутствуют и недвигательные симптомы заболевания. К таковым относятся нейропсихиатрические, сенсорные нарушения, расстройства сна [Нодель М.Р., Салоухина Н.И., Толмачева В.А., 2022; Тимербаева, Коновалов, Иллариошкин, 2012; Хаятова, Залялова, 2020; Каракулова Ю.В., 2017, Самушия М.А., 2020, Berman В. и др., 2017; Conte А. и др., 2019; Hertenstein и др., 2016; Kuypers и др., 2011; Marek и др., 2018; Nikolova и др., 2011; Novaretti N. и др., 2019; Stamelou M. и др., 2012; Yang J. и др., 2017]. По данным ряда исследований недвигательные проявления заболевания являются важными предикторами качества жизни пациентов с мышечной дистонией [Ben-Shlomo Y, 2002; Eichenseer, Stebbins, Comella, 2014; Page, Butler, Jahanshahi, 2007; Pekmezovic и др., 2009, Нодель М.Р. и др., 2022].

Важным направлением изучения мышечной дистонии с целью разработки эффективных подходов терапии является уточнение влияния отдельных симптомов на терапевтические подходы и качество жизни пациентов. В ряде исследований отмечена слабая корреляция между снижением выраженности дистонии на фоне ботулинотерапии и улучшением качества жизни больных [Лихачев С.А., Чернуха Т.Н., 2017; Орлова О.Р. и др., 2012; Stamelou M. и др., 2012; Yang J. и др., 2017], что подтверждает значимую роль сосуществующих симптомов. Большинство исследований показывает, что выраженность двигательных расстройств при мышечной дистонии не коррелирует с тяжестью недвигательных проявлений (депрессивных, тревожных расстройств, когнитивных нарушений) и, соответственно, требует особого терапевтического подхода [Yang J. и др., 2017].

Доступные данные позволяют предположить наличие повышенного риска психических расстройств при идиопатических мышечных дистониях. Например, риск развития депрессии у

пациентов с ЦД, по данным литературы, варьирует от 15 до 53,4% [Ozel-Kizil и др., 2008] [Gündel Н. и др., 2003]. Частота возникновения тревожных расстройств при фокальной дистонии также повышена и, согласно исследованиям, варьирует от 26,4% до 83,3% [Fabbrini G. и др., 2010; Gündel Н. и др., 2003].

Для постановки психиатрического диагноза золотым стандартом является проведение подготовленным психиатром развернутого клинического диагностического интервью, учитывающего как психический статус, так психиатрический анамнез. Другим подходом в диагностике психических заболеваний является использование шкал, которые заполняются пациентом или врачом [Zurowski М. и др., 2013]. В настоящее время психометрические свойства шкал для оценки психических расстройств при дистонии не определены, а пороговые значения обычно основаны на значениях для населения в целом или для других заболеваний. Методологические различия, разнообразие используемых шкал затрудняет сравнение исследований. Тем не менее, совокупные данные, полученные с использованием любого диагностического подхода, демонстрируют повышенную распространенность психических расстройств среди пациентов с мышечной дистонией.

Дистонические гиперкинезы, возникающие в рамках функционального неврологического расстройства, представляют значительные сложности в плане дифференциальной диагностики, прежде всего, если речь идет об отграничении от идиопатической дистонии [Дюкова Г.М., Голубев В.Л., 2022; Schmerler, Espay, 2016]. Пациенты с функциональной дистонией приходят на прием к неврологу, который и анализирует клинические особенности заболевания. При этом анализ психиатрической картины либо не проводится, либо ограничивается оценкой тревожных и/или депрессивных расстройств, что недостаточно для постановки психиатрического диагноза и требует уточнения психопатологических характеристик.

В этой связи возникает необходимость более детального исследования роли двигательных симптомов, в частности нервно-психических нарушений, в структуре мышечной дистонии.

Цель и задачи исследования

Цель исследования:

Разработка интегративной биопсихосоциальной концепции нервно-психических расстройств при идиопатической либо функциональной фокальной/сегментарной мышечной дистонии, на основе определения клинических, психосоциальных и нейрофизиологических фенотипов, направленная на оптимизацию дифференциальной диагностики и совершенствование методов комплексной коррекции.

Задачи исследования:

1. Изучить сравнительные клинические и психометрические характеристики непроизвольных нервно-психических расстройств при идиопатической фокальной и сегментарной дистонии, протекающей с картиной блефароспазма, оромандибулярной и цервикальной дистонии, синдрома Мейжа, писчего спазма;
2. Сопоставить клинико-демографические и психометрические характеристики дистоний идиопатической и функциональной природы;
3. Определить частоту и спектр диагностируемых клинически нервно-психических расстройств, а также расстройств личности при дистонии с выделением личностных предикторов дистоний функциональной природы;
4. Верифицировать психосоматические соотношения при фокальной и сегментарной дистонии с учетом взаимосвязи «неврологических/псевдоневрологических» двигательных и непроизвольных («психиатрических») доменов в структуре нервно-психических расстройств;
5. Выявить нейрофизиологические корреляты нервно-психических расстройств при дистонии функционального генеза;
6. Изучить эффективность и безопасность комплексной персонализированной терапии (ботулинотерапии, психотерапии, психофармакотерапии, транскраниальной магнитной стимуляции, лечебной гимнастики), дифференцированной в зависимости от характеристик нервно-психических расстройств и личностной предрасположенности;

Научная новизна

Впервые, в отличие от выполненных ранее работ [Лихачев С.А., Чернуха Т.Н., 2017; Novaretti N. и др., 2019; Stamelou M. и др., 2012; Yang J. и др., 2017], разработан и обоснован комплексный междисциплинарный подход в изучении и квалификации нервно-психических нарушений у пациентов с фокальной и сегментарной мышечной дистонией. Обсуждаемые нарушения впервые проанализированы как общие биопсихосоциальные синдромы, что предполагает симультанный учет неврологических, психиатрических, социальных и психологических параметров в их взаимодействии.

Впервые в РФ психические расстройства при фокальной и сегментарной мышечной дистонии верифицированы не только с применением субъективных опросников, т.е. методом анкетирования, но и объективизированы клинически в результате развернутого психиатрического интервью, т.е. с привлечением врача-психиатра, принимавшего участие в совместном консультировании и лечении проанализированных больных, что позволило определить спектр и частоту диагностируемых с применением кодов F психиатрической главы МКБ-10 диагнозов.

В отличие от проведенных ранее исследований, предполагавших возможность диагностики функциональной дистонии только исходя из неврологической клинической картины [Дюкова Г.М., Голубев В.Л., 2022; Aybek S., Perez D.L., 2022; Schmerler D.A., Espay A.J., 2016], впервые на основе особенностей неврологического и психиатрического статуса и ряда анамнестических параметров, клинико-демографических характеристик, психометрических показателей осуществлена типологическая дифференциация фокальной и сегментарной мышечной дистонии на идиопатическую и функциональную.

Впервые на современной методологической основе, предполагающей сочетание психометрических и статистических методов, выделены личностные предикторы развития функциональной дистонии в зависимости от типа расстройств личности и патохарактерологических черт, что указывает на вероятную роль личностной predisпозиции, которая может повышать риск развития функциональной дистонии. Также впервые показано, что при анализе моторных вызванных потенциалов и ЭЭГ у пациентов с функциональной дистонией присутствуют особенности частотно-амплитудных характеристик потенциала готовности, которые могут выступать в качестве потенциальных биологических маркеров.

Впервые применен комплексный подход к оказанию помощи и анализу эффективности лечения пациентов с идиопатической и функциональной дистонией, направленный на дифференцированную индивидуальную коррекцию двигательных и психических нарушений. Впервые на основе длительного (трехлетнего) наблюдения произведена оценка влияния медикаментозной коррекции симптомов дистонии на качество жизни, дистонический гиперкинез, болевой синдром и функциональный потенциал пациентов с фокальной и сегментарной дистонией. Показана эффективность использования транскраниальной магнитной стимуляции при лечении не двигательных нарушений у пациентов с идиопатической дистонией.

Теоретическая и практическая значимость работы

На основании результатов проведенной научно-квалификационной работы разработаны теоретические положения, совокупность которых позволяет проводить комплексный клинический дифференциальный анализ проявлений фокальной и сегментарной дистонии. Применение полученного в ходе исследования алгоритма (дерева решений), а также установленных патохарактерологических профилей при этом синдроме помогает формализовать процесс диагностического поиска и определить возможную функциональную природу дистонии.

Результаты исследования позволили решить научную проблему интегративного подхода в диагностике и терапии дистонии, предполагающего учет взаимосвязи неврологического и психиатрического компонентов в структуре нервно-психического синдрома. Показано, что психометрическая оценка тревожных и депрессивных расстройств являются недостаточно информативной при верификации структуры психоэмоциональных расстройств. Разработана

концепция биопсихосоциального подхода, которая позволяет восполнить дефицит сведений в отношении неврологических, психологических и психиатрических аспектов дистонии. Полученные данные существенно расширяют понимание механизмов формирования фенотипического разнообразия проявлений данного синдрома, а также позволяют обосновать необходимость междисциплинарного взаимодействия невролога и психиатра, обеспечивая комплементарность оказания медицинской помощи. Результаты исследования создают методологическую основу для организации информационных научных мероприятий и создания междисциплинарных программ в целях повышения качества подготовки специалистов.

Проведенный детальный анализ эффективности лечения дистонического гиперкинеза способствует выбору оптимальных персонифицированных подходов к терапии двигательных и психических нарушений с использованием фармакотерапии, психотерапии и нелекарственных методов. Полученные данные показали эффективность длительной регулярной ботулинотерапии цервикальной дистонии как в отношении гиперкинеза, так и в отношении снижения выраженности боли, что позволяет существенно повысить качество жизни таких пациентов и снизить риск осложнений, обусловленных приемом анальгетиков.

Методология и методы исследования

Выполнено обсервационное клинко-эпидемиологическое кросс-секционное и клиническое интервенционное проспективное исследование с использованием клинических, психометрических и нейрофизиологических методов оценки. Проводилось наблюдение пациентов в течение от одного года до трех лет в период с 2017 по 2023 гг в клинике нервных болезней им. А.Я. Кожевникова (директор – д.м.н. В.А. Парфенов). Объектом исследования являлись пациенты с идиопатической фокальной/сегментарной дистонией и ФД в возрасте от 20 до 80 лет. Предметом исследования было определение клинических и нейрофизиологических фенотипов нервно-психических расстройств при фокальной и сегментарной мышечной дистонии, а также при ФД и разработка методов их коррекции. Пациентам проводилось стандартное неврологическое обследование, с тщательным анализом дистонического гиперкинеза, использовались психометрические шкалы. Части пациентов с ФД был проведен анализ амплитудно-частотных характеристик ВП. Все пациенты были информированы о возможности консультирования психиатром. Интервью проводил д.м.н., профессор Д.В. Романов. Пациенты с ИД получали лечение ботулиническим токсином типа А под контролем УЗ- и ЭМГ-исследования. Использовался индивидуальный подход режима введения, который определялся стойкостью эффекта и удовлетворенностью пациента своим состоянием. В среднем, частота инъекций была от 3 до 6 раз в год. У части пациентов с ИД, которые были обследованы психиатром (46 набл. из 98) были выявлены психические расстройства и назначена индивидуальная терапия (тералиджен, антидепрессанты, психотерапия). У части пациентов (17

чел) с ЦД и наличием тревожно-депрессивного, аффективного и соматизированного расстройств, которые были выбраны методом генерации случайных чисел была проведена ТМС.

Все пациенты с ФД (32 чел) были обследованы психиатром, в зависимости от выявленных нарушений назначено лечение.

Личный вклад автора

Автором разработаны цель, задачи и дизайн исследования, с разработкой методологии использования комплекса обследования, критериев включения/невключения, проведен анализ научной литературы. Соискатель лично провела набор пациентов в исследование, осуществляла клиническое и психометрическое обследование, создала и заполнила базу данных исследования, на основании которого провела детальный анализ статистических показателей с использованием современных методов обработки. Отбор больных для проведения клинико-психопатологического, инструментального обследования и лечения с использованием ТМС выполнялся автором. Автором лично проводилось лечение пациентов с использованием метода ботулинотерапии. Соискателем сформулированы выводы и основные положения, выносимые на защиту.

Положения, выносимые на защиту

1. Синдромальные формы фокальной/сегментарной ИД (блефароспазм, оромандибулярная, цервикальная, синдром Мейжа, писчий спазм) отличаются характерными паттернами депрессивных, тревожных, личностных дименсий, соотносимых с показателями качества жизни.

2. Функциональная дистония отличается от идиопатической: **клинически** по интенсивности болевого синдрома, отсутствию типичного сенсорного трюка, парадоксальному ответу на ботулинотерапию; по **психосоциальным параметрам** – более низкому уровню семейной и профессиональной адаптации, более высокому уровню депрессии, социофобии, соматизации и низким качеством жизни, а также по частоте и набору **психических расстройств** с доминированием конверсионного, соматоформного, депрессивного и шизотипического расстройств с дистоническими гиперкинезами диссоциативной либо кататонической природы.

3. Нервно-психические расстройства при идиопатической и функциональной дистонии дифференцируются на непосредственно связанные с дистонией и на относительно независимые от дистонии, однако оказывающие амплифицирующее воздействие на ее симптомы.

4. При непосредственно связанных с идиопатической и функциональной дистонией нервно-психических расстройствах неврологический/псевдоневрологический и психиатрический домены конгруэнтны друг другу и образуют единый дистонический симптомокомплекс по типу общего синдрома, в структуре которого направления связи

указанных доменов полярны: при идиопатической дистонии первичен неврологический домен, при функциональной – психопатологический.

5. Единая «дистоническая личность» при фокальной/сегментарной дистонии не определяется – напротив, речь идет о широком спектре личностных аномалий, представленных практически всеми категориальными расстройствами личности, однако при сопоставлении с идиопатической дистонией личностный профиль при функциональной дистонии характеризуется накоплением более тяжелых расстройств личности, прежде всего, патохарактерологических аномалий в пределах эксцентрического кластера А (шизотипическое, шизоидное, паранойяльное).

6. Нервно-психические расстройства при фокальной/сегментарной дистонии требуют комплексного терапевтического подхода (ботулинотерапия, психотерапия, психофармакотерапия, транскраниальная магнитная стимуляция, лечебная гимнастика), дифференцированного согласно принадлежности дистонии к идиопатической либо к функциональной формам, а также осуществляемого с учетом клинической гетерогенности диагностируемых психических и патохарактерологических расстройств и их связи с неврологическими симптомами.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационная работа соответствует паспортам научных специальностей 3.1.24. Неврология п. 1, 5, 9, 19-20 и 3.1.17. Психиатрия и наркология п. 1, 3-15, 17.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность и обоснованность полученных автором результатов основывается на анализе достаточного количества пациентов, с учетом относительной редкости заболевания, применении комплекса методов исследования, соответствующим поставленным целям и задачам, а также применением адекватных методов статистической обработки полученных результатов.

Апробация диссертации состоялась 25 декабря 2024 года на заседании кафедры нервных болезней Института профессионального образования ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Внедрение результатов в практику

Результаты диссертационной работы внедрены в практику амбулаторного и стационарных отделений университетской клинической больницы № 3, а также в учебный процесс кафедры нервных болезней и нейрохирургии ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования автором опубликовано 24 работы, в том числе 1 научная статья в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/ Перечень ВАК при Минобрнауки России; 11 оригинальных научных статей в научных изданиях, включенных в международные индексируемые базы данных Web of Science, Scopus, PubMed, MathSciNet, zbMATH, Chemical Abstracts, Springer), 9 - иных публикаций по результатам исследования, 3 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 274 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, глав, содержащих материалы и методы исследования, результатов собственных исследований, а также обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, содержащего 522 источника, в том числе отечественных - 71 и зарубежных – 451. Диссертационная работа иллюстрирована 33 рисунками и включает 33 таблицы.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В диссертационное исследование включены пациенты с фокальной и сегментарной дистонией согласно критериями Albanese [Albanese и др., 2013b], а также больные с ФДР, имитирующими различные формы дистонии (согласно критериям DSM-5 и клинически установленным критериям достоверности по Fahn and Williams, 1988; Lang A.E. 2011) [Shill, Gerber, 2006], которые обратились амбулаторно в клинику нервных болезней им. А.Я. Кожевникова УКБ №3 Сеченовского Университета (г. Москва) с 2018 по 2023 гг.

