

На правах рукописи

КРАСНОВ МАКСИМ ЮРЬЕВИЧ

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

14.01.11 — Нервные болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва-2019

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр неврологии».

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Тимербаева София Леонидовна

Официальные оппоненты:

Богданов Ринат Равилевич, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры неврологии факультета усовершенствования врачей Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского».

Орлова Ольга Ратмировна, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится: «__» _____ 2019 года в ____ часов на заседании диссертационного совета Д 001.006.01 при ФГБНУ НЦН по адресу: 125367, город Москва, Волоколамское шоссе, дом 80.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБНУ НЦН по адресу: 125367, город Москва, Волоколамское шоссе, дом 80.

Автореферат разослан «__» _____ 2019 года.

Ученый секретарь

диссертационного совета Д 001.006.01,

кандидат медицинских наук

Кузнецова Полина Игоревна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность и степень разработанности темы исследования

Дистония (мышечная дистония) - клинический синдром, характеризующийся неритмичными медленными насильственными движениями в различных частях тела, своеобразными изменениями мышечного тонуса и патологическими позами (Маркова Е.Д., 2002). Данные метаанализа 15 исследований эпидемиологии первичных дистоний оценивают частоту встречаемости этой нозологии как 16,43:100000, однако отмечены существенные вариации преобладающих форм дистоний в различных популяциях (Steeves et al., 2012). Проявления болезни существенно влияют на качество жизни: от 25% до 50% пациентов страдают депрессий, боль является одной из ключевых жалоб у 67-75% пациентов (Kuiper et al., 2011).

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

По возрасту дебюта заболевания принято выделить раннюю дистонию (дебют до 40 лет), обыкновенно начинающуюся с конечностей и в дальнейшем распространяющуюся на другие анатомические области (генерализация). Поздняя дистония (>40 лет) характеризуется первоначальным вовлечением краниоцервикальной области или рук и анатомически редко выходит за рамки локальной или сегментарной формы. Среди фокальных форм наиболее распространена цервикальная дистония (ЦД), в основе которой лежат устойчивые насильственные сокращения мышц шеи, приводящие к болезненным и инвалидизирующим спазмам и патологическим позам головы и шеи (Brin et al., 2001).

Патогенетические механизмы дистонии остаются не вполне ясными и сегодня (Breakefield et al., 2008), однако не вызывает сомнения ее мультифакториальная природа, ведущую роль в которой играет генетическая предрасположенность, проявляющаяся в условиях воздействия экзогенных факторов (Hallett et al., 2008).

К настоящему моменту описано более 20 форм наследственной первичной дистонии (Petrucci et al., Valente et al., 2013). Подавляющее большинство случаев наследственной дистонии с ранним (до 40 лет) началом обусловлено мутациями в генах DYT1 и DYT6 (Muller, 2009; Schmidt et al., 2010; Albanese et al., 2013).

DYT1 - генерализованная дистония с ранним началом, - представляет собой наиболее частую форму первичной наследственной дистонии. Частота встречаемости DYT1 оценивается как 1:10000 – 1:15000 в нееврейской и 1:3000 – 1:5000 в еврейской популяции (Bressman et al., 2007). Заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу и в большинстве случаев дебютирует в раннем возрасте. Несмотря на наличие общих закономерностей, фенотипический спектр мутации DYT1 широк и включает не только фокальные и генерализованные формы, но и формы, манифестирующие изолированным тремором (Naiya et al., 2006; Muller, 2009). Причина развития заболевания - универсальная делеция GAG-повтора в гене TOR1A на длинном плече 9 хромосомы (9q32-q34).

DYT6 - дистония «смешанного» типа с началом в юношеском возрасте, - по разным оценкам составляет от 1% до 25% всех случаев первичной наследственной дистонии с началом в раннем возрасте (Bonetti et al., 2009; Djarmati et al., 2009; Ozelius et al., 2010). Как и DYT1, форма DYT6 наследуется аутосомно-доминантно. Фенотип характеризуется началом, в среднем, в 16 лет; в половине случаев в дебюте заболевания вовлекаются мышцы рук, затем следует вовлечение краниальной (25%) или цервикальной (25%) мускулатуры с тенденцией к генерализации или мультифокальному распространению более чем у половины больных (Ozelius et al., 2011). Причина заболевания - мутации в гене THAP1 на хромосоме 8p21-q22. На сегодняшний день описано более 60 мутаций, которые могут затрагивать все три экзона гена (Blanchard et al., 2011). Четкая корреляция генотип-фенотип до настоящего времени не описана (Blanchard et al., 2011; Xiromerisiou et al., 2012).

Дофа-чувствительная дистония (ДЧД; синдром Сегавы), также известная как дистония DYT5/DYT14, наследуется по аутосомно-доминантному типу. Фенотипически характеризуется ранним (в среднем — 6 лет) дебютом с первоначальным вовлечением ног с последующей генерализацией, драматическим улучшением на фоне малых доз леводопы. Эта форма дистонии вызывается мутациями гена GCH1 (Ichinose et al., 1994). Клиническая и генетическая гетерогенность дистонии DYT5 делает диагностику этой нозологии непростой неврологической задачей, хотя общепринятое сегодня ее определение как синдрома избирательной нигростриарной недостаточности дофамина в связи с наследственными дефектами его метаболизма позволяет объединить все типичные и

атипичные случаи, и допускает постановку такого диагноза без проведения ДНК-диагностики (Jeon et al., 1998).

Цель исследования

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

Задачи исследования

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

Научная новизна

Впервые в российской популяции было проведено комплексное клинико-генетическое исследование разнообразия фенотипических проявлений дистоний DYT1, DYT6 и DYT5, на основе чего проведены сопоставления корреляций генотип-фенотип. Представлена оценка степени взаимосвязи клинических проявлений дистонии с возрастом дебюта заболевания, его длительностью и половозрастными характеристиками пациентов, в частности, показано, что генерализованные формы первичной дистонии характеризуются дебютом в детском возрасте, наиболее тяжелым течением и наиболее выраженными показателями социальной дезадаптации и ухудшения качества жизни. Выполнено комплексное клинико-генетическое

исследование, направленное на выявление взаимосвязей фенотипического спектра и характера течения болезни с качеством жизни больных и степенью их социальной адаптации. Впервые в российской популяции описан случай идиопатической дистонии с ранним началом, обусловленный мутацией в гене DYT6, и продемонстрировано отличие его клинических характеристик от ранее ассоциированных с обнаруженным типом мутации.

