

Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«Сибирский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Н.Г. Жукова, О.А. Дружинина, Л.П. Шперлинг,
И.А. Жукова, Н.Г. Катаева, М.А. Титова**

ДИСТОНИЧЕСКИЕ ГИПЕРКИНЕЗЫ

ТОМСК
Издательство СибГМУ
2021

УДК 616.8-009.12
ББК 56.14-328
Д 487

Авторы:

**Н.Г. Жукова, О.А. Дружинина, Л.П. Шперлинг,
И.А. Жукова, Н.Г. Катаева, М.А. Титова**

Д 487 **Дистонические гиперкинезы / Н.Г. Жукова [и др.]. –**
Томск: Изд-во СибГМУ, 2021. – 123 с.

ISBN 978-5-98591-148-0

Монография посвящена актуальной проблеме нейродегенеративного поражения экстрапирамидной системы – дистоническим гиперкинезам. С позиций современной неврологии и доказательной медицины освещены патогенез, клиническая картина, критерии и дифференциальная диагностика разнообразных нозологий с преимущественным проявлением дистонического гиперкинеза, а также принципы лечения и реабилитации. Особый практический интерес представляет раздел, касающийся описания клинической картины наиболее распространенной патологии экстрапирамидной системы – цервикальной дистонии, где отражены также и немоторные проявления данного заболевания.

Книга предназначена для врачей общей практики, неврологов, терапевтов, а также для студентов медицинских ВУЗов.

**УДК 616.8-009.12
ББК 56.14-328**

Рецензент:

Мирютова Н. Ф. – доктор медицинских наук, профессор, руководитель неврологического отделения Филиала ТНИИКиФ ФГБУ СибФНКЦ ФМБА России.

ISBN 978-5-98591-148-0

© Н.Г. Жукова, О.А. Дружинина, Л.П. Шперлинг,
И.А. Жукова, Н.Г. Катаева, М.А. Титова, 2021
© Издательство СибГМУ, 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
Глава 1. ПОНЯТИЕ О МЫШЕЧНОЙ ДИСТОНИИ	6
1.1. Исторические аспекты	6
1.2. Дефиниции (определение понятия «дистония»)	10
1.3. Эпидемиология	11
1.4. Этиология, патогенез первичной мышечной дистонии	16
Глава 2. ГЕТЕРОГЕННОСТЬ ДИСТОНИЧЕСКИХ ГИПЕРКИНЕЗОВ	20
2.1. Классификация	20
2.2. Клиническое значение классификаций дистоний и характеристика отдельных форм	22
2.2.1. Первое направление классификации: клиническая характеристика	22
2.2.2. Второе направление классификации: этиологическая характеристика	24
2.3. Нозологические единицы по МКБ-10	26
Глава 3. КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ОТДЕЛЬНЫХ ФОРМ МЫШЕЧНЫХ ДИСТОНИЙ	27
3.1. Цервикальная дистония	27
3.2. Писчий спазм и другие формы профессиональных спазмов	33
3.3. Краниальная дистония	37
3.3.1. Блефароспазм	37
3.3.2. Оромандибулярная дистония	44
3.3.3. Лицевой параспазм (синдром Брейгеля, синдром Мейжа)	46
3.3.4. Ларингеальная дистония	48
3.4. Торсионная дистония	51
3.5. Гемифациальный лицевой спазм	53
3.6. Пароксизмальные формы дистоний	57

3.6.1. Пароксизмальная кинезиогенная дискинезия ..	58
3.6.2. Пароксизмальная некинезиогенная дискинезия	62
3.6.3. Пароксизмальная дистония, вызванная физической нагрузкой	63
3.7. Особые формы мышечных дистоний (дистония-плюс).....	64
3.7.1. ДОФА-чувствительная дистония	64
3.7.2. Миоклонус-дистонии	68
3.7.3. Дистония – паркинсонизм с быстрым началом .	69
Глава 4. ДИАГНОСТИКА МЫШЕЧНЫХ ДИСТОНИЙ	70
4.1. Диагностика первичных мышечных дистоний	71
4.2. Дифференциальная диагностика мышечных дистоний	76
Глава 5. НЕМОТОРНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ МЫШЕЧНЫХ ДИСТОНИЙ	84
Глава 6. ЛЕЧЕНИЕ МЫШЕЧНЫХ ДИСТОНИЙ	90
6.1. Реабилитация пациентов с мышечной дистонией	95
Список сокращений	97
Литература	98
Приложение 1. Шкала оценки блефороспазма	111
Приложение 2. Шкала оценки блефороспазма JANKOVIC	112
Приложение 3. Шкала оценки цервикальной дистонии TSUI	113
Приложение 4. Рейтинговая шкала спастической кривошеи западного Торонто TWSTRS	114
Приложение 5. Протокол видеозаписи для оценки клинических проявлений дистонического гиперкинеза	119
Приложение 6. Информационный листок для пациентов с мышечной дистонией	121

ВВЕДЕНИЕ

Мышечные дистонии являются широко распространенной, но недостаточно изученной патологией, приводящей к возникновению серьезных медико-социальных проблем, что демонстрирует актуальность данной темы. Многочисленные теории развития дистонических гиперкинезов не полностью раскрывают вопрос патогенеза заболевания. Активное изучение мышечной дистонии получило свое наибольшее развитие в последние десятилетия. Это связано с внедрением в практику лабораторных и нейровизуализационных методов исследования. Более того, были организованы Фонд по изучению дистонии (Dystonia Medical Research Foundation) и Коалиция по изучению дистонии (Dystonia Coalition), к которым присоединились Европейская федерация неврологических обществ и Общество Двигательных расстройств (European Federation of Neurological Societies / Movement Disorders Society, EFNS/MDS). В результате были выделены ключевые ступени диагностики заболевания и представлена современная классификация, которая тесно связана с клинической картиной. Однако клиническая картина данной патологии не ограничивается лишь дистоническим гиперкинезом. Как показывают последние исследования, значительный вклад в течение заболевания вносят немоторные проявления. В последние годы появляется все больше публикаций о влиянии непроизвольных нарушений при мышечной дистонии на качество жизни этих пациентов. На сегодняшний день наиболее эффективным методом лечения мышечных дистоний является ботулинотерапия (класс рекомендации А). Однако лечение этой патологии до сих пор остается симптоматическим, а концепция мультимодального подхода в терапии, направленного на коррекцию как двигательного, так и немоторного компонента заболевания, требует дальнейшей разработки. Применение в практической деятельности результатов исследований, посвященных патофизиологическим, генетическим, диагностическим аспектам мышечных дистоний, позволит повысить качество лечения этого сложного заболевания.

Глава 1

ПОНЯТИЕ О МЫШЕЧНОЙ ДИСТОНИИ

1.1. Исторические аспекты

В средние века бушевала тяжелая, часто смертельная, загадочная болезнь с многовековой историей под названием эрготизм (от французского *ergot* «спорынья»), или «Антонов огонь» («огонь святого Антония»). Причины этого заболевания связывали с отравлением спорыньей в результате употребления ржаного хлеба, пораженного склероциями (мицелий гриба). Вспышки этого заболевания появлялись в Европе на протяжении веков, чаще в районах с влажным и прохладным климатом – в Германии, Швеции, Франции, Голландии, России, – и чаще случались в голодные неурожайные годы. Смертность от «огня святого Антония» была сопоставима со смертностью от чумы, например, эпидемия 922 года в Аквитании, регионе на юго-западе Франции, унесла жизни 40 тысяч человек [1].



Рис. 1. Матиас Грюневальд. Изенгеймский алтарь (1512–1516 гг.).
Изображен пациент госпиталя антонитов в Изенгейме,
страдающий тяжелым эрготизмом

Другое название данного заболевания – «корчи ведьмы» или «ведьмина корча», конвульсивный эрготизм (рис. 1). Клинически болезнь проявлялась болезненными тоническими судорогами разных групп мышц, в том числе сгибателей конечностей (рис. 2), корешковыми болями, судорогами глотательной мускулатуры, арефлексией сухожилий, спутанностью сознания, психоэмоциональными приступами.

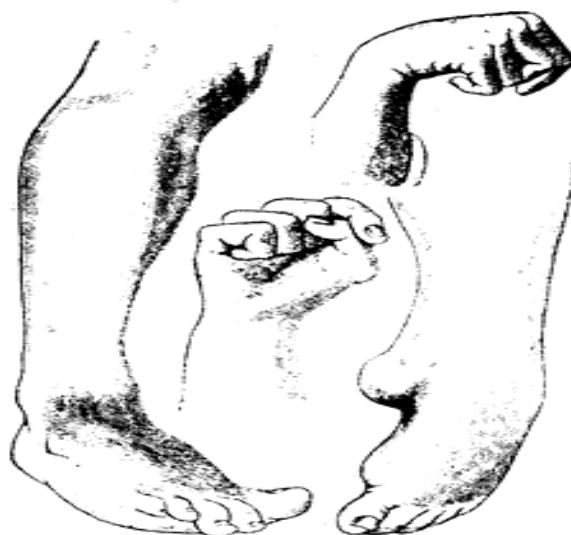


Рис. 2. Хойзингер (Heusinger, 1856 г.), воспр. по Barger (1931 г.).
Изображены клинические варианты дистонии конечности у больных, страдающих конвульсивным эрготизмом

Первые описания мышечной дистонии были сделаны немецким неврологом Густавом Швальбе (Gustav Albert Schwalbe) (рис. 3) в 1908 г. на примере семейного случая заболевания у троих детей (двух братьев и их сестры). Однако он расценил это заболевание как «психогенное» [2].

Теодор Циген (Ziehen) (рис. 4), немецкий невролог, в 1911 г. расценивал эту болезнь как своеобразный «тонический торсионный невроз».

В этом же 1911 г. другой немецкий невролог, Герман Оппенгейм (Oppenheim) (рис. 5), сообщил о похожих расстройствах движений и впервые обосновал органическую природу данного страдания, хотя и отрицал ее наследственный характер. Обратил внимание на характерные вращательные и сгибательные установки туловища при ходьбе, быстрые, иногда ритмические, гиперкинезы, прогрессирование симп-

томов, приводящее к стойким деформациям позы. Оппенгейм предложил два разных названия для этого синдрома. Одно из этих названий – «Прогрессирующий изгиб позвоночника» («Dysbasia lordotica progressiva») отражало характер нарушения походки и течения заболевания (спазмы и постуральная деформация, развивающаяся у детей).



Рис. 3. Густав Альберт Швábльбе



Рис. 4. Теодор Циген



Рис. 5. Герман Оппенгейм

Второе название – «Деформирующая мышечная дистония» («Dystonia musculorum deformans») отражало изменчивость тонуса и деформаций позы, к которым в конечном итоге приводит заболевание (походка, похожая на «походку верблюда», и прогрессирующий тип течения). Последнее название стало использоваться довольно широко [2]. Нужно отметить, что изображения дистоний находили на картинах еще XV и XVI вв. Например, положение стоп Христа на «Распятии Христа» с центральной части Изенгеймского алтаря имеет признаки двусторонней дистонии стопы (рис. 6).

