

ИССЛЕДОВАНИЯ И КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023

ЦЕРВИКАЛЬНАЯ ДИСТОНΙΑ: ПУТИ ДОСТИЖЕНИЯ ДОЛГОСРОЧНОГО ЭФФЕКТА ЛЕЧЕНИЯ И УЛУЧШЕНИЯ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ

Салоухина Н.И.¹, Нодель М.Р.^{2,3}, Толмачева В.А.²

¹Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия

²Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) Минздрава России, Москва, Россия

³Российский геронтологический научно-клинический центр, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

Введение. Основным методом терапии цервикальной дистонии (ЦД) являются инъекции ботулинического токсина типа А (БТА), но по результатам ряда долгосрочных исследований от 19–46% пациентов прекращают лечение. Показана значимая роль тревоги и депрессии в снижении качества жизни пациентов с ЦД.

Цель исследования. Оценка динамики показателей тяжести симптомов ЦД, эмоциональных нарушений, качества жизни пациентов на фоне разных методов терапии.

Материал и методы. Обследованы 61 пациент с ЦД, 16 мужчин (26%) и 45 женщин (74%), в возрасте 50 [40; 59] лет; длительность болезни 4 [2; 7] года, возраст начала заболевания — 44 [34; 54] года. Проводилась оценка разных методов лечения — монотерапии БТА, антидепрессантом (АД), комбинированной терапии (БТ + АД) через 2 и 4 мес.

Результаты. Показано преимущество комбинированной терапии (БТ + АД) перед монотерапией БТА при долгосрочном наблюдении пациентов в отношении коррекции депрессии, тревоги, интегративной оценки качества жизни (КЖ) и тяжести дистонии. Через 4 мес. лечения в подгруппе (БТ + АД) сохранялась положительная динамика показателей тяжести дистонии. В группе БТ к концу периода наблюдения отмечался регресс положительного эффекта терапии до первоначальных оценок тяжести ЦД.

Заключение. Для достижения устойчивого терапевтического эффекта у пациентов с ЦД необходима коррекция эмоциональных нарушений. Требуется дальнейшего изучения потенциальная эффективность антидепрессантов в отношении двигательных и сенсорных симптомов ЦД.

Ключевые слова: цервикальная дистония; качество жизни; депрессия; тревога; ботулинотерапия; антидепрессант; венлафаксин.

Для цитирования: Салоухина Н.И., Нодель М.Р., Толмачева В.А. Цервикальная дистония: пути достижения долгосрочного эффекта лечения и улучшения качества жизни больных. *Российский неврологический журнал*. 2023;28(4):16–23. DOI 10.30629/2658-7947-2023-28-4-16-23

Для корреспонденции: Салоухина Наталья Ильясовна, e-mail: natalya.salouhina@mail.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено без финансовой поддержки.

Информация об авторах

Салоухина Н.И., <https://orcid.org/0000-0002-9234-3179>; e-mail: natalya.salouhina@mail.ru

Нодель М.Р., <https://orcid.org/0000-0003-2511-5560>; e-mail: nodel_m@yahoo.com

Толмачева В.А., <https://orcid.org/0000-0002-8115-2668>; e-mail: vtolmacheva@yandex.ru

CERVICAL DYSTONIA: WAYS TO ACHIEVE LONG-TERM TREATMENT EFFECTS AND IMPROVE PATIENTS' QUALITY OF LIFE

Salouhina N.I.¹, Nodel M.R.^{2,3}, Tolmacheva V.A.²

¹Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

³Russian Gerontological Research and Clinical Center, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Abstract

Background. The main treatment for cervical dystonia (CD) is botulinum toxin type A (BTA) injections, but several long-term studies have found that between 19–46% of patients discontinue treatment. Anxiety and depression play a significant role in reducing the quality of life in patients with CD, according to previous surveys.

Aim: to assess the dynamics of CD symptom severity, emotional disturbance, and quality of life in patients under different treatment methods.

Material and methods. 61 patients with CD, 16 (26%) men and 45 (74%) women, age 50 [40; 59] years, duration of illness 4 [2; 7] years, age at onset 44 [34; 54] years, were studied. Changes in motor and affective disturbances,

quality of life in patients with CD were assessed after 2 and 4 months in the context of different treatment methods — BTA monotherapy, antidepressant (AD), combined therapy (AD + AD).

Results. Combination therapy (BT + AD) was shown to be superior to BTA monotherapy in long-term follow-up of patients in terms of correction of depression, anxiety, integrative assessment of quality of life and severity of dystonia. After 4 months of treatment, the (BT + AD) subgroup maintained the positive trend achieved in dystonia severity ($p < 0.001$). At the end of the follow-up period in the BT group, the positive effect of therapy had regressed to baseline levels of dystonia severity.

Conclusion. To achieve a sustained therapeutic response in patients with CD, diagnosis and appropriate correction of emotional disturbances is necessary. The potential efficacy of antidepressants in the treatment of motor and sensory symptoms of CD requires further investigation.

Key words: cervical dystonia; quality of life; depression; anxiety; botulinum therapy; antidepressant; venlafaxine.

For citation: Saloukhina N.I., Nodel M.R., Tolmacheva V.A. Cervical dystonia: ways to achieve long-term treatment effects and improve patients' quality of life. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskij Zhurnal)*. 2023;28(4):16–23. (In Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2023-28-4-16-23

For correspondence: Saloukhina Natalya I., e-mail: natalya.saloukhina@mail.ru

Conflict of interest. The authors declare there is no conflict of interest.

Acknowledgements. The study had no sponsorship.

