

ПРОЕКТ

Клинические рекомендации по диагностике и лечению первичной дистонии у детей

Автор:

Гузева В.И.

Содержание

- 7.1. Сокращения
- 7.2. Определение
- 7.3. МКБ-шифры
- 7.4. Классификация
- 7.5. Клиника
- 7.6. Диагностика
- 7.7. Дифференциальный диагноз
- 7.8. Терапия
- Литература

7.1. Сокращения

EFNS (European Federation of Neurological Societies) — Европейская федерация неврологических обществ

GPP — Good Practice Points

7.2. Определение

Дистония — это клинический синдром, характеризующийся неритмичными медленными насильственными движениями в различных частях тела, своеобразными изменениями мышечного тонуса и патологическими позами. Важная особенность дистонических гиперкинезов в их характерной локализации с вовлечением определенных мышц конечностей туловища, шеи, различных областей лица или их сочетания.

Необходимо подчеркнуть определенную последовательность в развитии дистонических синдромов: сначала гиперкинез появляется лишь на короткое время при определенных движениях и положениях, но постепенно его длительность увеличивается, что приводит к формированию патологической позы, а иногда и к появлению контрактур.

Начинаясь локально, гиперкинез может последовательно вовлекать различные регионы тела с развитием генерализованных форм торсионной дистонии.

Первичные дистонии — группа заболеваний, при которых торсионная дистония является единственным или доминирующим клиническим признаком.

7.3. МКБ-шифры

G24.1 Идиопатическая семейная дистония

G24.2 Идиопатическая несемейная дистония

G24.3 Спастическая кривошея

G24.4 Идиопатическая рото-лицевая дистония

Рото-лицевая дискинезия

G24.5 Блефароспазм

G24.9 Дистония неуточненная

Дискинезия БДУ

7.4. Классификация

Классификация осуществляется по трем принципам: (I) этиологии, (II) возрасту начала заболевания и (III) областям поражения.

Комитет EFNS (Европейская федерация неврологических обществ) предложил ввести новую терминологию для этиологической классификации первичных форм, которые охватывают синдромы чистой дистонии, дистонии-плюс и пароксизмальной дистонии (табл. 7.1).

Таблица 7.1. Классификация дистонии согласно рекомендациям EFNS-MDS (Albanese A. et al., 2011)

I. По этиологии

Первичные дистонии:

1. Первичные чистые дистонии. Торсионная дистония является единственным клиническим признаком, не считая трепора. Нет определенных экзогенных причин, других наследственных или дегенеративных заболеваний. Пример: DYT1 и DYT6 дистонии.

2. Первичные дистонии плюс. Торсионная дистония является ведущим клиническим признаком, однако сочетается с другим двигательным расстройством, например миоклонусом или паркинсонизмом. Признаки дегенерации нервной ткани отсутствуют. Например, к этой категории принадлежат ДОФА-чувствительная дистония (DYT5) и миоклонус-дистония (DYT11).

3. Первичные пароксизмальные дистонии. Отмечаются краткие эпизоды торсионной дистонии. Эти расстройства классифицируются как идиопатические (часто семейные, хотя также наблюдаются спорадические случаи) и симптоматические вследствие разных причин. В зависимости от триггерного фактора выделяют 3 основные формы:

- при кинезиогенной пароксизмальной дискинезии (DYT9) приступ гиперкинезов провоцирует внезапное движение.
- при пароксизмальной дистонии, вызванной физическими упражнениями, триггерными факторами могут быть ходьба или плавание, а при некинезиогенной пароксизмальной дистонии (DYT8) — употребление алкоголя, кофе, чая и др. Также были описаны сложные семейные формы с некинезиогенной дискинезией и спастичностью (DYT10).
- наследственно-дегенеративные дистонии: дистония — один из неврологических симптомов наследственных дегенеративных расстройств (например, болезнь Вильсона).

Вторичные дистонии: дистония является симптомом установленного неврологического заболевания, например фокального поражения мозга, воздействия лекарств или химических соединений (пример: дистония вследствие опухоли мозга, off-дистония при болезни Паркинсона).

II. По времени дебюта заболевания

Раннее начало (≤ 20 –30 лет): обычно начинается в ноге или руке и прогрессирует с вовлечением другой руки или ноги.

Позднее начало: обычно начинается с шеи (включая глотку), краиальной мускулатуры и одной руки. Имеет тенденцию к локализации с ограниченным прогрессированием на прилежащие мышцы.

III. По локализации поражения

Фокальные: одна область тела (например, писчий спазм, блефароспазм).

Сегментарные: смежные области тела (краинальный и цервикальный, цервикальный и верхняя конечность).

Мультифокальные: несмежные области тела (пример: верхняя и нижняя конечность, краинальный и нижняя конечность).

Генерализованные: обе ноги и как минимум одна область тела (обычно одна или обе конечности).

Гемидистония: половина тела (обычно вторично по отношению к структурным поражениям контралатеральных базальных ганглиев).

7.5. Клиника

При первичной дистонии отсутствуют иные отклонения от нормы, кроме собственно дистонии, не считая возможных сопутствующих: трепора (похожего на эссенциальный трепор) или миоклонуса. Более того, когда трепор или миоклонус сопутствуют первичной дистонии, эти синдромы менее выражены, чем сама дистония. В случае преобладания выраженности указанных сопутствующих симптомов дистония будет скорее всего вторичной.

При первичных дистониях отсутствуют как структурные изменения при радиологических нейровизуализационных исследованиях, так и врожденные нарушения метаболизма, которые можно выявить, используя стандартные исследования.

Хотя много пациентов с первичными дистониями не сообщают о наличии подобной патологии у родственников, генетическая причина известна или подозревается при большинстве первичных форм (Bressmann S.B., 2004; Geyer H.L., Bressmann S.B., 2006).