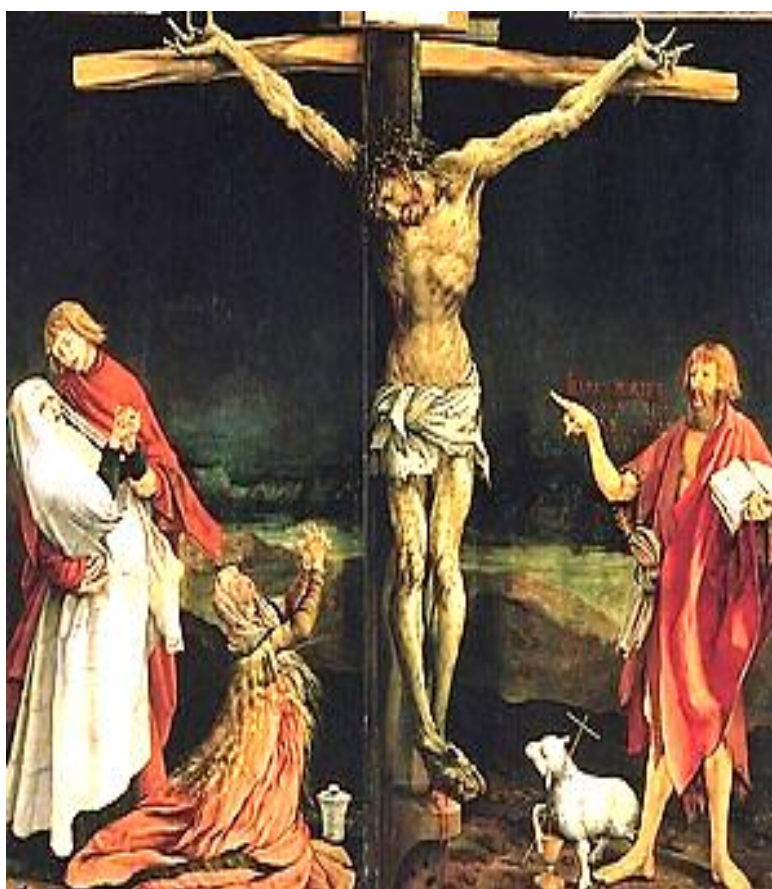


Рис. 6. Матиас Грюневальд. Изенгеймский алтарь. Распятие Христа (1512–1516 гг.)

В 1919 г. появилась обобщающая работа Менделя (Mendel), где дано описание 33 случаев торсионной дистонии и представлены его выводы о природе заболевания. Ему принадлежит термин «торсионная дистония». Вопрос о наследственной природе заболевания возник сразу после первого сообщения Г.А. Швальбе (Gustav Albert Schwalbe), который описал семью с тремя больными sibсами. Впоследствии выяснилось, что дети sibсов страдали торсионной дистонией, а их роди-

тели – локальными формами заболевания. В настоящее время нозология заболевания и аутосомно-доминантный тип наследования в описанной семье не вызывают сомнений [2].

В 1926 г. С.Н. Давиденков описал брата и сестру, страдавших миоклоническими подергиваниями на фоне тонических торсионных спазмов. В 1934 г. подобное заболевание описала Т.Е. Любарская. В начале 1970-х годов Е.Д. Марковой был доказан не только клинический, но и биохимический полиморфизм заболевания. Автор описала акинетико-ригидную форму, чувствительную к малым дозам L-ДОФА, при которой снижено содержание катехоламинов, их предшественников и метаболитов в ликворе и плазме, экскреция с мочой. В это же время в Японии М. Segawa был показан доминантный тип наследования одной из таких ригидных форм [2].

Важные работы были опубликованы Флатау и Штерлингом, Брегманом, Френкелем, Томалла, Ферстером (Flatau, Sterling, Frankel, Thomalla, Forster) и др.

Конец XX в. стал значимым для современного понимания этиологии, патофизиологических основ и эффективных методов лечения дистонии.

1.2. Дефиниции (определение понятия «дистония»)

Под дистонией понимают синдром клинически и генетически гетерогенного двигательного расстройства, характеризующегося повторяющимися насильственными мышечными сокращениями, поражающими один или более участков тела и часто приводящими к формированию патологических поз [3].

Данное определение дистонии является классическим в неврологии и отражает клиническую картину заболевания, несмотря на разнообразие проявлений. Из-за многообразия патологических дистонических поз, разнообразия клинической картины гиперкинеза, мышечная дистония является одной из наиболее трудных для диагностики нозологий.

Для дистонии характерно сокращение мышц постоянного или спазматического характера. Это сокращение происходит как в мышцах-агонистах, так и в противодействующих им мышцам. Проявление таких спазмов нельзя предсказать [4].

Манифестация заболевания отмечается в трудоспособном возрасте и характеризуется развитием функционального дефицита в формировании патологической позы, появлением затруднений при выполнении профессиональных обязанностей, возникновением социальной дезадаптации и психологического дискомфорта, что приводит к значительным временным и экономическим затратам [5].

Хроническое течение дистоний, прогрессирующее течение, а также трудности в лечении нередко приводят не только к социальной дезадаптации, но и к инвалидизации больных. Эти факторы определяют заболевание как «важнейшую социально-медицинскую проблему» [6, 7].

Несмотря на то, что история изучения клиники, морфологии, этиологии и патофизиологии насчитывает более ста лет, механизмы развития дистонии до сих пор остаются недостаточно изученными и, как следствие, не разработаны эффективные схемы лечения, которые учитывали бы как центральные, так и периферические механизмы развития [5].

1.3. Эпидемиология мышечной дистонии

От момента первых описаний мышечной дистонии и до настоящего времени проводятся эпидемиологические исследования для выяснения встречаемости данного заболевания. Поскольку не было специфических клинических критериев и единой методологии осуществления подобного рода исследований, это заболевание считали довольно редким. В настоящее время оно находится на третьем месте среди всех расстройств движений в неврологии [8].

По данным Райхель Г. (2012), распространенность дистоний составляет 50 случаев на 100 тыс. населения, на первом месте находятся цервикальные дистонии – 20/100000 населения, затем блефароспазм – 10/100000 и встречающиеся значительно реже генерализованные и сегментарные дистонии – 4/100000 [9].

Распространенность синдрома Мейжа, в клинической картине которого присутствуют симптомы блефароспазма и оромандибулярной дистонии, широко варьирует во всем мире. Итальянский ученый Defazio и его коллеги (2004) проанализировали эпидемиологические данные 14 научных исследований фокальных дистоний, согласно которым распространенность сегментарной дистонии составила

2–20 % [10]. В другом исследовании эти же авторы грубо оценили распространенность сегментарной дистонии как 59 случаев на 1 миллион. Возраст после 50 лет – это независимый фактор риска развития синдрома Мейжа. O'Riordan и соавторы (2004) сделали метаанализ 83 исследований, в которых средний возраст начала блефароспазма и оромандибулярной дистонии был выше 55,7 лет, ларингеальной дистонии – выше 43 лет, цервикальной дистонии – 40,8 лет, писчего спазма – 38,4 года. Они выдвинули гипотезу, что клиническая картина заболевания зависит от возраста дебюта независимо от генотипа [11]. Кроме того, имеются данные, что чаще синдром Мейжа встречается у женщин, чем у мужчин, в соотношении 2:1.

Soland и соавторы (1996 г.) опубликовали исследование о гендерной превалентности при фокальной (блефароспазм, спастическая кривошея, писчий спазм, дистония стопы) дистонии, где соотношение женщин к мужчинам составило 1,6:3, тогда как при сегментарной (краниоцервикальной) – 3:1 [12].

Исследование, проведенное в национальном госпитале и королевском колледже в Лондоне, выявило соотношение женщин к мужчинам как 1,92:1 [13]. С. Marsden, описывая 39 случаев краниальной дистонии также, отметил среди них преобладание женщин с соотношением 25:14 [14]. J. Jankovic and J. Ford получили подобное преобладание в группе краниальной дистонии женщин (62:38) [15]. D.D. Duane (2005) высказал предположение, что непроизвольные движения могут объясняться специфическим воздействием рецепторов эстрогенов [16].

В Ирландии в 2016 г. было проведено масштабное национальное эпидемиологическое исследование фокальной дистонии с манифестацией во взрослом возрасте [17]. Данный диагноз был установлен специалистами-экспертами в расстройствах движений. Было выявлено 592 пациента с фокальной дистонией, симптомы которой впервые проявились в зрелом возрасте. При этом насчитывалось 410 (69,2 %) больных цервикальной дистонией, ларингеальной – 18 (3 %), дистонией у музыкантов – 17 (2,9 %) и оромандибулярной – 6 (1 %). Распространенность заболевания составила 17,8 случаев на 100 000 населения. Были описаны тремор, сегментарное распространение дистонии, корректирующие жесты, боль и психические симптомы. Авторы сделали вывод, что распространенность данного заболевания не оценена должным образом и ее показатели значительно выше. Кроме того, была высказана

гипотеза, что длительное воздействие солнечного света может являться фактором риска спазма круговых мышц глаз. По мнению авторов, именно отсутствие длительной инсоляции объясняет небольшое количество пациентов с блефароспазмом в Ирландии, по сравнению с другими формами дистонии.

Исследование G. Defazio (2004) показало, что распространенность первичной дистонии ранжируется от 2 до 50 случаев на миллион для дистонии с ранним началом и от 30 до 7320 случаев – с поздним началом [18].

Более точное эпидемиологическое исследование с хорошим методологическим дизайном было проведено в районе Нью-Йорка (2004), где выявлена распространенность 111 случаев на миллион для дистонии с ранним началом у евреев Ашкенази, а также 600 случаев – с поздним началом в северной Англии и 3000 случаев – с поздним началом в итальянской популяции старше 50 лет [10, 19].

Ротчестерское исследование (1988 г.) показало, что распространенность фокальных форм дистонии составила 29,5 случаев на 100 000 населения, а в Нью-Кастле – 12,9/100 000 [20].

Эпидемиологическое исследование ESDE (Epidemiological Study of Dystonia in Europe, 2000), проведенное в 8 странах Европы, определило частоту распространенности первичной дистонии в 15,2 случаев на 100 000 населения, фокальной – в 11,7 [21]. В таблице 1 представлены данные распространенности дистоний с ранним началом в различных странах.

Таблица 1

*Распространенность дистонии
с ранним началом (на миллион населения)*

Исследование	Страна, годы исследований	Дизайн исследования	Популяция	Возраст	Кол-во случаев	Распространенность
Zilberetal	Израиль, 1949–1959	Данные историй болезни в клиниках и госпиталях	455 169	< 20 лет	11	24 (12–43)
Li et al.	Китай, 1983	«От двери к двери»	63 195	Любой возраст	3	50 (10–150)
Nute et al.	США, 1952–1980	Данные историй болезни в клиниках и госпиталях	40 6976	Любой возраст	2	34 (2–124)

Nakashima	Япония, 1988– 1993	Специализиро- ванные центры расстройств дви- жений	245 000	Любой возраст	1	1 4 (0,1–23)
Risch et al.	США, 1990	Специализиро- ванные центры расстройств дви- жений	1 466 800	< 28 лет	73	50 (39– 63)
Castelon- Konkie- witz et al.	Герма- ния, 1996– 1997	Специализиро- ванные центры расстройств дви- жений	1 807 000	Любой возраст	4	3 (0–6)
Matsu- moto et al.	Япония, 2000	Специализиро- ванные центры расстройств дви- жений	1 459 130	Любой возраст	1	0,7 (0,02–4)
Butler et al.	Англия, 1993– 2002	Данные историй болезни в клини- ках и госпиталях	101 766	Любой возраст	4	40 (11–101)

В таблице 2 представлены результаты клинических исследований распространенности дистонии с поздним началом в сходных странах.