Information about authors

Saloukhina N.I., <https://orcid.org/0000-0002-9234-3179>; e-mail: natalya.saloukhina@mail.ru

Nodel M.R., <https://orcid.org/0000-0003-2511-5560>; e-mail: nodel_m@yahoo.com

Tolmacheva V.A., <https://orcid.org/0000-0002-8115-2668>; e-mail: vtolmacheva@yandex.ru

Received 08.05.2023

Accepted 14.06.2023

Сокращения: АД — антидепрессант; БТ — ботулинотерапия; БТА — ботулинический токсин типа А; КГ — контрольная группа; КЖ — качество жизни; ЛТ — личностная тревожность; ОКЖКЦД — опросник качества жизни краниоцервикальной дистонии; ОФЭКТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография; РТ — реактивная тревожность; ЦД — цервикальная дистония; ШСКЗТ — шкала спастической кривошеи Западного Торонто.

Введение. Цервикальная дистония (ЦД) является наиболее распространенной формой фокальной мышечной дистонии [1, 2]. Инъекции ботулинического токсина типа А (БТА) являются «золотым стандартом» лечения ЦД с уровнем доказательности А [3–5]. Метод ботулинотерапии (БТ) является высокоэффективным в уменьшении насильственных движений и боли, но большинство результатов по оценке эффективности БТ при ЦД получены преимущественно в ходе краткосрочных исследований [6–8]. По результатам ряда долгосрочных исследований 19–46% пациентов прекращают лечение БТА [9–13]. Среди причин прекращения лечения недостаточная эффективность, высокая стоимость, нежелательные явления, первичная или вторичная резистентность, нереалистичность ожиданий пациентов, необходимость регулярного посещения специалистов [4, 12]. Оценки результатов БТ врачами и впечатления пациентов об эффективности лечения нередко разнятся в сторону большей ее степени с точки зрения специалистов [13–17].

Стандартизированные подходы БТ реализуются нередко без учета характера и тяжести сопутствующих эмоциональных расстройств. Между тем, согласно результатам ряда исследований

и, в частности, наших работ, показана значимая роль тревоги и депрессии в снижении качества жизни (КЖ) пациентов [4, 18–20].

Цель исследования: оценка динамики показателей тяжести симптомов ЦД, эмоциональных нарушений, КЖ пациентов на фоне монотерапии БТА, антидепрессантом (АД), комбинированной терапии (БТА и АД).

Материал и методы. Проведено наблюдательное клиническое исследование (продолжное обсервационное) длительностью 4 мес. с двукратной оценкой результатов. Обследован 61 пациент с диагнозом идиопатическая ЦД, из них 16 мужчин (26%) и 45 женщин (74%), в возрасте 50 [40; 59] лет, длительность болезни 4 [2; 7] года, возраст начала заболевания — 44 [34; 54] года. Диагноз ЦД установлен согласно клиническим критериям [3]. Дополнительные критерии включения: отсутствие БТ или не менее 3 мес. с момента последнего курса БТ, отсутствие приема препаратов с седативным или/и антидепрессивным действием, отсутствие сопутствующих неврологических, соматических и психических заболеваний, которые могли бы оказать влияние на результаты.

Применялись следующие шкалы и опросники: шкала спастической кривошеи Западного Торонто (ШСКЗТ) (Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale, TWSTRS) [21], опросник оценки качества жизни при краниоцервикальной дистонии (ОКЖКЦД) (Craniocervical Dystonia Questionnaire, CDQ-24) [22], опросник депрессии Бека (Beck Depression Inventory, BDI) [23], опросник тревоги Спилбергера (State-Trait Anxiety Inventory, STAI) [24].

Все пациенты были разделены на 4 группы в зависимости от применявшейся терапии. Терапия

назначалась, исходя из этических принципов клинической практики: пациентам с большей тяжестью гиперкинеза рекомендовалась БТ — БТА в дозе 200–300 ЕД; АД венлафаксин в дозе 150 мг/сут назначался пациентам с симптомами депрессии и/или высокой тревогой. Группа БТ (15 пациентов) получала курс БТА, группа БТ + АД (15 пациентов) получала курс БТА и АД (венлафаксин 150 мг/сут), группа АД (17 пациентов) получала венлафаксин (150 мг/сут), контрольной группе (КГ) (14 пациентов) — фармакотерапия не назначалась. Работа проводилась в реальных условиях амбулаторного наблюдения.

Со всеми пациентами проводились беседы с целью разъяснения причин, проявлений заболевания, тактики терапии. Повторные осмотры, обследование пациентов по шкалам и опросникам осуществлялась через 2 (второй осмотр) и 4 мес. (третий осмотр).

Перед началом исследования от всех участников было получено письменное информированное согласие. Дизайн исследования был одобрен комитетом по этике ФГАОУ ВО Первого МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы STATISTICA 12.0. Для определения характера распределения применялся критерий Колмогорова–Смирнова. Для оценки различий между зависимыми выборками использовали ранговый дисперсионный анализ Фридмана, для сравнения двух и более связанных групп, при попарном сравнении применялся критерий Вилкоксона. Ранговый дисперсионный анализ Краскела–Уоллиса с поправкой Бонферрони применялся для оценки множественных межгрупповых различий, при попарном сравнении двух независимых выборок применялся U-критерий Манна–Уитни. Результаты, распределения которых отличались от нормального, представлены в виде $Me [Q_1; Q_3]$ (где Me — медиана, Q_1 — нижний квартиль и Q_3 — верхний квартиль).