Теоретическая и практическая значимость работы

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

Основные положения, выносимые на защиту

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

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

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов определяется количеством наблюдений, постановкой цели и задач, критериями включения пациентов в исследование, использованием в работе современных методов обследования, применением статистического анализа, адекватного задачам исследования.

Работа апробирована и рекомендована к защите на совместном собрании научных сотрудников 1, 2, 3, 5, 6 неврологических отделений, научно-консультативного отделения, отделения лучевой диагностики, научно-координационного и образовательного отдела, отделения нейрореабилитации и физиотерапии, лаборатории клинической нейрофизиологии, лаборатории эпидемиологии и профилактики заболеваний нервной системы, лаборатории патологической анатомии, лаборатории гемореологии и гемостаза (с клинической лабораторной диагностикой), лаборатории клинической фармакокинетики, лаборатории нейрохимии, отделения нейрохирургии с группой сосудистой и эндоваскулярной хирургии ФГБНУ НЦН 24 мая 2017 г.

Материалы диссертации представлены и обсуждены на III Национальном конгрессе по болезни Паркинсона и расстройствам движения, (Москва, 2014); VII съезде Российского общества медицинских генетиков, (Санкт-Петербург, 2015).

Внедрение результатов работы

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

Публикации

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

Личный вклад автора

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

Структура и объем и диссертации

Диссертация изложена на 115 страницах машинописного текста. Состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 13 отечественных и 156 зарубежных источников, а также 10 собственных публикаций автора, 3-х клинических примеров. Работа иллюстрирована 16 рисунками и 17 таблицами.

МАТЕРИАЛЫ, МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Общая характеристика больных

Работа проводилась в ФГБНУ “Научный центр неврологии” на базе 5 неврологического отделения. Диссертационная работа основана на анализе результатов обследования и лечения 53 больных, страдающих фенотипически различными формами первичной дистонии – фокальными (ЦД), сегментарными (СД) и генерализованными (ГД). Клинические фенотипы ЦД и СД определялись в соответствии с имеющейся клинической симптоматикой, учитывая вовлечение в дистонические спазмы мышц определенного региона тела. ГД характеризовалась симптомокомплексом вовлечения обеих ног и как минимум еще одной области тела (по критериям А. Albanese et al., 2011). Фокальные формы (ЦД) были диагностированы у 25 (47,17%), сегментарные – у 13 (24,53%). В группу ГД вошли 15 пациентов (28,30%). Детально собранный семейный анамнез пациентов с дистонией и обследование доступных для осмотра родственников позволили получить данные о

семейной отягощенности. В обследованной группе больных подтверждение семейной отягощенности имелось у 8 (15,09%): в исследование были включены две пары сибсов, и родственные пары: отец и дочь в одном семейном случае и тетка и племянница – в другом.

Методология и методы исследования

Тяжесть клинических проявлений дистонических синдромов и их влияние на повседневную активность пациентов в период наблюдения оценивали по соответствующим общепринятым шкалам.

Для оценки тяжести ЦД использовалась шкала TWSTRS (Toronto Western Spasmodic Torticollis Scale) (Consky E.S., 1994). Для суммарной оценки мышечной дистонии использовалась шкала Берка-Фана-Марседена (BFMRS), построенная по рейтинговому принципу и позволяющая суммарно оценить выраженность дистонического синдрома в 9 частях тела (глаза, рот, гортань, шея, туловище, руки и ноги — отдельно с каждой стороны).

Для исследования связанного со здоровьем качества жизни (КЖ) пациентов с дистонией и идентификации факторов, ассоциируемых с его ухудшением, использовался метод анкетирования с помощью неспецифического краткого опросника SF-36 (Medical Outcomes Study Short Form 36-Item Health Survey). Пациенты самостоятельно отвечали на вопросы предоставленной им анкеты после инструкции врача. Опросник SF-36 включает 36 вопросов, сгруппированных в 8 шкал, отражающих состояние физического (ФКЗ) и психического (ПКЗ) компонентов здоровья. Оценка ФКЗ складывается из оценок физического функционирования (ФФ), ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием (РФФ), интенсивности боли (ИБ), общего состояния здоровья (ОЗ). Оценка ПКЗ включает в себя оценку жизненной активности (ЖА), социального функционирования (СФ), ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием (РЭФ), психического здоровья (ПЗ).

Для выявления и оценки выраженности тревоги и депрессии использовалась скрининговая госпитальная шкала тревоги и депрессии HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale), (Zigmond et. al, 1983).

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

Молекулярно-генетический анализ

Молекулярно-генетическая часть работы выполнялась на базе ДНК-лаборатории 5-го неврологического отделения ФГБНУ НЦН. Всего было исследовано 145 образцов ДНК больных российской популяции с фокальными, сегментарными и генерализованными формами ПД.

Молекулярно-генетический анализ проводился в несколько этапов. Образцы геномной ДНК выделяли из цельной крови с помощью набора для выделения Wizard Genomic DNA Purification Kit (Promega Cat. # A1125). Поиск делеции GAG в гене TOR1A проводили полимеразной цепной реакцией в режиме реального времени. Образцы ДНК, показавшие отрицательный результат при тестировании на DYT1, были проанализированы по трем экзонам гена THAP1 методом прямого секвенирования. Амплификация всех 6 экзонов гена GCH-1 осуществлялась методом полимеразной цепной реакции на приборе MJ Research с наборами стандартных пар праймеров в составе реакционной смеси и при условиях ПЦР, предложенных для анализа мутаций ДЧД.

Статистическая обработка результатов

Для анализа полученных клинических и медико-генетических данных использовалась статистическая обработка результатов в программе PASW Statistics 22. Для исследования зависимости количественных переменных от независимых факторов и ковариат использовался многофакторный ковариационный анализ (ANCOVA), модель главных эффектов, для оценки межгруппового равенства дисперсии зависимой переменной использовался критерий Ливиня. Статистически значимыми считались результаты при $p=0,05$.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ НЦН (протокол № 12/13 от 11.12.2013). Все участники перед выполнением исследования прошли процедуру подписания информированного согласия.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Клиническая характеристика обследованных больных