Таблица 2

*Распространенность дистонии с поздним началом
(на миллион населения)*

Иссле- дование	Страна, годы иссле- дования	Дизайн иссле- дования	Популя- ция	Возраст	Лока- лизация дисто- нии	Кол-во случаев	Распро- странен- ность
Li et al.	Китай, 1983	«От двери к двери»	63 195	Любой возраст	Фокаль- ная	2	30 (4–110)
Nutt et al.	США, 1952– 1980	Данные историй болезни в клини- ках и госпита- лях	406 976	Любой возраст	Фокаль- ная	17	295 (172–479)

Nakashima et al.	Япония, 1988–1993	Неврологические отделения	245 000	Любой возраст	Фокальная	15	61 (34–101)
Kandil et al.	Египет, 1988–1990	«От двери к двери»	42 000	Любой возраст	Фокальная	4	100 (26–243)
ESDE	8 европейских стран, 1996–1997	Неврологические отделения	5 792 937	>20 лет	Фокальная	677	117 (108–126)
Defazio et al.	Италия, 1987–1999	Неврологические и др. отделения	67 606	Любой возраст	Фокальная, сегментарная	9	133 (61–253)
Castelon-Konkiewitz et al.	Германия, 1996–1997	Неврологические отделения	1 807 000	Любой возраст	Фокальная, сегментарная	182	101 (84–119)
Muller et al.	Италия, 2000	Популяционные исследования	707	>50 лет	Фокальная, сегментарная	6	7320 (3190–15640)
Matsumoto et al.	Япония, 2000	Неврологические отделения и др. отделения	1 459 130	Любой возраст	Фокальная, сегментарная	146	101 (84,5–118)
Dung Le et al.	Норвегия, 1999–2002	Неврологические отделения	508 726	Любой возраст	Фокальная, сегментарная	129	254 (212–301)
Pekmezovic et al.	Сербия, 2001	Неврологические и др. отделения	1 602 226	Любой возраст	Фокальная, сегментарная	165	136 (116–159)
Butler et al.	Англия, 1993–2002	Данные историй болезни в клиниках и госпиталях	101 766	Любой возраст	Фокальная, сегментарная	43	430 (306–569)

Полученные показатели заболеваемости позволяют предположить, что мышечная дистония является редким заболеванием. В то же время нет валидных клинических критериев диагностики этого заболевания, отсутствуют диагностические тесты или биомаркеры. Все это делает недостаточной диагностику заболевания, а значит, снижает точность эпидемиологических исследований. Многие пациенты не обращаются за медицинской помощью или им некорректно устанавливается диагноз. И даже популяционные исследования не могут быть «золотым стандартом».

1.4. Этиология и патогенез первичной мышечной дистонии

Несмотря на многочисленные исследования механизма развития мышечной дистонии, остается много «белых пятен» в изучении этого вопроса.

В настоящее время ведущей является гипотеза мультифакториальности данного заболевания, где генетическая предрасположенность реализуется вследствие воздействия экзогенных факторов окружающей среды [3].

Данное заболевание не имеет четкого и однозначного морфологического субстрата в мозге. Однако есть данные, что дистоническая активность мышц реализуется вследствие дисбаланса нейрофизиологических процессов в коре головного мозга, подкорковых ядрах, стволе мозга и корковых зонах, что обусловлено субклеточными нейромедиаторными и нейродинамическими нарушениями в этих структурах, а также патологической инверсией функциональных взаимоотношений между отдельными мозговыми структурами, в том числе между правым и левым полушариями, между центральными и периферическими звеньями постуральной регуляции [3, 22, 23, 24].

Механизм биохимической дисрегуляции, приводящий к развитию дистонии, до сих пор окончательно не изучен. Одни работы показывают развитие мышечной дистонии при недостатке дофамина и избытке ацетилхолина. Другие исследователи отмечают увеличение норадреналина в верхних буграх четверохолмия, красных ядрах и дефицит нейромедиатора в ядрах гипоталамуса (медиальном и латеральном мамиллярных ядрах, заднем гипоталамическом, над- и предмамиллярном и вокругсводовом), а также в ядре Льюиса и голубом пятне [25].

В реализации гиперкинезов известна роль дофаминергических, холинергических и ГАМКергических систем мозга. Однако недостаточно эффективная терапия препаратами, воздействующими на эти медиаторы, дает основание предположить наличие и других биохимических нарушений [4]. Представлены работы с использованием экспериментальных моделей по изучению морфологического субстрата в головном мозге животных. Одни авторы описывали клинические проявления ЦД при повреждении покрышки среднего мозга и верхней ножки мозжечка. Другие исследователи получили результаты наблюдений при одностороннем повреждении ретикулярной формации на уровне каудальной и дорсальной проекции красного ядра и верхней мозжечковой ножки. Отмечена вовлеченность в патологический процесс ядер зрительного бугра (вентролатерального и интерстициального) и субталамической области [25].

В 2008 г. Х.О. Breakefield вместе с соавторами провел работы с использованием методов нейровизуализации: воксел-ориентированной морфометрии (ВОМ) и диффузионно-тензорной магнитно-резонансной томографии. С помощью этих методик при фокальных формах дистонии в веществе головного мозга были зарегистрированы тонкие анатомические нарушения [26]. С.Л. Тимербаева (2012) в своем исследовании, применив специальные режимы: ВОМ, функциональной магнитно-резонансной томографии и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, показала наличие изменений в активации моторной области поясной извилины. Были выявлены нарушения объема серого вещества в полушариях мозжечка и хвостатом ядре, а также локальное увеличение перфузии в скорлупе, сенсорной области правого полушария и в премоторной коре левого полушария. Автором было сделано предположение о связи данного паттерна с функциональным состоянием головного мозга, приводящим к нейрональной активации и гиперкинезам. В основе современной теории патогенеза дистонии лежит патологическая пластичность мозга с участием моторного и сенсорного кругов, а также структурные изменения вещества головного мозга [3].

Заслуживают внимания работы, показывающие наличие клеточной дегенерации. В 2004 г. К.Мс. Naught с соавторами выявил перинуклеарные агрегаты, обнаруженные в ретикулярной формации на уровне среднего мозга и нейронах серого вещества околоводопроводной области у 4 пациентов с DYT1-дистонией. Кроме того, у них были описаны тау-протеин- и убиквитин-иммунореактивные комплексы,

обнаруженные в голубом пятне и пигментированных клетках компактной области черной субстанции. В группе контроля патологические включения отсутствовали [27].

Роль комбинации многочисленных факторов в формировании феномена писчего спазма хорошо описана в работе N.N. Vyl (2009). Исследователь доказывает мультифакториальность заболевания, в развитии которого принимают участие как эндогенные, так и экзогенные триггеры. Среди эндогенных причин развития писчего спазма она отмечает особенности анатомии, физиологии и биомеханики: мышечно-скелетные анатомические и нейроваскулярные нарушения или биомеханические дефекты, такие как избыточное или быстрое рывковое сокращение мышечных волокон; отсутствие достаточной гибкости, а также ротация локтевой и плечевой кости, снижение соотношения силы поверхностных и глубоких мышц [28]. Кроме того, есть работы, показывающие, что дистония музыкантов, вероятно, развивается не у всех профессионалов, а только у склонных к перфекционизму и имеющих генетическую предрасположенность [29].

Развитие спастической дисфонии связано с рядом эндогенных и экзогенных факторов [30].

В литературе имеются данные об участии мозжечка в патогенезе цервикальной дистонии. Так, представлены исследования, которые показывают снижение плотности клеток Пуркинье в коре мозжечка при цервикальной дистонии [31]. Другие исследования на лабораторных моделях крыс с дистонией выявили дисфункцию натриевых каналов в клетках Пуркинье с их последующей гиперактивностью [32].

С конца XX столетия много внимания уделяется изучению генов, которые могут быть ответственны за развитие идиопатической фокальной дистонии.

Данное направление стало развиваться с 1989 г., когда L. Ozelius с соавторами картировали патологический ген в локусе DYT1, расположенный на хромосоме 9q34. По данным литературы, влияние генетического фактора достигает 30–40 %. На долю наследования фокальных форм дистоний приходится от 2 до 15 % [25]. Генетическая детерминированность реализуется под воздействием внешних факторов окружающей среды. Описано более 20 вариантов дистонии с четким менделевским наследованием. Самой распространенной формой является DYT1, имеющаяся связь с геном TOR1A [33]. Мутации DYT6, реже DYT7 и DYT13 проявляются краниоцервикальной дистонией [34]. В литературе представлены случаи этой формы с DYT1-делецией

[35]. Дистония DYT6, характеризующаяся началом в среднем в 16-летнем возрасте, составляет от 1 % до 25 % всех случаев первичной дистонии с ранним дебютом, с пенетрантностью гена от 40 до 60 % [36]. Клинические проявления этой формы, как правило, дебютируют с гиперкинеза в руке (50 %), затем вовлекаются краниальные (25 %) или цервикальные (25 %) мышцы. Более чем в половине случаев происходит генерализация патологического процесса [37].

Таким образом, актуальным становится вопрос локализации генетического дефекта, приводящего к развитию дистонии. На сегодняшний день обнаружено 25 локусов, ассоциированных с развитием дистонии [38], при этом последние пять локусов открыты сравнительно недавно [39–43]. На сегодняшний день существует генетическая классификация мышечной дистонии [33, 44].

Глава 2

ГЕТЕРОГЕННОСТЬ ДИСТОНИЧЕСКИХ ГИПЕРКИНЕЗОВ

2.1. Классификация мышечных дистоний

Классификация мышечных дистоний позволяет более детально понять суть заболевания, сформулировать критерии диагностики и определить тактику ведения пациентов. Объем накопленной информации по дистоническим гиперкинезам способствовал созданию классификации, претерпевающей изменения и в наши дни. Последние обновления были представлены Консенсусным комитетом по изучению дистонии в 2013 г. (табл. 3).

Таблица 3

Классификация дистонии (Консенсус, 2013)

I. Клинические характеристики
<i>Клинические особенности дистонии</i>
<p>Возраст на момент начала заболевания:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ранний детский возраст (от рождения до 2 лет) • детский возраст (от 3 до 12 лет) • подростковый возраст (от 13 до 20 лет) • молодой взрослый возраст (от 21 до 40 лет) • взрослый возраст (старше 40 лет)
<p>Распределение пораженных областей тела:</p> <ul style="list-style-type: none"> • фокальное • сегментарное • мультифокальное • генерализованное (с вовлечением ног/ без вовлечения ног) • гемидистония
<p>Временная структура:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Течение заболевания: <ul style="list-style-type: none"> - стабильное - прогрессирующее • Постоянство: <ul style="list-style-type: none"> - персистирующая - действие-специфичная - с суточными колебаниями - пароксизмальная

<i>Сопутствующие особенности</i>
Изолированная дистония или в комбинации с другими двигательными расстройствами: <ul style="list-style-type: none"> • изолированная дистония • комбинированная дистония (дистонии-плюс)
Наличие других неврологических или системных проявлений: <ul style="list-style-type: none"> • перечень сопутствующих неврологических проявлений
II. Этиология
Нарушения нервной системы: <ul style="list-style-type: none"> • признаки дегенеративных нарушений • признаки структурных (обычно статических) нарушений • отсутствие признаков дегенерации или структурных нарушений
Врожденная или приобретенная: <ul style="list-style-type: none"> • Врожденная: <ul style="list-style-type: none"> - аутосомно-доминантная - аутосомно-рецессивная - Х-сцепленная рецессивная - митохондриальная • Приобретенная: <ul style="list-style-type: none"> - перинатальная травма головного мозга - инфекции - лекарственное воздействие - токсическое воздействие - сосудистые нарушения - неопластические нарушения - травма головного мозга - психогенные нарушения • Идиопатическая: <ul style="list-style-type: none"> - спорадическая форма - семейная форма

В основу современной классификации положена клиническая картина и этиология заболевания. [45]. Комбинация этих двух категорий описания позволяет охватить всю значимую информацию о любом пациенте, страдающем дистонией, и может служить основой для разработки стратегий для дальнейших исследований и лечения.

2.2. Клиническое значение классификации дистоний и характеристики отдельных форм

2.2.1. Первое направление классификации: клинические характеристики дистонии

Классификация по возрасту

Классификация по возрасту начала заболевания имеет важное диагностическое и прогностическое значение. При дистонии, развивающейся в детском возрасте, существует большая вероятность установить причину. Кроме того, такой вид дистонии характеризуется большей вероятностью прогрессирования от фокальной до генерализованной формы. Например, дебют дистоний с аутосомно-доминантным наследованием DYT1, DYT5 соответствует детскому или подростковому периоду, а DYT7 – дебюту в более старшем возрастном периоде. Младенческим началом и агрессивным прогрессированием характеризуются большинство нейродегенераций, сцепленных с X-хромосомой, множественными формами наследования и митохондриальными заболеваниями. В этот же период формируются проявления гиперкинетической формы детского церебрального паралича, что требует тщательной дифференциации с нейродегенерациями. При дистонии, возникающей в течение первого года жизни, имеется очень высокая вероятность наличия в качестве этиологии врожденных метаболических нарушений. Дистония, которая возникает в возрасте от 2 до 6 лет, может в большей степени соответствовать дистоническому церебральному параличу, особенно если она следует за периодом задержки моторного развития. Другие синдромы дистонии, такие как дофа-зависимая дистония, имеют тенденцию развиваться в возрасте от 6 до 14 лет. Наконец, спорадическая фокальная дистония обычно возникает в возрасте старше 50 лет [46]. В раннем взрослом возрасте формируется первичная цервикальная дистония, а блефароспазм – в более позднем. Большинство первичных дистоний, возникших во взрослом возрасте, носят фокальный или сегментарный характер [47].