В настоящее время выделены 6 видов первичных торзионных дистоний: дистония Оппенгейма (DYT-1) (Bressmann S.B. et al., 2000), дистония с ранним началом (DYT-2) (Khan N.L. et al., 2003), «дистония шепота» (DYT-4) (Parker N., 1985), краиноцервикальная дистония (DYT-6) (Almasy L. et al., 1997), семейный тортиколлис (DYT-7) (Leube B. et al., 1996), цервикокраинобрахиальная дистония (DYT-13) (Bentivoglio A.R. et al., 2004) (табл. 7.2).

Таблица 7.2. Молекулярная классификация непароксизмальных дистоний, начинающихся в детском возрасте

Ген	Локус	Название	Продукт	Тип
		заболевания	гена	дистонии
С аутосомно-доминантным типом наследования				
DYT 1	9q34	Идиопатическая торсионная дистония	Торзин А (TOR1A)	Первичная чистая дистония
DYT 4	Неизв.	Идиопатическая торсионная дистония/ дистония шепота	Неизв.	Первичная чистая дистония
DYT 5	14q22.1	Дефицит гуанозинтрифосфат циклогидролазы I	гуанозинтрифосфат циклогидролаза I (GCH1)	Первичная дистония плюс
DYT 6	8p11-21	Взрослая дистония с ранним дебютом	THAP1	Первичная чистая дистония
DYT 11	7q21 AD	Миоклонус-дистония	ε-саркогликан (SGCE)	Первичная дистония плюс
DYT 12	9q13 AD	Дистония-паркинсонизм с быстрым началом	Na ⁺ /K ⁺ -АТФаза	Первичная дистония плюс
DYT 13	1p36.1 3-36.32	Дистония с вовлечением крациоцервикальной области и верхних конечностей	Неизв.	Первичная чистая дистония
DYT 15	18p11	Миоклонус-дистония чувствительная к алкоголю	Неизв.	Первичная дистония плюс
С аутосомно-рецессивным типом наследования				
DYT 16	2q31.2	Дистония-паркинсонизм с активированной	РНК	Первичная дистония

		ранним началом	протеинкиназа	плюс
		(PRKRA)		
DYT	20p11.	Аутосомно-	Неизв.	Первич
17	22-q13.12	рецессивная		ная чистая
		первичная		дистония
		фокальная		
		торсионная		
		дистония		
		Наследование, сцепленное с Х-хромосомой		
DYT 3	Xq13.1	X-сцепленная	TAF I	Первич
		дистония-		ная дистония
		паркинсонизм		плюс
	Xq13	X-	Tim8A	
		сцепленный		
		синдром дистония-		
		глухота (синдром		
		Mohr—Tranebjærg)		

Картированы 4 хромосомных локуса первичных дистоний, выделен белковый патологический продукт (торсин А) для одного из них (DYT-1).

Отдельная подкатегория дистонии — «дистония-плюс»-синдромы. При этих наследственных расстройствах дистония сочетается с другими неврологическими синдромами, но, как и при первичных дистониях, отсутствуют свидетельства нейродегенеративных проявлений. Данная группа заболеваний включает ДОФА-чувствительную дистонию, миоклонус-дистонию и дистонию-паркинсонизм с быстрым началом.

ДОФА-чувствительная дистония (DYT-14) (Grotzsch H. et al., 2002) хорошо поддается лечению и всегда должна учитываться при дифференциальной диагностике дистонии. Заболевание типично дебютирует с нарушения походки в раннем или среднем детском возрасте, чаще ему подвержены девочки. Симптоматика обычно ухудшается в течение дня и улучшается после сна.

При развитии синдрома Паркинсона (с ригидностью, брадикинезией, нарушением походки и потерей постуральных рефлексов) необходимо проведение дифференциальной диагностики с ювенильным паркинсонизмом. Ввиду частой мышечной гипертонии, гиперрефлексии и клонуса стоп (при отсутствии симптома Бабинского) данное

заболевание может быть ошибочно принято за детский церебральный паралич (Nygaard T.G. et al., 1994).

ДОФА-чувствительная дистония также может манифестиовать и в зрелом возрасте в форме «фокальная дистония — паркинсонизм» (DYT-5) (Steinberger D. et al., 1999; Tassin J. et al., 2000). Генетическое тестирование в данном случае затруднительно, т.к. известно более сотни гетерозиготных мутаций гена GTP-циклогидролазы I и постоянно появляются новые.

Наследование ДОФА-чувствительной дистонии аутосомно-доминантное со сниженной пенетрантностью, чаще проявляющейся у пациентов мужского пола. Хроническое использование леводопы в низких дозах обычно дает полное или практически полное длительное восстановление моторной функции.

Миоклонус-дистония характеризуется выраженным миоклоническими подергиваниями, обычно поражающими руки, шею и туловище, в меньшей степени ноги.

Как правило, патология дебютирует с писчего спазма или тортиколлиса. Симптоматика в большинстве случаев проявляется в детстве либо раннем подростковом возрасте. Пациенты с семейным анамнезом заболевания (форма DYT-11) имеют в основном аутосомно-доминантный тип наследования и получают мутантный ген от отца (Zimprich A. et al., 2001). Особенность патологии — хорошее купирование симптомов при приеме алкоголя, поэтому количество случаев алкогольной зависимости больше у больных с этой патологией, чем у членов той же семьи без патологии (Saunders-Pullman R. et al., 2002).

При дистонии-паркинсонизме с быстрым началом (DYT-12) оба компонента манифестируются внезапно в подростковом — раннем взрослом возрасте и прогрессируют на протяжении от нескольких часов до нескольких недель, после чего симптоматика обычно стабилизируется. Тип наследования — аутосомно-доминантный, патологический белковый продукт — Na^+/K^+ -АТФаза- $\alpha 3$

— катализитический белок натрий-калиевого насоса (de Carvalho Aguiar P. et al., 2004).