Нами были исследованы 53 пациента с различными формами первичной идиопатической дистонии. Фокальные формы (ЦД) были диагностированы у 25 (47,17%), сегментарные – у 13 (24,53%) пациентов. С целью стандартизации выборки пациентов нами не были включены в исследование другие распространенные варианты ФД, такие как блефароспазм или оромандибулярная дистония; наличие фокальных гиперкинезов в рамках клинической картины генерализованных и сегментарных форм учитывалось при начислении баллов по шкалам TWSTRS и BFMRS. В группу ГД вошли 15 (28,30%) пациентов. Все исследованные группы были однородны по возрасту ($p=0.719$, критерий Краскелла-Уоллиса) и полу ($p=0,543$, Пирсон Хи-квадрат). Средний возраст пациентов в группах ГД и СД составил 28 ([8;54] и [18;49], соответственно), в группе ЦД – 31 [18;58] лет. Гендерное распределение было следующим: в группе ГД мужчины составляли 40,0% [6], женщины 60,0% [9]; в группе СД – мужчины 23,1% [3], женщины 76,9% [10]; в группе ЦД – мужчины 40,0% [10], женщины 60,0% [15]. Наличие делеции GAG-повтора в гене DYT1 было выявлено у 14 пациентов с ГД, у 7 – с СД, и у 5 – с ЦД (Рисунок 1). Наличие мутации в кодирующей области гена GCH-1 (DYT5) было критерием постановки диагноза ДЧД в 7 случаях СД и лишь в одном случае ГД (Рисунок 1). Группой контроля в исследовании являлись 20 пациентов, у которых ДНК-анализ последовательно не выявил мутаций в генах DYT1, DYT5 и DYT6. В группах с наследственно обусловленными формами дистонии также проводился демографический анализ; было показано, что возраст дебюта заболевания был достоверно более ранним в группах с положительным анализом на носительство мутации в гене DYT1 и в гене дофа-чувствительной дистонии DYT5.

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

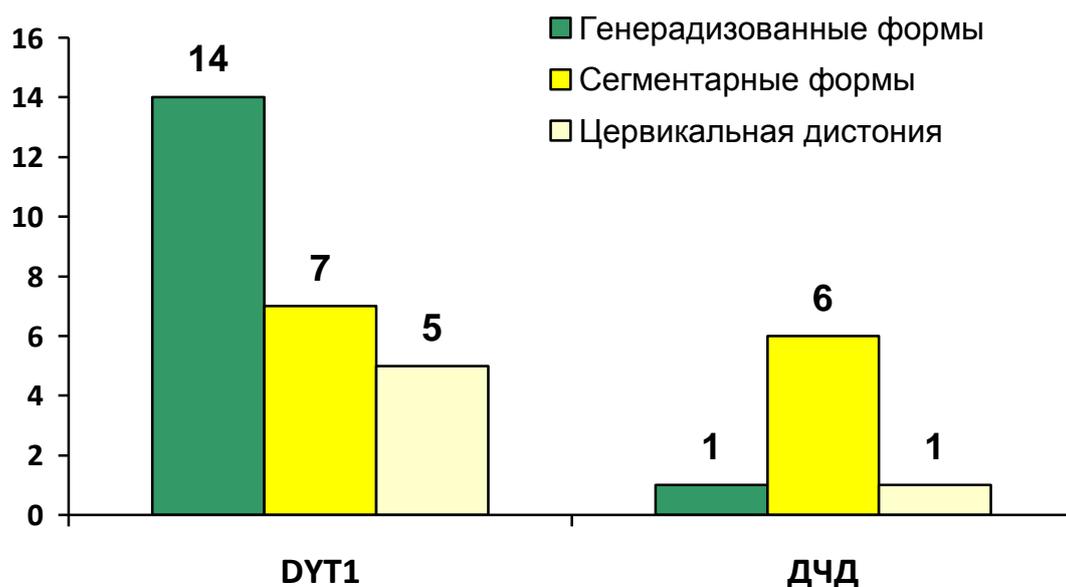


Рисунок 1. Соотношения генотип-фенотип

Для всех групп пациентов проводился ДНК-анализ (Таблица 1). Единичный, выявленный нами впервые в российской популяции, случай мутации в гене DYT6 в таблице не представлен, однако в силу своей экзотичности подробно разобран в качестве клинического примера. Группой контроля в исследовании являлись 20 пациентов сопоставимого возраста, у которых ДНК-анализ последовательно не выявил мутаций в генах DYT1, DYT5 и DYT6. Различия в группах по наследственной отягощенности были статистически значимы ($p=0,000$, Пирсон Хи-квадрат).

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

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

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

Таблица 2. Демографический анализ наследственных форм дистонии

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

Обнаружено, что все наследственно обусловленные формы заболевания являются формами с ранним (по критериям EFNS, 2011) дебютом (до 40 лет): средний возраст начала болезни составлял 11 [8; 16] лет в группе пациентов с мутацией в гене DYT1 (при среднем возрасте больных 28 [8; 54] лет). В группе с дистонией DYT-5 средний возраст дебюта заболевания также составлял 11 [7; 12] лет при среднем возрасте обследуемых 31 [19; 49] лет. В группе сравнения (больные дистонией без выявленных мутаций) средний возраст пациентов был сопоставим с ранее охарактеризованными группами (36 [18; 58] лет), однако с четко отмеченной тенденцией к повышению возраста; возраст же дебюта значительно отличался, приходясь не на детский и подростковый возраст, как при наследственных формах болезни, а на более взрослый: 32 [23; 40] лет. Гендерные различия были распределены следующим образом: 15 [57,7%] женщин и 11 [42,3%] мужчин в группе с мутацией DYT1; 6 [85,7%] женщин и 1 [14,3%] мужчина. Такая же тенденция к преобладанию женщин сохранялась в группе контроля: 13 [65,0%] женщин и 7 [35,0%] мужчин.

Частота встречаемости DYT6-положительной формы в обследованной нами группе больных невелика (0,7%), что сравнимо с частотами встречаемости в других популяциях (немецкой – 1%, сербской – 1,8%, британской – 2,5%, польской – 4,2%) [Golanska et al., 2015, Houlden et al., 2010, Dobricic et al., 2013], кроме американской (25%) [Bressman et al., 2009]. В ходе нашего исследования нами впервые в российской популяции была выявлена гетерозиготная миссенс-мутация с.424A > G, р.Т142А в кодирующей области 3 экзона гена THAP1 (Рис.2). На рис. 3 приведен фрагмент сиквенса, содержащий данную мутацию. Хотя обнаруженная нами мутация уже была описана ранее как ассоциированная с фокальной ларингеальной дистонией с поздним началом, в нашем наблюдении фенотип дистонии характеризовался изолированным фокальным гиперкинезом (ЦД) без вовлечения мышц гортани и глотки, что подтверждает высказывавшиеся ранее [Blanchard et al., 2011, Xiromerisiou, et al., 2012] предположения об отсутствии каких-либо облигатных соответствий генотип-фенотип для этой формы первичной дистонии. В остальном фенотипические особенности наблюдавшегося нами клинического случая вписывались в общепринятые [Albanese et al., 2011, Ozelius et al., 2011] критерии постановки диагноза аутосомно-доминантной дистонии с ранним началом.