Классификация с учетом распределения пораженных областей тела

Распределение вовлеченности частей тела в патологический процесс может изменяться с течением времени, обычно происходит вовлечение ранее непораженных областей. Распространение дистонии можно наблюдать при повторных периодических обследованиях.

Выделяют несколько форм дистонии в зависимости от вовлечения областей тела [46].

Фокальная. Вовлечена только одна область тела (блефароспазм, оромандибулярная дистония, цервикальная дистония, ларингеальная дистония и писчий спазм). Цервикальная дистония рассматривается как форма фокальной дистонии, несмотря на то, что в формировании данной патологии может участвовать не только шея, но также и плечо.

Сегментарная. Поражены две и более смежные области тела (краниальная дистония, брахиальная дистония).

Мультифокальная. Поражены две и более несмежные области тела (дистония верхней и нижней конечностей, краниальная и нижней конечности).

Генерализованная. Вовлечено туловище и как минимум 2 другие области. Генерализованная форма с вовлечением ног рассматривается отдельно от формы дистонии, при которых ноги не вовлекаются.

Гемидистония. Затронута несколько областей тела с одной стороны. Обычно гемидистония вторична по отношению к контралатеральному повреждению головного мозга.

Характер распределения дистонии по туловищу нередко свидетельствует об этиологии и определяет прогноз заболевания. Так дистония у детей, с изначальной локализацией в нижних конечностях, носит неблагоприятное течение, а гемидистония указывает на вторичность процесса.

О вторичности дистонии свидетельствует и первичная локализация гиперкинеза в области лица у детей и в нижних конечностях у взрослых [47].

Временная структура

Выделяют 4 типа вариабельности течения [46]:

Персистирующее течение: проявления дистонии стабильны в течение всего дня.

Действие-специфичное течение: дистония проявляется только при выполнении определенных действий или задач.

Течение с суточными колебаниями: проявления дистонии с заметными суточными колебаниями условий возникновения, тяжести и феноменологии.

Пароксизмальное течение: внезапные самостоятельно разрешающиеся эпизоды дистонии, обычно индуцируемые пусковым фактором, с последующим восстановлением исходного неврологического статуса.

Сопутствующие особенности мышечной дистонии

Изолированная дистония является единственным моторным нарушением (но может включать тремор).

Комбинированная дистония (Дистонии-плюс) включает дистонические синдромы с дополнительными симптомами, но без признаков дегенерации. Дополнительными симптомами могут быть проявления паркинсонизма или миоклония.

Группа дистоний-плюс:

- 1) дофа-чувствительная дистония (DYT5a, DYT14);
- 2) миоклонус-дистония (DYT11, DYT15);
- 3) дистония-паркинсонизм с ранним началом симптомов (DYT12);
- 4) аутосомно-рецессивная дистония-паркинсонизм (DYT16) [46].

2.2.2. Второе направление классификации: этиологическая характеристика

Нарушения нервной системы

Признаки дегенерации, выявляемые на макроскопическом, микроскопическом или молекулярном уровне, являются важным способом разделения различных форм дистонии на подгруппы с дегенеративными и недегенеративными формами [46]:

- дегенерация (прогрессирующее структурное нарушение, такое как гибель нейронов);
- поражение (не прогрессирующее нарушение нейронального развития или приобретенные поражения);
- отсутствие признаков дегенерации или структурных нарушений.

Вторичные стойкие необратимые дистонии чаще всего являются следствием «статических» повреждений базальных ганглиев, таламуса или ствола мозга. Нейродегенеративные заболевания могут носить наследственный (например, болезнь Вильсона) или спорадический характер (например, прогрессирующий надъядерный паралич), при которых дистония ведущий, но не единственный симптом прогрессирующего дегенеративного процесса [47].

Врожденная или приобретенная формы дистонии

Генетическая классификация включает большую группу заболеваний с известным геном или локусом гена аутосомно-доминантного, аутосомно-рецессивного или X-сцепленного вариантов наследования, которые обозначаются как DYT. Перечень содержит, по меньшей мере, 21 моногенное заболевание, 7 из которых – DYT1, DYT2, DYT4,

DYT7, DYT13, DYT17, DYT21 – относятся к первичным дистониям; 5 – к дистонии-плюс – DYT5 и DYT14 (дофа-чувствительные), DYT11 и DYT15 (миоклонус-дистонии), DYT12 (внезапно возникшая дистония). DYT3 (X-сцепленная дистония-паркинсонизм) и DYT16 (дистония-паркинсонизм PRKRA) являются нейродегенеративными заболеваниями. DYT8, DYT9, DYT10, DYT18, DYT19, DYT20 входят в отдельную группу различных пароксизмальных дискинезий. За исключением нескольких редких вариантов (DYT2, DYT3, DYT5b, DYT16, DYT17) все остальные дистонии являются аутосомно-доминантными [33, 46, 47]. Большинство из генетически детерминированных дистоний ассоциированы с вполне определенным фенотипом, хотя иногда имеют и нетипичные клинические черты. Многие из генов дистоний демонстрируют низкую пенетрантность и вариабельную экспрессивность [47].

К врожденным формам дистонии относятся формы с доказанной генетической этиологией [46]:

1. ***Аутосомно-доминантная форма.*** К этой категории относится несколько аутосомно-доминантных форм, таких как DYT1, DYT5, DYT6, DYT11, быстроразвивающаяся дистония-паркинсонизм – DYT12, нейроферритинопатия (NBIA3), денторубральная паллидо-люйисова атрофия и болезнь Гентингтона.
2. ***Аутосомно-рецессивная форма.*** Перечень аутосомно-рецессивных форм врожденной дистонии непрерывно расширяется. Среди этих форм можно выделить болезнь Вильсона, PKAN, PLAN и ювенильный паркинсонизм 2 типа, а также нейродегенерацию с накоплением железа в мозге, тип 1; атаксию-телеангиэктазию; дефицит витамина E; сфинголипидоз; болезнь Нимана–Пика, тип C и D; цероидный липофусциноз; гомоцистинурию; болезнь Хартнупа; тирозинемия.
3. ***X-сцепленная рецессивная форма.*** Врожденная дистония с X-сцепленным наследованием включает такие формы, как синдром Любаг (LUBAG) (DYT3), синдром Леша–Нихана и синдром Мор–Транеберга (Mohr–Tranebjaerg).
4. ***Митохондриальная форма.*** Митохондриальные формы, такие как синдром Лея (Leigh syndrome) или синдром Лебера с атрофией зрительного нерва и дистонией, также представляют собой наследуемые формы дистоний.

Приобретенные формы дистонии вызваны известными специфическими причинами [46]:

- **перинатальная травма головного мозга:** дистонический церебральный паралич, дистония с поздним началом;
- **инфекция:** вирусный энцефалит, летаргический энцефалит, подострый склерозирующий панэнцефалит, вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), другие (туберкулез, сифилис и т.д.);
- **лекарственное воздействие:** агонисты леводопы и дофамина, нейролептики (блокаторы дофаминовых рецепторов), противосудорожные препараты и блокаторы кальциевых каналов;
- **токсическое воздействие:** марганец, кобальт, сероуглерод, цианиды, метанол, дисульфирам и 3-нитропропионовая кислота;
- **сосудистые нарушения:** ишемия, кровотечение, артериовенозные пороки развития (включая аневризмы);
- **неопластические нарушения:** опухоль головного мозга и паранеопластический энцефалит;
- **травма головного мозга:** травма головы, хирургическое вмешательство на головном мозге (включая стереотаксическую деструкцию), а также электрическая травма;
- **психогенные нарушения (функциональные).**

Идиопатическая дистония классифицируется, если причина дистонии не установлена и проявляется в виде:

- *спорадической формы;*
- *семейной формы.*

По мере изучения и открытия новых генов, ответственных за развитие дистонии, идиопатические формы могут быть переклассифицированы в наследственную форму [46].

2.3. Нозологические единицы по МКБ-10

G24.0	Дистония, вызванная лекарственными средствами
G24.1	Идиопатическая семейная дистония
G24.2	Идиопатическая несемейная дистония
G24.3	Спастическая кривошея
G24.4	Идиопатическая рото-лицевая дистония
G24.5	Блефароспазм
G24.8	Прочие дистонии
G24.9	Дистония неуточненная

Глава 3

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ОТДЕЛЬНЫХ ФОРМ МЫШЕЧНЫХ ДИСТОНИЙ

Вопросы клинической картины мышечных дистоний тесно перекликаются с вопросами классификации и диагностики.

Цервикальная дистония, блефароспазм и писчий спазм являются наиболее частыми формами фокальной дистонии. Более редкими формами являются оромандибулярная, ларингеальная, фарингеальная и фокальная дистония стопы [46].

При мышечных дистониях высока степень социальной дезадаптации и инвалидизации больных вследствие формирования у них выраженного функционального дефекта (удержания головы в прямом положении – при цервикальной дистонии, функциональной «слепоты» – при блефароспазме, нарушения письма – при писчем спазме, нарушения речи, жевания и глотания – при оромандибулярной и фарингеальной дистонии, голосообразования – при ларингеальной дистонии) [46].

Рассмотрим наиболее часто встречающиеся клинические варианты дистоний.

3.1. Цервикальная дистония

Цервикальная дистония (ЦД, ранее – спастическая кривошея) относится к самой частой фокальной форме мышечных дистоний и может возникать как спорадически, так и быть генетически обусловленной. Сущность дистонического синдрома при ней – нарушение удержания головы в прямом положении, что проявляется патологическим разворотом или наклоном головы и/или шеи.

Дебютирует заболевание в работоспособном и социально активном возрасте 30–45 лет. Длительное время у многих пациентов сохраняется волевой контроль над произвольным движением головы и/или шеи. Женщины болеют ЦД в 1,5 раза чаще мужчин. ЦД почти никогда не генерализуется, однако может сочетаться с писчим спазмом (45 %), блефароспазмом (35 %), оромандибулярной дистонией (10 %), дистоническим тремором кисти (27 %) [3, 4, 6, 46].

Для ЦД характерно вовлечение в гиперкинез ограниченной группы мышц шеи и затылка. Чаще всего вовлекаются ременная, ключательные мышцы, нередко трапецевидные и группа лестничных мышц, а также мышца, поднимающая лопатку.

По этиологии выделяют первичную и вторичную формы ЦД. Первичная ЦД характеризуется наличием патологической установки головы и шеи, являющейся единственным и ведущим симптомом. Вторичная форма ЦД проявляется при гепатоцеребральной дистрофии, пантотенаткиназы-ассоциированной нейродегенерации (РКАН), образованиях задней черепной ямки и вентрикулярной области, болезни Гентингтона, сосудистых и других заболеваниях головного мозга.

В.Н. Шток (2002) предложил делить ЦД по преобладанию характера гиперкинеза. Тонический тип ЦД характеризуется напряжением мышц, участвующих в патологическом паттерне, при клоническом варианте доминирует тремор головы, а их комбинация говорит о тонико-клонической форме заболевания [48].

Для ЦД характерна мультифакториальная природа, в основе которой лежат генетическая, панцеребральная и периферическая дисфункции, в результате чего дистонический гиперкинез имеет сложную, многообразную клиническую картину.