Всего в исследовании приняло участие 260 человек. Из них 178 человек с идиопатической и 32 человека с функциональной фокальной/сегментарной мышечной дистонией, составивших клиническую группу исследования. Контрольная группа состояла из 50 здоровых добровольцев.

Набор пациентов с **фокальной и сегментарной дистонией** осуществлялся в соответствии со следующими критериями:

- соответствие диагноза клиническим диагностическим критериям идиопатической мышечной дистонии, разработанным Albanese [Albanese и др., 2013], либо критериям функциональных неврологических расстройств (ФНР)

- возраст 18-80 лет

- стабильное соматическое состояние пациента (отсутствие острых или обострения хронических или инфекционных заболеваний)

- наличие письменного информированного согласия на участие в исследовании

Критерии невключения в группу пациентов с фокальной и сегментарной дистонией:

- деменции или признаки значительной когнитивной дисфункции (<22 баллов по Монреальской когнитивной оценке (MoCA))
 - дистония, имеющая вторичный характер (дистония, являющаяся симптомом другого установленного неврологического заболевания или возникающая на фоне воздействия внешних причин), дистония-плюс, наследственно-дегенеративная дистония
 - сопутствующие неврологические и/или соматические заболевания в анамнезе и на время обследования, которые могли бы оказать влияние на клиническую симптоматику или участие в исследовании
 - психические расстройства и расстройства поведения, связанные с употреблением психоактивных веществ: острая интоксикация – F01.x0; абстинентное состояние с делирием – F01.x4; психотическое расстройство – F01.x5; амнестический синдром – F01.x6
 - Инъекции препаратов ботулинического токсина типа А в течение менее 3 месяцев до момента включения в исследование

Критерии исключения:

- выявление структурной патологии головного мозга на МРТ или КТ;
- отказ участника от участия в исследовании;
- пациенты, у которых проводилась глубокая стимуляция мозга.

Клинико-неврологическое и психиатрическое обследование

Всем пациентам проводилось исследование неврологического статуса с углубленной оценкой собственно гиперкинеза, сенсорных трюков, анализировались данные о дебюте клинических проявлений, факторов, влияющих на гиперкинез, времени обращения к врачу, первичном диагнозе, сроках начала лечения, использовании БГА и других лекарственных препаратов, эффективности терапии.

Проводилось психиатрическое клиническое интервью для оценки жалоб, данных анамнеза заболевания и анамнеза жизни.

Шкалы и опросники

Для оценки тяжести дистонии применялись Индекс Инвалидности Блефароспазма (BSDI) [Jankovic и др., 2011; Roggenkämper и др., 2006; Wabbels и др., 2011], рейтинговая шкала спастической кривошеи Западного Торонто (TWSTRS - Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale) [Albanese и др., 2013a; Jost и др., 2013], при оценке болевого синдрома использовалась Цифровая рейтинговая шкала (ЦРШ, Numeral Rating Scale, NRS). Применялись следующие психометрические шкалы: опросник соматизированных расстройств (SOMS-2) [Fabião и др., 2010], опросник для оценки расстройств личности - SCID-II-PD [Ekselius и др., 1994], пятифакторный опросник личности (5-PFQ) [Sergeeva, Kirillov, Dzhumagulova, 2016],

шкала оценки качества жизни EQ-5D [Александрова и др., 2020], опросник генерализированного тревожного расстройства (GAD-7- Generalized Anxiety Disorder 7) [Donker и др., 2011], Опросник здоровья пациента (PHQ-9 - Patient Health Questionnaire) [Kroenke, Spitzer, 2002], шкала страха негативной оценки (краткая версия) (BFNE-S - Brief Version of the Fear of Negative Evaluation Scale) [Carleton и др., 2006; Watson, Friend, 1969], шкала социальной тревожности Либовица [Baker и др., 2002; Liebowitz, 1987], госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS - Hospital anxiety and depression scale) [Bjelland и др., 2002], опросник SF-36 [LoMartire и др., 2020], опросник CDQ-24 (Cranio-cervical Dystonia Questionnaire) [Müller и др., 2004]. Для определения тяжести имеющихся симптомов и для определения динамики симптомов на фоне проводимого лечения использовалась шкала общего клинического впечатления (CGI-S - Clinical global impression, severity).

Нейрофизиологические исследования. На базе Клиники нервных болезней им. А.Я. Кожевникова и кафедры нормальной физиологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Сеченовского Университета проводилась оценка амплитудно-частотных характеристик потенциала готовности (ПГ), который регистрировался в области проекции прецентральной извилины.

Дизайн исследования. На первом этапе проводился отбор пациентов в соответствии с критериями включения/невключения. При подозрении на наследственную природу заболевания пациент направлялся на генетическое исследование. Осуществлялось клиническое, неврологическое и психиатрическое обследование, анкетирование пациентов. Пациентам с ФДР проводилось исследование амплитудно-частотных характеристик потенциала готовности.

На втором этапе пациентам с ИД проводилась ботулинотерапия, психофармакотерапия и психотерапия, лечебная гимнастика. Части пациентов с ЦД проводилось лечение ТМС, оценивалась эффективность применения лечебной гимнастики. Длительность наблюдения за пациентами составила 3 года. Анкетирование пациентов с БС и ЦД проводилось также через 1 мес после введения БТА в начале исследования, а также через 1 год и 3 года на фоне выбранной для пациента терапии. Пациентам с ФД в зависимости от диагноза проводилось лечение (ботулинотерапия, психофармакотерапия, психотерапия).

Статистический анализ. Статистический анализ данных проводился с использованием языка программирования R, версия 4.1.3 (R Core Team (2024). *_R: A Language and Environment for Statistical Computing_*. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. <<https://www.R-project.org/>>) в оболочке RStudio (version 2024.09.1+394, RStudio PBC) с применением функций из пакетов "dplyr", "gtsummary" (вычисление описательных статистик, параметрические и непараметрические статистические методы), функции glm() и пакета «car» (регрессионный анализ и оценка качества моделирования), пакета «pROC» (ROC-анализ) и с помощью языка

программирования Python, версия 3.10, алгоритм RandomForestClassifier() из библиотеки «scikit-learn» (построение дерева решений).

Описательные статистики для количественных переменных представлялись в виде медианы и межквартильного размаха, для номинативных – в виде частот встречаемости и долей в выборке. Сравнение количественных переменных в группах исследования осуществлялась с помощью критерия Краскела-Уоллиса с дальнейшим попарным сравнением (при необходимости) с помощью U-критерия Манна-Уитни и использованием контроля FDR (False Discovery Rate) методом Бенджамини-Хохберга для контроля ошибки первого рода при осуществлении множественных сравнений. Сравнение распределений номинативных переменных проводилось с использованием критерия Хи-квадрат при выполнении его предпосылок, в противном случае применялся точный критерий Фишера. Оценка изменения показателей шкал за время наблюдения производилась с помощью дисперсионного анализа для повторных измерений и критерия Уилкоксона для связанных выборок.

Для определения значимых личностных предикторов развития функциональной дистонии среди результатов субшкал SCID-II была применена множественная логистическая регрессия, в которой зависимой переменной выступало наличие функциональной дистонии, а предикторами – балл по каждой из субшкал SCID-II. Несбалансированность классов была скорректирована путем взвешивания. Построение дерева решений на основании выявленных предикторов осуществлялось по критерию энтропии, максимальная глубина дерева ограничивалась 5-ю ветвлениями (с учетом количества предикторов). Проблема дисбаланса классов была решена с помощью метода ресемплинга группы функциональной дистонии.

Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$, значения p репортировались с точностью до трех знаков после запятой, значение p ниже 0,001 репортировалось как « $p < 0,001$ ».

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Клинико-демографические данные пациентов с ИД

Среди пациентов с ИД наиболее многочисленными были группы с ЦД ($n=85$) и БС ($n=50$), также часто встречались пациенты с сегментарной краниальной формой ($n=27$). Гендерное соотношение было в пользу женщин при большинстве форм, за исключением ПС, где распределение по полу было равным. Наличие СТ было характерно для большинства пациентов с БС, ОМД и ЦД, но нехарактерно для ПС, а при СМ почти в половине (44%) случаев. Пациенты с ПС и ЦД были в среднем моложе пациентов из других диагностических групп ($p < 0,001$), а уровень инвалидности был одинаково низким для всех.

Выявлено влияние двигательной активности, в частности ходьбы, на выраженность гиперкинеза. В соответствии с полученными данными при ходьбе дистония усиливается лишь

при БС, тогда как при других видах ИД ходьба чаще не влияет на гиперкинез. При ЦД даже приводит к уменьшению выраженности дистонического движения ($p < 0,001$). Таким образом, общепринятые критерии усиления гиперкинеза при двигательной активации не при всех видах ИД имеют место быть, соответственно, этот критерий не является универсальным для различных видов ИД.

Постановка диагноза пациентам с БС и ЦД происходила несколько быстрее в сравнении с пациентами других диагностических групп ($p = 0,028$), однако время до начала лечения не различалось в зависимости от диагноза ($p = 0,1$).

Сравнительная характеристика психометрических параметров и качества жизни пациентов с ИД

При сравнении пациентов с различными видами ИД по параметрам интенсивности болевого синдрома (ВАШ), качества жизни (EQ-5D), тревоги (GAD-7) и депрессии (PHQ-9) установлены статистически значимые различия.

Результаты исследования показали, что в целом пациенты с ИД отмечают повышенный уровень тревоги, депрессии, страха негативной оценки и низкое качество жизни. Полученные данные поддерживают представления о том, что ИД является нейропсихиатрическим расстройством с повышенными показателями психических нарушений. В зависимости от локализации ИД значимость этих показателей для каждой из групп различается. Самый выраженный уровень тревоги в группе пациентов с БС ($p = 0,002$, $p = 0,002$, $p = 0,003$ для попарных сравнений с ПС, СМ и ЦД соответственно). В меньшей степени, тревога выявлялась у пациентов с ПС, как наименее инвалидизирующим состоянием, нарушающим независимость пациентов ($p = 0,003$, $p = 0,003$, $p = 0,001$ для попарных сравнений с ОМД, СМ и ЦД). Депрессивные расстройства больше отмечались у пациентов с ОМД и СМ ($p < 0,001$ для каждого межгруппового сравнения), у этой же группы пациентов, а также у пациентов с ЦД больше выражен страх негативной оценки в отличие от пациентов с ПС. Уровень депрессии и тревоги как повышенный определяется и в других исследованиях [Нодель М.Р., 2022; Bergman В. и др., 2017; Conte А. и др., 2016; Fabbrini G. и др., 2010; Gündel Н. и др., 2003; Jahanshahi, 1991; Lencer R. и др., 2009; Lewis L, 2008; Medina Escobar и др., 2021; Novaretti N. и др., 2019; Салоухина Н.И., 2018; Smit и др., 2016; Stamelou M. и др., 2012]. В доступной нам литературе не встретились сравнения показателей тревоги и депрессии среди различных типов фокальных дистоний. В соответствии с полученными нами данными не отмечалось различий в уровне соматизации для всех форм ИД.

Болевой синдром наблюдался только при ЦД – интенсивность по ВАШ – 4,0 (2,0; 7,0), тогда как для остальных дистоний болевой синдром не был характерен. Однако при других типах

дистонии, в частности, при БС, ОМД и СМ, пациенты испытывали ощущения, которые они не относили к болевым – чувство стягивания, распираания, напряжения.

У всех групп отмечалось снижение по параметру качества жизни, что согласуется с множеством работ, посвященных этому вопросу [Нодель М.Р. 2022, Иванникова Е.И., 2021, Хаятова З.Г., Залялова З.А. 2019, Каракулова Ю.В., 2017, Ben-Shlomo Y, 2002; Camfield L. и др., 2002; Girach A., и др. 2019; Junker J. и др., 2021;; Tucha O. и др., 2001]. В настоящем исследовании, в отличие от вышеуказанных, было проведено сравнение показателя качества жизни между различными видами фокальной дистонии и было выявлено, что наиболее низкие показатели (качество жизни хуже) наблюдались у пациентов с ОМД и СМ. Вероятно, это связано с дополнительным нарушением функции жевания, речеобразования и более выраженным эстетическим дискомфортом.

Таблица 1 – Показатели шкалы ВАШ опросника качества жизни (EQ-5D), GAD-7 и PHQ-9 у пациентов с различными видами ИД

Показатель	БС, N = 50	ОМД, N = 8	ПС, N = 8	СМ, N = 27	ЦД, N = 85	p
Европейский опросник оценки качества жизни (EQ-5D), балл, Ме (Q1, Q3)	60,0 (50,0; 70,0)	40,0 (37,5; 50,0)	60,0 (57,5; 62,5)	50,0 (40,0; 60,0)	60,0 (50,0; 70,0)	0,003
Опросник для самодиагностики депрессии пациента (PHQ-9), балл, Ме (Q1, Q3)	8,0 (5,0; 12,0)	11,5 (10,5; 13,3)	8,0 (6,8; 9,3)	12,0 (9,5; 14,0)	7,0 (3,0; 11,0)	<0,001
Опросник генерализованного тревожного расстройства, (GAD-7), балл, Ме (Q1, Q3)	14,0 (8,3; 17,0)	8,5 (7,0; 12,3)	3,5 (3,0; 5,3)	8,0 (6,0; 10,5)	9,0 (7,0; 12,0)	<0,001

Примечание: Ме (Q1, Q3) – медиана, межквартильный размах, n (%) – абсолютное число наблюдений и доля в выборке

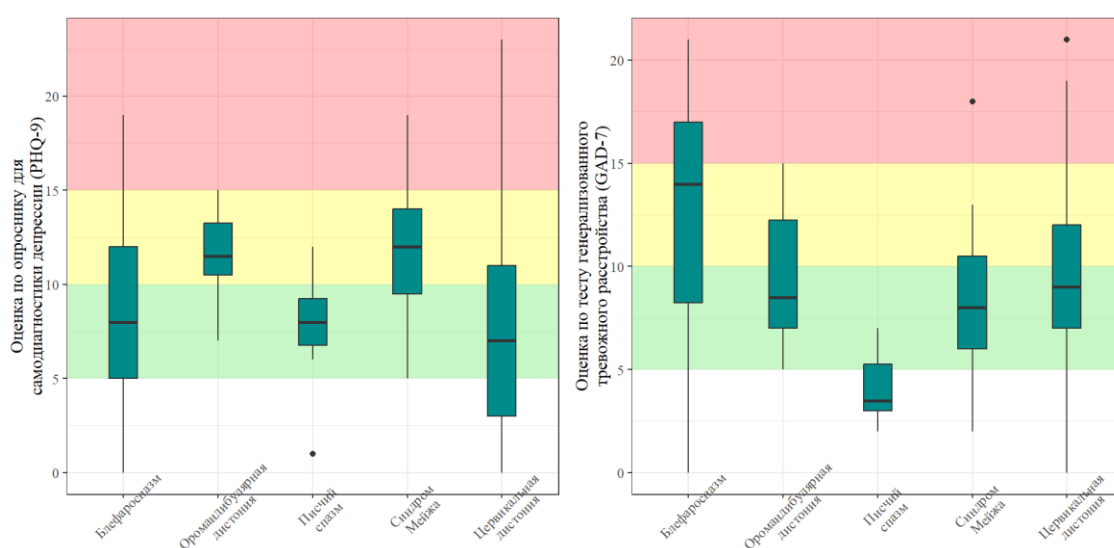


Рисунок 1 – Различия по опросникам PHQ-9 и GAD-7 среди групп с ИД

Пациенты не различались по шкалам соматизации (SOMS) и Либовица (все субшкалы), однако различались по шкале страха негативной оценки с наименьшими показателями в группе ПС ($p = 0,001$; $p = 0,003$; $p = 0,001$; $p = 0,003$ для попарных сравнений группы ПС с группами БС, ОМД, СМ и ЦД соответственно). По другим попарным сравнениям значимое различие получено только для пары ОМД-ЦД ($p = 0,03$) с более высокими значениями в группе ОМД.