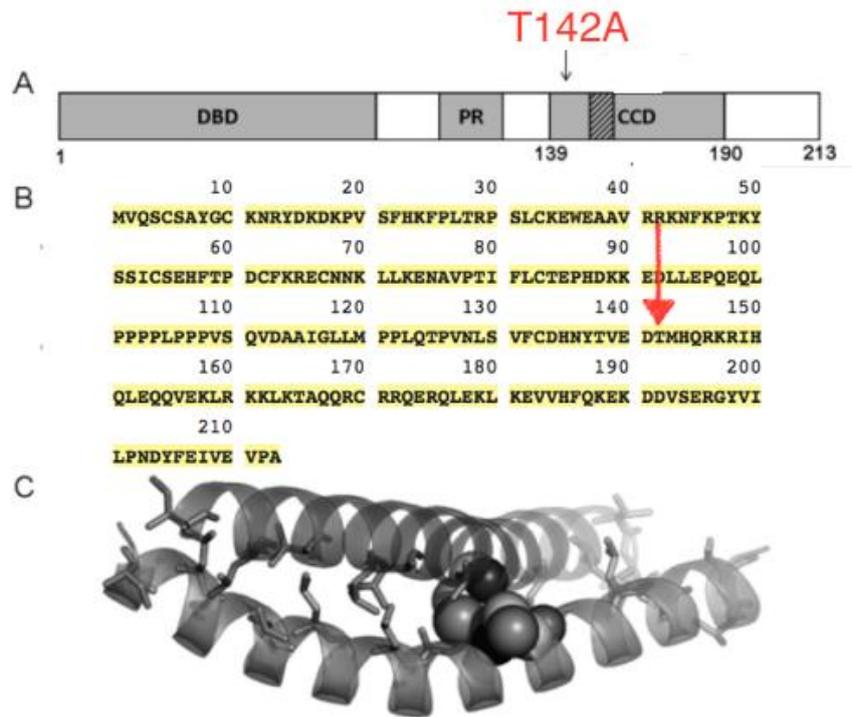


Рисунок 2.

Характеристика мутации T142A

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

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

C – модель гомодимеризации THAP1.

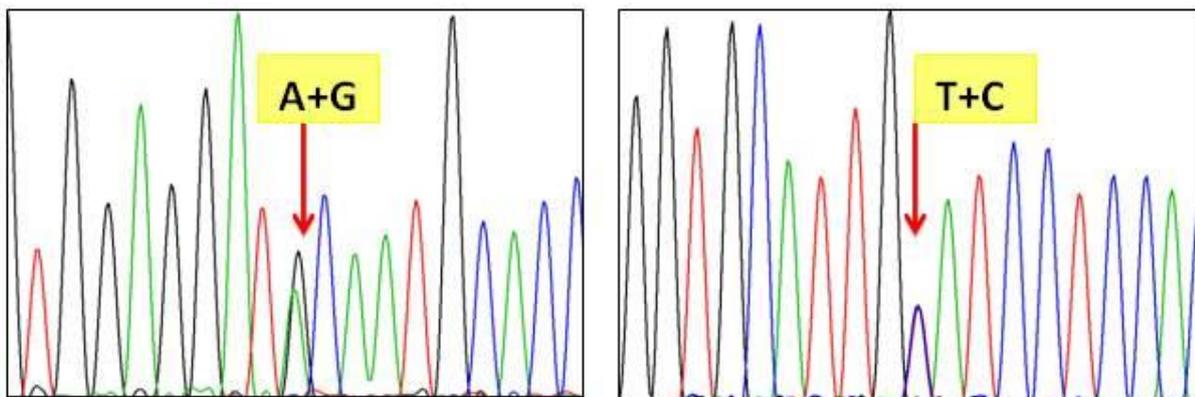


Рисунок 3. Фрагмент секвенирования, содержащий с.424A > G

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

Как ранее было показано многими авторами, спорадические формы дистонии являются преимущественно фокальными (ЦД), дебютируют в значительно более позднем возрасте и характеризуются стационарным течением с более благоприятным лечебным потенциалом (Bressman et al., 2007, Albanese et al., 2013).

В задачи исследования входила оценка качества жизни пациентов с различными формами первичной дистонии и влияние на нее таких характеристик болезни, как возраст дебюта, длительность течения заболевания, его тяжесть и степень обусловленной им инвалидизации. Известно, что тяжесть состояния больного ПД (независимо от наследственной отягощенности) подвержена в равной степени влиянию многочисленных факторов, отражающих, в первую очередь, тяжесть самого заболевания и степень обусловленной им инвалидизации, при значительной роли таких факторов, как наличие коморбидных психоэмоциональных нарушений (тревоги и депрессии) и их влияния на КЖ (Тимербаева, 2012).

Нами в работе показана наибольшая зависимость КЖ пациентов с дистонией от уровня физического и психического компонентов здоровья (более подробный анализ - Рис. 7, 8). Проведенный нами анализ продемонстрировал, что генерализованные формы идиопатической дистонии по сравнению с фокальными и сегментарными формами характеризуются дебютом в раннем (преимущественно детском) возрасте, наиболее тяжелым течением и наиболее выраженными показателями социальной дезадаптации и ухудшения качества жизни во всех исследованных группах пациентов (Рис. 4).

Группа пациентов с ГД при сравнении с группой СД достоверно отличалась практически по всем оцениваемым показателям. Для больных с генерализованной формой дистонии были характерны более высокие суммарные баллы по шкалам BFMRS и TWSTRS (Рис. 4), что свидетельствует о большей анатомической распространенности гиперкинезов, более тяжелом состоянии и большей степени инвалидизации. Более низкое качество жизни в группе пациентов с ГД также объясняется и статистически заметным преобладанием в этой группе клинически выраженных тревоги и депрессии.

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

между этими двумя нозологическими вариантами дистонии и по тяжести заболевания, и по степени инвалидизации, и по наличию коморбидных тревоги и депрессии, и по КЖ ($p=0.000$, критерий Манна-Уитни).

При попарном сравнении сегментарных и фокальных форм дистонии столь значимых различий между двумя группами выявлено не было ($p>0.05$, критерий Манна-Уитни). Так, группы практически сопоставимы как по тяжести заболеваний и степени формируемой им утраты трудоспособности, так и практически не различаются ни по уровню коморбидных заболеваний, ни по различным аспектам КЖ.