Профессором Г. Райхелем (2009) для различия патологических моторных паттернов была предложена **концепция «col-sar»** (рис. 7), в которой определены движения головы по отношению к шее и шеи по отношению к туловищу [49]:

- 1) тортиколлис / тортикапут – ротация шеи / головы к плечу;
- 2) латероколлис / латерокапут – наклон шеи / головы к плечу;
- 3) антероколлис / антерокапут – наклон шеи / головы вниз с приведением подбородка к груди;
- 4) ретроколлис / ретрокапут – запрокидывание шеи / головы кзади;
- 5) шифт (сагиттальный, латеральный) – смещение головы / шеи.

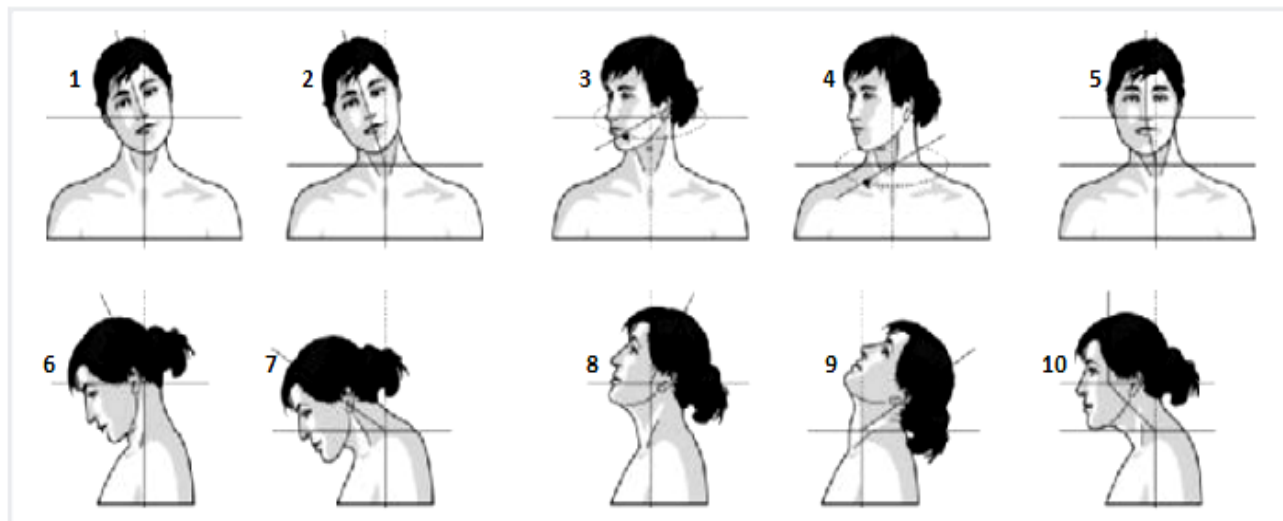
Наиболее представленной формой ЦД является тортиколлис (разворот головы и шеи в сторону плеча) и латероколлис (наклон головы и шеи к плечу).

В зависимости от стороны ротации (поворот подбородка к соответствующему плечу) выделяют левостороннюю и правостороннюю форму ЦД.

Характерно волнообразное течение ЦД. В начале заболевания больные способны усилием воли останавливать развитие гиперкинеза,

позже тонические сокращения мышц нарастают, и насильственная позная установка головы становится практически постоянной, заболевание почти теряет пароксизмальность [4].

Схематическое изображение различных типов цервикальной дистонии



по порядку: латерокапут (1); латероколлис (2); тортикапут (3); тортиколлис (4); латеральное выдвижение направо (5); антерокапут (6), антероколлис (7); ретрокапут (8); ретроколлис (9); сагиттальное выдвижение вперед (10)

источник: статья «Цервикальные дистонии: клинико-радиологические корреляции и рекомендации по коррекции ботулинотерапии» Г. Райхель, А. Штеннер, А. Ян; Научно-исследовательский центр по изучению нарушений моторных функций организма; Групповая врачебная практика лучевой диагностики при клинике Парацельсиус, Цайтхау, Германия (Журнал неврологии и психиатрии, №1, 2012)

Рис. 7. Клинические формы цервикальной дистонии

По мере того, как заболевание прогрессирует, в патологический процесс вовлекаются новые мышцы, что может сопровождаться изменением положения головы не только в одной, двух, но и в трех плоскостях. Как правило, имеется сочетание патологических поз (например, поворот головы в сторону и наклон головы к плечу) [50].

Дистонический гиперкинез при ЦД характеризуется следующими признаками, являющимися **основными критериями заболевания** [25, 51]:

1. Дистоническая поза.
2. Наличие дистонии действия. Пациенты испытывают затруднения при вертикализации головы и шеи, но свободно выполняют другие движения, где задействованы те же мышцы.
3. Взаимосвязь выраженности гиперкинеза со статическими нагрузками: усиливается при передвижении и стоя, ослабевает в положении лежа.
4. Корреляция с психоэмоциональным состоянием: возрастание симптомов при повышении нагрузок эмоционального характера.

Свойственны суточные колебания: ослабление гиперкинеза после сна. Малые дозы алкоголя уменьшают клинические проявления.

5. Применение корригирующих приемов (сенсорные трюки), купирующих либо уменьшающих патологическую позу. На ранних этапах заболевания пациентам удастся уменьшать выраженность дистонического гиперкинеза, используя сенсорные трюки. Корригирующие жесты могут иметь самый разнообразный характер, например, прикосновение рукой к нижней или верхней части лица и головы, а также к подбородку, к шее или плечу [52]. Также симптомы ЦД могут уменьшаться при касании затылком стены в положении стоя или сидя, при простом поднятии руки над головой. Иногда пациенту достаточно лишь представить корригирующий жест для уменьшения дистонии [53]. Корригирующие жесты обнаруживаются у 70 % пациентов и указывают на заинтересованность сенсорных афферентных систем [54].

6. Наличие парадоксальных кинезий: выраженность дистонического гиперкинеза уменьшается при смене стереотипного движения. Так, например, моторный компонент при ЦД ослабевает или временно купируется при беге, ходьбе спиной вперед или вождении автомобиля.

7. Спонтанные ремиссии – временное исчезновение или уменьшение клинических проявлений заболевания регистрируется в 20–30 % случаев. Средняя длительность ремиссий может быть до 6 месяцев.

8. Инверсия, проявляющаяся изменением стороны поворота головы и шеи.

9. Динамичность ЦД, представленная комбинацией и трансформацией вариантов фокальной дистонии, сменой патологического паттерна, наличием спонтанных ремиссий.

В 75 % случаев у пациентов отмечается феномен гиперэкплексии (подпрыгивание, вздрагивание при неожиданных стимулах) [46].

Помимо моторных проявлений в клинической картине ЦД присутствуют значимые **немоторные состояния** (глава 5), которыеотягощают течение дистонического гиперкинеза, ухудшают качество жизни больных, способствуют прогрессированию заболевания и, как следствие, инвалидизации этих пациентов. К немоторным состояниям при ЦД относят: боль, тревогу, депрессию, астению, нарушения сна, когнитивные изменения.

Болевой синдром является наиболее значимым дезадаптирующим сенсорным симптомом в клинической картине ЦД. Боли в шейной, затылочной, плечевой области наблюдаются более чем в 75 % случаев. Некоторые больные отмечают появление болей и напряжение

мышц шеи еще до появления отчетливого гиперкинеза. Выделяется два варианта болевого синдрома при первичных мышечных дистониях: ноцицептивный и нейропатический. Боль, соответствующая критериям ноцицептивной, может возникать вследствие болезненного гипертонуса в мышце, приводящего к ее ишемии, перенапряжения связочного аппарата мышц, возможной вторичной деформации суставного аппарата и вторичного миофасциального синдрома. В вовлеченных мышцах развиваются миофасциальные синдромы с типичной иррадиацией, что является одной из ведущих причин болевого синдрома. Также боль может быть вызвана компрессией нервных стволов спазмированными мышцами, раздражением болевых рецепторов околоуставных структур [55]. Нейропатический вариант болевого синдрома при мышечных дистониях формируется вследствие избыточной активности супраспинальных проекций афферентов мышечных веретен и изменения чувствительного восприятия.

Другие немоторные проявления ЦД (тревога, депрессия, астения, нарушения сна, когнитивные изменения) представлены в главе 5.

Тяжесть ЦД зависит от скорости патологического процесса, выраженности клинической картины, а также от частоты и времени наступления ремиссий.

Э.И. Кандель (1981) выделял четыре *степени тяжести ЦД*:

- 1) при первой степени гиперкинез появляется только при нагрузках с возможностью его контроля;
- 2) при второй степени сохраняется вертикальное удержание головы без применения корригирующих жестов, но лишь на непродолжительное время;
- 3) при третьей степени голова выводится в прямое положение только с помощью жестов-агонистов; больные испытывают трудности при самообслуживании и профессиональной деятельности, приводящие к инвалидизации;
- 4) четвертая степень характеризуется стойкой патологической установкой головы, приводящей к резкому нарушению самообслуживания. Корригирующие жесты не эффективны.

Кроме того, разработаны *рейтинговые шкалы* (приложение 3–4), позволяющие объективно оценивать степень тяжести заболевания. Шкала TWSRS (Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale) определяет степень выраженности проявлений гиперкинеза, боли и инвалидизации. Другая шкала оценки тяжести ЦД – Tsui помо-

гает оценить амплитуду и длительность тремора, подъем плеча. Разработанные Клинические Рекомендации (2014) по диагностике и лечению дистонии отмечают важность использования оценочных шкал, видео- и фото регистрации (приложение 5). Документирование патологического паттерна необходимо для оценки результатов лечения и планирования дальнейших этапов терапии [46].

Необходимо помнить, что диагноз ЦД, как и прежде, остается клиническим.

При верификации ЦД следует проводить **дифференцированный диагноз**:

- 1) с неопластическим процессом (саркома кивательной мышцы, образования в задней черепной ямке, «высокая» спинальная опухоль);
- 2) ортопедическими заболеваниями (подвывих в атланто-акципитальном суставе, синдром Клиппеля–Вейля, патологические переломы);
- 3) патологией со стороны глаз (недостаточность отводящего и других глазодвигательных нервов, нистагм, страбизм, лейкома, катаракта);
- 4) патологией со стороны внутреннего уха (лабиринтит, головокружения);
- 5) миопатическим синдромом;
- 6) оссифицирующим миозитом шейной мышцы / фиброматозом кивательной мышцы;
- 7) поражением добавочного черепного нерва (n. accessorius);
- 8) синдромом Сандифера (желудочно-пищеводный рефлюкс);
- 9) «психогенной кривошеей».

Однако необходимость дифференциации ЦД и невротических гиперкинезов возникает реже, так как маловероятно, что длительное, стойкое и интенсивное напряжение строго определенной группы мышц, характерное для ЦД, может быть реализовано психогенными механизмами. При неврозе имеют место синергии мышц, свойственных нормальным двигательным актам.

Как правило, ЦД является причиной нетрудоспособности и инвалидизации пациентов, в значительной степени ограничивая бытовую и социальную активность этих больных.

Целью терапии больных ЦД является достижение устойчивой ремиссии и сохранение социально-профессиональной активности [46]. Лечение данной нозологии представлено в главе 6.

3.2. Писчий спазм и другие формы профессиональных спазмов

Писчий спазм относится к фокальной форме мышечной дистонии [56] и характеризуется нарушением специфического для акта письма синергического комплекса движений при сохранности других двигательных актов, выполняемых рукой. Данная патология проявляется во время письма и в исключительных случаях – при работе на компьютере. Заболевание дебютирует в возрасте 20–30 лет, одинаково часто у мужчин и женщин. Среди больных преобладают люди «пишущих» профессий: врачи, учителя, юристы, журналисты, музыканты.

В качестве самостоятельного клинического синдрома писчий спазм был описан в 1818–1820 гг. Альберсом (Albers) и позже Ч. Беллом. Полное клиническое определение было дано в 1831 г. Брюком (Briick) под названием «профессиональная судорога писцов» [57].

В настоящее время, согласно международным критериям, писчий спазм рассматривается как дистония специфического вида действия (task specific focal dystonia), при которой нарушается строго определенный вид движения при выполнении конкретного моторного задания [58].