Таблица 2 – Показатели по шкалам SOMS, тревожности Либовица и страха негативной оценки диагностических групп пациентов с ИД

Показатель	БС, N = 50	ОМД, N = 8	ПС, N = 8	СМ, N = 27	ЦД, N = 85	p
Шкала SOMS, балл, Ме (Q1, Q3)	17,0 (12,0; 20,0)	12,5 (10,8; 14,8)	18,5 (16,8; 20,3)	18,0 (16,0; 21,0)	15,0 (12,0; 19,0)	0,079
Шкала социальной тревожности Либовица (субшкала тревожности), балл, Ме (Q1, Q3)	28,0 (24,0; 37,3)	28,5 (27,3; 32,8)	28,0 (27,0; 29,3)	32,0 (28,0; 44,0)	31,0 (25,0; 39,0)	0,058
Шкала социальной тревожности Либовица (субшкала избегания), балл, Ме (Q1, Q3)	36,5 (31,0; 46,0)	35,5 (33,8; 39,0)	32,5 (29,0; 34,0)	38,0 (31,0; 49,0)	34,0 (29,0; 45,0)	0,4
Шкала социальной тревожности Либовица, общий балл, Ме (Q1, Q3)	64,0 (55,0; 79,0)	67,0 (60,5; 71,3)	61,5 (56,0; 65,3)	70,0 (57,5; 92,0)	64,0 (55,0; 88,0)	0,4
Шкала страха негативной оценки, балл, Ме (Q1, Q3)	41,0 (36,3; 46,5)	48,5 (42,0; 49,5)	19,5 (14,8; 25,0)	39,0 (36,0; 43,0)	39,0 (22,0; 45,0)	0,002
Примечание: Ме (Q1, Q3) – медиана, межквартильный размах, n (%) – абсолютное число наблюдений и доля в выборке						

При анализе распределения расстройств личности (РЛ) и их черт у пациентов с различными видами ИД установлено следующее. Имело место отчетливое накоплениепограничного РЛ, прежде всего, при СМ, который также характеризовался повышенным уровнем нагрузки чертами и других РЛ (пассивно-агрессивное, параноидное, шизоидное) (Рисунок 2).

Так, для субшкалы пограничного РЛ наблюдались как достоверные различия значений медианных баллов ($p = 0,004$), так и различия частот встречаемости клинически значимого РЛ, превышающего соответствующий диагностический порог ($p = 0,028$). При этом наибольшие значения медианы (5,0 (1,0; 6,0)) и частоты (52%) имели место при СМ. Наименьшие показатели медианы и доли были в группах ОМД и ПС.

Различия медиан по шкале SCID-II наблюдались также для субшкал избегающего, пассивно-агрессивного, депрессивного, параноидного и шизоидного РЛ, однако это не влекло за собой значимых различий долей лиц, имеющих патологический уровень по данным субшкалам.

Так, наибольшее накопление РЛ согласно оценке медианного балла по субшкалам имело место при СМ (пассивно-агрессивное – 3 балла, параноидное и шизоидное – по 2 балла). В свою очередь, при ЦД имелся пик по шизоидному РЛ (2 балла), а при всех ИД кроме ПС– накопление депрессивных черт (по 2 балла).

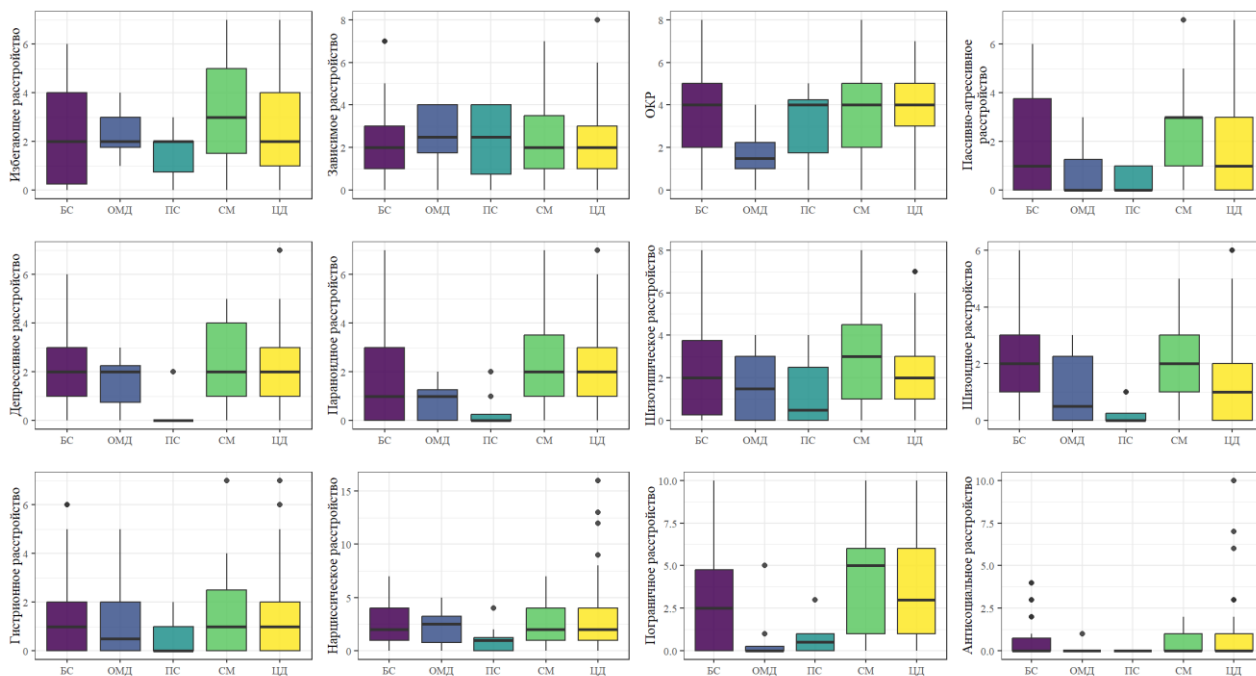


Рисунок 2 – Распределение РЛ у пациентов с различными видами ИД

Сравнительные клинико-демографические характеристики пациентов с ИД, ФД и контрольной группой

Группы характеризовались сопоставимостью по полу и уровню образования. При попарном сравнении групп с применением поправки на множественные сравнения (FDR – false discovery rate correction) было выявлено, что выборка пациентов с ФД была значимо моложе ($p < 0,001$ для каждого из двух сравнений), в то время как группа контроля и пациенты с ИД не различались ($p = 0,54$). Также пациенты с ФД достоверно отличаются по доле состоящих в браке от пациентов с ИД ($\chi^2 = 8,4$; $p = 0,004$) и от группы контроля ($\chi^2 = 11,6$, $p = 0,001$), в то время как группа контроля и группа ИД не различаются по этому показателю ($\chi^2 = 1,7$; $p = 0,19$). Аналогичная картина наблюдается в отношении структуры трудовой занятости: пациенты с ФД в основном не работают ($\chi^2 = 37$, $p < 0,001$ и $\chi^2 = 59,1$; $p < 0,001$ при сопоставлении с группой контроля и при сопоставлении с ИД соответственно) при сопоставимости между собой группы контроля и ИД ($\chi^2 = 2,2$; $p = 0,33$). Такие показатели предположительно связаны с наличием психопатологических расстройств и отражают низкий уровень семейной и профессиональной адаптации.

Таблица 3 – Клинико-демографические характеристики групп идиопатических дистоний, функциональных дистоний и контроля

Показатель	Идиопатическая дистония, N = 178	Функциональная дистония, N = 32	Группа контроля, N = 50	Значение p ¹
Мужской пол, n (%)	56 (31%)	9 (28%)	24 (48%)	0,069
Возраст, лет, Me (Q1, Q3)	56,5 (48,0, 65,0)	41,5 (28,5; 52,3)	54,5 (48,3; 61,8)	<0,001
Образование				0,2
Высшее, n (%)	115 (65%)	14 (44%)	35 (70%)	
Среднее, n (%)	12 (6,7%)	4 (13%)	3 (6,0%)	
Среднее специальное, n (%)	51 (29%)	14 (44%)	12 (24%)	
Состоящие в браке, n (%)	108 (61%)	10 (31%)	36 (72%)	<0,001
Трудовая занятость				<0,001
Работает, n (%)	125 (70%)	13 (41%)	39 (78%)	
Не работает, n (%)	13 (7,3%)	19 (59%)	1 (2,0%)	
На пенсии, n (%)	40 (22%)	0 (0%)	10 (20%)	
Примечание: ¹ вычислен с использованием критерия Краскела-Уоллиса для количественных признаков, либо с использованием критерия хи-квадрат Пирсона для категориальных признаков; Me (Q1, Q3) – медиана, межквартильный размах; n (%) – абсолютное число наблюдений и доля в выборке				

Пациенты с ФД характеризовались меньшей длительностью заболевания, более быстрой инициацией лечения и значительно более редким формированием СТ. Тогда как наличие СТ отмечалось у 2/3 пациентов с ИД, при ФД СТ встретился лишь в трех случаях. Важно отметить, что несмотря на то, что для обозначения движений, облегчающих гиперкинез используют термин СТ, при ФД, в его истинном понимании, он таковым не является (атипичный СТ). В первых двух случаях – это было удержание головы от поворота с применением силы, в третьем – необходимость сильно зажмуриться несколько раз, после чего прекращалось неконтролируемое движение в мышцах лица.

Время от начала заболевания до постановки диагноза не различалось у пациентов с ИД и с ФД, однако время до назначения лечения при ИД было достоверно больше ($< 0,001$). Во всех случаях пациенты с ФД обращались к неврологу, в то время как спектр специальностей первого врача, к которому обращались пациенты с ИД, был достаточно широк, и включал в себя, помимо невролога, терапевта, мануального терапевта, окулиста и психиатра. Большинство пациентов с ИД искали альтернативные методы лечения своего состояния, прежде чем обратиться к врачу. Это, вероятно, связано с недостаточной осведомленностью о дистонии в социуме и совпадением некоторых симптомов, включая боль и скованность в мышцах, с распространенными жалобами на заболевания опорно-двигательного аппарата, особенно при ЦД. Поэтому пациенты обращались за помощью к мануальным терапевтам, остеопатам, или даже массажистам, для которых дифференцирование дистонического гиперкинеза является сложной задачей.

Анализ интенсивности болевого синдрома при помощи ВАШ продемонстрировал, что пациенты с ФД в большей степени предъявляют жалобы на боль по сравнению с пациентами с ИД ($p < 0,001$).

Таблица 4 – Сравнительный анализ анамнестических и клинических данных групп ИД и ФД

Показатель	Идиопатическая дистония, N = 178	Функциональная дистония, N = 32	Значение p^1
Длительность заболевания, лет, Me (Q1, Q3)	6,0 (4,0; 10,0)	1,0 (1,0; 3,0)	<0,001
Время от начала заболевания до постановки диагноза, лет, Me (Q1, Q3)	2,5 (1,0; 4,0)	1,0 (1,0; 3,0)	0,053
Время от начала заболевания до начала лечения, лет, Me (Q1, Q3)	3,5 (2,0; 6,0)	1,0 (1,0; 3,0)	<0,001
Наличие инвалидности, n (%)	10 (5,6%)	1 (3,1%)	>0,99
Наличие сенсорного трюка, n (%)	119 (66,9%)	3 (9,4%)	<0,001
Специальность первого врача, n (%)			<0,001
Невролог	43 (24,2%)	32 (100%)	
Терапевт	39 (21,9%)	0 (0)	
Мануальный терапевт	35 (19,7%)	0 (0%)	
Окулист	50 (28%)	0 (0%)	
Психиатр	11 (6,2%)	0 (0%)	
Примечание: Me (Q1, Q3) – медиана, межквартильный размах, n (%) – абсолютное число наблюдений и доля в выборке			

Так как наиболее многочисленными пациентами в группе ФД были пациенты с локализацией гиперкинеза в области мышц шеи и глаз, был проведен сравнительный анализ истинной ЦД и БС с функциональными ЦД и БС, в том числе оценили тяжесть по шкалам TWSTRS и BSDI, соответственно.

Анализ клинических вариантов идиопатической ЦД показал, что в 45 случаях (52,9%) гиперкинез был представлен тонической формой, в 25 (29,4%) случаях – с миоклоническим тремором, в 15 (17,7%) случаях – с равночастотным тремором. Значимых различий между представленными вариантами при ФД обнаружено не было (58,3%, 25%, 16,7%, соответственно). Таким образом, вид гиперкинеза при ФД может не отличаться от ИД, обнаруживая полное клиническое сходство.

Оценка подшкалы TWSTRS тяжести гиперкинеза также не показала значимых различий между ИД и ФД. Тяжесть гиперкинеза по BSDI при идиопатическом БС и при функциональном БС также не отличалась ($p=0,8$).

При этом анализ подшкал инвалидизации и интенсивности боли продемонстрировал статистически значимые различия ($p < 0,001$), что в общей сложности повлияло и на общий балл, который при ФД (59,5 (55,6; 64,5)) оказался значимо выше, чем при ИД (35,8 (29,0; 46,0)) (Таблица 5). Аналогичным образом оценка интенсивности болевого синдрома по шкале ВАШ в группах ИД и ФД, продемонстрировала, что пациенты с ФД в большей степени предъявляют

жалобы на боль по сравнению с пациентами с ИД ($p < 0,001$): показатель интенсивности боли при ФД [Me (Q1, Q3) 5,5 (3,0; 8,3)] статистически значимо выше ($p < 0,001$), чем у пациентов с ИД [Me (Q1, Q3) 2,0 (0,0; 5,0)]. При этом боли при ФД отличаются разнообразием субъективно окрашенных характеристик и нетипичностью возникновения и распространения, в отличие от пациентов с ИД.