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

В ходе исследования было показано, что по мере нарастания степени генерализации дистонии отмечается соответственно ухудшение клинических проявлений, что отражается в тяжести заболевания и его влиянии на качество жизни пациента. Различия оценки клинических проявлений дистонии по шкале BFMRS демонстрирует достоверное нарастание суммарной тяжести гиперкинеза в зависимости от степени генерализации (Рисунок 4). Так, показано нарастание тяжести заболевания по мере возрастания генерализации от фокальных форм ($p<0.05$, критерий Краскелла-Уоллиса).

Оценка показателей шкалы TWSTRS (Toronto Western Spasmodic Torticollis Scale) по 2-м разделам (тяжесть и инвалидизация) также показала увеличение балла по градиенту от фокальных форм к генерализованным. При оценке параметра "тяжесть" у пациентов с ГД средняя оценка составила 29,1 [22,0; 33,00]; различия по этому разделу были минимальны в группах, где цервикальная вовлеченность была одним из компонентов сегментарного гиперкинеза (18,5 [16,0; 20,0]) или была единственным симптомом (фокальные формы - ЦД) (19,0 [15,0; 23,0]) ($p<0.05$, критерий Краскелла-Уоллиса).

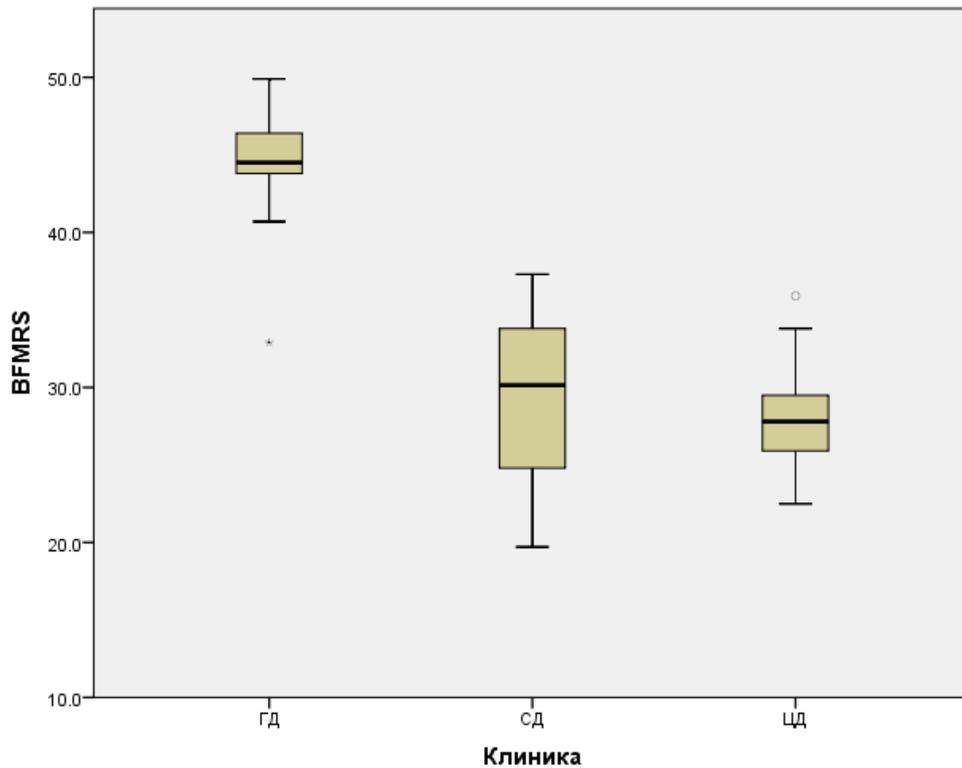


Рисунок 4. Зависимость тяжести дистонии от степени генерализации (BFMRS)

Попарные сравнения наследственных форм дистонии между собой и с группой сравнения демонстрируют следующие закономерности. Так, оцениваемый параметр суммарной оценки дистонии по шкале BFMRS был выше в группе сравнения “DYT1+ и DYT5+” ($p < 0.05$, критерий Манна-Уитни), в которой также отмечались наиболее низкие значения баллов по следующим показателям КЖ: ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием, и боль. Следует также обратить особое внимание на наличие статистически достоверных различий в КЖ по всем оцениваемым аспектам (для группы “DYT1+ и Контроль”) и достоверное различие в группе “DYT5+ и Контроль” лишь по параметру РЭФ (ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием; оценивалась степень, в которой эмоциональное состояние мешает выполнению работы или другой повседневной деятельности – включая большие затраты времени, уменьшение объема проделанной работы, снижение ее качества и т.п.; низкие показатели по этой подшкале были интерпретированы как ограничения в выполнении повседневной работы, обусловленные ухудшением эмоционального состояния) ($p < 0.05$, критерий Манна-Уитни). Последнее связано преимущественно с многолетним, хроническим течением дофа-зависимой дистонии на протяжении всей жизни пациентов, что не вызывало

выраженной инвалидизации, однако влияло на КЖ в силу эмоционально-аффективных нарушений у пациентов за счет “неизлечимости” заболевания и необходимости пожизненного, строгого следования схеме приема препаратов леводопы. Вместе с тем именно в группе пациентов с дофа-зависимой дистонией отмечалась наиболее стойкая приверженность проводимому лечению (ежедневный пероральный прием таблетированных препаратов леводопы), что объясняется стойкой компенсацией имеющегося неврологического дефицита на фоне терапии и ощутимой разницей в неврологическом статусе пациентов на фоне лечения и вне его.

Важной составляющей оценки КЖ пациентов с дистонией являлся анализ тревожно-депрессивного синдрома и его связи с другими характеристиками болезни. Уровень тревоги и депрессии по шкале HADS нарастал от субклинически выраженных проявлений (8-10 баллов) к клиническим (11 баллов и выше), также коррелируя со степенью анатомической вовлеченности: для группы ГД уровень тревоги составил 12 [11; 13], уровень депрессии — 14 [11; 17]; соответственно, для группы СД — 10 [8; 11] и 9 [7; 11], для ЦД — 9 [8; 10] и 8 [7; 9] ($p < 0.05$, критерий Манна-Уитни) (Рисунки 5, 6).