Для *клинической картины* писчего спазма характерны:

1. Дистоническая поза кисти. При попытке писать возникает резкое тоническое напряжение в разных группах мышц руки, участвующих в акте письма. Чаще оно захватывает сгибатели I–III пальцев и пронаторы кисти. Наряду с тоническим напряжением мышц наблюдается дрожание руки, боли и слабость в ней, что резко искажает почерк (рис. 8) и затрудняет акт письма, иногда делает его невозможным [57].
2. Основным отличием профессиональных дистоний от локальных форм центральных дистоний является наличие выраженного болевого синдрома, который сопровождает мышечный спазм.
3. В результате неравномерного распределения тонуса сгибателей и разгибателей кисти может наблюдаться *пронаторная* или *супинаторная установка кисти*. При пронаторной установке кисти больной пишет, приподнимая предплечье и отрывая локоть от стола, при супинаторной – кисть находится в состоянии экстензии и супинации, больной приподнимает руку и выдвигает её вперёд. Мышцы кисти охватывает болезненная слабость, а в пястных костях появляется тупая боль. Болевые ощущения могут отмечаться в тыльной части запястья, в области предплечья ниже локтевого сустава и даже в мышцах плечевого пояса. Для больного затруднено ведение пера по строчке, особенно в

конце строки, и движение руки по бумаге (акт письма облегчается, если исследующий подтягивает листок бумаги). Нередко больные прибегают к различным компенсаторным приёмам: фиксируют ручку между II–III, III–IV пальцами или зажимают её в кулаке, подталкивают правую руку левой, пишут толстой, тяжёлой ручкой, применяют ручкодержатели, что облегчает письмо (рис. 9).

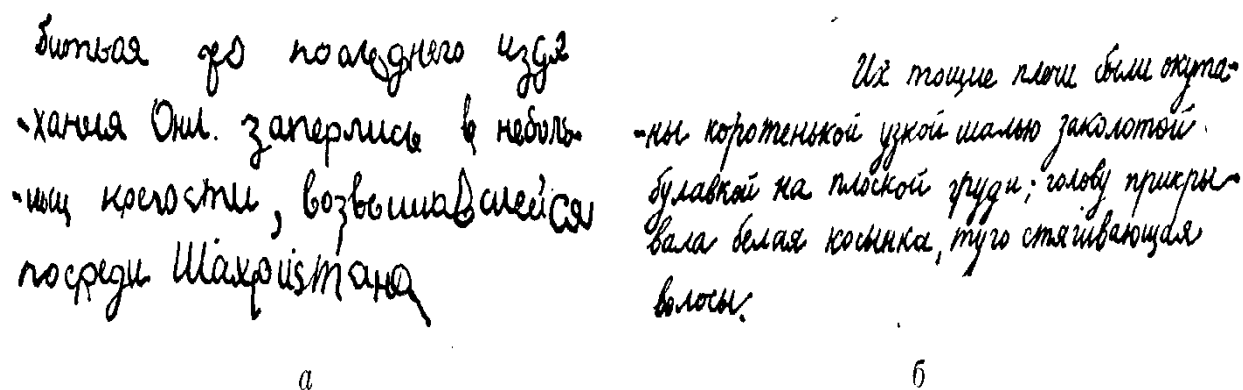


Рис. 8. Образцы письма больного с писчим спазмом:
а – до лечения, б – после лечения



Рис. 9. Удержание ручки при письме с помощью шара

4. Динамичность заболевания проявляется в зависимости состояния письма от его темпа. Так, убыстрение темпа резко нарушает акт письма.
5. Парадоксальные кинезии при писчем спазме проявляются в виде нарушения письма изолированного характера при сохранности других двигательных актов, выполняемых «больной» рукой: пользование

ложкой и вилок, бритье, застёгивание пуговиц, письмо стоя (мелом на доске).

6. Ремиссии при ПС редки и, как правило, непродолжительны.

Опыт наблюдения за больными с писчим спазмом позволил выявить характерную этапность формирования дистонического феномена [59].

В дебюте заболевания первые субклинические проявления писчего спазма в виде нестабильности почерка часто игнорируются. Далее нарушения письма начинают упорно проявляться в определенных ситуациях (стресс, физическая нагрузка и пр.). Затем пациент отмечает изменение характерных черт почерка и замедление скорописи. В последующем происходит непроизвольное формирование дистонического положения кисти / пальцев и появляются первые жалобы на нарушение письма. На следующем этапе пациент использует индивидуально выработанные компенсаторные стратегии: компенсаторные позы, корригирующие жесты, нивелирующие проявление писчего спазма. Далее происходит постепенное угасание положительного действия компенсаторных стратегий и участия волевого контроля, появляется страх перед началом письма, и только на этом этапе пациенты впервые обращаются к врачу.

В дальнейшем нарушения становятся более выраженными, изменяется подпись, большинство больных отказываются от письма и переходят к использованию печатных устройств. При прогрессировании заболевания больным становится трудно выполнять и другие двигательные акты, выполняемые рукой (бытовые, профессиональные). При отсутствии должного медикаментозного и реабилитационного воздействия наступает стойкая инвалидизация.

Среди **форм писчего спазма** выделяют следующие:

1. Судорожная форма характеризуется повышением тонуса (спазмом) мелких мышц кисти. В руке возникает ощущение неловкости, тяжести.
2. Паретическая форма характеризуется внезапной слабостью в руке. При письме ручка в буквальном смысле начинает выпадать из руки больного.
3. Дрожательная форма – интенсивное дрожание руки, провоцируемое письмом, делает невозможным дальнейшее выполнение работы.
4. Невральная форма характеризуется внезапной мышечной болью тянущего и ломящего характера, распространяющейся на предплечье, плечо.

Клинический портрет больного с писчим спазмом включает:

- 1) определённый ритуал подготовки к письму (удобное положение за столом, выбор ручки);
- 2) дистоническую позу (через 3–5 секунд от начала письма при судорожной форме писчего спазма) или дрожание кисти / пальцев (с момента касания ручкой бумаги при дрожательной форме писчего спазма);
- 3) частые перерывы при письме (массаж или встряхивание кисти, перебирание пальцами);
- 4) изменение черт почерка (разновеликие буквы, нарушение слитности) уже в начале или к концу первой строчки;
- 5) использование компенсаторных приёмов [59].

Дифференциальную диагностику писчего спазма проводят:

- 1) с тендовагинитом, так как профессиональные спазмы мышц руки у музыкантов, машинисток, парикмахеров, ювелиров, часовщиков, а также у спортсменов (теннисистов, игроков в гольф, бильярдистов) нередко обусловлены тендовагинитом на почве хронического перенапряжения мышечно-суставного аппарата [4];
- 2) с туннельным запястным синдромом;
- 3) с поражениями локтевого нерва;
- 4) с шейной радикулопатией;
- 5) с поражениями плечевого сплетения;
- 6) с вторичной дистонией кисти в результате гемипареза после ОНМК;
- 7) вторичной дистонией кисти после тромбоза артерий чечевицеобразного ядра и полосатого тела;
- 8) с паркинсонизмом;
- 9) с деформирующей мышечной дистонией;
- 10) с атетозом;
- 11) с гепатоцеребральной дистрофией;
- 12) с опухолью базальных ядер или травмой среднего мозга.
- 13) с лекарственной дистонией (при длительном лечении нейролептиками). В этом случае всегда нарушается выполнение всех тонких движений кистью и пальцами, а не только акта письма.

В лечении писчего спазма следует придерживаться следующей схемы комплексного терапевтического воздействия: фармакотерапия,

воздействие на периферические факторы, нейрореабилитация (сенсомоторное переобучение), формирование новой моторной программы, психологическая адаптация, социализация [59].

Работа О.А. Шавловской (2011) продемонстрировала эффективность сочетанного применения клоназепама и баклофена в лечении писчего спазма. При этом начальная доза клоназепама составила 0,5 мг в сутки, с постепенным увеличением дозы до 2 мг в сутки. Баклофен, являющийся ГАМКмиметическим препаратом, воздействующим на спинальные механизмы регуляции мышечного тонуса, применяется в дозе 10–20 мг в сутки.

Показана необходимость воздействия на:

- 1) механизмы нейропластичности – сенсомоторные тренировки (изменение моторного стереотипа и зрительно-моторных координаций при письме с использованием графического планшета, бимануальная имитация письма, идеомоторная симуляция);
- 2) периферическую афферентацию (афферентная стимуляция кончиков пальцев);
- 3) патологический паттерн письма при писчем спазме посредством формирования эргономики письма (изменение угла наклона стола, позы тела и руки за столом, индивидуально подобранного писчего инструмента);
- 4) факторы, являющиеся провокаторами писчего спазма (изменить способ письма, например, заменить авторучку компьютером или поменять форму и объем авторучки, а также изменить стиль письма – рекомендуется писать более медленно (растягивающий стиль) и одновременно можно подтягивать лист бумаги; стрессогенные ситуации (помощь психотерапевта)) [59].

3.3. Краниальная дистония

Этот термин объединяет проявления фокальных форм дистонии в области лица и головы в разных сочетаниях.

3.3.1. Блефароспазм

Блефароспазм является одной из форм краниальной мышечной дистонии, заключающейся в гиперактивности круговой мышцы глаза.

Заболевание дебютирует в возрасте 50–60 лет, при этом женщины болеют в 3 раза чаще мужчин [22].

Данное заболевание не приводит к гибели больного, однако из-за выраженного нарушения зрения часто обуславливает социальную дезадаптацию, затруднения при установлении межличностных контактов, в профессиональной деятельности и в дальнейшем трудности в самообслуживании, что придает проблеме блефароспазма важное медико-социальное звучание [60].

Блефароспазм вызывается дистоническими сокращениями круговой мышцы глаза (*m. orbicularis oculi*), что также часто сопровождается сокращениями мышцы гордецов (*m. procerus*) и горизонтальной мышцы, сморщивающей бровь (*m. corrugator*) (рис. 10). Преобладание клонического компонента приближает его по форме к тик (насильственное моргание).

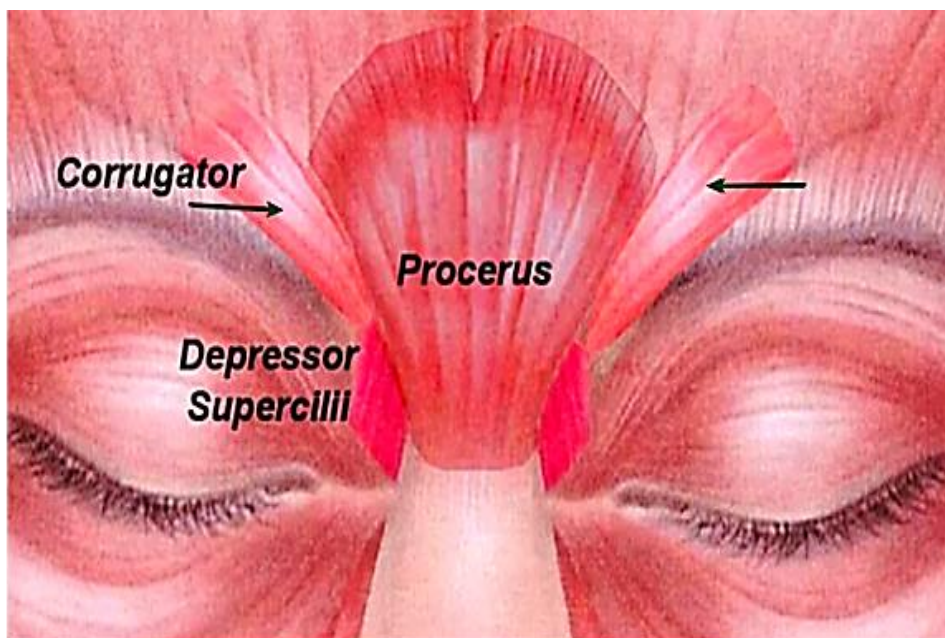


Рис. 10. Анатомия мышц области переносицы

При первичном блефароспазме различают следующие формы [60]:

- 1) спорадические – с началом заболевания во взрослом возрасте;
- 2) наследственные – с аутосомно-доминантным типом наследования.