Результаты. Эмоциональные нарушения выявлены у большинства пациентов: высокая личностная тревога (ЛТ) — у 48 (78,69%), высокая реактивная тревога (РТ) — у 29 (47,54%) больных; депрессия — у 41 (67,21%), из них у 37 (63%) — легкой, у 13 (21,31%) пациентов — умеренной, у 8 (13,11%) — тяжелой степени. Болевой синдром в мышцах шеи по оценке ШСКЗТ выявлен у 59 (97%) больных: у 37 (63%) — легкой и умеренной степени, у 22 (37%) — тяжелой и крайне тяжелой степени.

Достоверных межгрупповых различий по степени тяжести депрессии, тревоги, оценке КЖ, боли между группами на начальном этапе исследования установлено не было (табл. 1). Результаты обследования пациентов до начала терапии, через 2 и 4 мес. (первый, второй, третий осмотры) представлены в табл. 1.

Как видно из табл. 1, в группе БТ при попарном сравнении средних рангов выявлены значимые статистические различия ($p < 0,05$) по шкалам ШСКЗТ, ОКЖКЦД, опросникам депрессии и тревоги. Отмечено снижение тяжести дистонии, выраженности двигательных нарушений, интенсивности боли,

существенное улучшение КЖ, снижение тяжести депрессии, РТ при сравнении данных первого-второго осмотра. Отмечено статистически значимое ($p < 0,001$) усиление выраженности двигательных нарушений, боли, депрессии, РТ, ухудшение КЖ при сравнении данных второго-третьего осмотров. При попарном сравнении оценок тяжести дистонии, боли, КЖ, депрессии, РТ и ЛТ в группе БТ между первым и третьим визитами достоверно значимых различий не выявлено. В группе комбинированной терапии БТ + АД выявлено статистически значимое снижение тяжести дистонии (суммарного балла), выраженности двигательных нарушений, боли, улучшение КЖ больных, уменьшение выраженности депрессии, РТ и ЛТ при попарном сравнении результатов первого-второго ($p = 0,0001$) и первого-третьего осмотров ($p < 0,01$).

В группе монотерапии АД выявлено статистически значимое ($p = 0,00$) снижение тяжести дистонии (суммарного балла), улучшение КЖ, снижение тяжести депрессии, РТ и ЛТ при сравнении первого-второго и первого-третьего осмотров. При детальном анализе динамики показателей шкалы тяжести дистонии установлено статистически значимое ($p < 0,05$) снижение выраженности болевого синдрома на фоне приема АД; динамики выраженности двигательных расстройств не отмечено.

Таким образом, к концу периода наблюдения как в группе монотерапии АД, так и в группе комбинированной терапии (БТ + АД), в противоположность группе монотерапии БТ, отмечалось уменьшение тяжести интегративной оценки дистонии по ШСКЗТ.

В группе контроля при попарном сравнении показателей отмечен статистически значимый рост тяжести дистонии, боли, депрессии и тревоги при повторных осмотрах, ухудшение оценок КЖ через 4 мес. наблюдения. При анализе множественных межгрупповых отличий статистически значимые различия по депрессии и тревоге установлены после третьего осмотра (табл. 1).

При сравнении результатов на третьем осмотре между группами по методу рангового дисперсионного анализа Краскела–Уоллиса различия по оценке боли по ОКЖКЦД, депрессии и тревоги достигли статистической значимости ($p < 0,01$).

Обсуждение. Полученные результаты являются обоснованием для обязательной оценки и коррекции эмоциональных нарушений для достижения лучшего эффекта терапии ЦД. Значимость эмоциональных нарушений у пациентов с ЦД в снижении КЖ обсуждалась в наших предыдущих работах и публикациях других авторов [18–20, 25–29].

Наиболее устойчивое улучшение КЖ, снижение выраженности двигательных проявлений дистонии, эмоциональных расстройств было показано при назначении комбинированной терапии ботулотоксином и АД. У пациентов группы контроля без фармакотерапии закономерно отмечался рост выраженности эмоциональных нарушений, снижение КЖ.

Показана определенная ограниченность традиционной монотерапии ботулиническим токсином.