Таблица 5 – Сравнительная характеристика групп идиопатических ЦД и БС и функциональных дистоний, имитирующих ЦД и БС, по клинической представленности и тяжести по шкалам TWSTRS и BSDI

Показатель		Идиопатическая дистония, N = 178	Функциональная дистония, N = 32	Значение p^1
Форма ЦД (только для цервикальной локализации), n (%)	Тоническая форма	45 (52,9%)	7 (58,3%)	>0,99
	С миоклоническим тремором	25 (29,4%)	3 (25%)	
	С равночастотным тремором	15 (17,6%)	2 (16,7%)	
Шкала TWSTRS (подшкала тяжести), балл, Me (Q1, Q3)		21,0 (16,0; 25,0)	21,0 (16,5; 23,5)	0,7
Шкала TWSTRS (подшкала инвалидизации), балл, Me (Q1, Q3)		8,0 (5,0; 15,0)	23,5 (21,3; 26,8)	<0,001
Шкала TWSTRS (подшкала интенсивности боли), балл, Me (Q1, Q3)		7,0 (3,3; 10,0)	15,3 (13,7; 16,4)	<0,001
Шкала TWSTRS, общий балл, Me (Q1, Q3)		35,8 (29,0; 46,0)	59,5 (55,6; 64,5)	<0,001
Шкала BSDI, балл, Me (Q1, Q3)		14,0 (8,0; 18,0)	12,0 (11,0; 12,5)	0,8
Примечание: Me (Q1, Q3) – медиана, межквартильный размах, n (%) – абсолютное число наблюдений и доля в выборке				

Сравнительная характеристика психометрических параметров и качества жизни пациентов с ИД, ФД и контрольной группой

В обеих группах ФД и ИД отмечаются повышенные уровни тревоги и депрессии, по сравнению с контролем, что согласуется с данными других исследователей [Fabbrini G. и др., 2010; Feinstein A. и др., 2001; Gündel H. и др., 2003; Lencer R. и др., 2009; Moraru E. и др., 2002; Novaretti N. и др., 2019; Stamelou M. и др., 2012]. Преобладание этих расстройств у пациентов с ФД в литературе встречается чаще всего. В настоящем исследовании различия в уровне тревоги не достигали статистической значимости между группами ИД и ФД, ($p = 0,38$), однако обе группы отличались от группы контроля (также практически все исследуемые имели нормальные показатели шкалы, свидетельствующие о минимальном уровне тревоги) - $p < 0,001$ для каждого попарного сравнения. Результаты оценки по опроснику для самодиагностики депрессии PHQ-9 отличались для каждой пары сравнений ($p < 0,001$), при этом наибольшие значения наблюдались в группе ФД, наименьшие – в группе контроля, практически все пациенты которой имели значение менее 5, что соответствует отсутствию депрессивной симптоматики.

Жалобы на соматические симптомы по SOMS-2 (включая неврологические, болевые, желудочно-кишечные, сексуальные) были зарегистрированы как в группе с ИД, так и с ФД. При этом, среднее количество соматических жалоб было значительно больше в группе с ФД (имело значения более 20) и достигло уровня статистической значимости ($p < 0,001$). В исследовании Giovanni Defazio с соавт., также отмечаются значимые различия в уровне соматизации пациентов с ИД и ФД; при этом авторы отмечают, что именно неврологические жалобы внесли основной вклад в результат [Defazio G. и др., 2017]. Больше количество соматических жалоб, которые наблюдались в группе ФД, повторяет результаты исследования, показывающего, что пациенты с функциональными двигательными расстройствами испытывают больше симптомов соматизации, чем пациенты с неврологическими заболеваниями [Wolf A. и др., 2015].

Оценка по Европейскому опроснику качества жизни EQ5D продемонстрировала также различия во всех трех группах ($p < 0,001$ для каждой пары сравнений), и пациенты с ФД имели наиболее низкое качество жизни, а исследуемые из группы контроля – наиболее высокое (Рисунок 3).

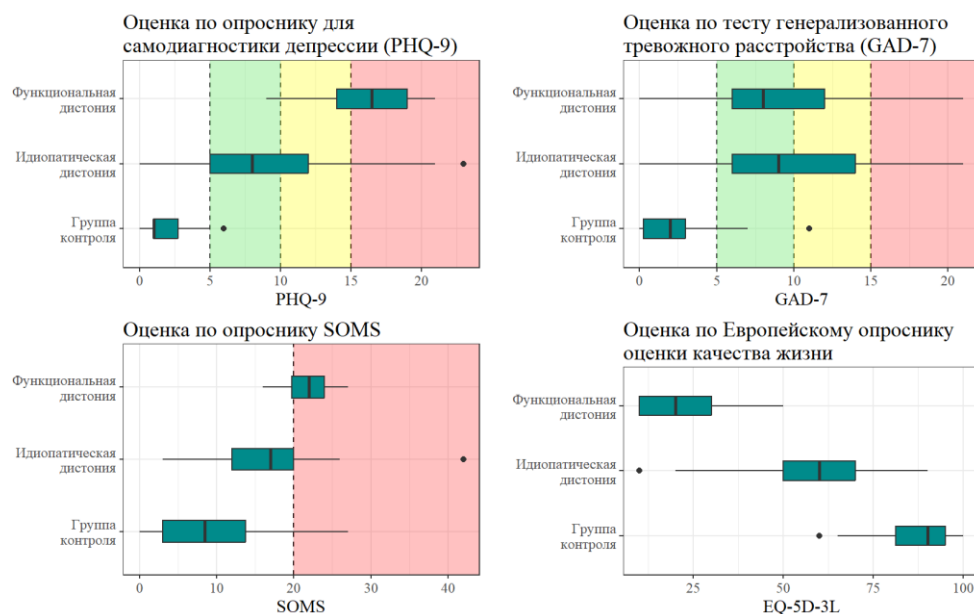


Рисунок 3 – Депрессия, тревога, соматизация и качества жизни при ФД, ИД и в группе контроля

Для оценки социофобической тревоги в настоящем исследовании использовались шкала социальной тревожности и избегания Либовица, а также шкала страха негативной оценки. Наличие социофобии отмечается при общем балле выше 55. Социофобия выявлена в обеих группах, при этом пациенты с ФД отличались более высокими показателями, отражающими большую субъективную тяжесть заболевания. Примечательно, что шкала страха негативной оценки не продемонстрировала значимых отличий ($p=0,3$) (Таблица 6), хотя в целом в обеих группах отмечаются высокие баллы. В зависимости от методов оценки повышение уровня социофобической тревоги отмечается во многих исследованиях. Так в работе, проведенной

Gündel Н. и соавт, у пациентов с ЦД распространенность клинически значимой социальной фобии в 10 раз превышает этот показатель по сравнению с репрезентативной выборкой общей взрослой популяции [Gündel Н., 2001]. Нам не встретились данные, по сравнению социофобии между ИД и ФД.

Таблица 6 – Показатели по шкале социальной тревожности Либовица и шкале страха негативной оценки в группах ИД и ФД

Показатель	Идиопатическая дистония, N = 178	Функциональная дистония, N = 32	Значение p ¹
Шкала социальной тревожности Либовица (субшкала тревожности), балл, Ме (Q1, Q3)	29,0 (25,0; 39,0)	40,5 (30,5; 53,0)	<0,001
Шкала социальной тревожности Либовица (субшкала избегания), балл, Ме (Q1, Q3)	34,5 (29,0; 44,8)	43,0 (39,3; 58,0)	<0,001
Шкала социальной тревожности Либовица, общий балл, Ме (Q1, Q3)	65,0 (55,3; 87,0)	83,5 (67,3; 111,0)	<0,001
Шкала страха, балл, Ме (Q1, Q3)	39,0 (25,0; 45,0)	38,0 (33,5; 42,3)	0,3
Примечание: Ме (Q1, Q3) – медиана, межквартильный размах, n (%) – абсолютное число наблюдений и доля в выборке			

Патохарактерологические профили ИД и ФД согласно частоте и тяжести категориальных расстройств личности по SCID-II

Абсолютное число и доли пациентов, имеющих патологический результат по каждой из субшкал SCID-II > 6 баллов, а также сравнительный анализ долей приведены в Таблице 7. Пациенты с ФД статистически значимо чаще имеют следующие РЛ: зависимое, избегающее, обсессивно-компульсивное, параноидное, пассивно-агрессивное, пограничное, шизоидное и шизотипическое. На Рисунке 6 изображен профиль пациентов двух групп по шкале SCID-II с точки зрения доли пациентов с патологическими результатами по субшкалам.

Таблица 7 – Абсолютное число и доли пациентов, имеющих патологический результат по каждой из субшкал SCID-II > 6 баллов, а также сравнительный анализ

Субшкала SCID	Идиопатическая дистония, N = 178	Функциональная дистония, N = 32	χ^2	p
Антисоциальное, n (%)	14 (7,9%)	2 (6,2%)	0	1,0
Гистрионное, n (%)	13 (7,3%)	2 (6,2%)	0	1,0
Депрессивное, n (%)	10 (5,6%)	5 (15,6%)	2,7	0,1
Зависимое, n (%)	22 (12,4%)	13 (40,6%)	13,6	<0,001
Избегающее, n (%)	54 (30,3%)	16 (50,0%)	3,9	0,049
Нарциссическое, n (%)	34 (19,1%)	8 (25,0%)	0,28	0,6
ОКР, n (%)	106 (59,6%)	27 (84,4%)	6,17	0,013
Параноидное, n (%)	34 (19,1%)	26 (81,2%)	48,3	<0,001
Пассивно-агрессивное, n (%)	33 (18,5%)	22 (68,8%)	32,8	<0,001
Пограничное, n (%)	55 (30,9%)	21 (65,6%)	12,7	<0,001
Шизоидное, n (%)	26 (14,6%)	23 (71,9%)	46,5	<0,001
Шизотипическое, n (%)	27 (15,2%)	26 (81,2%)	59,3	<0,001

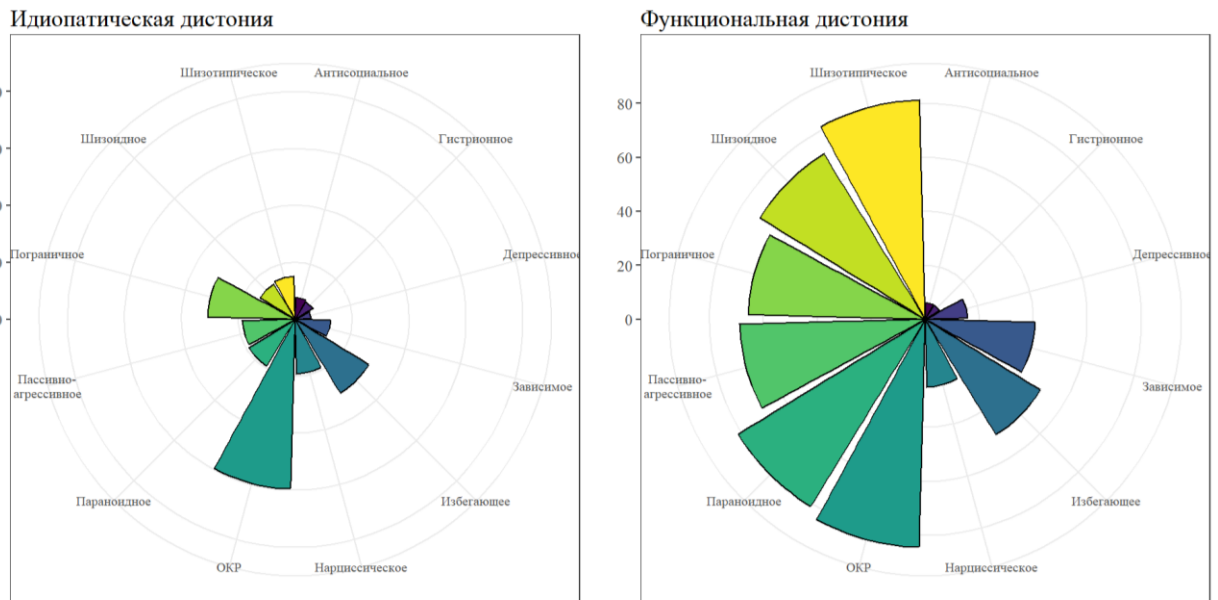


Рисунок 4 – Профили пациентов групп с ИД и ФД по шкале SCID-II по доле пациентов с патологическими результатами по различным РЛ

По опроснику SCID-II ИД и ФД статистически значимо отличаются по медианному баллу, который при ФД значимо выше для большинства РЛ (подшкал SCID-II) за исключением депрессивного, гистрионного, нарциссического и антисоциального. Аналогичным образом ИД и ФД статистически значимо отличаются по доле РЛ, превышающих пороговое значение, для большинства подшкал SCID-II за исключением депрессивного и гистрионного.

Таким образом, группа ФД характеризовалась более высокими баллами и высокой частотой РЛ по сравнению с ИД, что указывает на более высокую нагрузку патохарактерологическими расстройствами при ФД.

Патохарактерологические предикторы ФД по SCID-II и 5-PFQ

Для определения значимых личностных предикторов развития ФД с помощью шкалы SCID-II была применена множественная логистическая регрессия, в которой зависимой переменной выступало наличие ФД, а предикторами – балл по каждой из субшкал SCID-II. Несбалансированность классов (в исследуемой выборке имелось 178 пациентов с ИД и 32 – с функциональной) была скорректирована путем взвешивания: веса назначались таким образом, чтобы уравновесить представленность меньшего класса и повысить его влияние на модель. Модель была построена с использованием функции `glm()` в пакете R.

На первом шаге выполнялось построение регрессионных моделей с одним предиктором для каждой из 12 субшкал SCID-II (избегающее, зависимое, обсессивно-компульсивное, пассивно-агрессивное, депрессивное, параноидное, шизотипическое, шизоидное, гистрионное, нарциссическое, пограничное, антисоциальное расстройство). Далее в полную модель множественной регрессии были включены только те предикторы, влияние которых было

значимо в моделях с одним предиктором (оценки избегающего, зависимого, обсессивно-компульсивного, пассивно-агрессивного, параноидного, шизотипического, шизоидного, нарциссического, пограничного и антисоциального расстройства), таким образом, первичная полная модель включала в себя 10 предикторов.

Данная модель была подвергнута анализу на мультиколлинеарность предикторов с использованием функции $vif()$ из пакета `car`, по результатам которого не было обнаружено источников выраженной мультиколлинеарности в модели ($vif < 2$ для каждого предиктора). Затем из модели пошагово удалялись статистически незначимые предикторы до тех пор, пока все включенные в модель множественной регрессии предикторы не имели уровень значимости p для коэффициента менее 0,05. Итоговая модель в качестве предикторов содержала оценки по субшкалам SCID-II для зависимого, параноидного, шизотипического, шизоидного и пограничного расстройств личности. Результаты анализа, включающие коэффициенты регрессии, стандартные ошибки, отношение шансов, а также статистическую значимость предикторов представлены в Таблице 8.

Таблица 8 – Характеристики регрессионной модели, оценивающие значимость патохарактерологических предикторов по SCID-II в развитии ФД

Предиктор (SCID)	Коэффициент β	Стандартная ошибка β	ОШ	Значение p
Зависимое расстройство личности	0,25	0,11	1,29	0,025
Параноидное расстройство личности	0,41	0,13	1,5	0,002
Шизотипическое расстройство личности	0,64	0,14	1,9	<0,001
Шизоидное расстройство личности	1,17	0,18	3,2	<0,001
Пограничное расстройство личности	0,18	0,08	1,2	0,029

Для количественной оценки влияния предикторов была выполнена их стандартизация. Результаты анализа со стандартизированными предикторами показывают, что вклад оценок по субшкалам SCID-II на вероятность ФД можно ранжировать следующим образом: шизоидное > шизотипическое > параноидное > пограничное > зависимое расстройство. Логарифм отношения шансов для каждого из факторов представлен на Рисунке 4.