Группа дистоний наследственно-дегенеративного характера включает множество наследственных заболеваний, имеющих гистопатологические признаки церебральной дегенерации. Аутосомно-доминантный тип наследования характерен для болезни Гентингтона, спиноцеребеллярных атрофий 2, 3, 6-го и 17-го субтипов, болезни Фара (семейная кальцификация базальных ганглиев), нейроферритинопатии, фронтотемпоральной деменции. Аутосомно-рецессивно наследуются более 25 заболеваний, среди которых наиболее распространенными являются ювенильная форма

болезни Паркинсона, болезнь Вильсона. Также выделена группа дистоний, связанных с заболеваниями, имеющими X-сцепленный тип наследования (5 нозологий) и митохондриальные болезни (4 заболевания). В большинстве случаев патологические движения обусловлены дисфункцией базальных ганглиев в комбинации с нарушением синтеза дофамина. Нейровизуализационные исследования, как правило, выявляют наличие структурной церебральной патологии. В спектре неврологической симптоматики дистония не лидирует, уступая первенство деменции, судорожному синдрому, атаксии, нейропатиям, атрофии зрительных нервов, парезу взора.

Поскольку некоторые из указанных заболеваний могут быть в определенной степени купированы специфическими медикаментозными вмешательствами (пример: терапия связывания меди при болезни Вильсона) либо диетическими ограничениями или добавками, необходимо установить специфический диагноз.

Болезнь Вильсона, наследуемая аутосомно-рецессивно, характеризуется нарушениями метаболизма меди ввиду более 200 возможных генетических мутаций, ведущих к незаметному развитию неврологических, психических и гепатологических расстройств. С дебютом в детском возрасте на первый план выступает симптоматика поражения печени, но в случае дебюта у взрослого индивидуума доминирует неврологическая симптоматика (El-Youssef M., 2003).

Дистония может иметь генерализованную, сегментарную или мультифокальную форму с обязательной краиальной манифестацией (Svetel M., et al. 2001). Кроме этого бывают трепор, дизартрия, дисфагия, атаксия и деменция. Помимо церебральных и гепатологических (цирроз, острый гепатит) расстройств, отмечают множественные системные расстройства (синдром Фанкони, нефролитиаз, холелитиаз, гипопаратиреоз, олигоменорея, кардиомиопатия и др.) (Moser H.W., Brewer G., 2005). Во всех случаях раннего дебюта дистонии (до 50 лет) необходимо проводить соответствующую дифференциальную диагностику, так как рано начатое специфическое лечение может уменьшить выраженность симптоматики и затормозить прогрессирование заболевания.

Другая важная аутосомно-рецессивная патология, вызывающая дистонию — ювенильный паркинсонизм, обусловленный мутациями гена паркина. Начало заболевания обычно отмечают в возрасте до 40 лет, вначале ассоциирован с дистонией, гиперрефлексией, медленным прогрессированием и ранним развитием дискинезий, связанных с приемом леводопы. Выраженность дистонии больше в нижних конечностях, хотя отмечают и поражение рук, шеи и туловища. Симптоматика типично реагирует на прием низких, средних доз леводопы.

Основываясь на принципах доказательной медицины, EFNS предложены усовершенствованные градации доказательности диагностических методов (табл. 7.3) и лечебных вмешательств (табл. 7.4), согласно которым изложены основные положения консенсуса (Brainin M. et al., 2006).

В случаях отсутствия либо невозможности получения рандомизированной информации доказательного характера использовали рекомендации категории «Good Practice Points» (GPP), основанные на опыте группы разработчиков рекомендаций.

Таблица 7.3. Схема классификации доказательности диагностических методов EFNS

Уровень	Доказанный как пригодный/предсказательный (непригодный/непредсказательный) — требует как минимум одного подтверждающего исследования класса I (проспективное исследование с большим количеством лиц с подозреваемым состоянием с использованием «золотого стандарта» для определения случаев, где тест используется в слепом режиме) либо двух последовательных убедительных исследований класса II (проспективное исследование на небольшом количестве лиц с подозреваемым состоянием либо ретроспективное исследование с хорошим дизайном на большом количестве лиц с установленным «золотым стандартом» состоянием в сравнении с большим количеством контрольных лиц).
Уровень	Вероятно пригодный/предсказательный (непригодный/непредсказательный) — требует как минимум одного убедительного исследования класса II либо неопровергимого свидетельства класса III (данные, обеспеченные ретроспективным исследованием с малым количеством как исследуемых, так и контрольных лиц, где тест использован в слепом режиме).
Уровень	Возможно пригодный/предсказательный (непригодный/непредсказательный) — требует как минимум двух убедительных исследований класса III.

Таблица 7.4. Схема классификации доказательности терапевтических интервенций EFNS

Уровень	Доказанный как эффективный/неэффективный/опасный — требует как минимум одного подтверждающего исследования класса I
---------	---

(проспективное рандомизированное контролируемое исследование с маскированной оценкой исхода в репрезентативной популяции или систематический обзор подобных исследований) либо двух последовательных убедительных исследований класса II (проспективное когортное исследование в представительной популяции с маскированной оценкой исхода, отвечающее стандартизованным критериям).

Уровень B	Вероятно эффективный/неэффективный/опасный — требует как минимум одного убедительного исследования класса II либо неопровергимого свидетельства класса III (другие контролируемые исследования в репрезентативной популяции, где оценка исхода независима от лечения пациента).
Уровень C	Возможно эффективный/неэффективный/опасный — требует как минимум двух убедительных исследований класса III.

7.6. Диагностика

В диагностике дистонии первым шагом является идентификация патологических движений как дистонических (Albanese A., 2006). Наиболее отличительной характеристикой дистонических сокращений служит их последовательная направленность. В стереотипные движения повторно вовлекаются одни и те же группы мышц — в отличие от расстройств, подобных хорее, при которых невозможно спрогнозировать следующее движение мышц.

Как правило, движения вызывают «скручивание» частей тела (смысл термина «торзионная дистония») и обычно более стабильные (большой продолжительности), чем отмечаемые при других расстройствах, таких как миоклонус.