Для ряда форм идиопатических дискинезий идентифицирован конкретный генетический дефект 9q34 (аутосомно-доминантный тип), 18q (аутосомно-доминантный тип с неполной пенетрантностью гена), Xq13, Xp22 (X-сцепленный тип).

Среди этиологических причин могут быть выявлены факторы, воздействовавшие кратковременно или длительно на область лица [61]:

- травматичные, повторные стоматологические процедуры (экстракции, протезирование зубов);
- травмы в области лица;
- хирургические операции в области лица (удаление папиллом, других образований);
- воспалительные заболевания глаз;
- синуситы;
- невропатия лицевого нерва;
- лицевые тики;
- отмечена связь заболевания с профессиональной деятельностью, связанной с длительным напряжением зрения и мимических мышц.

Известно, что блефароспазм может выступать в качестве начального проявления генерализованной торсионной дистонии, а также может быть проявлением поражения нервной системы при обострении таких аутоиммунных заболеваний, как системная красная волчанка, синдром Шегрена. При хронических глазных заболеваниях, особенно сопровождающихся раздражением слизистой оболочки и болевым компонентом, БФ развивается как рефлекторная форма гиперкинеза [4].

Клиническая картина, как правило, начинается *двигательными проявлениями*: учащенным морганием, прищуриванием, опусканием век. Однако нередко в дебюте заболевания наблюдаются *сенсорные нарушения*: светобоязнь, боль, ощущения «песка» в глазах, жжения, напряжения в области глаз, что приводит к неправильной интерпретации соответствующих жалоб врачами и большинству больных ставится диагноз текущего офтальмологического заболевания (например, конъюнктивит, кератит, блефарит). Именно поэтому при диагностике этого заболевания сенсорным симптомам должно уделяться серьезное внимание.

Также важно отметить, что характер развития блефароспазма может быть, как симметричным, так и асимметричным. Именно асимметрия симптомов является одной из причин неправильной диагностики блефароспазма (гемифациальный спазм, невропатия лицевого нерва).

На ранних этапах заболевания сохраняется частичный волевой контроль над непроизвольными движениями, как и при других дистонических гиперкинезах, однако постепенно процесс приобретает характер постоянных тонических или тонико-клонических спазмов, сопровождающихся стойким смыканием век [61].

В клинической картине наблюдаются следующие варианты блефароспазма [22]:

- 1) эпизоды длительного зажмуривания глаз (у 46 %);
- 2) закрывание глаз, называемое больными «опусканием век» (у 20 %);
- 3) эпизоды зажмуривания в виде частых, кратковременных, ритмичных спазмов круговых мышц глаз (у 17 %);
- 4) учащенное моргание (у 10 % больных);
- 5) эпизоды частых ритмичных спазмов круговых мышц глаз в сочетании с отдельными подергиваниями век (у 7 %).

Для блефароспазма также характерны *корректирующие жесты*, помогающие больным ослабить или временно устранить гиперкинез. Они могут быть подразделены на три группы [60]:

- 1) приемы, приводящие к изменению зрительной афферентации (закрывание одного глаза, прищуривание, ношение очков с затемненными стеклами, снятие и надевание очков, взгляд вниз);
- 2) различные манипуляции в верхней половине лица (прикосновение или надавливание пальцами на область висков, надбровий, лба, переносицы, верхнего века (рис.11));



Рис. 11. Корректирующие жесты при блефароспазме

3) различные манипуляции в нижней половине лица (прикосновение к подбородку, курение и манипуляции с сигаретой во рту, наличие постороннего предмета во рту – жевательной резинки, семечек, косточек, конфет; кашель, совершение различных произвольных движений мышцами нижней половины лица).

Для блефароспазма, как и для мышечной дистонии в целом, характерна *динамичность* клинических проявлений. Так, наибольшая выраженность гиперкинеза отмечается во время тех видов деятельности, для выполнения которых требуется специфическое использование зрения, а также стоя и при ходьбе, на улице, при эмоциональном напряжении, утомлении, при разговоре, во второй половине дня, при ярком освещении. Известно, что прием алкоголя кратковременно улучшает состояние у части больных.

Парадоксальные кинезии проявляются в уменьшении или купировании гиперкинеза в необычной обстановке, например, на приеме у врача, что может также способствовать трудностям в диагностике заболевания.

Спонтанные ремиссии для больных с БФ менее характерны, чем для больных с цервикальной дистонией.

В диагностических целях рекомендовано использовать провоцирующий прием: по команде врача больного просят на 5 секунд максимально зажмурить глаза, затем на 5 секунд максимально открыть. Через 4–6 повторов таких движений симптомы блефароспазма становятся очевидными [46].

Блефароспазм необходимо **дифференцировать** с рядом патологических состояний, имеющих сходные клинические проявления [60]:

- 1) с опухолью головного мозга;
- 2) с сосудистой патологией (инфаркт в левой лобной доле, двухсторонний инфаркт таламуса);
- 3) с глаукомой, поскольку во время приступа глаукомы происходит резкое усиление мигательного рефлекса вплоть до блефароспазма, однако этот процесс сопровождается сильнейшими болями в глазу с иррадиацией в лобно-теменную область. Глазное яблоко гиперемировано, зрачок расширен, снижены реакция на свет и острота зрения. Характерно возникновение приступа ночью, в положении лежа;
- 4) с иридоциклитом / конъюнктивитом. В этих случаях отмечаются местные симптомы: сверлящие боли в области глаза и глазницы, наиболее выраженные ночью и утром, распространяющиеся на всю половину лица. Конъюнктива гиперемирована, при пальпации глазного

яблока отмечается болезненность. Явления блефароспазма регрессируют по мере ликвидации воспалительного процесса, т.е. при воспалении всегда присутствуют и другие, характерные для названных процессов симптомы (боль, гиперемия глазного яблока и др.), а в результате лечения основного заболевания регрессируют и явления блефароспазма;

5) с миотонией, при которой отмечается задержка расслабления круговой мышцы глаза после сильного зажмуривания, что затрудняет открывание век и тем самым может имитировать блефароспазм; аналогичные проявления могут наблюдаться при гипотиреозе;

6) с гепатолентикулярной дегенерацией;

7) с пантотенаткиназы-ассоциированной нейродегенерацией (PKAN);

8) с миотонией Шварца–Джампеля;

9) с мальформацией Арнольда–Киари;

10) с болезнью Мачадо–Джозефа;

11) с митохондриопатиями;

12) с лекарственной дискинезией (при приеме нейрорептиков, антидепрессантов, антипсихотических, противопаркинсонических препаратов);

13) с токсической дискинезией (при литиевой интоксикации);

14) с апраксией открытия век, в основе которой лежит недостаточная активность мышцы, поднимающей верхнее веко. В таком случае основной жалобой является опускание век. При этом закрывание и зажмуривание глаз не затруднено, а возникают периодически эпизоды спонтанного открывания глаз. При произвольной попытке открыть глаза пациент запрокидывает голову, придерживает веки пальцами, наморщивает мышцы лба;

15) с истерическим блефароспазмом.

Следует выделить **основные диагностические ошибки** [61].

Частое моргание нередко трактуется как *тики*. Однако для тиков характерен детский и молодой возраст возникновения патологии, а также сохранение симптоматики во сне. Также характерна их внезапность и непредсказуемость.

Характерной диагностической ошибкой является трактовка жалоб на «опускание век» как проявление *миастении*. Верификация блефароспазма и исключение миастении имеет принципиальное значение, так как миастения является ограничением для лечения ботулиниче-

ским токсином. Глазную форму миастении отличает наличие патологической слабости периокулярных мимических и наружных мышц глаза. Клинически это проявляется невозможностью максимально зажмурить глаза, положительным «симптомом ресниц», иногда лагофthalmом, глазодвигательными нарушениями: диплопией, косоглазием, нистагмом. Кроме того, в большинстве случаев глазная форма трансформируется в генерализованную, и тогда присоединяются соответствующие жалобы и наблюдается типичная клиническая картина. Диагностически значимыми в данном случае являются данные электронейромиографического исследования, содержание в сыворотке калия и соответствующих ферментов и исключение эндокринной патологии.

Рассмотренная выше *апраксия открытия век* может встречаться в структуре других патологических процессов с вовлечением экстрапирамидной системы (мультисистемная атрофия, хорей Гентингтона, болезнь Вильсона–Коновалова, черепно-мозговая травма, острое нарушение мозгового кровообращения в недоминантном полушарии). Отсутствие характерной для них клинической картины и данные обследования позволяют исключить вторичный характер описанного синдрома.

Следует остановиться на дифференциальной диагностике *истерического блефароспазма*. Он характеризуется следующими проявлениями [60]:

- судорожные сокращения ограничиваются только круговой мышцей глаза, тогда как мышцы лба и нижней половины лица никогда не вовлекаются;
- отсутствие корригирующих жестов;
- связь заболевания с психотравмой; наличие других невротических расстройств; фиксация внимания на гиперкинезе; утрированный характер поз и движений; положительный эффект от психотерапии;
- при закрывании одного глаза ладонью судорога круговой мышцы глаза уменьшается или исчезает.

Таким образом, тщательно проведенный осмотр больных, собранный анамнез заболевания и данные клинико-неврологического осмотра позволяют поставить правильный диагноз.

На сегодняшний день самым эффективным способом *лечения* блефароспазма являются регулярные курсы ботулинотерапии (инъекционное введение препаратов ботулинического токсина типа А). Лечение данной нозологии представлено в главе 6.

3.3.2. Оромандибулярная дистония

Оромандибулярная дистония (идиопатическая орофациальная дистония, оробуккофациальная дистония) является сложным гиперкинезом, сопровождающимся насильственными движениями в нижней половине лица и в области рта (рис. 12). В процесс наиболее часто вовлекаются жевательные мышцы, мышцы языка, круговая мышца рта, подбородочная мышца, подкожная мышца шеи [62], при этом пациенты испытывают трудности в жевании, глотании, артикуляции. Как правило, оромандибулярная дистония развивается в возрасте 40–50 лет и чаще у женщин.



Рис. 12. Оромандибулярная дистония

Среди *причин развития оромандибулярной дистонии* рассматривается *генетическая мутация*. Так, описаны случаи изолированной оромандибулярной дистонии при обнаружении патологических генов DYT 1, DYT 4, DYT 6, DYT7. Заболевание может передаваться как по аутосомно-доминантному, так и по аутосомно-рецессивному типу с низкой (40–60 %) пенетрантностью гена [63]. Так же, как и при других формах мышечной дистонии, в ряде экспериментальных исследований доказано наличие *нейродинамического дефекта* на уровне базальных ганглиев, *проприоцептивной дисфункции* и *сенсомоторной дезинтеграции* вследствие наличия дефектов двигательной схемы между моторными зонами коры головного мозга, базальными ганглиями, мозжечком [64, 65].

Особое значение в патогенезе формирования оромандибулярной дистонии отводится *травматическому фактору*: экстракция нескольких зубов, травмы нижней челюсти, неправильное протезирование. В настоящее время считается, что механическое воздействие приводит к инверсии проприоцептивной афферентации и может являться одним из триггеров, провоцирующих дебют оромандибулярной дистонии [66].

Известно, что оромандибулярная дистония может встречаться в виде самостоятельного заболевания (изолированная форма), а также может быть одним из проявлений генерализованной или сегментарной форм мышечной дистонии. В этом случае в гиперкинез вовлекается несколько участков тела, например, сочетание оромандибулярной дистонии с ЦД или с писчим спазмом [67].

Клинически выделяют 7 типов оромандибулярной дистонии:

- 1) дистоническое сведение челюстей (ротозакрывающая, jaw-closing dystonia);
- 2) дистоническое разведение челюстей (ротооткрывающая, jaw-opening dystonia);
- 3) дистоническое смещение нижней челюсти (jaw-deviation dystonia);
- 4) периоральная дистония – дистония губ (perioral dystonia);
- 5) лингвальная дистония (lingual dystonia);
- 6) фарингеальная дистония (pharyngeal dystonia);
- 7) комбинированные формы ОМД (combination) [68].