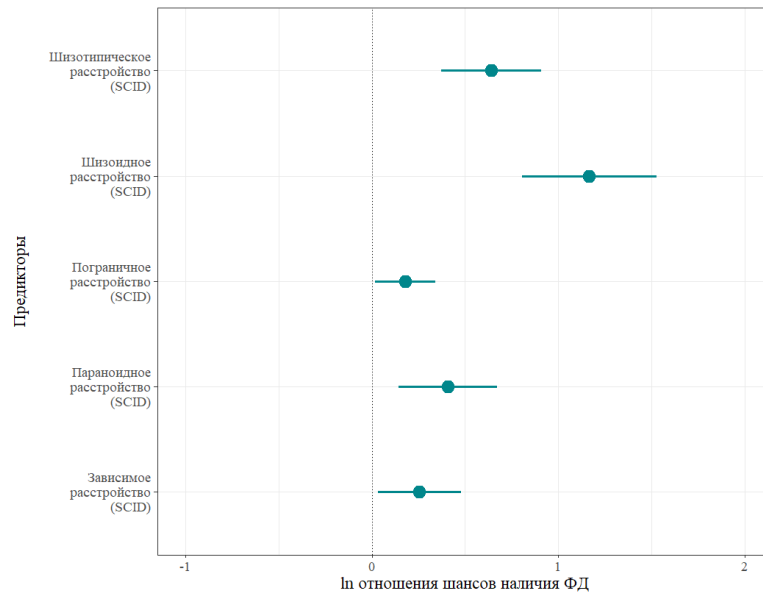


Рисунок 5 – Предикторы ФД по шкале SCID-II на основании логистического регрессионного анализа. По оси X – логарифм отношения шансов (точка – оценка коэффициента регрессии для соответствующего предиктора; границы отрезка – границы доверительного интервала). По оси Y – предикторы в модели логистической регрессии (вертикальной пунктирной линией отмечен логарифм отношения шансов равный 0, что соответствует отношению шансов равный 1 или отсутствию значимости)

Для оценки качества классификации с применением полученной модели был выполнен ROC анализ (Рисунок 6). Площадь под кривой составила 0,97 (95% ДИ 0,95-0,99), что соответствует хорошему качеству классификатора.

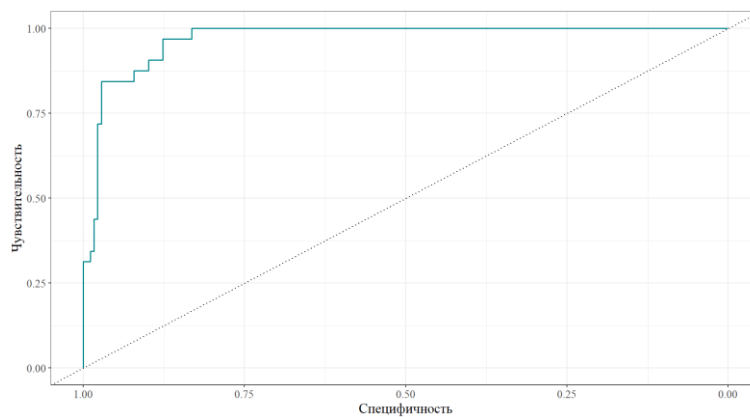


Рисунок 6 – ROC-кривая для классификатора на основании построенной модели логистической регрессии

Построение решающего дерева с учетом значимых предикторов по SCID-II

Для построения дерева решений для предсказания вероятного функционального происхождения дистонии по значимым субшкалам SCID-II использовался язык программирования Python 3.10, модули numpy, pandas, matplotlib, sklearn. Проблема дисбаланса классов была решена с помощью метода ресемплинга группы функциональной дистонии. Построение дерева решений осуществлялось по критерию энтропии, максимальная глубина

дерева ограничивалась 5-ю ветвлениями (с учетом количества предикторов). Полученный алгоритм классификации (Рисунок 7) имел значения точности на 83,7%, чувствительности – 90,6%, специфичности – 77,5%.

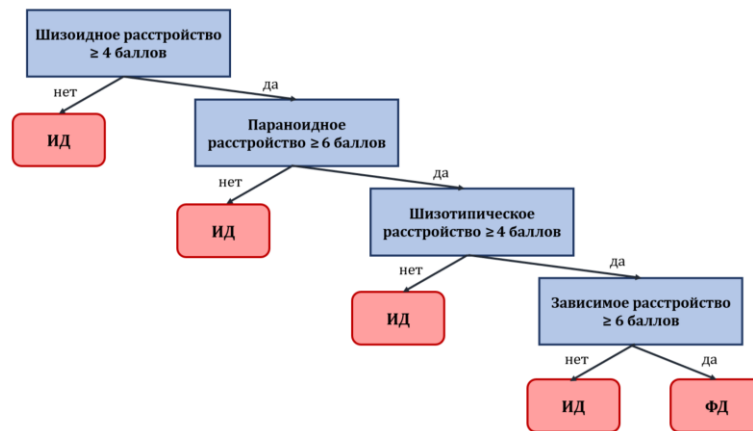


Рисунок 7 – Дерево решений. Узлы дерева относятся к значениям субшкал SCID выше или ниже диагностического порога для каждого расстройства личности, который определяет направление ветвления. ИД – идиопатическая дистония, ФД – функциональная дистония

Дерево решений – алгоритм, который помогает формализовать процесс диагностического размышления и определить возможную функциональную природу дистонии на основе объективных психометрических данных, полученных с помощью шкалы SCID-II (субшкалы шизоидного, параноидного, шизотипического и зависимого расстройства). В каждом узле дерева содержится условие о том, превышает ли балл по определенной субшкале пороговое значение для одного из перечисленных расстройств личности. В зависимости от ответа ("Да" или "Нет"), осуществляется движение к следующему узлу, где снова нужно будет ответить на вопрос, связанный с другой субшкалой или характеристикой, либо этот узел будет конечным, то есть содержать формальное заключение о возможном характере дистонии (функциональный или идиопатический). Если у пациента высокий балл по каждой из фигурирующих в узлах дерева субшкал (шизотипического, шизоидного, параноидного и зависимого расстройств), то высока вероятность того, что дистония имеет функциональное происхождение. При отсутствии такого повышения (в соответствии с определенным порогом, указанным в условии узла) по крайней мере в одной из субшкал выше вероятность идиопатической дистонии.

Для сравнительного анализа результатов 5-факторного опросника с учетом асимметричного распределения признаков использовался непараметрический критерий Краскела-Уоллиса, а затем (при наличии статистически значимых различий) – попарное сравнение с помощью критерия Манна-Уитни с применением поправки на множественные сравнения (FDR – false discovery rate correction). Описательные статистики и результаты сравнения приведены в Таблице 9.

Таблица 9 – Сравнение показателей вторичных факторов 5-факторного личностного опросника в группах исследования

Фактор	ИД, n = 178	ФД, n = 32	Группа контроля, n = 50	Значение p	Значения p для попарных сравнений (с поправкой FDR)
Экстраверсия – интроверсия (высокие значения соответствуют экстраверсии), М (sd)	28,7 (23,6)	2,1 (8,8)	18,9 (23)	< 0,001	ИД ~ ГК: 0,015 ФД ~ ГК: 0,001 ИД ~ ФД:< 0,001
Привязанность – отдаленность (высокие значения соответствуют привязанности), М (sd)	33,2 (27,6)	2,8 (11,1)	24,8 (29,6)	< 0,001	ИД ~ ГК: 0,1 ФД ~ ГК: 0,003 ИД ~ ФД: < 0,001
Контролирование – естественность (высокие значения соответствуют контролированию), М (sd)	35,2 (28,6)	3,3 (13,5)	25,1 (30)	< 0,001	ИД ~ ГК:0,059 ФД ~ ГК: 0,008 ИД ~ ФД:< 0,001
Эмоциональность – эмоциональная сдержанность (высокие значения соответствуют повышенной эмоциональности), М (sd)	31 (25,6)	3,8 (15,4)	16,5 (19,9)	< 0,001	ИД ~ ГК: < 0,001 ФД ~ ГК: 0,001 ИД ~ ФД: < 0,001
Игривость – практичность (высокие значения соответствуют игривости), М (sd)	30,1 (24,4)	2,7 (10,7)	18,4 (22,2)	< 0,001	ИД ~ ГК: 0,001 ФД ~ ГК: 0,001 ИД ~ ФД: < 0,001
Примечание: М (sd) – среднее значение и стандартное отклонение, ИД – идиопатическая дистония, ФД – функциональная дистония, ГК – группа контроля					

Выявлены отличия пациентов с ФД по каждому из факторов как от пациентов с ИД, так и от группы контроля. Так, пациенты с ФД характеризуются в личностном отношении существенно большей интроверсией (замкнутость, избегание новых впечатлений), отдаленностью (отстраненность, равнодушие, подозрительность), естественностью (безответственность, импульсивность, беспечность), эмоциональной сдержанностью (самодостаточность), практичностью (консерватизм, низкая чувствительность, ригидность). Пациенты с ИД, по сравнению с группой контроля, обладали меньшей практичностью (сенситивность, мечтательность), большей эмоциональностью (тревожность, депрессивность, самокритичность) и экстраверсией (активность, общительность). Полученный дименсиональный профиль психологических характеристик соотносится с данными SCID-II, согласно которым при ФД доминируют личности эксцентрического кластера А. Указанные различия проиллюстрированы Рисунком 8.

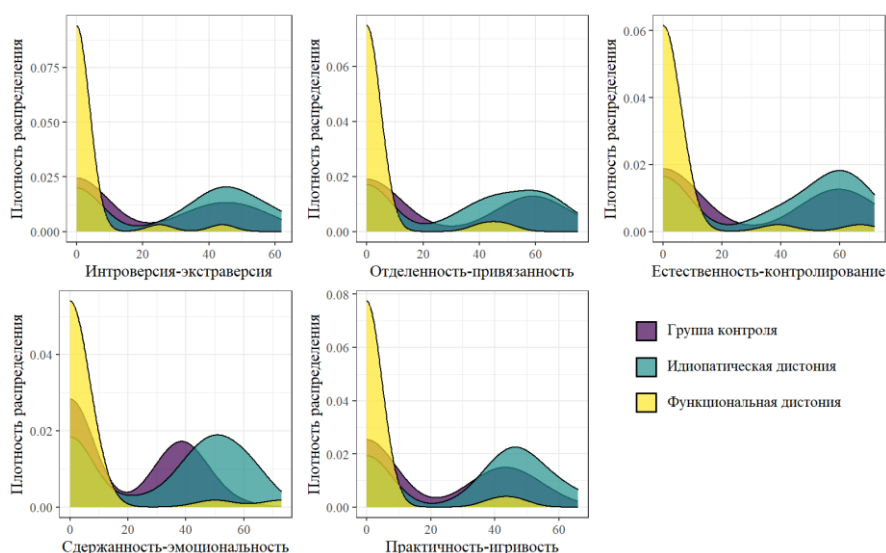


Рисунок 8 – Распределение значений показателей вторичных факторов 5-факторного личностного опросника в группах исследования

Из Рисунка 8 видно, что распределение результатов по каждому из факторов характеризуется бимодальностью, то есть имеет два пика. Это отражает наличие двух полюсов каждого из факторов, что логически следует из природы оцениваемого им явления: изучаемые личностные характеристики представляют собой бинарную оппозицию, и каждого из исследуемых можно отнести к одному из полюсов (экстраверсия или интроверсия, привязанность или отдаленность, и так далее) с учетом некоторой вариабельности выраженности каждой личностной характеристики. Видно, что пациенты с ФД в целом характеризуются дисбалансом пиков с резким преобладанием для каждого из факторов пика области низких значений шкалы, в то время как у других групп плотность вероятности обоих пиков более сбалансирована.

Особенности и сравнительный анализ амплитудно-частотных характеристик потенциала готовности, формирующихся при ФДР

В соответствии с поставленными в исследовании задачами первоначально были сформированы численные представления условной нормы ПГ у здоровых добровольцев. С учетом преобладания в выборке женщин на начальном этапе было проведено исследование отличий показателей ПГ между мужчинами и женщинами. По результатам исследования статистически достоверных отличий показателей ПГ по полу у здоровых добровольцев выявлено не было. Полученные результаты позволили исключить фактор пола из итогового анализа различных параметров ПГ и в дальнейшем сравнивать основную и контрольную группу в целом.

На основании нейрофизиологических результатов контрольной группы были сформированы нормативные показатели ПГ, с которыми в дальнейшем сравнивались с результатами основной группы. Проводился сравнительный анализ параметров ПГ основной группы от группы контроля, который показал наличие достоверных частотно-амплитудных

отличий ($p < 0,05$) по параметрам латентного периода по правому полушарию ($33,66 \pm 23,69$ против $276,28 \pm 176,1$) и амплитуды по правому полушарию ($-0,85 \pm 0,294$ против $-0,35 \pm 0,26$). В свою очередь, различий латентного периода ПГ по левому полушарию ($52,00 \pm 29,816$ против $42,85 \pm 49,59$) и его амплитуды ($-0,76 \pm 0,179$ против $-0,90 \pm 0,42$) зафиксировано не было.

Размеры выборки не позволяют делать выводов о статистической значимости этого вывода, однако в целом выделенные отличия были продемонстрированы для всех клинических фенотипов ФДР.

Сравнительный анализ частоты психических расстройств при ФД и ИД

Из 178 больных с ИД на консультацию психиатра согласились 98 пациентов (55,1%). При ИД психические расстройства были диагностированы в 46,9% (46 набл. из 98). Все 32 пациента с ФД были обследованы психиатром, и у них были диагностированы психические расстройства (различия по сравнению с ИД статистически значимы ($\chi^2 = 26,1$, $p < 0,001$)). При этом ФД и ИД различались по долям диагнозов отдельных психических расстройств, представленных конверсионным (F44.4), соматоформными (F45.3, F45.4), аффективными (F32, F33, F34.1), тревожными (F40.1, F41.0, F41.1), расстройством адаптации (F43.2), обсессивно-компульсивным (F42.2) и шизотипическим расстройством (F21) – см. таблицу 10.

Таблица 10 – Частота психических расстройств при ФД и ИД. Данные приведены в виде частот встречаемости и доли в группе

Диагноз психического расстройства (код по МКБ-10)	Коды по МКБ	ФД (n = 32)	ИД (n = 52)	Значение p
Конверсионное расстройство, n (%)	F44.4	11 (34,4)	3 (6,5)	0,004
Соматоформные расстройства, n (%)	F45.3, F45.4	5 (15,6)	4 (8,7)	0,56
Аффективные расстройства, n (%)	F32, F33, F34	6 (18,8)	6 (13)	0,71
Шизотипическое расстройство, n (%)	F21	5 (15,6)	2 (4,3)	0,18
Расстройство приспособительных реакций – адаптации, n (%)	F43.2	1 (3,1)	17 (37)	0,001
Тревожные расстройства, n (%)	F41.0, F41.1, F40.1	3 (9,4)	11 (23,9)	0,18
Обсессивно-компульсивное расстройство, n (%)	F42.2	1 (3,1)	3 (6,5)	0,88
Есть диагноз психического расстройства		32 (100)	46 (46,9)	
Нет диагноза психического расстройства		-	52 (53,1)	
Всего		32 (100)	98 (100)	

При ФД по сравнению с ИД статистически значимо чаще встречалось конверсионное расстройство (34,4% против 6,5%, $p = 0,004$). Другие психические расстройства, включая соматоформные (15,6% против 8,7%), аффективные (18,8% против 13%), шизотипическое (15,6% против 4,3%) также чаще наблюдались при ФД по сравнению с ИД, однако различия не достигали уровня статистической значимости.

В проведенном нами исследовании диагноз психических расстройств выставлялся врачом-психиатром на основании психического интервьюирования в соответствии с кодировкой главы психических расстройств (коды F) классификации МКБ-10 (Рисунок 9).

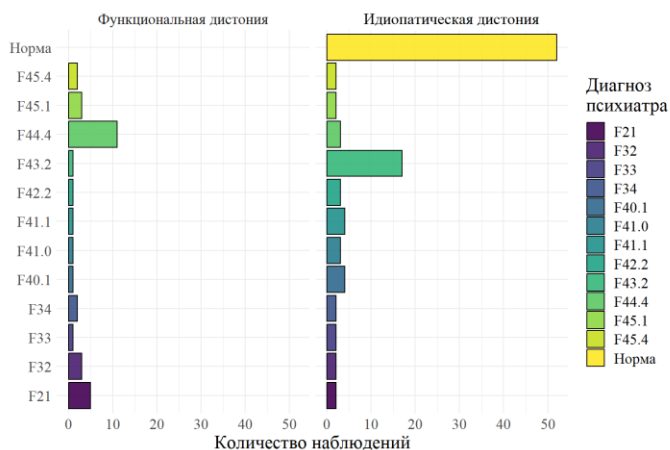


Рисунок 9 – Структура психических диагнозов в группах исследования

При ИД в сравнении в ФД статистически значимо чаще наблюдались расстройства адаптации (нозогенные реакции и реакции в пределах ресурсов личности) – 37% против 3,1% (0,001). В свою очередь тревожные расстройства (23,9% против 9,4%) и обсессивно-компульсивные расстройства (6,5% против 3,1%) хотя и встречались чаще при ИД по сравнению с ФД, однако отличия не достигали уровня статистической значимости.