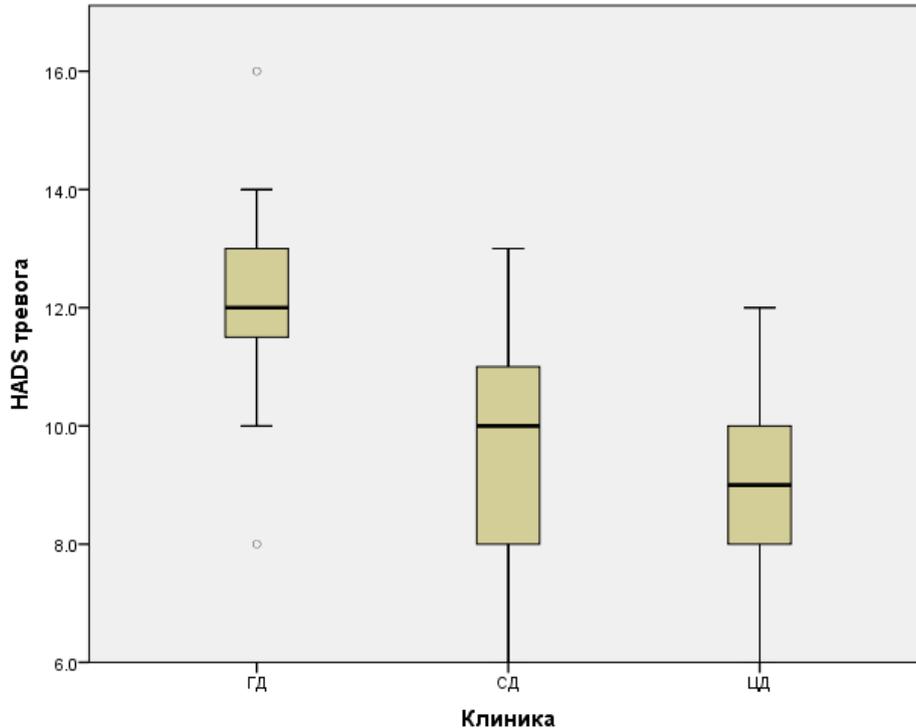


Рисунок 5. Зависимость уровня тревоги от степени генерализации дистонии

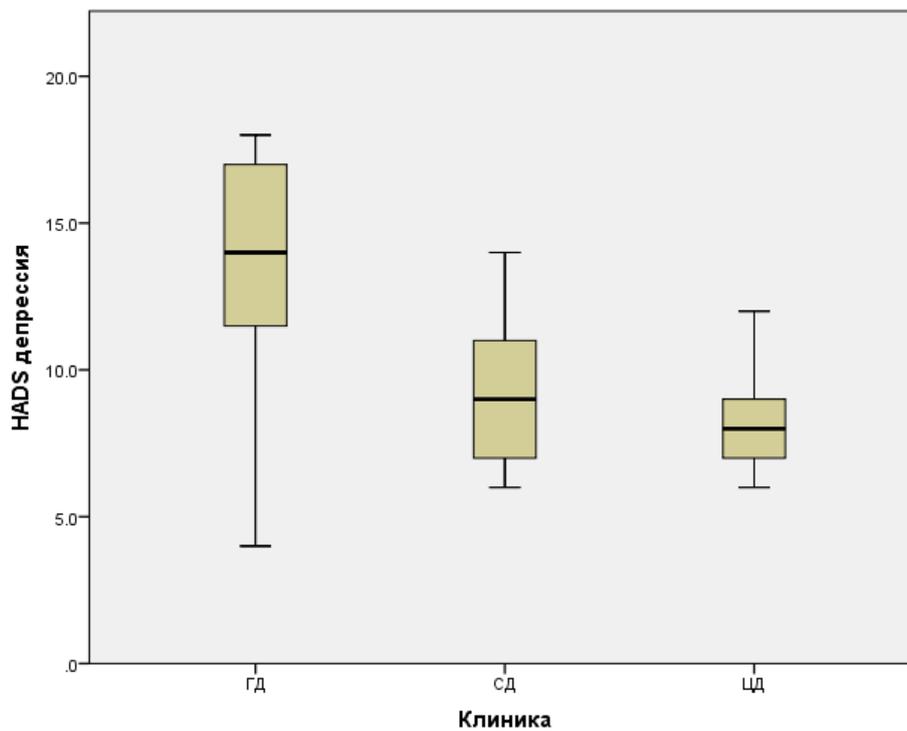


Рисунок 6. Зависимость уровня депрессии от степени генерализации дистонии

Качество жизни больных комплексно (в том числе социальные и психологические нарушения) оценивалось по опроснику SF-36. Опросник отражает общее благополучие и степень удовлетворенности теми сторонами жизнедеятельности опрашиваемого, на которые влияет состояние здоровья. SF-36 состоит из 36 вопросов, сгруппированных в восемь шкал: физическое функционирование, ролевая деятельность, телесная боль, общее здоровье, жизнеспособность, социальное функционирование, эмоциональное состояние и психическое здоровье. Показатели каждой шкалы составлены таким образом, что чем выше значение показателя (от 0 до 100), тем лучше оценка по избранной шкале. Из них формируют два параметра: психологический и физический компоненты здоровья.

По мере нарастания степени генерализации дистонии отмечалось соответственно ухудшение клинических проявлений, что отражалось в тяжести заболевания и его влиянии на качество жизни пациента. Анализ характеристик связанного со здоровьем КЖ (шкала SF-36) показал наличие статистической тенденции относительно более высоких оценок ПКЗ и ФКЗ у больных с поздним началом дистонии (Рисунки 7, 8). Для психического компонента здоровья: ГД – 57,18 [56,45; 58,26], СД – 62,26 [58,65; 64,68], ЦД – 63,28 [60,12; 65,02]; для физического

компонента здоровья: ГД – 46,02 [45,25; 46,78], СД – 45,56 [42,94; 47,17], ЦД – 45,36 [43,98; 46,97]; $p < 0.05$, критерий Краскелла-Уоллиса.