Хотя повторная дистония заключается в подергиваниях, имитирующих трепор, дистонический трепор проявляется преобладанием определенного направления (подергивания в одном направлении сменяются более медленными движениями в обратном направлении), что отличает его от синусоидальных колебаний, присущих истинному трепору.

Ряд состояний трудно классифицировать на основании вышеизложенных критериев. Например, первичный писчий трепор сочетает клинические признаки как дистонии, так и трепора (Bain P.G. et al., 1995; Ljubisavljevic M. et al., 2006). В отличие от тиков, дистонии не предшествует побуждение выполнить движение и нет ослабления

симптома при проведении движения. При дистонических движениях мышцы-агонисты и антагонисты сокращаются одновременно (Yanagisawa N., Goto A., 1971).

В типичных случаях дистония может усугубляться произвольными движениями и при «дистонии действия» дистонические движения присутствуют только при выполнении пациентом произвольных движений.

Если дистонию вызывают исключительно специфические движения, она называется «дистония специфических задач». Примером тому служит писчий спазм, поражающий мышцы предплечья и кисти, участвующие в письме, и «мундштучная дистония» ротогубных мышц, отмечаемая у музыкантов, играющих на духовых инструментах.

Активация дистонических гиперкинезов при движениях в отдаленных частях тела называется «дистонией переполнения», примером чему служит дистония ног, инициируемая письмом, или туловищная дистония, вызываемая разговором.

В ряде случаев дистония может быть подавлена произвольными движениями. Такая парадоксальная дистония наиболее часто встречается при поражении лицевой и оромандибулярной группы мышц. Например, разговор или жевание могут подавить зажмуривание глаз при блефароспазме или открывание рта при оромандибулярной дистонии.

Многие пациенты находят тактильные или проприоцептивные сенсорные приемы, уменьшающие выраженность дистонии. К примеру, пациент с цервикальной дистонией может держать голову в нормальном положении путем прикасания к подбородку. Как большинство двигательных расстройств, дистония усугубляется при усталости и эмоциональных стрессах и движения обычно смягчаются при расслаблении и во сне.

Диагностика и классификация дистонии актуальна для обеспечения соответствующего ведения, прогнозирования течения, генетического консультирования и лечения (GPP). Ввиду малого количества диагностических тестов рекомендована экспертная оценка диагноза специалистами в области двигательных расстройств (Logroscino G. et al., 2003) (GPP). Неврологическое исследование само по себе дает возможность клинической идентификации первичной дистонии и дистонии-плюс, но не разграничения между различными этиологическими формами нейродегенеративных и вторичных дистоний (GPP).

При доступности технологий генетического тестирования обозначены следующие рекомендации:

- диагностическое DYT-1 тестирование и генетическое консультирование рекомендованы для пациентов с первичной дистонией с дебютом в возрасте до 30 лет (уровень В) (Klein C. et al., 1999);
- диагностическое DYT-1 тестирование у пациентов с дебютом дистонии после 30 лет также может быть проведено в случае наличия пораженных родственников с ранним началом (уровень В) (Klein C., et al. 1999; Bressmann S.B. et al., 2000);
- диагностическое DYT-1 тестирование не рекомендовано у пациентов с дебютом дистонии после 30 лет с отсутствием пораженных родственников с ранним началом или наличием фокальной краниоцервикальной дистонии (уровень В) (Klein C. et al., 1999; Bressmann S.B. et al., 2000);
- рекомендован диагностический леводопа-тест у каждого пациента с ранним дебютом дистонии без альтернативного диагноза (Robinson R. et al., 1999) (GPP);
- пациенты с миоклонусом, поражающим конечности и шею, особенно при аутосомно-доминантном наследовании, должны проходить тестирование на DYT-1-ген (Valente E.M. et al., 2005) (GPP);
- нейрофизиологические тесты не рекомендуют для рутинного использования при диагностике и классификации дистонии. Однако оценка типичных для дистонии патологических проявлений является дополнительным диагностическим инструментом в случаях, когда клинических данных недостаточно для диагноза (GPP);
- структурные исследования мозга рутинно не рекомендуют при четком диагнозе первичной дистонии у взрослых пациентов, поскольку в этом случае ожидается получение нормальных результатов (GPP);
- структурные исследования головного мозга необходимы в случае скрининга вторичных форм дистонии, особенно в педиатрической популяции ввиду более широкого спектра видов дистонии в этом возрасте (Meunier S. et al., 2003) (GPP);
- магнитно-резонансная томография (МРТ) предпочтительнее рентгеновской компьютерной томографии за исключением подозрения на мозговые кальфицикаты (GPP);
- отсутствуют доказательства значимости для диагностики или классификации дистоний более тонких методов исследования (диффузно взвешенные изображения, функциональная МРТ) (GPP).

7.7. Дифференциальный диагноз

Различные расстройства вызывают патологические позиции, напоминающие дистонию. Причины подобной псевдодистонии, как неврологические, так и неневрологические, должны быть исключены перед установлением диагноза «дистония».

Длительные скручивающие движения могут вызывать тонические припадки, которые необходимо исключить при пароксизмальности «дистонической» симптоматики.

Причиной поворотов головы могут быть вестибулопатия, парез блокового нерва или воздействие объемного процесса задней черепной ямки либо ретрофарингеального пространства.

Синдром ригидного человека также может вызывать длительное сокращение мускулатуры тулowiща или проксимальных отделов конечностей. Подобные проявления в ряде случаев отмечаются при нейромиотонии (синдром Исаака), миотонических синдромах, воспалительных миопатиях и гликогенозах.

Причиной карпопедальных спазмов вследствие тетании могут быть гипокальциемия, гипомагниемия, алкалоз.

Ортопедические или ревматологические заболевания с поражением костей, связок или суставов также могут формировать патологические позы.