Таблица 1

Оценка показателей пациентов на фоне терапии

Показатели	Осмотр	Ботулинотерапия (n = 15)	Ботулинотерапия + антидепрессант (n = 15)	Антидепрессант (n = 17)	Контрольная (без терапии) (n = 14)	p*
Тяжесть дистонии (ШСКЗТ, суммарная оценка)	Первый	39,75 [29,00; 49,50]	49,00 [28,00; 61,00]	28,25 [25,00; 40,00]	23,50 [16,00; 34,00]	0,0214
	Второй	15,00 [9,00; 23,25]	22,00 [9,25; 30,50]	23,75 [20,25; 35,75]	23,75 [18,75; 34,00]	0,0142
	Третий	38,50 [27,75; 48,25]	38,75 [18,00; 49,25]	23,00 [17,50; 32,75]	28,25 [22,50; 34,75]	0,0546
Двигательные нарушения (ШСКЗТ)	Первый	21,00 [16,00; 29,00]	20,00 [12,00; 26,00]	12,00 [8,00; 19,00]	11,00 [10,00; 16,00]	0,0008
	Второй	7,00 [4,00; 12,00]	9,00 [5,00; 12,00]	12,00 [8,00; 19,00]	11,00 [10,00; 16,00]	0,0739
	Третий	21,00 [13,00; 27,00]	19,00 [11,00; 26,00]	12,00 [8,00; 19,00]	12,00 [10,00; 16,00]	0,0105
Нарушения жизнедеятельности (ШСКЗТ)	Первый	9,00 [4,00; 11,00]	14,00 [7,00; 20,00]	8,00 [5,00; 13,00]	5,00 [4,00; 12,00]	0,0709
	Второй	4,00 [1,00; 7,00]	8,00 [3,00; 11,00]	7,00 [5,00; 10,00]	5,5 [4,00; 12,00]	0,1241
	Третий	9,00 [5,00; 12,00]	7,00 [3,00; 15,00]	6,00 [4,00; 9,00]	8,00 [5,00; 12,00]	0,4701
Боль (ШСКЗТ)	Первый	9,50 [7,50; 11,75]	14,00 [5,50; 17,00]	10,00 [8,25; 11,00]	8,75 [5,00; 10,00]	0,3757
	Второй	3,50 [2,00; 5,25]	5,50 [2,25; 9,25]	8,25 [6,00; 8,50]	9,13 [5,50; 10,50]	0,0026
	Третий	8,75 [8,25; 11,25]	9,00 [3,25; 12,25]	6,25 [4,50; 7,75]	10,13 [7,50; 11,50]	0,0209
Качество жизни (ОКЖКЦД, суммарная оценка)	Первый	34,00 [30,00; 47,00]	50,00 [32,00; 71,00]	36,00 [35,00; 56,00]	30,00 [20,00; 35,00]	0,0288
	Второй	24,00 [16,00; 34,00]	25,00 [14,00; 40,00]	32,00 [21,00; 45,00]	31,00 [21,00; 40,00]	0,2987
	Третий	43,00 [31,00; 50,00]	26,00 [15,00; 43,00]	24,00 [17,00; 39,00]	37,00 [29,00; 45,00]	0,0413
Боль (ОКЖКЦД)	Первый	6,00 [5,00; 7,00]	7,00 [3,00; 9,00]	6,00 [4,00; 7,00]	6,00 [3,00; 7,00]	0,6534
	Второй	2,00 [1,00; 4,00]	3,00 [1,00; 4,00]	5,00 [3,00; 6,00]	5,00 [3,00; 6,00]	0,0012
	Третий	6,00 [5,00; 7,00]	5,00 [3,00; 6,00]	4,00 [2,00; 5,00]	4,00 [2,00; 5,00]	0,0012
Депрессия	Первый	10,00 [5,00; 22,00]	17,00 [10,00; 32,00]	15,00 [7,00; 28,00]	15,50 [6,00; 20,00]	0,2530
	Второй	8,00 [4,00; 12,00]	8,00 [6,00; 11,00]	11,00 [6,00; 16,00]	16,50 [7,00; 20,00]	0,1509
	Третий	12,00 [5,00; 21,00]	5,00 [4,00; 9,00]	7,00 [4,00; 9,00]	18,00 [9,00; 20,00]	0,0007
Реактивная тревога	Первый	44,00 [29,00; 51,00]	43,00 [39,00; 58,00]	47,00 [40,00; 57,00]	46,50 [36,00; 53,00]	0,5358
	Второй	40,00 [33,00; 44,00]	39,00 [28,00; 43,00]	41,00 [31,00; 44,00]	49,50 [38,00; 52,00]	0,1277
	Третий	44,00 [33,00; 50,00]	28,00 [25,00; 36,00]	34,00 [29,00; 37,00]	52,00 [42,00; 56,00]	0,0000
Личностная тревога	Первый	48,00 [39,00; 56,00]	51,00 [48,00; 61,00]	55,00 [51,00; 57,00]	49,00 [42,00; 55,00]	0,0627
	Второй	47,00 [39,00; 51,00]	45,00 [38,00; 49,00]	47,00 [46,00; 51,00]	49,50 [45,00; 57,00]	0,0884
	Третий	50,00 [49,00; 54,00]	41,00 [33,00; 44,00]	42,00 [41,00; 46,00]	51,00 [47,00; 58,00]	0,000

Примечание: ШСКЗТ — шкала спастической кривошеи Западного Торонто; ОКЖКЦД — опросник качества жизни краниоцервикальной дистонии; * — по ранговому дисперсионному анализу Краскела–Уоллиса с поправкой Бонфферони.

В группе пациентов, получавших только БТА, отмечено статистически и клинически значимое снижение тяжести дистонии, депрессии и РТ, улучшение

КЖ через 2 мес. терапии. Однако результаты лечения были краткосрочными: наблюдался рост оценок депрессии и РТ, ухудшение КЖ, рост тяжести