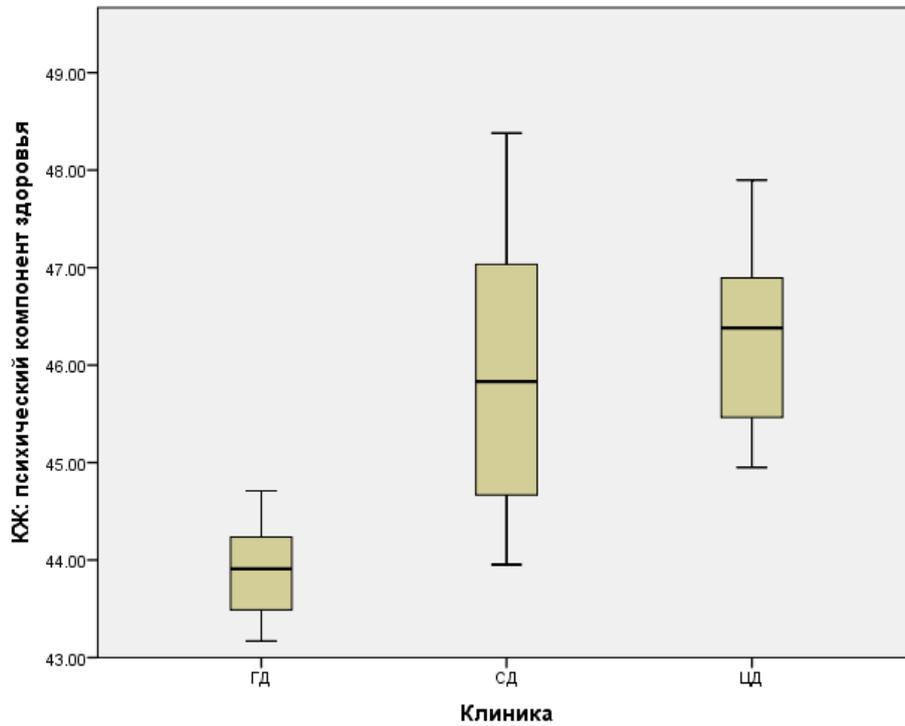


Рисунок 7. Зависимость ПКЗ от степени генерализации дистонии

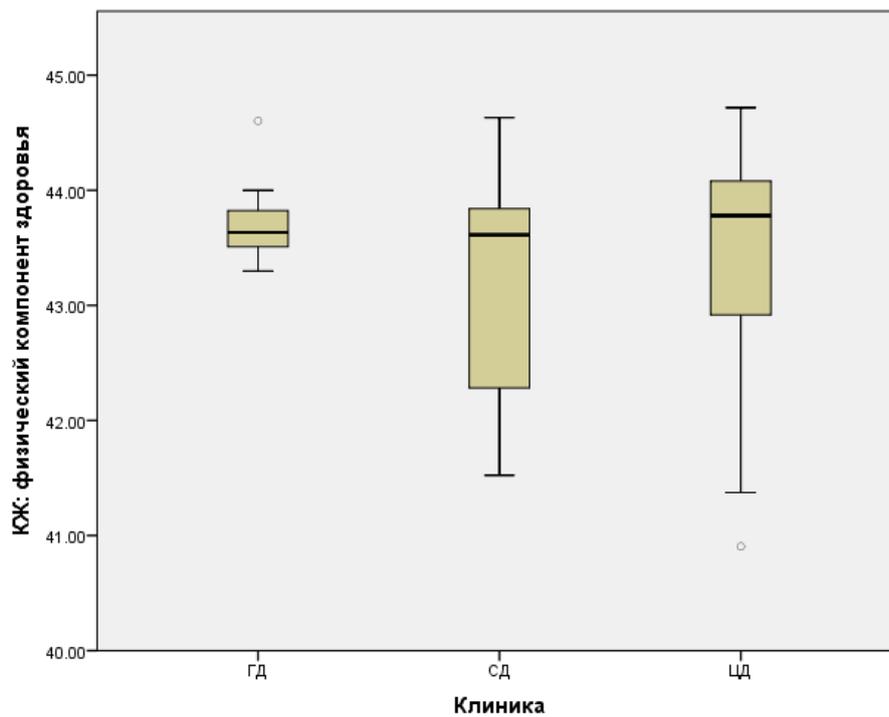


Рисунок 8. Зависимость ФКЗ от степени генерализации дистонии

Вместе с суммарной оценкой интегративных показателей психического и физического компонентов КЖ, детальный анализ статистически значимой зависимости баллов от клинических проявлений был выведен для каждой из шкал отдельно.

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

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

Жизненная активность (ЖА) подразумевает оценку ощущения пациентом себя полным сил и энергии. Низкие баллы свидетельствуют об утомлении исследуемых, снижении их жизненной активности. Статистически достоверно более низкие

показатели этого параметра у пациентов с ГД отражают более низкое значение ПКЗ при высокой степени генерализации дистонии (ГД - 53,21 [52,57; 54,27], СД - 55,92 [54,76; 57,39], ЦД — 56,46 [55,47; 57,92], $p < 0.05$, критерий Краскелла-Уоллиса).

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

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

Психологическое здоровье — (ПЗ) — характеризует настроение, наличие депрессии, тревоги, оценивает общий показатель положительных эмоций. Чем выше данный показатель, тем больше времени пациенты чувствовали себя спокойными, умиротворенными в течение последнего месяца. Низкие показатели свидетельствовали о наличии депрессивных, тревожных состояний, психологическом неблагополучии. Различия по данному аспекту КЖ коррелируют с ранее описанной зависимостью уровня тревоги и депрессии от степени генерализации дистонии. Так,

пациенты с ГД оценивают свое психологическое здоровье как более низкое, в то время как в группах СД и ЦД не только отмечается более высокий суммарный балл, но и минимальны внутренние различия по оцениваемому параметру (ГД – 57,18 [56,45; 58,26], СД – 62,26 [58,65; 64,68], ЦД – 63,28 [60,12; 65,02]) ($p < 0.05$, критерий Краскелла-Уоллиса).

Многофакторный ковариационный анализ

Многофакторный анализ позволяет проверить влияние нескольких факторов на зависимую переменную. Для оценки межгруппового равенства дисперсии зависимой переменной использовался критерий Ливиня, уровень значимости принимался равным 0.1. Уровень значимости сходимость модели и входящих в нее независимых факторов и ковариат принимался равным 0.05. Использованный метод помог определить факторы, модифицирующие клиническую картину и течение заболевания (оцененные по шкалам BFMRS, TWSTRS, F-36): психоэмоциональное состояние и депрессия оказывают существенное влияние на связанное со здоровьем КЖ. Суммарная оценка выраженности дистонии, характеризующая тяжесть клинических проявлений болезни, коррелировала с клиникой заболевания (оценивалась в первую очередь степень генерализации дистонии) и его длительностью. Более высокий суммарный балл по шкале BFMRS соотнесен с большей длительностью заболевания (вне зависимости от возраста дебюта).

Отмеченная выше для дистонии в целом зависимость тяжести заболевания от клинических проявлений и от длительности самой болезни может быть экстраполирована и на конкретные формы дистонии, в частности, на ЦД. Показатель тяжести дистонии по шкале TWSTRS характеризуется достоверной зависимостью от клиники заболевания (имеется в виду вариант ЦД в зависимости от количества вовлеченных в гиперкинез мышц: ротация, латероколлис, антеро/ретроколлис, латеральный шифт, сагиттальный шифт) и его длительности (также независимо от возраста дебюта заболевания).

Особенно важным представляется, что степень инвалидизации пациентов, также оцененная в рамках шкалы TWSTRS, в первую очередь зависит от клинических проявлений заболевания. Так, степень инвалидизации прямо пропорционально количеству вовлеченных в гиперкинез мышц.