Полученные данные позволяют сделать вывод, что при ФД наблюдается отличный от ИД спектр психических нарушений, прежде всего за счет доминирования конверсионных расстройств при ФД и расстройств адаптации в группе ИД. В целом, частота психических расстройств в настоящем исследовании у пациентов с ИД достигает почти половины в группе.

Значительно меньше исследований по психиатрическим диагнозам у пациентов с ФД. Полученные результаты свидетельствуют о том, что у пациентов с ФД в 100% случаев выявляются психические расстройства, как на момент обследования, так и в анамнезе. Наиболее распространенными диагнозами были конверсионные, соматоформные, аффективные и шизотипическое расстройства.

Клинические дифференциальные особенности гиперкинезов и психических расстройств при ИД и ФД

Подробная клиническая оценка дистонического гиперкинеза проводилась у пациентов с ИД и ФД, у которых в патологический процесс были вовлечены мышцы шеи - 85 пациентов с ИД и 12 пациентов с ФД цервикальной локализации. В обеих группах встречались пациенты с разными клиническими вариантами ЦД. При сравнительном анализе частоты встречаемости различных вариантов заболевания при ИД и ФД цервикальной локализации не было выявлено значимых различий ($p > 0,99$). Однако можно выделить клинические особенности гиперкинетического рисунка в области шеи в зависимости от принадлежности к неврологическому идиопатическому или функциональному происхождению.

Таблица 11 – Клинические различия проявлений дистонического гиперкинеза при идиопатической ЦД и ФД

	Идиопатическая ЦД	Функциональная дистония
Поза	Есть характерный стереотипный двигательный паттерн (рисунок) к которому стремится голова вне зависимости от внешних условий	Характерный паттерн отсутствует. Принимает разные положения в зависимости от ситуации, может быть и строго фиксированной, может напоминать стереотипии с генерализованным вовлечением мышц и формированием болезненной гримасы
Тремор	Стереотипный либо по типу миоклонии, либо постоянный, однонаправленный	Непостоянный, разночастотный, при отвлечении внимания прекращается
Отвлечение внимания	Не помогает уменьшить гиперкинез	При отвлечении внимания может меняться двигательный рисунок гиперкинеза либо же он полностью исчезает
Сенсорный трюк	Присутствует, эффективен	Отсутствует, неэффективен
Боль	Преимущественно средней интенсивности Характеристика – тянущие, ощущение напряжения в зоне вовлеченных мышц	Высокой интенсивности Характеристика – разнообразная субъективная окраска (жгучая, сверлящая, зудящая, ощущение прохождения электрического тока и т.п.), может иррадиировать в отдаленную от гиперкинеза зону
Продромальные симптомы	Редко, кратковременные, болевые, без двигательных симптомов на этапе продрома	Персистирующие сенсорные ощущения с транзиторными моторными симптомами
Триггеры усиления выраженности/проявления гиперкинеза	Социофобическая тревога	«Антисенсорный трюк» - моторный акт, индивидуальный для каждого, который может инициировать гиперкинез. Наличие определенного действия, который может вызывать гиперкинез (простой - дотрагивание до определенной части тела, сложный – прием пищи, быстрая ходьба и т.п.)
Физические нагрузки	Вызывают напряжение в заинтересованных мышцах, но в пределах очерченного паттерна	Усугубляют симптоматику, нередко вовлекая дополнительные группы мышц, вплоть до генерализации гиперкинеза
Лечебная гимнастика	Вызывает облегчение	Не помогает, чаще невозможность выполнения
Субъективная значимость	Вызывает профессиональную дезадаптацию с акцентом на потерянной двигательной функции («локальная проблема»), стремление скрыть симптомы от окружающих	Вызывает декларируемую тотальную дезадаптацию практически во всех сферах, не только за счет двигательного дефицита, но и за счет других психических расстройств, и может не подтверждаться при объективном обследовании («глобальная проблема») При необходимости – стремление продемонстрировать симптомы значимым для пациента людям.
Временные проявления	Постоянные, не зависят от внешних факторов, ремиссии возможны, встречаются редко, длятся несколько лет	В строго определенное время Ремиссии возникают в ответ на нестандартное лечение, различной длительности, чаще несколько дней или недель
Ответ на ботулинотерапию	Как правило, БТ эффективна	Парадоксальный эффект (либо быстрое улучшение «на игле», либо ухудшение симптоматики)

Как указано выше, психические расстройства при ИД и ФД в значительной степени сходны, если ориентироваться исключительно на диагностические категории для патологии главы «психические расстройства» в МКБ-10 (цифры F).

Психические расстройства при гиперкинезах независимо от принадлежности к ФД либо ИД делятся на (1) непосредственно связанные с гиперкинезами и (2) протекающие относительно независимо от дистонии.

При психических расстройствах, непосредственно связанных с гиперкинезами, клиническая структура ФД и ИД является двухкомпонентной: включает «неврологический/псевдоневрологический» и «психиатрический» домены, формирующие общие нейропсихиатрические (нервно-психические) синдромы.

Указанные домены конгруэнтны друг-другу, т.е. клинические характеристики (неврологические/псевдоневрологические и психиатрические) общего синдрома взаимосвязаны, соотносятся друг с другом и формируют единый **нейропсихиатрический дистонический симптомокомплекс**. Однако направление связи неврологического и психиатрического доменов при ФД и ИД в структуре такого симптомокомплекса полярны.

При ФД первичен психиатрический домен (психическое расстройство), а псевдоневрологическая симптоматика (функциональный гиперкинез) является производной от базового психопатологического симптомокомплекса (доминируют диссоциативные феномены с конверсионной двигательной симптоматикой).

При ИД первичен неврологический домен (гиперкинетическая моторная симптоматика), а психические расстройства преимущественно являются вторичными (производными) от неврологического дефицита (доминируют расстройства адаптации с картиной нозогенных реакций – реакций на болезнь).

Соответственно, **в случаях ФД** при диагностике психических расстройств в соответствии с современными классификациями (здесь – МКБ-10) возникает ситуация, когда лишь часть случаев ФД может быть закодирована как первичное психическое расстройство, полностью и исключительно объясняющее клинические проявления функционального гиперкинеза, т.е. как монодиагноз. Речь идет о **конверсионном расстройстве** (F44.4 в МКБ-10), психопатологические проявления которого предполагают возникновение псевдоневрологических, в том числе двигательных, симптомов относительно изолировано, т.е. вне рамок других невротических, аффективных, шизофренического спектра и прочих расстройств. В группе ФД настоящего исследования 34,4% пациентов имеют именно этот монодиагноз, фактически соответствующий диагнозу истерического невроза в прежних нозологически ориентированных классификациях психических расстройств (например, 300.1 в МКБ-9).

В свою очередь конверсионная симптоматика (в том числе моторная) может возникать в структуре широкого круга психических заболеваний (невротических, аффективных, шизофренического спектра), что и обнаружено в выборке ФД настоящего исследования. Так, в виде отдельных симптомов конверсионные гиперкинезы с картиной дистонии были

диагностированы **при соматоформных расстройствах** – соматоформной дисфункции вегетативной нервной системы и соматоформном болевом расстройстве (F45.3 или F45.4 соответственно) еще в 15,6% случаев. При последних доминируют вегетативные нарушения (кардионевротические, гипервентиляционные, неязвенная диспепсия, симптомы раздраженного кишечника, явления термоневроза и пр.) или хронические алгии, а дистония выступает в качестве одного из дополнительных проявлений соматизации, реализующейся в сфере произвольной мышечной иннервации. С нозологической точки зрения речь идет об ипохондрическом неврозе (код 300.7 в МКБ-9), включающем смешанную соматовегетативную/алгическую и конверсионную симптоматику.

Аналогичным образом в качестве отдельных, дополнительных, симптомов гиперкинезы возникали **при тревожных расстройствах**, включая паническое расстройство (F41.0 по МКБ-10), т.е. с нозологической точки зрения речь идет о тревожном неврозе (300.0 в МКБ-9) с конверсионными паническими атаками, в картине которых среди прочего возникают симптомы ФД. Соответственно, клинические проявления ФД в таких случаях носят пароксизмальный характер, ограничиваясь анксиозными приступами, а промежутки между такими атипичными паническими атаками либо полностью лишены гиперкинезов, либо сопровождаются минимальными моторными симптомами, возникающими при нарастании тревоги ожидания очередного пароксизма («субсиндромальные панические атаки»).

Также конверсионные **симптомы** по типу ФД возникали **при аффективных расстройствах** (эпизоды депрессии и дистимия – F32/33, F34 по МК-10) в 18,8% случаев, т.е. при аффективной психической патологии (маниакально-депрессивный психоз депрессивного типа и невротическая депрессия в МКБ-9 соответственно). Особенностью таких состояний являлось манифестация ФД в структуре аффективных фаз и дальнейшая динамика в ритме повторных эпизодов депрессии – интермиссии депрессий либо сопровождались полной редукцией ФД с очередной эксацербацией гиперкинеза в период последующей клишированной депрессивной фазы, либо течение по типу «двойной депрессии», когда по миновании развернутого депрессивного эпизода интенсивность ФД снижалась, но полностью гиперкинезы не проходили, персистируя в структуре сохраняющейся дистимии (неполные ремиссии аффективного заболевания).

Кроме того, гиперкинезы по типу ФД наблюдались при **шизотипическом расстройстве** (F21 по МКБ-10) в 15,9% случаев. Здесь гиперкинезы являются непосредственным проявлением психического заболевания, диагностируемого в пределах патологии шизофренического спектра (латентная шизофрения по МКБ-9). Однако в указанных случаях применительно к трактовке механизма формирования ФД необходимо уточнить следующее. Лишь в двух из пяти случаев речь идет от конверсионной симптоматике, в остальных трех наблюдениях природа гиперкинеза

кататоническая (паракинетическая кататония в рамках «мягкой кататонии» по Kahlbaum и А.Б. Смулевичу или истерокаатония М. Urstein). В нашем исследовании кататония трактуется согласно современному определению, приведенному в МКБ-11 как «синдром первичных психомоторных нарушений, который характеризуется одновременным появлением нескольких симптомов, таких как ступор; каталепсия; восковая гибкость; мутизм; негативизм; застывание в определенной позе; манерность; стереотипии; психомоторное возбуждение; гримасничание; эхолалия и эхопраксия». Для постановки соответствующего диагноза необходимо три и более симптомов из вышечисленных. При этом необходимо подчеркнуть, что кататония может возникать как при отдельных психических расстройствах, включая аффективные расстройства, шизофрению или другие первичные психотические расстройства, так и при нарушениях нейроразвития, при воздействии психоактивных веществ, а также при других неврологических/соматических заболеваниях. Соответственно, согласно современным представлениям кататонический синдром и отдельные кататонические симптомы выходят далеко за рамки кататонической формы шизофрении и являются транснозологическими образованиями.

Паракинетические феномены в указанных трех наших наблюдениях имеют вид «измененных волевых движений, когда патологические моторные акты производят впечатление гипертрофированных физиологических движений», сопровождающихся чувством «чуждости», «интрузии», «утраты произвольного контроля над собственными волевыми усилиями и двигательной активностью», однако в отличие от случаев манифестной шизофрении не сопровождающимися бредом воздействия и/или псевдогаллюцинациями, чувством сделанности, не достигая степени моторного/кинестетического автоматизма [Смулевич А.Б., 2023; Varuk, 1983].

В проанализированных наблюдениях имеются причудливые, вычурные, иррегулярные движения, которые характеризуются **парадоксальностью** моторного рисунка – одновременным сочетанием казалось бы полярных двигательных паттернов гипер- и гипокинетического круга: **хореотические** (резкие, отрывистые) и **атетотические** (медленные, тонические) движения. Сходные характеристики мягкой кататонии отмечали и некоторые другие исследователи [Kleis K., 1937]. Фактически речь идет об аналоге парадоксального сочетания полярных клинических феноменов – кататонического возбуждения и ступора, наблюдающихся при «большой кататонии» (*catatonia gravis*) в случае кататонической формы шизофрении, которые могут наблюдаться у одного и того же больного. Однако в собственной казуистике моторные симптомы протекают на более легком уровне по типу «мягкой кататонии» (*catatonia mitis*), ограничиваясь преимущественно лимитированным набором вовлеченных мышц [Kahlbaum, 2012; Nath и др., 2021]. Это соотносится с представлениями о том, что «в практике последних десятилетий

значительно чаще наблюдаются субкататонические явления в виде нерезко выраженного негативизма, отдельных гримас и странных действий, субступорозных состояний: гипомимии, гипокинезии, угловатости движений, аспонтанности в речи» [Жмуров В.А.,].

Как и в случаях К. Leonhard (1979), структура моторных расстройств при паракинетической кататонии, в наших наблюдениях обнаруживает «причудливость и манерность выражения двигательных симптомов», «полиморфизм кататонических проявлений», «с отсутствием клинического единства моторных расстройств», а также в ряде случаев «транзиторный характер кататонических симптомов в течение эпизодов экзацербации психического неблагополучия».

Паракинетическая кататония в представленных наблюдениях в отличие от конверсионных гиперкинезов развивается не в связи с истерическим/гистрионным расстройством личности, а на базе шизотипического расстройства, что соотносится с наблюдениями, сопоставимыми с описаниями «мягкой кататонии» (*catatonia mitis*), приводимыми другими авторами [Смулевич А.Б., 2022].

В пользу кататонической природы гиперкинеза также указывают как диспластичность моторики пациентов в целом (отсутствие плавности и естественности движений), так и транзиторные субпсихотические феномены, ассоциированные с явлениями кататонии (витальная субпсихотическая тревога, эпизоды растерянности, явления ментизма и шперрунги), возникающие на высоте обострений дистонических гиперкинезов.

При ИД психические расстройства, непосредственно ассоциированные с гиперкинезами, представлены нозогенными реакциями (расстройства адаптации, F43.2 по МКБ-10), содержательный комплекс которых определяется психотравмирующим влиянием информации о диагнозе и/или симптомами дистонии. Доминируют анксиозные (тревожные) феномены, в зависимости от особенностей которых нозогенные реакции у обследуемых делятся на тревожно-ипохондрические, социофобические и тревожно-депрессивные.

Тревожно-ипохондрические реакции определяются доминированием страха за здоровье и опасений относительно будущего негативного прогноза заболевания: полной потери подвижности вовлеченной части тела («шею заклинит», «рука совсем отнимется»); вовлечения соседних участков тела, генерализации гиперкинезов («все мышцы сведет»); утраты социального статуса и потери/снижения заработка (профессиональная непригодность и увольнение, нетрудоспособность, инвалидизация). С психологической точки зрения речь идет об установках «катастрофизации» и «негативного предсказания будущего» одновременно.

Социофобические реакции - определяются доминированием идеи заметного для окружающих дефекта внешности, обусловленного возникающими на людях гиперкинезами или страхом их возникновения (страх быть отвергнутым из-за «неадекватного» внешнего вида). Это

сопровождается избегающим поведением, направленным на превенцию возможности оказаться в подобной ситуации (отказ от посещения людных мест, поездок в общественном транспорте и пр.). С психологической точки зрения речь идет об установке «чтения мыслей» («подумают, что пьяный или неадекватный»).