7.8. Терапия

Ботулотоксин

Лечение ботулотоксином рекомендовано национальным Институтом здоровья США еще в 1990 г. для пациентов с блефароспазмом, спастической приводящей дисфонией, оромандибулярной дистонией со смыканием челюстей и цервикальной дистонией. Предпринято изучение лечения ботулотоксином типа А цервикальной дистонии в нескольких Кокрановских обзорах. В одном из них (Costa J. et al., 2005) приведен анализ данных 13 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований с участием 680 пациентов. Продемонстрирована эффективность как единичных инъекций, так и последующих поддерживающих введений. Большинство отмеченных побочных явлений, имеющих незначительно выраженный характер, представлены дисфагией, слабостью мускулатуры шеи, локальной болью в месте инъекции, сухостью во рту. Серьезные побочные явления отсутствовали. Другой обзор сравнивал эффективность ботулотоксина типа А и антихолинергических препаратов (Costa J. et al., 2005) в лечении

аналогичной патологии. На материале 66 пациентов показана существенно большая эффективность ботулотоксина типа А.

Отдельный Кокрановский обзор посвящен лечению ботулотоксином типа А блефароспазма (Costa J. et al., 2005). Авторами обзора не найдено рандомизированных контролируемых исследований, касающихся подобного лечения указанной патологии. В то же время опубликован обзор 55 открытых контролируемых исследований, проведенных в 28 странах с участием 4340 больных (American Academy of Ophthalmology, 1989). Показана более чем 90% эффективность терапии при этой патологии.

Один Кокрановский обзор анализировал использование ботулотоксина типа А при ларингеальной дистонии. Найдено одно рандомизированное исследование, не позволившее сделать каких-либо выводов относительно эффективности препарата при всех типах спазматической дисфонии (Watts C.C. et al., 2004).

Эффективность ботулотоксина типа А при лечении дистонии письма оценивали в мета-анализе Balash Y., Giladi N. (2004), включившем два исследования класса III. Выявлена высокая эффективность препарата при этой патологии.

Систематический обзор, в котором оценивали использование ботулотоксина типа В, показал его эффективность при лечении цервикальной дистонии (Costa J. et al., 2005), в то же время недавнее исследование показало высокий риск выработки нейтрализующих антител против данного серотипа препарата (Dressler D., Bigalke H., 2005).

Необходимость применения препарата ботулотоксина при дистониях достаточно велика, что вызвало необходимость проведения специального рандомизированного исследования для изучения возможности его введения пациентам специально обученным средним медперсоналом вне пределов клиники (Whitaker J. et al., 2001). Изучавшиеся формы дистоний включали спастический тортиколлис, блефароспазм, другие сегментарные дистонии, гемидистонии и генерализованные дистонии. Результаты показали идентичную эффективность и безопасность подобной организации лечения, как и при стандартном стационарном подходе, но с меньшими материальными затратами, более того, эта схема больше нравилась пациентам.

Также было проведено исследование организации использования ботулотоксина в 9 центральноевропейских странах (Homann C.N. et al., 2003), выявившее значительную зависимость от системы лечебных учреждений, профиля специалистов и системы материальной компенсации стоимости лечения пациентам. Получена стойкая корреляционная связь между количеством центров, использующих препарат, степенью организации пользователей и количеством научных публикаций, с одной стороны, и

социально-экономической обстановкой, параметрами функционирования системы здравоохранения соответствующих стран — с другой.

Доступность данного стандартизованного вида лечения напрямую зависит от материальной компенсации, концентрации метода в руках неврологов, централизации специалистов-инъекторов и пациентов соответствующего профиля.

Таким образом, согласно рекомендациям EFNS ботулотоксин типа А рекомендован в качестве препарата первой линии для первичных краиальных (исключая оромандибулярную) и цервикальных дистоний (*уровень доказательности A*) (American Academy of Ophthalmology, 1989; Costa J. et al., 2005a); ботулотоксин типа А может использоваться у пациентов с писчим спазмом (*уровень доказательности C*) (Balash Y., Gilady N., 2004).

Другие виды медикаментозного лечения

Другие методы эффективного лечения: использование антихолинергических препаратов, антиконвульсантов, антидофаминергических препаратов, дофаминергических и других медикаментов, нейрохирургические методы лечения.

Исследования антихолинергических препаратов, проводившиеся в 80-х гг. прошлого столетия, относят к классам III и IV доказательности — два небольших перекрестных исследования (Burke R.E., Fahn S., 1983; Burke R.E. et al., 1986). В рамках GPP свидетельства использования данных препаратов у детей плохо документированы, а у взрослых их эффективность не доказана, ввиду чего какие-либо рекомендации по использованию антихолинергиков отсутствуют.

Подобная ситуация сложилась при оценке эффективности противоэпилептических препаратов (вальпроевая кислота в сравнении с гамма-аминомасляной кислотой (ГАМК) — класс доказательности IV (Carella F. et al., 1986; Snoek J.W. et al., 1987) и ряд серий клинических случаев с использованием бензодиазепинов и карбамазепина), так как какие-либо факты доказательности по данному направлению (GPP) отсутствуют.

Использование нейролептических препаратов (галоперидол, пимозид, тетрабеназин, рисперидон, тиаприд, клозапин) для лечения дистонии не оценивали в контролируемых исследованиях. Имеющиеся недоказательные данные (класс доказательности IV) (GPP) свидетельствуют о симптоматическом улучшении проявлений дистонии при использовании классических нейролептиков (Balash Y., Gilady N., 2004), позитивном эффекте от лечения тетрабеназином (Janko-vic J., Beach J., 1997) с последующим катамнезом 6, 6 года.