Table 1

Assessment of the patients indicators after therapy

Scales	Visit	Therapy with botulinum toxin (n = 15)	Treatment with botulinum toxin and antidepressant (n = 15)	Antidepressant therapy (n = 17)	Controls (without therapy) (n = 14)	p*
TWSTR total score	the first	39.75 [29.00; 49.50]	49.00 [28.00; 61.00]	28.25 [25.00; 40.00]	23.50 [16.00; 34.00]	0.0214
	the second	15.00 [9.00; 23.25]	22.00 [9.25; 30.50]	23.75 [20.25; 35.75]	23.75 [18.75; 34.00]	0.0142
	the third	38.50 [27.75; 48.25]	38.75 [18.00; 49.25]	23.00 [17.50; 32.75]	28.25 [22.50; 34.75]	0.0546
TWSTR severity	the first	21.00 [16.00; 29.00]	20.00 [12.00; 26.00]	12.00 [8.00; 19.00]	11.00 [10.00; 16.00]	0.0008
	the second	7.00 [4.00; 12.00]	9.00 [5.00; 12.00]	12.00 [8.00; 19.00]	11.00 [10.00; 16.00]	0.0739
	the third	21.00 [13.00; 27.00]	19.00 [11.00; 26.00]	12.00 [8.00; 19.00]	12.00 [10.00; 16.00]	0.0105
TWSTR disability	the first	9.00 [4.00; 11.00]	14.00 [7.00; 20.00]	8.00 [5.00; 13.00]	5.00 [4.00; 12.00]	0.0709
	the second	4.00 [1.00; 7.00]	8.00 [3.00; 11.00]	7.00 [5.00; 10.00]	5.5 [4.00; 12.00]	0.1241
	the third	9.00 [5.00; 12.00]	7.00 [3.00; 15.00]	6.00 [4.00; 9.00]	8.00 [5.00; 12.00]	0.4701
TWSTR pain	the first	9.50 [7.50; 11.75]	14.00 [5.50; 17.00]	10.00 [8.25; 11.00]	8.75 [5.00; 10.00]	0.3757
	the second	3.50 [2.00; 5.25]	5.50 [2.25; 9.25]	8.25 [6.00; 8.50]	9.13 [5.50; 10.50]	0.0026
	the third	8.75 [8.25; 11.25]	9.00 [3.25; 12.25]	6.25 [4.50; 7.75]	10.13 [7.50; 11.50]	0.0209
CDQ24 total score	the first	34.00 [30.00; 47.00]	50.00 [32.00; 71.00]	36.00 [35.00; 56.00]	30.00 [20.00; 35.00]	0.0288
	the second	24.00 [16.00; 34.00]	25.00 [14.00; 40.00]	32.00 [21.00; 45.00]	31.00 [21.00; 40.00]	0.2987
	the third	43.00 [31.00; 50.00]	26.00 [15.00; 43.00]	24.00 [17.00; 39.00]	37.00 [29.00; 45.00]	0.0413
CDQ24 pain	the first	6.00 [5.00; 7.00]	7.00 [3.00; 9.00]	6.00 [4.00; 7.00]	6.00 [3.00; 7.00]	0.6534
	the second	2.00 [1.00; 4.00]	3.00 [1.00; 4.00]	5.00 [3.00; 6.00]	5.00 [3.00; 6.00]	0.0012
	the third	6.00 [5.00; 7.00]	5.00 [3.00; 6.00]	4.00 [2.00; 5.00]	4.00 [2.00; 5.00]	0.0012
BDI	the first	10.00 [5.00; 22.00]	17.00 [10.00; 32.00]	15.00 [7.00; 28.00]	15.50 [6.00; 20.00]	0.2530
	the second	8.00 [4.00; 12.00]	8.00 [6.00; 11.00]	11.00 [6.00; 16.00]	16.50 [7.00; 20.00]	0.1509
	the third	12.00 [5.00; 21.00]	5.00 [4.00; 9.00]	7.00 [4.00; 9.00]	18.00 [9.00; 20.00]	0.0007
STAI SA	the first	44.00 [29.00; 51.00]	43.00 [39.00; 58.00]	47.00 [40.00; 57.00]	46.50 [36.00; 53.00]	0.5358
	the second	40.00 [33.00; 44.00]	39.00 [28.00; 43.00]	41.00 [31.00; 44.00]	49.50 [38.00; 52.00]	0.1277
	the third	44.00 [33.00; 50.00]	28.00 [25.00; 36.00]	34.00 [29.00; 37.00]	52.00 [42.00; 56.00]	0.0000
STAI TA	the first	48.00 [39.00; 56.00]	51.00 [48.00; 61.00]	55.00 [51.00; 57.00]	49.00 [42.00; 55.00]	0.0627
	the second	47.00 [39.00; 51.00]	45.00 [38.00; 49.00]	47.00 [46.00; 51.00]	49.50 [45.00; 57.00]	0.0884
	the third	50.00 [49.00; 54.00]	41.00 [33.00; 44.00]	42.00 [41.00; 46.00]	51.00 [47.00; 58.00]	0.000

Note: BDI — Beck Depression Inventory; STAI — State-Trait Anxiety Inventory; SA — state anxiety; TA — trait anxiety; TWSTR — Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale; CDQ24 — Craniocervical Dystonia Questionnaire; * — Significance of differences with Bonferroni correction at $p < 0.01$.

дистонии от второго к третьему осмотру. Выявлено отсутствие различий в КЖ, тяжести дистонии, депрессии и тревоги при сравнении результатов

первого и последнего осмотров, что отражает возвращение тяжести ЦД к исходному состоянию через 4 мес.

Недостаточность монотерапии БТА в случае длительного и непрерывного режима лечения показана в работе I. Berardelli и соавт., в которой пациенты с ЦД наблюдались в течение 5 лет. У 64% больных отмечено сохранение депрессии, тревоги, обсессивно-компульсивных расстройств на фоне терапии БТА, несмотря на значительное снижение выраженности дистонии. При этом спектр и степень тяжести психических нарушений, выявленных при обследовании через 5 лет терапии, значимо не отличались от первоначальных [30].

Показана возможность стойкого улучшения КЖ больных, коррекции эмоциональных нарушений на фоне терапии АД. Так, у обследованных пациентов с ЦД в группе монотерапии венлафаксином в период наблюдения длительностью 4 мес. отмечено статистически и клинически значимое снижение тяжести депрессии, тревоги, улучшение КЖ.

Представляют особый интерес полученные нами данные об уменьшении интегративной оценки тяжести дистонии по ШОСКЗТ на фоне монотерапии АД и комбинированной терапии (БТ + АД). Полагаем, что этот результат, а также постепенное улучшение показателей КЖ могут быть обусловлены не только изменением эмоционального состояния, но и уменьшением болевого синдрома. В ранее проведенном нами исследовании была установлена статистически значимая сильная связь между оценками КЖ и выраженностью боли, инвалидизации по шкале тяжести дистонии по ШОСКЗТ [19]. Можно предположить, что двойной механизм действия, выбранного нами для исследования АД из группы ингибиторов захвата серотонина и норадреналина, обусловил противоболевой эффект и соответственно снижение инвалидизации, улучшение КЖ у пациентов с ЦД.