В оценке физического компонента здоровья как одной из результирующих качества жизни существенную роль играют также клинические характеристики болезни и возраст начала. Важным является уточнение об убедительном влиянии именно возраста дебюта дистонии, а не ее длительности: это связано с усвоением моторных навыков и формированием паттернов двигательной активности пациентов, нарушающихся при раннем дебюте болезни.

Вторая результирующая КЖ — психический компонент здоровья. Как показано нами, этот интегративный показатель обуславливается (и во многом формируется) не только клиническими особенностями болезни, но и наличием и степенью выраженности тревоги и депрессии (причем практически в равной степени обоими указанными психоэмоциональными нарушениями).

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

ВЫВОДЫ

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

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

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

**СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ
ДИССЕРТАЦИИ**

1. **Краснов М.Ю., Тимербаева С.Л., Иллариошкин С.Н. Генетика наследственных форм дистонии // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. - 2013. - Т. 7. - № 2. С. 55-62.**
2. **Краснов М.Ю., Тимербаева С.Л., Абрамычева Н.Ю., Степанова М.С., Шпилюкова Ю.А, Ершова М.В., Иллариошкин С.Н. ДYT6-форма идиопатической дистонии: обзор литературы и собственное наблюдение // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. - 2016. - Т. 10. - № 2. С. 52-56.**
3. **Краснов М.Ю., Абрамычева Н.Ю., Ветчинова А.С., Тимербаева С.Л., Семенова О.В. Клинический и молекулярно-генетический полиморфизм дофа-чувствительной дистонии // Неврология и Нейрохирургия. Восточная Европа. - 2016. - Т. 6. - № 4. С.468-477.**
4. **Иллариошкин С.Н., Лихачев С.А., Абрамычева Н.Ю., Степанова М.С., Лысогорская Е.В., Плешко И.В., Голец Ю.Н., Чернуха Т.Н., Краснов М.Ю., Лущик А.В. Совместная российско-белорусская программа по генетике неврологических заболеваний: первые результаты и перспективы // Нервные болезни. - 2014. - № 3. С. 2-6.**
5. **Карабанов А.В., Краснов М.Ю., Абрамычева Н.Ю., Иллариошкин С.Н. Опыт лечения различных форм идиопатической дистонии биперидена гидрохлоридом (акинетоном) // В сб.: «Болезнь Паркинсона и расстройства движений. Руководство для врачей. По материалам III Национального конгресса по болезни Паркинсона и расстройствам движений (с международным участием), Москва, 21-24 сентября 2014 г. Под ред. С.Н. Иллариошкина и О.С. Левина. - 2014. - С. 329.**
6. **Краснов М.Ю., Абрамычева Н.Ю., Тимербаева С.Л., Степанова М.С., Шпилюкова Ю.А., Иллариошкин С.Н., Иванова-Смоленская И.А. Редкие формы дистонии: клинико-генетические аспекты // В сб.: «Фундаментальные проблемы нейронаук. Функциональная асимметрия. Нейропластичность. Нейродегенерация (Материалы Всероссийской научной конференции с**

- международным участием, Москва, 18-19 декабря 2014 года). Под ред. С.Н. Иллариошкина и В.Ф. Фокина. - 2014. - С. 966–971.
7. Краснов М.Ю., Абрамычева Н.Ю., Степанова М.С., Шпилюкова Ю.А., Тимербаева С.Л., Иллариошкин С.Н. ДНК-диагностика первичной торсионной дистонии с ранним началом // Медицинская генетика. - 2015. - Т. 14. - № 2. С. 35.
 8. Краснов М.Ю., Лихачев С.А., Абрамычева Н.Ю., Чернуха Т.Н., Плешко И.В., Тимербаева С.Л., Иллариошкин С.Н. Мутации в гене TOR1A (DYT1) при генерализованной дистонии в российской и белорусской популяциях // В сб.: «Болезнь Паркинсона и расстройства движений. Руководство для врачей. По материалам III Национального конгресса по болезни Паркинсона и расстройствам движений (с международным участием), Москва, 21-24 сентября 2014 г. Под ред. С.Н. Иллариошкина и О.С. Левина. - 2014. - С. 332.
 9. Краснов М.Ю., Тимербаева С.Л., Абрамычева Н.Ю., Степанова М.С., Шпилюкова, Ю.А., Реброва О.Ю., Иллариошкин С.Н. Молекулярная генетика фокальной дистонии в российской популяции // В сборнике: Болезнь Паркинсона и расстройства движений. Руководство для врачей по материалам III Национального конгресса по болезни Паркинсона и расстройствам движений (с международным участием). Под редакцией профессора С.Н. Иллариошкина, профессора О.С. Левина. - 2014. - С. 247-249.
 10. Краснов М.Ю., Тимербаева С.Л., Абрамычева Н.Ю., Ветчинова А.С., Ершова М.В., Семенова О.В. Идиопатическая дистония: от генетики к клинике // В сборнике: Дегенеративные и сосудистые заболевания нервной системы. Всероссийская научно-практическая конференция «Дегенеративные и сосудистые заболевания нервной системы», посвященная 180-летию преподавания неврологии в Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова: Сборник статей и тезисов. Под редакцией И.В. Литвиненко. - 2016. - С. 42-44.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

Б — боль

ГД — генерализованная дистония

ДЧД — дофа-чувствительная дистония

ЖА — жизненная активность

ИБ — интенсивность боли

КЖ — качество жизни

ОЗ — общее состояние здоровья

ПД — первичная дистония

ПЗ — психическое здоровье

ПКЗ — психический компонент здоровья

РФФ — ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием

РЭФ — ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием

СД — сегментарная дистония

СФ — социальное функционирование

ФД — фокальная дистония

ФКЗ — физический компонент здоровья

ЦД — цервикальная дистония

BFMRS — шкала оценки дистонии Берка-Фана-Марсдена

DYT1 — генерализованная дистония с ранним началом

DYT5 — дофа-чувствительная дистония

DYT6 — дистония «смешанного» типа с ранним началом

EFNS — European Federation of Neurological Societies - Европейская Федерация

Неврологических Обществ

HADS — Hospital Anxiety and Depression Scale — госпитальная шкала тревоги и депрессии

SF-36 — Medical Outcomes Study Short-Form 36-Item Health Survey — короткий опросник качества жизни пациентов

THAP1 — Thanatos-ассоциированный белок

TOR1A — торсин-А

TWSTRS — Toronto Western Spasmodis Torticollis Rating Scale — рейтинговая шкала спастической кривошеи Западного Торонто