Тревожно-депрессивные реакции наряду с ипохондрической тревогой включают *гипотимию*, т.е. подавленное настроение, с «гипертрофированно-пессимистическим восприятием болезни» [Смулевич, 2019], феноменом деморализации и идеями утраты контроля: депрессивные руминации о безнадежности своего положения из-за неврологической болезни, невозможности справляться с симптомами, о потере возможности произвольного управления движениями и/или о персистирующих двигательных симптомах дистонии, например, алгиях («горе» из-за потери возможности по своей воле двигаться и сопровождающих движения болей). С психологической точки зрения речь идет об установках «катастрофизации» («мое положение ужасно»), «эксцентрической персонализации» («сам виноват в своей болезни»), «сверхообщения» («теперь всегда будет так»), «дихотомического мышления» («можно быть либо тяжело больным, либо полностью здоровым») и пр.

При психических расстройствах, непосредственно не связанных с гиперкинезами, речь идет о коморбидности с широким кругом психопатологических феноменов и состояний, непосредственно не обуславливающих/обусловленных дистоническими гиперкинезами, но оказывающих модулирующий (патопластический) эффект в отношении клинических проявлений обоих доменов ИД и ФД.

Социофобия (F40.1); генерализованное тревожное расстройство (F41.1); расстройства адаптации по типу реакций на ненозогенные, а социально-экономические стрессоры (F43.2); обсессивно-компульсивное расстройство (F42.2) при ФД были коморбидными диагнозами, непосредственно не связанными с симптоматикой гиперкинезов, а протекавшими относительно независимо, развившись либо задолго до дебюта ФД, либо, напротив, присоединившись к ФД значительно позже манифестации дистонии, однако способными оказывать модифицирующее воздействие на симптомы гиперкинеза, либо подверженные психогенному влиянию моторной симптоматики. Так, социофобия, наблюдавшаяся у пациентов с пубертата, «брала на вооружение» симптомы гиперкинеза и страх обнаружить на людях несостоятельность в связи с моторной неловкостью из-за ФД. Это дополняло социофобический идеаторный комплекс, присоединяясь к ранее существовавшим фобиям обнаружить при других, например, свою мнимую интеллектуальную несостоятельность. В свою очередь расстройства адаптации по типу реактивных состояний (тревожно-депрессивных) с картиной «ненозогенных» реакций, обусловленных социо-экономическими стрессорами (реакции утраты в связи с потерей родственников, финансовых средств и пр.), действующими на отдаленных этапах динамики

дистонии, также могут модифицировать симптоматику дистонии за счет амплификации двигательных симптомов. Например, интенсивность последних нарастает на фоне выраженной тревоги и гипотимии, обнаруживая психосоматический параллелизм, т.е. снижаясь до исходной интенсивности после обратного развития реактивного состояния.



Рисунок 10 – Модель нейро-психических расстройств при фокальной и сегментарной дистонии с учетом связи неврологического/«псевдоневрологического» и психиатрического доменов

Результаты трехлетнего наблюдения пациентов с ЦД, получающих систематическое лечение БТА

Проводился анализ клинических особенностей ЦД, длительности и интенсивности боли по цифровой рейтинговой шкале (ЦРШ), влияния БТА на интенсивность боли, наличие СТ. Все пациенты получали повторные инъекции БТА, которые осуществлялись под электромиографическим контролем и ультразвуковой навигацией с интервалом 10-20 нед. Длительность интервала между сессиями БТ определялась на основании самочувствия пациента и выраженности симптомов. Введение БТА проводили при ухудшении состояния, нарастании дистонического гиперкинеза и/или боли. Оценка тяжести дистонии осуществлялась по Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS), при этом учитывалась третья часть шкалы TWSTRS (боль). Оценка симптомов проводилась исходно (на момент первичного осмотра), через 1 мес после проведения БТ и через 3 года на фоне систематического лечения перед очередным введением БТА (в период максимальной выраженности симптомов ЦД). В ходе исследования пациенты получали курсы БТА (incobotulinumtoxin) в дозе от 150 до 300 ЕД. Таргетные мышцы, доза препарата и место введения определялась с учетом индивидуального паттерна, выраженности и локализации болевого синдрома.

По данным многофакторного дисперсионного анализа получено статистически значимое снижение интенсивности боли по ЦРШ через 1 месяц и через 3 года лечения ($F = 29, p < 0,0001$). Не найдено влияния возраста ($F = 0,651, p = 0,627$) на эффективность терапии. При дальнейшем попарном сравнении с помощью критерия Уилкоксона и применением поправки Тьюки

сохранялась различия между баллом ЦРШ до лечения и через 1 месяц ($p < 0,0001$), между баллом ЦРШ до лечения и через 3 года ($p < 0,0001$), между баллом ЦРШ через 1 месяц и через 3 года ($p < 0,0001$), при этом балл ЦРШ через 3 года был выше, чем через 1 месяц после лечения, и оба результата после лечения были ниже, чем результат до начала введения БТА. Не только через 1 месяц, но и через 3 года увеличилась часть пациентов с легкой болью, уменьшилась часть пациентов с умеренной болью и нет пациентов с сильной болью.

У пациентов с исходно низкой интенсивностью боли не обнаружено существенных различий ($F = 1,5$, $p = 0,23$) по выраженности боли через месяц после БТА и 3 года (до применения очередной инъекции БТА). У пациентов с исходно средней или высокой интенсивностью боли отмечалось существенное снижение боли не только через месяц после БТА, но и через 3 года ($F = 56,5$, $p < 0,0001$ при средней интенсивности и $F = 140,3$, $p < 0,0001$ при сильной интенсивности). Не обнаружено различных градаций интенсивности болевого синдрома у пациентов, использующих и не использующих СТ (Хи-квадрат: 4,1; $p = 0,129$).

Через 3 года лечения тяжесть ЦД и интенсивность боли по подшкалам TWSTRS, а также суммарный балл по шкале TWSTRS были статистически значимо ниже ($p < 0,0001$ для каждого показателя, рисунок 11).

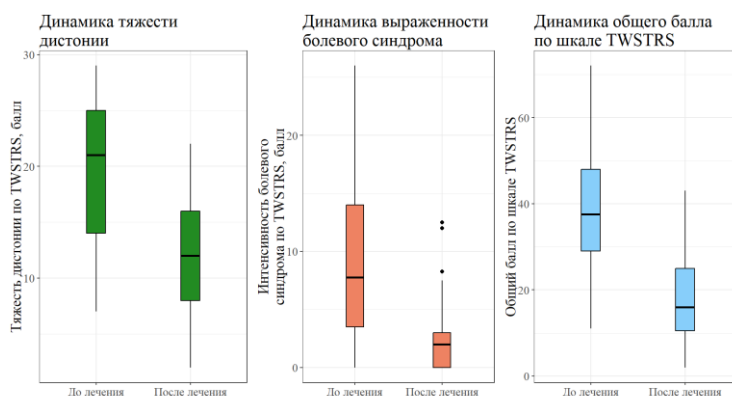


Рисунок 11 – Тяжесть ЦД и интенсивность боли, общий балл по шкале TWSTRS были исходно и через 3 года (до применения очередной инъекции БТА)

Ритмическая ТМС-терапия немоторных симптомов ЦД и коморбидных психических расстройств

В исследование по оценке рТМС на немоторные симптомы и коморбидные расстройства было включено 17 пациентов с ЦД.

Курс транскраниальной магнитной стимуляции производился при помощи аппарата Magstim Rapid² с 70-мм катушкой (Magstim, Whitland, Южный Уэльс, Великобритания) в специально оборудованном помещении в клинике нервных болезней. Перед проведением первого сеанса осуществлялась оценка моторного порога (МП) стандартным способом. Протокол стимуляции предполагал воздействие на левую первичную моторную кору с ритмом 1 Гц, всего

за сеанс каждый пациент получал 600 импульсов. В настоящем исследовании выбор моторной коры в качестве объекта стимуляции был связан с большей удобностью в достижении и меньшей болезненностью по сравнению со стимуляцией мозжечка. Общий курс терапии для каждого пациента составил 10 сеансов, которые преимущественно организовывались по типу 5 сеансов ежедневно, 2 дня перерыва, еще 5 последовательных дней стимуляции.

Таблица 12 – Психометрический профиль пациентов до и после курса ТМС

	До лечения	После лечения
Пациенты с клинически значимой тревожной симптоматикой (>7 по подшкале тревоги)	13 (76,5%)	2 (12%)
Пациенты с клинически выраженной депрессивной симптоматикой (>7 по подшкале депрессии)	7 (41,2%)	1 (5,8%)
Средний балл по подшкале тревоги	12,2±4,1	6,3±2,1*
Средний балл по подшкале депрессии	8,4±3,7	5,2±3,2*
Примечание: *статистически значимые отличия при $p < 0,01$		

Как можно убедиться при ознакомлении с таблицей – для выборки в целом была характерна широкая представленность тревожной симптоматики и несколько менее широкая представленность депрессивной симптоматики. При этом выраженность как тревожной, так и депрессивной симптоматики была достаточно невысокой, так средний балл по подшкале депрессии лишь незначительно превышал отсечку, необходимую для диагностирования субклинической депрессии. В свою очередь среднее значение по подшкале тревоги соответствовало нижней границе установления клинически значимой тревоги.

После курса ТМС было достигнуто статистически достоверное снижение выраженности как депрессивной, так и тревожной симптоматики в рамках выборки, при этом оба средних значения редуцировались ниже порога диагностирования субклинически выраженной симптоматики. Данный эффект хорошо соотносится также с существенным снижением доли симптоматических пациентов, число которых по тревоге после курса лечения достигло 2 (оба с диагнозом генерализованного тревожного расстройства), а по депрессии – 1 пациента (дистимия).

Таблица 13 – Динамика шкал SF-36 и CDQ-24

	До курса ТМС	После курса ТМС	p-value
SF-36 физический компонент	37±15,2	45±17,3	0,017*
SF-36 психический компонент	31±11,2	38±9,6	0,008*
CDQ-24 сумма	60,2±11,7	51±12,4	0,022*
CDQ-24 стигматизация	17,8±7,9	17,2±6,7	0,278
CDQ-24 эмоциональное благополучие	15,2±5,3	10,7±6,2	0,017*
CDQ-24 болевой синдром	9,4±3,3	8,3±2,1	0,079
CDQ-24 активность в повседневной жизни	15,2±4,5	14,4±5,1	0,123
CDQ-24 общественная и семейная жизнь	5,8±1,4	3,7±1,3	0,044*

В соответствии с полученными нами данными помимо положительного влияния на выраженность психопатологической симптоматики, курс ТМС также приводил к существенному улучшению качества жизни пациентов и их уровня функционирования. После проведенного курса произошло заметное и статистически достоверное улучшение как физического, так и психического компонента качества жизни по шкале SF-36, что позволяет предполагать наличие положительного эффекта ТМС не только на психическое состояние, но и отчасти на сами симптомы ЦД. При этом, перед проведением курса ТМС обнаруживалась достоверная корреляция между обеими подшкалами SF-36 и тревогой по шкале HADS ($r=0,82$ для психического компонента и $r=0,071$ для физического, $p<0,05$ для обоих). Корреляция с подшкалой депрессии по HADS была статистически недостоверной. В связи с этим можно предположить, что снижение качества жизни отчасти связано с имеющейся психопатологической симптоматикой, чем также отчасти объясняется и положительный эффект курса ТМС в отношении обеих подшкал SF-36.

При дифференцированном рассмотрении отдельных шкал CDQ-24 было установлено, что положительное влияние ТМС было неравномерным и наиболее выраженный эффект был обнаружен по подшкале эмоционального благополучия. В связи с этим можно предположить, что наибольший положительный эффект ТМС на тяжесть симптоматики был опосредован улучшением эмоционального состояния пациентов. Данный тезис подтверждается тем фактом, что коэффициенты корреляции между подшкалами HADS и эмоциональным благополучием по CDQ-24 после курса ТМС составили $r=0,76$ для тревоги и $r=0,59$ для депрессии (оба коэффициента корреляции статистически достоверны при $p<0,05$). Тем не менее, положительное влияние на выраженность ЦД в настоящем исследовании не ограничивалось эмоциональным благополучием – определенное улучшение на уровне статистического тренда было выявлено также и в отношении болевого синдрома, а также активности в повседневной жизни. Единственной подшкалой, по которой не было зарегистрировано сколько-нибудь значимой динамики оказалась подшкала стигматизации.

Результаты проведенного исследования способствуют пониманию не только терапевтических подходов к лечению ЦД, но также подтверждают теорию о дисбалансе систем возбуждения и торможения в головном мозге у пациентов с ЦД. Этот дисбаланс находит подтверждение в снижении выраженности психических симптомов и улучшении качества жизни после применения ингибирующего протокола на моторную кору у пациентов с ЦД. Интересно, что, даже принимая во внимание независимость течения немоторных симптомов от динамики основного заболевания, результаты исследования подтверждают общий генез возникновения немоторных симптомов. Эти выводы говорят о перспективности ингибирующих подходов при

стимуляции первичной моторной коры в контексте лечения ЦД и подчеркивают важность дальнейших исследований в данной области.

Психофармакотерапия психических нарушений у пациентов с ИД и ФД

На первом этапе лечения всем пациентам с ИД с учетом прямых показаний в качестве терапии первой линии была проведена ботулинотерапия. В группе пациентов с ФД лечение БТ использовалось у 9 человек (пациенты с видимым напряжением мышц шеи и настроенные применить этот метод). Объединенная группа из 78 человек, у которых были выявлены психические расстройства, состояла из 46 пациентов с ИД и 32 с ФД. Этим пациентам была проведена краткосрочная основанная на КБТ психотерапия в количестве 2 сеансов. Эффект отмечался у 1 человека с ФД и у 17 человек с ИД. Пациенты, которые не ответили на психотерапию, были поделены на две группы. Первая группа – 30 человек – пациенты с диагнозом аффективные, тревожные расстройства и ОКР; вторая группа – 30 человек – пациенты с конверсионным, соматоформным и шизотипическим расстройством. В первой группе в качестве терапии использовался антидепрессант дулоксетин в дозе от 30 до 120 мг, во второй группе – алимемазин в диапазоне доз от 1,25 мг до 10 мг. Оба препарата назначались изначально в минимальной дозе с последующей титрацией до минимально эффективной дозы. Врачебная оценка состояния пациентов на основании шкалы общего клинического впечатления CGI-S (Clinical global impression, severity) проводили на первом визите и через 2 месяца после начала лечения.

В результате лечения дулоксетином пациентов 1 группы значительного улучшения самочувствия (ответ на терапию – полные респондеры) с редукцией психических симптомов более чем на 50% удалось добиться у 21 чел. (70%), частичное уменьшение симптомов (менее 50% улучшения по шкале CGI-S) наблюдалось у 9 чел. (30%). Нонреспондеров, не ответивших на терапию, в этой группе пациентов зафиксировано не было – см. рис 28. и обсессивно-компульсивных расстройств) по шкале общего клинического впечатления (CGI-S).

Во второй группе в качестве терапии использовался «малый» нейрелептик алимемазин. Распределение по эффективности было следующим: полные респондеры – 14 чел. (46%), неполные респондеры 11 чел. (37%), нонреспондеры (не чувствительны к лечению) - 5 чел. (17%).