Эффективность АД в отношении отдельных симптомов ЦД является предметом дискуссий [31–32]. Пролонгация положительного эффекта в отношении симптомов дистонии на фоне комбинированной с АД + БТ-терапии может быть обусловлена воздействием АД на центральные серотонинергические механизмы ЦД. В работе E. Zoons и соавт. с использованием однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) было установлено, что у пациентов с ЦД развитие депрессии связано с дисфункцией серотонинергической системы — снижением активности транспортеров серотонина в промежуточном и среднем мозге [32]. В работе M. Smit и соавт. обсуждается заинтересованность серотонинергических механизмов в патофизиологии не только эмоциональных нарушений, но и двигательных симптомов ЦД. Так, при ОФЭКТ выявлена связь между тяжестью дистонического гиперкинеза и снижением активности переносчиков серотонина в ядрах шва у пациентов с ЦД [33].

Объективизация терапевтического потенциала антидепрессантов, ингибиторов обратного захвата серотонина в лечении симптомов дистонии показана в ходе двойного слепого исследования эсциталопрама у пациентов с ЦД с использованием ОФЭКТ. У 62,5% пациентов, принимавших эсциталопрам

с положительным эффектом терапии в отношении дистонии по самооценкам врача и пациента, отмечалась большая степень блокады переносчика серотонина эсциталопрамом, чем у пациентов с отсутствием значимого эффекта лечения [34].

С недооценкой роли эмоциональных нарушений при ЦД, вероятно, связана обсуждаемая в литературе недостаточная эффективность терапии БТА, а также несоответствие оценок эффективности лечения врача и пациента. Так, I. Skogseid и соавт. изучали течение заболевания и удовлетворенность пациентов с ЦД на фоне длительного лечения БТА. Сравнивались впечатления неврологов и пациентов с помощью шкалы глобального клинического впечатления [15]. Эффект лечения как «отличный или хороший», по заключению неврологов, установлен у 65% против 52% по впечатлению пациентов. При объединении этих показателей 33% пациента имели неудовлетворительный результат лечения, который не зависел от тяжести дистонии, сроков начала инъекций БТ от начала заболевания, количества процедур [15]. Одной из причин такого расхождения может быть разница в оценочных критериях. В ряде исследований эффективности БТА при ЦД в качестве критерия успешного лечения используется улучшение оценки тяжести дистонии по ШОСКЗТ как минимум на 25%, но этот показатель не отражает динамики эмоционального состояния, а следовательно, и степень удовлетворенности терапией, достаточность улучшения КЖ пациентов.

Нами предлагается следующий подход к ведению пациентов с ЦД: при первичном осмотре пациентов проводить обязательный скрининг симптомов тревоги и депрессии. Принимать решение о тактике лечения, учитывая как тяжесть дистонии, так и выраженность эмоциональных нарушений. При наличии умеренных и тяжелых симптомов тревоги, депрессии необходима их соответствующая коррекция. При дистоническом гиперкинезе легкой или в ряде случаев умеренной степени тяжести лечение БТ можно рекомендовать через 4–6 нед. терапии АД после оценки динамики эмоционального состояния пациента. При дистонии умеренной или выраженной степени выраженности целесообразна комбинированная терапия — одновременное назначение АД и проведение лечения БТА для достижения долгосрочного результата лечения с последующей дифференцированной оценкой динамики двигательных, сенсорных и эмоциональных проявлений ЦД.

Ранняя коррекция эмоциональных нарушений позволяет продлить эффект лечения и снизить частоту инъекций БТА. Предложенная терапия позволит повысить приверженность пациентов в отношении БТ.

Ограничениями нашего исследования являлись относительно небольшая выборка пациентов, кратковременный период наблюдения. Для оптимизации подходов к терапии пациентов с ЦД, полагаем, необходимо провести дальнейшие исследования с большей выборкой пациентов, более длительным периодом наблюдения, оценкой полного психиатрического статуса, сенсорных нарушений в динамике. Требуется

дальнейшего уточнения потенциальная эффективность АД в отношении двигательных и сенсорных симптомов ЦД.