Леводопа — средство выбора для допамин-чувствительной дистонии, ввиду этого длительное лечение соответствующими препаратами может быть начато и откорректировано в зависимости от клинического ответа. Исследование класса доказательности IV (Nutt J.G., Nygaard T.G., 2001), проведенное у небольшого количества пациентов с допа-чувствительной дистонией, не выявило отличий на краткосрочный или долгосрочный результат. Много неконтролируемых исследований сообщали об улучшении состояния больных с дистонией — паркинсонизмом, принимавших различные дозы леводопы (100–750 мг/сут) (Rajput A.H. et al., 1994; Gherpelli J.L. et al., 1995). В исследовании 20 человек клинический эффект отмечали на средней дозе 343,8 мг/сут для пациентов с дискинезиями и 189,1 мг/сут без дискинезий (Hwang K. et al., 2001), дополнительно отмечали обратную взаимосвязь между суточной дозой леводопы и длительностью лечения.

Проведенное исследование класса доказательности I (Fox S.H. et al., 2002) не выявило эффективности набилона (агониста каннабиноидных рецепторов). Имеются только исследования IV класса доказательности по изучению эффективности алкоголя, препаратов лидокаина, дифенилгидрамина, L-триптофана, тизанидина и эстрогенов. Данные об эффективности отсутствуют.

Физиотерапия и реабилитация

В последнее время увеличилось число публикаций, в которых сообщается о важной роли физиотерапии и реабилитации в уходе за лицами с дистонией. По данным ряда исследований, у пациентов с писчим спазмом и другими формами фокальной дистонии отмечают улучшение моторной функции после проведения физиотерапии, сенсорной и двигательной переподготовки.

В одном исследовании (класс II) сообщается, что транскutanная электростимуляция нерва оказывает значительный положительный эффект у пациентов с писчим спазмом. Согласно данным другого испытания (класс IV), у пациентов с первичным писчим трепором наблюдалось улучшение письма после тренировки с устройством, которое поддерживает руку и карандаш. Эти данные дополняют результаты исследования (класс III), в котором физиотерапия сочеталась с инъекциями ботулотоксина А у пациентов с цервикальной дистонией.

Нейрохирургическое лечение

Имеющиеся исследования классифицируют следующие категории: глубокая стимуляция мозга, селективная периферическая денервация, интрапекальное введение баклофена, радиочастотные воздействия, прочие манипуляции.

Глубокая стимуляция мозга. Длительная электрическая стимуляция мозга рекомендована пациентам с различными типами дистонии, в основном тем, у кого лекарственное лечение или введение ботулотоксина не обеспечили адекватного улучшения (GPP). Основным анатомическим образованием, подвергающимся стимуляции, является внутренняя часть бледного шара, хотя рассматривается возможность стимуляции вентролатерального таламуса, субталамического ядра. Отмечено, что течение дистонии после имплантации стимулирующей системы имеет особенности — дистонические движения (включая фазические, миоклонические и дрожательные) регрессируют немедленно в течение часов/дней после оперативного вмешательства, в то время как выраженность дистонических поз (тонические компоненты заболевания) уменьшается более медленно — в течение недель/месяцев (Yianni J. et al., 2003; Coubes P. et al., 2004; Krause M. et al., 2004; Vidailhet M. et al., 2005). Эффективность лечения первичной дистонии 40–90%, в случае вторичной дистонии результаты менее определенные (Eltahawy H.A. et al., 2004; Krause M. et al., 2004). Отдаленная оценка послеоперационных результатов лечения цервикальной дистонии (включая трепмор головы и миоклонии, выраженные фазические дистонические движения, сагиттальные и латеральные наклоны головы) через 1–2 года продемонстрировала регресс тяжести состояния на 50–70%, уменьшение степени ограничения жизнедеятельности пациентов на 60–70%, уменьшение болевых проявлений на 50–60% (Parkin S. et al., 2001; Eltahawy H.A. et al., 2004).

Селективная периферическая денервация. В августе 2004 National Institute of Clinical Excellence (Великобритания) выпустил рекомендации по использованию данного метода при цервикальной дистонии, показанного пациентам при неэффективном использовании повторных инъекций ботулотоксина (уровень С). Не показана эта манипуляция пациентам с выраженным (фазическими и миоклоническими) дистоническими движениями либо с дистоническим трепмором головы. У 30–60% пациентов отмечают существенное улучшение, сохраняющееся со временем, побочные эффекты минимальны (гипестезия в зоне иннервации большого затылочного нерва, нарушения глотания, слабость в трапециевидной мышце).

Интрапекальное введение баклофена. Может быть рекомендовано пациентам со вторичной дистонией в комбинации со спастичностью (Albright A.L. et al., 2001) (GPP). Отсутствует доказательная база для использования метода при первичной дистонии. В

настоящее время распространенность применения этого вида лечения уменьшается ввиду побочных явлений, связанных с препаратом и особенностями эксплуатации оборудования, а также ввиду большей доступности и эффективности метода глубокой стимуляции мозга.

Методы двусторонней стереотактической радиочастотной деструкции таламуса, интрадуральной ризотомии и микроваскулярной декомпрессии в настоящее время не рекомендованы к использованию (GPP).

Литература.

Левин О.С., Штульман Д.Р. Неврология: Справочник практического врача, 7-е изд. — М.: Медпресс-информ, 2011. — 1024 с.

Гузева В.И. Руководство по детской неврологии, 3 изд. — М.: Мед. информ. агентство, 2009. — 640 с.

Albanese A., Barnes M.P., Bhatia K.P. et al. Dystonia. In: R. Hedges, M. Brainin, N.E. Gilhus (Eds.) European Handbook of Neurological Management. Blackwell Publishing Ltd., 1st ed., 2006. — P. 191–206.

Albright A.L., Barry M.J., Shafton D.H., Ferson S.S. Intrathecal baclofen for generalized dystonia. // Dev. Med. Child. Neurol. — 2001. — Vol. 43(10). — P. 652–657.

Almasy L., Bressman S.B., Raymond D. et al. Idiopathic torsion dystonia linked to chromosome 8 in two Mennonite families. // Ann. Neurol., 1997. — Vol. 42(4). — P. 630–673.

American Academy of Ophthalmology. Botulinum toxin therapy of eye muscle disorders. Safety and effectiveness. // Ophthalmology. — 1989. — Vol. 96(Suppl.). — P. 37–41.