Для оценки влияний психотерапии, приема нейрелептика (тералиджена) и антидепрессанта (дулоксетина) на исход было построено три модели линейной регрессии (отдельно для шкалы TWSTRS с целью оценки влияния на объективный функциональный исход, для шкалы CGI-I и для шкалы CGI-S с целью оценки влияния на общее состояние). Всем включенным в анализ пациентам проводилась терапия ботулиническим токсином, поэтому данный фактор не вносился в модель. В модели с конечной точкой в виде балла по TWSTRS после лечения дополнительно использовался балл по шкале TWSTRS до получения

ботулинотерапии (baseline TWSTRS) в качестве ковариаты, а в модели с конечной точкой в виде шкалы CGI-S – исходный балл по этой шкале. Также в модели для CGI-S не использовался предиктор психотерапии ввиду высокой корреляции данного параметра с исходным баллом по шкале CGI-S ($r = -0.53$, $p = 0,0001$, иными словами, имелась тенденция назначать психотерапевтическое лечение пациентам с более низкими оценками по шкале CGI-S, что потенциально может вносить искажения в выводы о влиянии психотерапии на динамику по данной шкале). Параметры моделей приведены в Таблицах 14 и 15. Общая значимость моделей для TWSTRS и для CGI-I была достоверной ($F = 11,68$, $p < 0,001$ у модели для TWSTRS, $F = 24,84$, $p < 0,001$ у модели для CGI-I) у для CGI-S показатели качества модели ($F = 2,72$, $p = 0,056$) не достигали уровня статистической значимости.

Таблица 14 – Влияние психотерапии, приема алимемазина и дулоксетина на исходы лечения по шкале TWSTRS у пациентов с истинной дистонией

Параметр	Оценка коэффициента модели	Стандартная ошибка для коэффициента модели	Значение p
Исходный уровень по шкале TWSTRS	0,4	0,06	< 0,001
Прием алимемазина	-2,04	1,86	0,28
Прием дулоксетина	-3,7	3,12	0,24
Проведение психотерапии	0,99	2,12	0,64

Полученные результаты говорят о том, что прием алимемазина, прием дулоксетина и проведение психотерапии не увеличивают тяжесть двигательного дефицита в исходе лечения, измеренную по шкале TWSTRS.

Таблица 15 – Влияние психотерапии, приема алимемазина и дулоксетина на показатель шкалы CGI-I у пациентов с истинной дистонией

Параметр	Оценка коэффициента модели	Стандартная ошибка для коэффициента модели	Значение p
Прием алимемазина	-1,4	0,19	< 0,001
Прием дулоксетина	-1,3	0,34	< 0,001
Проведение психотерапии	-1,2	0,21	< 0,001

Исходя из результатов анализа, пациенты, получающие алимемазин, дулоксетин или психотерапию имеют в среднем более низкие баллы по шкале CGI-I на 1,4, 1,3, 1,2 балла соответственно, то есть, прием данных препаратов и получение психотерапевтической помощи ассоциировано с более благоприятным исходом по шкале общего клинического впечатления.

Таким образом, прием тералиджена, антидепрессантов и получение психотерапевтической помощи не влияет на динамику двигательного дефицита (не увеличивает его), но, в то же время, имеет достоверное положительное влияние в отношении психического состояния пациентов, оцениваемого по шкале CGI-I.

ВЫВОДЫ

1. При фокальной/сегментарной идиопатической дистонии отмечается повышение уровня депрессии, тревоги, страха негативной оценки окружающих и более низкое качество жизни, соотносящееся с формой дистонического гиперкинеза: при оромандибулярной дистонии и синдроме Мейжа наиболее выражена депрессия и самое низкое качество жизни; блефароспазм отличается более тяжелой генерализованной тревогой, а также, наряду с оромандибулярной дистонией – социофобической тревогой.

2. Для функциональной дистонии, как правило, характерен болевой синдром высокой интенсивности при отсутствии типичного сенсорного трюка, а также отмечается более раннее обращение за специализированной помощью (обычно к неврологу), однако эффективное лечение (психотерапия и/или психофармакотерапия) назначается редко.

3. При функциональной дистонии по сравнению с идиопатической выявляется более низкий уровень семейной и профессиональной адаптации: доля состоящих в браке значимо ниже (31% против 61%), а неработающих – выше (59% против 7,3%), что сопряжено с более высоким уровнем депрессии, социофобии, соматизации и значимо более низким качеством жизни.

4. Функциональная и идиопатическая дистония отличаются по частоте диагностированных в результате клинического психиатрического интервью по критериям МКБ-10 психических расстройств: если при функциональной дистонии психические расстройства диагностированы во всех случаях, то при идиопатической – менее, чем в половине случаев (46,9%).

5. При функциональной дистонии доминируют конверсионные и соматоформные расстройства (34,4% и 15,5% соответственно), а также депрессии (18,8%) и шизотипическое расстройство (15,6%) с дистоническими гиперкинезами кататонической природы (*catatonia mitis*), тогда как при ИД преобладают тревожные расстройства (60,9%), в основном в виде расстройства адаптации, т.е. приспособительных реакций (37%).

6. Нервно-психические расстройства при дистонии согласно разработанной концепции дифференцируются на (1) непосредственно связанные с гиперкинезами, либо (2) протекающие относительно независимо от дистонии, т.е. непосредственно не связанные с гиперкинезами:

6.1 Непосредственно связанные с гиперкинезами нервно-психические расстройства формируют общие нейропсихиатрические синдромы, направление связи неврологического и психиатрического компонентов (доменов) в структуре которых полярно. При функциональной дистонии первичен психиатрический домен (психическое расстройство), а псевдоневрологическая симптоматика (функциональный гиперкинез) вторична - является производной от базового психопатологического симптомокомплекса (двигательные симптомы психических заболеваний – конверсионные либо кататонические). При идиопатической дистонии первичен неврологический домен (гиперкинетическая моторная симптоматика), а

психические расстройства являются вторичными (производными) от неврологического дефицита (расстройства адаптации с картиной нозогенных реакций – реакций на болезнь).

6.2 При психических расстройствах, непосредственно не связанных с гиперкинезами (генерализованное тревожное расстройство, социофобия, обсессивно-компульсивное и расстройства адаптации с картиной реактивных состояний - «ненозогенных» реакций), речь не идет о формировании общих синдромов, но о коморбидности дистонии и психических расстройств, оказывающих лишь модулирующий (амплифицирующий) эффект в отношении клинических проявлений обоих доменов независимо от принадлежности дистонии к идиопатическому или функциональному типу.

7. Личностные предикторы функциональной дистонии включают категориальные расстройства личности эксцентрического кластера А (шизоидное, параноидное, шизотипическое), а также наиболее тяжелое расстройство личности тревожного кластера С (зависимое), с которыми соотносятся размерные предикторы в виде усиления черт интроверсии, эмоциональной сдержанности, отстраненности, подозрительности, безответственности, беспечности либо практичности.

8. При функциональной дистонии имеют место изменения амплитудно-частотных характеристик потенциала готовности, формирующегося до начала произвольного движения, по правому полушарию в отсутствие значимых отличий по левому, что может свидетельствовать в пользу аномального функционирования сенсомоторной коры и использоваться для дифференциальной диагностики.

9. Комплексная персонализированная терапия (ботулинотерапия, психотерапия, психофармакотерапия, транскраниальная магнитная стимуляция, лечебная гимнастика), основанная на особенностях психопатологической структуры и соотношений неврологического и психиатрического доменов, эффективна и безопасна.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При клинической оценке пациента с дистоническим гиперкинезом (локализованных в мышцах шеи) необходимо проводить тщательный анализ двигательного паттерна с учетом особенностей двигательного ответа при интерферирующих заданиях вербального и невербального характера. Наличие типичного сенсорного трюка значимый критерий, позволяющий подтвердить неврологическую природу заболевания. Высокая интенсивность болевого синдрома и отсутствие ответа на ботулинический токсин типа А говорит в пользу функционального характера заболевания.

2. Данные психометрических шкал не всегда отражают значимость тревожных и депрессивных расстройств при идиопатической дистонии. Наиболее частой у таких пациентов является нозогенная реакция на развитие заболевания. В этом случае, успешное лечение моторного компонента приводит к снижению выраженности психоэмоциональных расстройств.

3. Целесообразно проводить тщательную оценку психических расстройств при идиопатической дистонии в случаях недостаточного субъективного улучшения состояния после проведенной ботулинотерапии. Наличие сопутствующих психических нарушений требуют самостоятельного лечения для улучшения качества жизни таких пациентов. Среди терапевтических подходов рекомендована транскраниальная магнитная стимуляция, а также психофармакотерапия. Использование алимемазина не приводит к усугублению двигательного дефекта.

4. Использование ботулинического токсина типа А у пациентов с функциональной дистонией допускается в качестве дополнительного метода к психофармакотерапии и/или психотерапии. Благоприятное влияние может оказывать изменение афферентации от вовлеченных в гиперкинез областей, что в свою очередь приводит к модификации двигательного ответа.

5. Взаимодействие невролога и психиатра при лечении дистонического гиперкинеза требует понимания взаимоотношений двигательных (гиперкинетических) и психических нарушений в структуре заболевания. Выявление характерного неврологического паттерна позволяет дифференцировать идиопатическую дистонию и функциональную дистонию. Дальнейшая оценка психиатром доминирующего психического симптома определяет глубину психопатологического состояния и, соответственно, вектор лечения.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Толмачёва, В.А.** Фокальные дистонии: немоторные симптомы и коморбидность / **В.А. Толмачёва** // Медицинский совет. – 2017. – № 10. – С. 81-86.
2. **Толмачева, В.А.** Недвигательные нарушения при цервикальной дистонии / **В.А. Толмачева**, М.Р. Нодель, Н.И. Салоухина // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2018. – Т. 10. – № 3. – С. 135-140.
3. Салоухина, Н.И. Недвигательные нарушения у пациентов с мышечной дистонией / Н.И. Салоухина, М.Р. Нодель, **В.А. Толмачева** // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2018. – Т. 118. – № 9. – С. 98-105.
4. **Толмачева, В.А.** Краниальная дистония / **В.А. Толмачева** // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2018. – Т. 10. – № 1. – С. 90-95.
5. **Толмачева, В.А.** Когнитивные и психические нарушения у пациентов с фокальной мышечной дистонией / **В.А. Толмачева**, Д.А. Гришина, Д.В. Романов // **Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.** – 2019. – Т. 11. – №4. – С. 51-56. [Scopus]
6. **Толмачева, В.А.** Случай сегментарной дистонии с психическими недвигательными расстройствами / **В.А. Толмачева**, Д.В. Романов, Д.А. Гришина // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2019. – Т. 11. – № 3. – С. 89-93.

7. Личностно-психопатологический профиль пациентов и ботулинотерапия блефароспазма / **В.А. Толмачева**, П.Г. Юзбашян, М.Д. Самсонова, Д.В. Романов // **Consilium Medicum**. – 2022. – Т. 24. – № 11. – С. 791-795.

8. Расстройства тревожно-депрессивного спектра при цервикальной дистонии / **В.А. Толмачева**, П.Г. Юзбашян, Д.С. Петелин, Б.А. Волель, Н.И. Салоухина, М.Р. Нодель, Д.В. Романов // **Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика**. – 2022. – Т. 14. – №4. – С. 38-43. [Scopus]

9. Нодель, М.Р. Влияние непроизвольных расстройств на качество жизни пациентов с цервикальной мышечной дистонией / М.Р. Нодель, Н.И. Салоухина, **В.А. Толмачева** // **Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика**. – 2022. – Т. 14. – №3. – С. 19-25. [Scopus]

10. The onset of functional movement disorders after covid-19: a case series / R. Shishorin, A. Gamirova, **V. Tolmacheva**, D. Petelin, B. Volel // *Indian J Psychiatry*. – 2022. – Vol. 64 – № 5. – P. 529-532.

11. **Толмачева, В.А.** Оромандибулярная дистония в пожилом возрасте / **В.А. Толмачева** // *Клиническая геронтология*. – 2022. – Т. 28. – № 1-2. – С. 46-54.

12. Функциональный писчий спазм как психогенная фокальная дистония / **В.А. Толмачева**, П.Г. Юзбашян, Р.М. Шишорин, Б.А. Волель, Д.В. Романов // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. – 2022. – Т. 14. – № 1. – С. 115-121.

13. Нодель, М.Р. Фокальная дистония как нейропсихиатрическое расстройство / М.Р. Нодель, Н.И. Салоухина, **В.А. Толмачева** // *Бюллетень Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений*. – 2022. – № 2. – С. 149-151.

14. Психические расстройства при блефароспазме / **В.А. Толмачева**, В.А. Парфенов, Т.М. Остроумова, Н.И. Салоухина, М.Р. Нодель, Д.В. Романов // **Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова**. – 2023. – Т. 123. – № 12. – С. 76-82. [Scopus, PubMed]

15. **Толмачева, В.А.** Комплексная диагностика цервикальной дистонии и эффективность длительной (трехлетней) ботулинотерапии / **В.А. Толмачева**, Д.С. Петелин, Б.А. Волель // **Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика**. – 2023. – Т. 15. – № 5. – С. 35-38. [Scopus]

16. Салоухина, Н.И. Цервикальная дистония: пути достижения долгосрочного эффекта лечения и улучшения качества жизни больных / Н.И. Салоухина, М.Р. Нодель, **В.А. Толмачева** // **Российский неврологический журнал**. – 2023. – Т. 28. – № 4. – С. 16-23. [Scopus]

17. **Толмачева, В.А.** Блефароспазм: анализ типичной врачебной практики и эффективность терапии / **В.А. Толмачева**, Д.В. Романов // **Медицинский Совет**. – 2023. – Т. 10. – С.163-167. [Scopus]

18. Потенциал готовности как нейрофизиологический маркер функциональных двигательных расстройств / **В.А. Толмачева**, Е.Н. Дудник, Р.М. Шишорин, Д.С. Петелин, В.Е. Безруков, А.Н. Гамирова, Ю.В. Долгополова, Б.А. Волель // **Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика**. – 2023. – Т. 15. – № 2. – С. 57-62. [Scopus]

19. **Толмачева, В.А.** Блефароспазм: анализ типичной врачебной практики и эффективность терапии / **В.А. Толмачева** // В сборнике: Неврологические чтения в Перми. Материалы межрегиональной научно-практической конференции с международным участием, посвященной 90-летию со дня рождения профессора Александра Алексеевича Шутова. – Пермь, 2023. – С. 236-238.

20. Lateralized readiness potential as a neurophysiological marker of functional movement disorders / **V. Tolmacheva**, E. Dudnik, D. Petelin, R. Shishorin, A. Gamirova, V. Bezrukov, Y. Dolgopolova, B. Volel // *Neuroscience Applied*. – 2023. – № 2. – P. 103767.

21. Снижение боли при цервикальной дистонии на фоне регулярной длительной ботулинотерапии / **В.А. Толмачева**, Е.Д. Спектор, Д.В. Романов, В.А. Парфенов // **Российский журнал боли**. – 2024. – Т. 22. – № 2. – С. 22-28. [Scopus]

22. Ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция при цервикальной дистонии и коморбидных психических расстройствах / А.А. Рагимова, Д.С. Петелин, А.Н. Галяутдинова, **В.А. Толмачева**, Б.А. Волель // **Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика**. – 2024. – Т. 16. – № 3. – С. 38-43. [Scopus]

23. **Толмачева, В.А.** Сравнительный анализ тревожно-депрессивных расстройств у пациентов с мышечной дистонией и функциональным двигательным расстройством / **В.А. Толмачева**, Е.Д. Спектор, Д.В. Романов // **Медицинский совет**. – 2024. – Т. 18 – № 12. – С. 40-44. [Scopus]

24. Функциональная дистония под маской цервикальной дистонии / **В.А. Толмачева**, О.И. Ангеличева, Т.А. Янакаева, С.А. Боховко, Д.В. Романов, В.А. Парфенов // **Российский неврологический журнал**. – 2024. – Т. 29. – № 2. – С.60-65.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

БС – блефароспазм

БТ – ботулинотерапия

БТА – ботулинический токсин типа А

ИД - идиопатическая дистония

ОМД - оромандибулярная дистония

ПС – писчий спазм

ПГ – потенциал готовности

РЛ – расстройства личности

СМ – синдром Мейжа

ТМС – транскраниальная магнитная стимуляция

ЦД – цервикальная дистония

ФД – функциональная дистония