Заключение. Диагностика и терапия эмоциональных нарушений является обязательным условием эффективной терапии пациентов с ЦД. Отсутствие коррекции эмоциональных нарушений способствует снижению комплаентности пациентов, частичной дискредитации эффективности БТ как ведущего метода лечения заболевания. Для достижения значимого результата лечения пациентов с ЦД своевременное выявление и коррекция эмоциональных нарушений является не менее важной задачей, чем идентификация паттерна дистонии и соблюдение грамотной методики введения препарата.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено без финансовой поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Dauer W.T., Burke R.E., Greene P., Fahn S. Current concepts on the clinical features, aetiology and management of idiopathic cervical dystonia. *Brain*. 1998;121(Pt 4):547–560. <https://doi.org/10.1093/brain/121.4.547>
2. Epidemiological Study of Dystonia in Europe (ESDE) Collaborative Group. A prevalence study of primary dystonia in eight European countries. *Journal of neurology*. 2000;247(10):787–92. <https://doi.org/10.1007/s004150070094>
3. Орлова О.Р. Фокальные дистонии: современные подходы к диагностике и возможности ботулинотерапии. *Атмосфера. Нервные болезни*. 2016;4:3–12. [Orlova O.R. Focal Dystonia: current diagnostic approach and use of botulinum toxin treatment. *Atmosphere. Nervous diseases*. 2016;4:3–12. (In Russ.)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/fokalnye-distonii-sovremennyye-podhody-k-diaagnostike-i-vozmozhnosti-botulinoterapii>
4. Орлова О.Р., Яхно Н.Н., Коренко Л.А., Скоромец А.А. Диспорт (токсин ботулизма типа А) в лечении цервикальной дистонии (спастической кривошеи). *Атмосфера. Нервные болезни*. 2006;2:30–34. [Orlova O.R., Yakhno N.N., Korenko L.A., Skoromets A.A. Dysport (botulinum toxin type A) in the treatment of cervical dystonia (spastic torticollis). *Atmosphere. Nervous diseases*. 2006;2:30–34. (In Russ.)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/disport-toksin-botulizma-tipa-a-v-lechenii-tservikalnoy-distonii-spasticheskoy-krivoshei>
5. Коваленко А.П., Залялова З.А., Иволгин А.Ф. Новые подходы к лечению цервикальной дистонии. Концепция двойного навигационного контроля. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(6):124–131. [Kovalenko A.P., Zalyalova Z.A., Ivogin A.F. Novel approaches to the treatment of cervical dystonia. The concept of dual navigation control. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(6):124–131. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-6-124-131>
6. Hallett M., Albanese A., Dressler D., Segal K.R., Simpson D.M., Truong D., Jankovic J. Evidence-based review and assessment of botulinum neurotoxin for the treatment of movement disorders. *Toxicon: official journal of the International Society on Toxinology*. 2013;67:94–114. <https://doi.org/10.1016/j.toxicol.2012.12.004>
7. Jankovic J. Botulinum toxin: State of the art. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*. 2017;32(8):1131–1138. <https://doi.org/10.1002/mds.27072>
8. Simpson D.M., Hallett M., Ashman E.J., Comella C.L., Green M.W., Gronseth G.S., Armstrong M.J., Gloss D., Potrebic S., Jankovic J., Karp B.P., Naumann M., So Y.T., Yablon S.A. Practice guideline update summary: Botulinum neurotoxin for the treatment of blepharospasm, cervical dystonia, adult spasticity, and headache: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2016;86(19):1818–1826. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002560>
9. Truong D., Brodsky M., Lew M., Brashear A., Jankovic J., Molho E. et al. Global Dysport Cervical Dystonia Study Group. Long-term efficacy and safety of botulinum toxin type A (Dysport) in cervical dystonia. *Parkinsonism & related disorders*. 2010;16(5):316–323. <https://doi.org/10.1016/j.parkrel-dis.2010.03.002>
10. Charles D., Brashear A., Hauser R.A., Li H.I., Boo L.M., Brin M.F., CD 140 Study Group. Efficacy, tolerability, and immunogenicity of onabotulinumtoxin A in a randomized, double-blind, placebo-controlled trial for cervical dystonia. *Clinical neuropharmacology*. 2012;35(5):208–214. <https://doi.org/10.1097/WNF.0b013e31826538c7>
11. Evidente V.G., Fernandez H.H., LeDoux M.S., Brashear A., Grafe S., Hanschmann A., Comella C.L. A randomized, double-blind study of repeated incobotulinumtoxinA (Xeomin®) in cervical dystonia. *Journal of neural transmission (Vienna)*. 2013;120(12):1699–1707. <https://doi.org/10.1007/s00702-013-1048-3>
12. Jinnah H.A., Comella C.L., Perlmuter J., Lungu C., Hallett M., Dystonia Coalition Investigators. Longitudinal studies of botulinum toxin in cervical dystonia: Why do patients discontinue therapy? *Toxicon: official journal of the International Society on Toxinology*. 2018;147:89–95. <https://doi.org/10.1016/j.toxicol.2017.09.004>
13. Sethi K.D., Rodriguez R., Olayinka B. Satisfaction with botulinum toxin treatment: a cross-sectional survey of patients with cervical dystonia. *Journal of medical economics*. 2012;15(3):419–423. <https://doi.org/10.3111/13696998.2011.653726>
14. Jankovic J., Adler C.H., Charles D., Comella C., Stacy M., Schwartz M. et al. Primary results from the cervical dystonia patient registry for observation of onabotulinumtoxin A efficacy (CD PROBE). *Journal of the neurological sciences*. 2015;349(1–2):84–93. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2014.12.030>
15. Skogseid I.M., Kerty E. The course of cervical dystonia and patient satisfaction with long-term botulinum toxin A treatment. *European journal of neurology*. 2005;12(3):163–170. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2004.01053.x>
16. Trosch R.M., Espay A.J., Truong D., Gil R., Singer C., LeWitt P.A. et al. Multicenter observational study of onabotulinumtoxin A neurotoxin in cervical dystonia: The ANCHOR-CD registry. *Journal of the neurological sciences*. 2017;376:84–90. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2017.02.042>
17. Misra V.P., Ehler E., Zakine B., Maisonneuve P., Simonetta-Moreau M.; INTEREST IN CD group. Factors influencing response to Botulinum toxin type A in patients with idiopathic cervical dystonia: results from an international observational study. *BMJ open*. 2012;2(3):e000881. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2012-000881>
18. Салоухина Н.И., Нодель М.Р., Толмачева В.А. Недвигательные нарушения у пациентов с мышечной дистонией. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2018;118(9):98–105. [Salouchina N.I., Nodel' M.R., Tolmacheva V.A. Non-motor disorders in patients with muscular dystonia. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2018;118(9):98–105. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/jnevro201811809198>
19. Нодель М.Р., Салоухина Н.И., Толмачева В.А. Влияние не двигательных расстройств на качество жизни пациентов с цервикальной мышечной дистонией. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(3):19–25. [Nodel M.R., Salouchina N.I., Tolmacheva V.A. The impact of non-motor disorders on the quality of life of patients with cervical muscular dystonia. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(3):19–25. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2022-3-19-25>