Bain P.G., Findley L.J., Britton T.C. Primary writing tremor. // Brain. — 1995. — Vol. 118(Pt. 6). P. 1461–1472.

Balash Y., Giladi N. Efficacy of pharmacological treatment of dystonia: evidence-based review including meta-analysis of the effect of botulinum toxin and other cure options. // Eur. J. Neurol. — 2004. — Vol. 11(6). — P. 361–370.

Bentivoglio A.R., Ialongo T., Contarino M.F. et al. Phenotypic characterization of DYT-13 primary torsion dystonia. // Mov. Disord. — 2004. — Vol. 19(2). — P. 200–206.

Brainin M., Barnes M., Baron J.C. et al. Guidance for development, refereeing and dissemination of guidelines. In: R. Hedges, M. Brainin, N.E. Gilhus (Eds.) European Handbook of Neurological Management. Blackwell Publishing Ltd., 1st ed., 2006. — P. 7–13.

Bressman S.B. Dystonia genotypes, phenotypes and classification. // Adv. Neurol. — 2004. — Vol. 94. — P. 101–107.

Bressman S.B., de Leon D., Kramer P.L. et al. Dystonia in Ashkenazi Jews: clinical characterization of a founder mutation. // Ann. Neurol. — 1994. — Vol. 36(5). — P. 771–777.

Bressman S.B., Sabatti C., Raymond D. et al. The DYT1 phenotype and guidelines for diagnostic testing. // Neurology. — 2000. — Vol. 54(9). — P. 1746–1752.

Burke R.E., Fahn S. Double-blind evaluation of trihexyphenidyl in dystonia. // Adv. Neurol. — 1983. — Vol. 37. — P. 189–192.

Burke R.E., Fahn S., Marsden C.D. Torsion dystonia: a double-blind, prospective trial of high-dosage trihexyphenidyl. // Neurology. 1986. — Vol. 36(2). — P. 160–164.

Carella F., Girotti F., Sciglano G. et al. Double-blind study of oral gamma-vinyl GABA in the treatment of dystonia. // Neurology. — 1986. — Vol. 36(1). — P. 98–100.

Costa J., Espirito-Santo C., Borges A. et al. Botulinum toxin type A therapy for blepharospasm. Cochrane Database Syst. Rev., 2005. — CD004900.

Costa J., Espirito-Santo C., Borges A. et al. (2005b) Botulinum toxin type A therapy for cervical dystonia. Cochrane Database Syst. Rev., 2005. — CD003633.

Costa J., Espirito-Santo C., Borges A., Ferreira J., Coelho M., Moore P., Sampaio C. (2005c) Botulinum toxin type A versus anticholinergics for cervical dystonia. Cochrane Database Syst. Rev. CD004312.

Costa J., Espirito-Santo C., Borges A. et al. Botulinum toxin type B for cervical dystonia. Cochrane Database Syst. Rev., 2005. — CD004315.

Coubes P., Cif L., El Fertit H. et al. Electrical stimulation of the globus pallidus internus in patients with primary generalized dystonia: long-term results. // J. Neurosurg. — 2004. — Vol. 101(2). — P. 189–194.

de Carvalho Aguiar P., Sweadner K.J., Penniston J.T. et al. Mutations in the Na+/K+-ATPase alpha3 gene ATP1A3 are associated with rapid-onset dystonia parkinsonism. // Neuron. — 2004. — Vol. 43(2). — P. 169–175.

Defazio G., Abbruzzese G., Livrea P., Berardelli A. (2004) Epidemiology of primary dystonia. // Lancet Neurol. — 2004. — Vol. 3(11). — P. 673–678.

Dressler D., Bigalke H. Botulinum toxin type B de novo therapy of cervical dystonia: frequency of antibody induced therapy failure. // J. Neurol. — 2005. — Vol. 252(8). — P. 904–907.

Edwards M., Wood N., Bhatia K. Unusual phenotypes in DYT1 dystonia: a report of five cases and a review of the literature. // Mov. Disod. — 2003. — Vol. 18(6). — P. 706–711.

El-Youssef M. Wilson disease. // Mayo Clin. Proc. — 2003. — Vol. 78(9). — P. 1126–1136.

Eltahawy H.A., Saint-Cyr J., Poon Y.Y. et al. Pallidal deep brain stimulation in cervical dystonia: clinical outcome in four cases. // *Can. J. Neurol. Sci.* — 2004. — Vol. 31(3). — P. 328–332.

Fahn S., Bressman S., Marsden C.D. Classification of dystonia. // *Adv. Neurol.* — 1998. — Vol. 78. — P. 1–10.

Fox S.H., Kellett M., Moore A.P. et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial to assess the potential of cannabinoid receptor stimulation in the treatment of dystonia. // *Mov. Disord.* — 2002. — Vol. 17(1). — P. 145–149.

Geyer H.L., Bressmann S.B. The diagnosis of dystonia. // *Lancet Neurol.* — 2006. — Vol. 5(9). — P. 780–790.

Gherpelli J.L., Nagae L.M., Diament A. DOPA-sensitive progressive dystonia of childhood with diurnal fluctuations of symptoms: a case report. // *Arq. Neuropsiquiatr.* — 1995. — Vol. 52(2). — P. 298–301.

Grotzsch H., Pizzolato G.P., Ghika J. et al. Neuropathology of a case of dopa-responsive dystonia associated with a new genetic locus, DYT14. // *Neurology.* — 2002. — Vol. 58(12). — P. 1839–1842.

Homann C.N., Suppan K., Wenzel K. et al. East-west differences in the organization of botulinum toxin use in nine Central European countries. // *Eur. J. Neurol.* — 2003. — Vol. 10(3). — P. 213–219.

Hwang W.J., Calne D.B., Tsui J.K., de la Fuente-Fernandez R. The long-term response to levodopa in dopa-responsive dystonia. // *Parkinsonism Relat. Disord.* — 2001. — № 8(1). — P. 1–5.

Jankovic J., Beach J. Long-term effects of tetrabenazine in hyperkinetic movement disorders. // *Neurology.* — 1997. — Vol. 48(2). — P. 358–362.

Khan N.L., Wood N.W., Bhatia K.P. Autosomal recessive, DYT-2-like primary torsion dystonia: a new family. // *Neurology.* — 2003. — Vol. 61(12). — P. 1801–1803.

Klein C., Friedman J., Bressman S. et al. Genetic testing for early onset torsion dystonia (DYT1): introduction of a simple screening method, experiences from testing of a large patient cohort, and ethical aspects. // *Genet. Test.* — 1999. — № 3(4). — P. 323–328.

Krause M., Fogel W., Kloss M. et al. Pallidal stimulation for dystonia. // *Neurosurgery.* — 2004. — Vol. 55(6). — P. 1361–1370.

Leube B., Rudnicki D., Ratzlaff T. et al. Idiopathic torsion dystonia: assignment of a gene to chromosome 18p in a German family with adult onset, autosomal dominant inheritance and purely focal distributions. // *Hum. Mol. Genet.* — 1996. — № 5(10). — P. 1673–1677.

Ljubisavljevic M., Kacar A., Milanovic S. et al. Changes in cortical inhibition during task-specific contraction in primary writing tremor patients. // *Mov. Disord.* — 2006. — Vol. 21(6). — P. 855–859.

Logroscino G., Livrea P., Anacletio D. et al. Agreement among neurologists on the clinical diagnosis of dystonia at different body sites. // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* — 2003. — Vol. 74(3). — P. 348–350.

Meunier S., Lehericy S., Garneret L., Vidailhet M. Dystonia: lessons from brain mapping. // *Neuroscientist.* — 2003. — Vol. 9(1). — P. 76–81.

Moser H.W., Brewer G. Wilson disease. In: S. Gilman (Ed.) *MedLink Neurology*. San Diego: MedLink Corporation, 2005 (<http://www.medlink.com>).

Nutt J.G., Nygaard T.G. Response to levodopa treatment in dopa-responsive dystonia. // *Arch. Neurol.* — 2001. — Vol. 58(6). — P. 905–910.

Nygaard T.G., Waran S.P., Levine R.A. et al. Dopa-responsive dystonia simulating cerebral palsy. // *Pediatr. Neurol.* — 1994. — Vol. 11(3). — P. 236–240.

Parker N. Hereditary whispering dystonia. // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* — 1985. — Vol. 48(3). — P. 218–224.

Parkin S., Aziz T., Gregory R., Bain P. Bilateral internal globus pallidus stimulation for the treatment of spastic torticollis. // *Mov. Disord.* — 2001. — Vol. 16(3). — P. 489–493.

Rajput A.H., Gibb W.R., Zhong X.H. et al. Dopa-responsive dystonia: pathological and biochemical observations in a case. // *Ann. Neurol.* — 1994. — Vol. 35(4). — P. 396–402.

Robinson R., McCarthy G.T., Bandmann O. et al. GTP cyclohydrolase deficiency; intrafamilial variation in clinical phenotype, including levodopa responsiveness. // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* — 1999. — Vol. 66(1). — P. 86–89.

Saunders-Pullman R., Shriberg J., Heiman G. et al. Myoclonus dystonia: possible association with obsessive-compulsive disorder and alcohol dependence. // *Neurology.* — 2002. — Vol. 58(2). — P. 242–245.

Snoek J.W., van Weerden T.W., Teelken A.W. et al. Meige syndrome: double-blind crossover study of sodium valproate. // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* — 1987. — Vol. 50(11). — P. 1522–1525.

Steinberger D., Topka H., Fischer D., Muller U. GCH1 mutation in a patient with adult-onset oro-mandibular dystonia. // *Neurology.* — 1999. — Vol. 52(4). — P. 877–879.

Svetel M., Kozic D., Stefanova E. et al. Dystonia in Wilson's disease. // *Mov. Disord.* — 2001. — Vol. 16(4). — P. 719–723.

Tassin J., Durr A., Bonnet A.M. et al. Levodopa-responsive dystonia. GTP cyclohydrolase I or parkin mutations? // *Brain.* — 2000. — Vol. 123(Pt. 6). — P. 1112–1121.

Valente E.M., Edwards M.J., Mir P. et al. The epsilon-sacroglycan gene in myoclonic syndromes. // Neurology. — 2005. — Vol. 64(4). — P. 737–739.

Vidailhet M., Vercueil L., Houeto J.L. et al.: French Stimulation du Pallidum Interne dans la Dystonie (SPIDY) Study Group. Bilateral deep-brain stimulation of the globus pallidus in primary generalized dystonia. // N. Engl. J. Med. — 2005. — Vol. 352(1). — P. 459–467.

Watts C.C., Whurr R., Nye C. Botulinum toxin injections for the treatment of spasmotic dysphonia. // Cochrane Database Syst. Rev., 2004. — CD004327.

Whitaker J., Butler A., Semlyen J.K., Barnes M.P. Botulinum toxin for people with dystonia treated by an outreach nurse practitioner: a comparative study between a home and a clinic treatment service. // Arch. Phys. Med. Rehabil. — 2001. — Vol. 82(4). — P. 480–484.

Yanagisawa N., Goto A. Dystonia musculorum deformans: analysis with electromyography. // J. Neurol. Sci. — 1971. — Vol. 13(1). — P. 39–65.

Yianni J., Bain P., Giladi N. et al. (2003) Globus pallidus internus deep brain stimulation for dystonic conditions: a prospective audit. // Mov. Disord. — 2003. — Vol. 18(4). — P. 436–442.

Zimprich A., Grabowski M., Asmus F. et al. Mutations in the gene encoding epsilon-sarcoglycan cause myoclonus-dystonia syndrome. // Nat. Genet. — 2001. — Vol. 29(1). — P. 66–69.