20. Толмачева В.А., Юзбашян П.Г., Петелин Д.С., Волеель Б.А., Салоухина Н.И., Нодел М.Р., Романов Д.В. Расстройства тревожно-депрессивного спектра при цервикальной дистонии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(4):38–43. [Tolmacheva V.A., Yuzbashyan P.G., Petelin D.S., Volel B.A., Salouhina N.I., Nodel M.R., Romanov D.V. Anxiety-depressive spectrum disorders in cervical dystonia. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(4):38–43. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2022-4-38-43>
21. Consky E.S., Basinki A., Belle L., Ranawaya R., Lang A.E. The Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS): assessment of validity and inter-rater reliability. *Neurology*. 1990;40(suppl 1):445.
22. Müller J., Wissel J., Kemmler G., Voller B., Bodner T., Schneider A. et al. Craniocervical dystonia questionnaire (CDQ-24): development and validation of a disease-specific quality of life instrument. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2004;75(5):749–753. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2003.013441>
23. Beck A.T., Steer R.A., Ball R., Ranieri W. Comparison of Beck Depression Inventories-IA and -II in psychiatric outpatients. *J Pers Assess*. 1996;67(3):588–597. https://doi.org/10.1207/s15327752jpa6703_13
24. Ханин Ю.Л. Краткое руководство к применению шкалы реактивной, личностной тревожности Ч.Д. Спилбергера. Ленинград: ЛНИИФК, 1976:40 с. [Khanin Yu.L. A Brief Guide to applying the scale of Reactive Personal Anxiety by Ch.D. Spielberger. Leningrad, RF: LNIIFK; 1976:40 p. (In Russ.)].
25. Zetterberg L., Aquilonius S.M., Lindmark B. Impact of dystonia on quality of life and health in a Swedish population. *Acta neurologica Scandinavica*. 2009;119(6):376–382. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2008.01111.x>
26. Torres J.A.K.L., Rosales R.L. Nonmotor Symptoms in Dystonia. *International review of neurobiology*. 2017;134:1335–1371. <https://doi.org/10.1016/bs.irn.2017.05.003>
27. Novaretti N., Cunha A.L.N., Bezerra T.C., Pena Pereira M.A., de Oliveira D.S., Macruz Brito M.M.C. et al. The Prevalence and Correlation of Non-motor Symptoms in Adult Patients with Idiopathic Focal or Segmental Dystonia. *Tremor and other hyperkinetic movements (New York, N.Y.)*. 2019;9:596. <https://doi.org/10.7916/fhnv-v355>
28. Иванникова Е.И., Крыжановский С.М., Самушия М.А., Ковешникова О.А., Иволгин А.Ф., Авсейцева Т.Ю. Психическая патология при цервикальной дистонии. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2021;3:34–41. [Ivannikova E.I., Kryzhanovsky S.M., Samushiya M.A., Koveshnikova O.A., Ivolgin A.F., Avseitseva T.Yu. Psychiatric disorders in cervical dystonia. *Kremlin Medicine. Clinical Bulletin*. 2021;3:34–41. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.26269/zgzy-1a79>
29. Хаятова З.Г., Залялова З.А. Клинические варианты аффективных, диссомнических и двигательных проявлений краниоцервикальной дистонии (обзор литературы). *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева*. 2020;(2):47–56. [Khaiatova Z.G., Zalyalova Z.A. Clinical variety of affective, sleep and motor manifestations in craniocervical dystonia (a literature review). *V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology*. 2020;(2):47–56. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.31363/2313-7053-2020-2-47-56>
30. Berardelli I., Ferrazzano G., Pasquini M., Biondi M., Berardelli A., Fabbrini G. Clinical course of psychiatric disorders in patients with cervical dystonia. *Psychiatry research*. 2015;229(1–2):583–585. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2015.07.076>
31. Zoons E., Booij J., Delnooz C.C.S., Dijk J.M., Dreissen Y.E.M., Koelman J.H.T.M. et al. Randomised controlled trial of escitalopram for cervical dystonia with dystonic jerks/tremor. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2018;89(6):579–585. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2017-317352>
32. Zoons E., Booij J., Speelman J. D., Dreissen Y.E.M., Smit M., Tijssen M.A.J. Lower serotonin transporter binding in patients with cervical dystonia is associated with psychiatric symptoms. *EJNMMI research*. 2017;7(1):87. <https://doi.org/10.1186/s13550-017-0338-4>
33. Smit M., Vázquez García D., de Jong B.M., Zoons E., Booij J., Dierckx R.A. et al. Relationships between Serotonin Transporter Binding in the Raphe Nuclei, Basal Ganglia, and Hippocampus with Clinical Symptoms in Cervical Dystonia: A [¹¹C]DASB Positron Emission Tomography Study. *Frontiers in neurology*. 2018;9:88. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00088>
34. Zoons E., Tijssen M.A.J., Dreissen Y.E.M., Smit M., Booij J. The Effect of Escitalopram on Central Serotonergic and Dopaminergic Systems in Patients with Cervical Dystonia, and Its Relationship with Clinical Treatment Effects: A Double-Blind Placebo-Controlled Trial. *Biomolecules*. 2020;10(6):880. <https://doi.org/10.3390/biom10060880>