Ротозакрывающий тип оромандибулярной дистонии является наиболее часто встречающимся клиническим проявлением заболевания. В этом случае наблюдается: сжимание челюстей с тризмом, возможно скрежет зубов (бруксизм), в результате чего постепенно стираются зубы, а также развиваются дегенеративные изменения в височно-нижнечелюстном суставе.

Одним из клинических маркеров является стойкая *жалоба* пациентов на «неудобство жевания» или «неудобство положения нижней челюсти и протезов». Гиперкинез чаще всего *начинается* во время попытки заговорить, усиливается при волнении, уменьшается после отдыха, волевой контроль наблюдается редко.

Для оромандибулярной дистонии, как и для других форм мышечных дистоний, характерно наличие *корректирующих жестов*, уменьша-

ющих выраженность дистонического гиперкинеза: использование тактильной стимуляции в области нижней половины лица (прикосновение, надавливание, прикусывание губ), жевание или сосание различных предметов (жевательная резинка, конфеты, удерживая палец во рту) и другие. Применение пациентами корригирующих приемов в ряде случаев вводит в заблуждение молодых врачей и ошибочно диагностируется как конверсионное расстройство или симуляция [69].

Дифференциальную диагностику следует проводить:

- с лицевым гемиспазмом (при оромандибулярной дистонии не бывает блефароспазма);
- с поздней лекарственной дискинезией (при длительном приеме нейролептиков, метоклопрамида, циннаризина; селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (флуоксетин, сертралин и циталопрам), резерпина, амиодарона, циметидина, препаратов вальпроевой кислоты) [62, 70];
- с первичной дисфункцией височно-нижнечелюстного сустава;
- с бруксизмом;
- с разными видами тризма;
- с миофасциальным синдромом жевательных мышц;
- со столбняком;
- с тиками [4].

При первичном диагностировании оромандибулярной дистонии всем пациентам целесообразно проведение *консультации* челюстно-лицевого хирурга для оценки прикуса, целостности зубных рядов, состояния височно-нижнечелюстных суставов [71].

В число эффективных *методов лечения* оромандибулярной дистонии входят локальные инъекции ботулинического токсина. Ботулинотерапия в данном случае является технически сложной процедурой и требует кропотливой подготовительной работы с оценкой состояния оромандибулярных мышц и зубочелюстной системы [62]. Лечение мышечных дистоний представлено в главе 6.

3.3.3. Лицевой параспазм (синдром Брейгеля, синдром Мейжа)

Лицевой параспазм (двусторонний гемиспазм лица, синдром Брейгеля, синдром Мейжа) представляет собой одну из фокальных форм мышечной дистонии, при которой отмечается *сочетание* блефароспазма и оромандибулярной дистонии (рис. 13).



Рис. 13. Лицевой параспазм (синдром Брейгеля, синдром Мейжа)

Есть сведения, что синдром Мейжа правильнее относить к сегментарной краниоцервикальной мышечной дистонии, поскольку блефароспазм сочетается с дистониями ларингеальных мышц, относящихся к краниальному и цервикальному регионам [72].

Лицевой параспазм впервые был описан американским неврологом Горацио Вудом в 1887 г. Изучая различные нервные заболевания, он первым обратил внимание на блефароспазм и оромандибулярную дистонию и описал их симптомы в своей работе «Нервные заболевания и их диагностика». В 1910 г. французский врач Генри Мейж обследовал 10 пациентов, страдающих этим заболеванием, и точно описал возникшие у них симптомы. Наконец, британский врач Чарльз Девид Марсден отметил, что выражения лиц больных, страдающих лицевым параспазмом, напоминают гримасу героя картины «Зевающий» фламандского живописца Питера Брейгеля–Старшего, творившего в XVI в. По имени живописца синдром и получил свое название [73].

Эпонимический термин «синдром Мейжа» используется примерно в 2 раза чаще, чем «синдром Брейгеля» в PubMed (www.ncbi.nlm.nih.gov) [72].

В качестве наиболее вероятных гипотез причин развития краниоцервикальных дистоний, как и дистонии в целом, рассматриваются нарушения сенсомоторной интеграции, генетические мутации (глава 1).

Известно, что женщины страдают синдромом Мейжа в три раза чаще, чем мужчины. Начало заболевания приходится на возраст

50–60 лет. *Дебютирует* заболевание (в $\frac{2}{3}$ случаев) с блефароспазма (гиперкинез круговой мышцы глаза). Поэтому вначале пациенты предъявляют *жалобы* на частое моргание и ощущение раздражения глаз. Дополнительно могут вовлекаться мышцы лба и параназальные мышцы. При *прогрессировании* синдрома присоединяется оромандибулярная дистония (гиперкинез мышц лица, нижней челюсти, языка).

При *осмотре* наблюдаются смыкание круговой мышцы глаз, приподнимание бровей, наморщивание лба, откидывание головы назад, высовывание языка, сосательные и жевательные движения, нарушения речи. Провоцирующими факторами могут быть быстрое изменение направления взора, ходьба, психоэмоциональное напряжение.

Характерны *парадоксальные кинезии*: нередко гиперкинез уменьшается при закрывании одного глаза ладонью, а также при пении и свисте.

Корригирующие жесты, применяемые пациентами при синдроме Мейжа, аналогичны наблюдающимся при блефароспазме и оромандибулярной дистонии (тактильное воздействие на различные участки лица; использование жевательной резинки, конфет, семечек и другие).

Дифференциальную диагностику лицевого параспазма следует проводить с нозологиями, рекомендуемыми при диагностике блефароспазма и оромандибулярной дистонии, а также с клоническим лицевым гемиспазмом (глава 3.3.3.).

Для *лечения* гиперкинеза прибегают к введению в мышцы препарата ботулинического токсина, миорелаксантам, бензодиазепинам, холинолитикам (глава 6).

3.3.4. Ларингеальная дистония

Ларингеальная дистония является одной из фокальных форм мышечной дистонии, при которой возникают насильственные напряжения и движения в мышцах голосового аппарата, приводящие к нарушению голосообразования, проявляющиеся напряженно-сдавленной, прерывистой фонацией [4, 7].

Гиперкинез при ларингеальной дистонии не ограничивается гортанью, а распространяется на все звенья голосообразующей системы: артикуляционный аппарат, гортань, диафрагма.

Заболевание начинается в зрелом возрасте. Начальные симптомы имеют неспецифические проявления (охриплость / осиплость голоса),

и только проведение ларингоскопии позволяет определить дистонические спазмы голосовых связок.

Выделяют три *формы* ларингеальной дистонии [7]:

1. Аддукторная форма (рис. 14). Наблюдается в 83,3 % случаев. При этой форме дистоническая гиперактивность наблюдается в мышцах, суживающих голосовую щель (аддукторах), к которым относятся щиточерпаловидная мышца (*m. thyroarytenoideus*), латеральная перстнечерпаловидная мышца (*m. cricoarytenoidales lateralis*), поперечная черпаловидная мышца (*m. arytenoideus transverses*), косая черпаловидная мышца (*m. arytenoideus obliquus*) [74].

2. Абдукторная форма (рис. 14) встречается в 12,5 %. При этой форме гиперактивность наблюдается в мышцах-абдукторах (расширяющих голосовую щель): задней перстнещитовидной / перстнечерпаловидной мышце (*m. cricoarytenoideus posterior*) [74].

3. Смешанная форма (4,2 %), при которой наблюдается сочетание двух предыдущих форм.

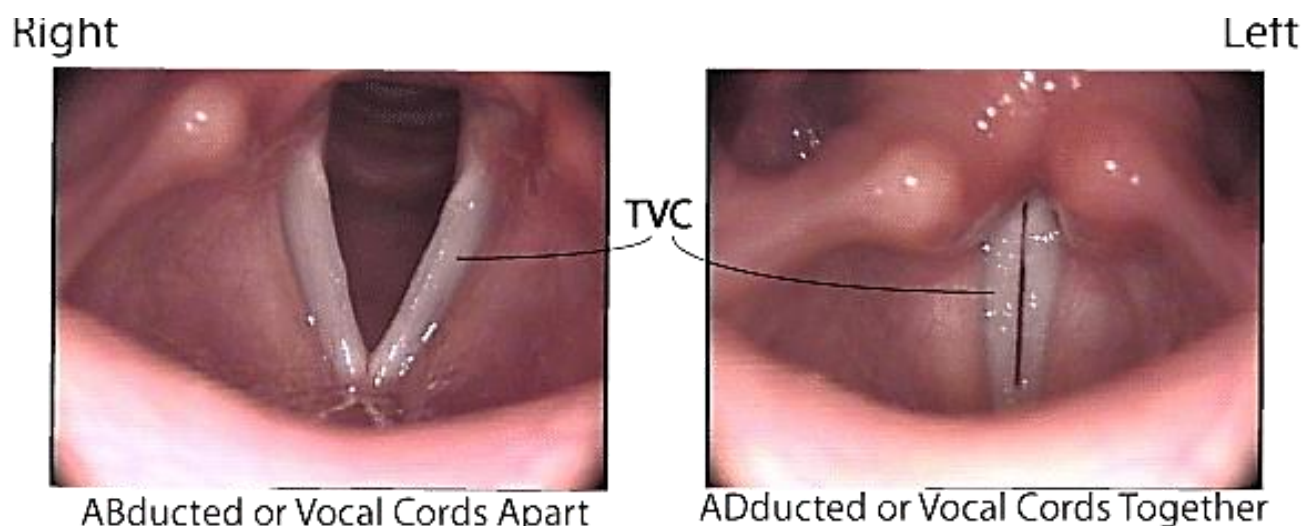


Рис. 14. Формы ларингеальной дистонии
(справа – абдукторная форма, слева – аддукторная форма)

Основными *клиническими проявлениями* ларингеальной дистонии являются осиплость и прерывистость голоса во время разговора. Складывается впечатление, что речь требует больших усилий. На лице у больного появляется гримаса напряжения, наморщивание лба и носа, зажмуривание. Нередко во время разговора отмечаются гипермия лица, полнокровие шейных вен, на лице, голове, туловище выступает пот. Речь становится неразборчивой и имеет вид грубого, хриплого, прерывающегося шепота [7].

При аддукторной форме характерно наличие сдавленного голоса, с перерывами в звучании в середине гласных «а», «о», «э». При абдукторной форме голос становится слабым, хриплым, монотонным, наблюдается уменьшение громкости голоса до шепотной речи. Страдает произношение глухих согласных «ч», «с», «ж», «р», «т», «к» [74]. Наряду с нарушениями фонации, характерным симптомом является *нарушение дыхания* (из-за нарушения прохождения воздуха через гортань), которое становится прерывистым, сдавленным. Иногда этот симптом ошибочно расценивается как бронхиальная астма [46].

Ларингоскопия не выявляет органических причин для изменения голоса. При видеоларингоскопии с использованием режима стробоскопии наблюдается уменьшение переднезаднего размера гортани, повышение тонуса вестибулярных связок, бледность голосовых связок. У всех пациентов выявляется неполное смыкание голосовых связок при фонации.

Для ларингеальной дистонии, как и для других нозологий мышечной дистонии, характерна *динамичность*, которая проявляется в выраженном уменьшении дисфонии после ночного сна (или отдыха), после приема небольших доз алкоголя. Ситуации психоэмоционального напряжения, общего утомления провоцируют нарастание дисфонии.

Также ларингеальной дистонии свойственны *парадоксальные кинезии*: восстановление голоса во время пения, смеха, при плаче. Замечено, что голосообразование может улучшаться после первой минуты разговора по телефону, декламации, шепотной речи.

Для уменьшения гиперкинеза пациенты с ларингеальной дистонией применяют *корригирующие жесты*: надавливание на область щитовидного хряща либо поднимание его кверху, сенсорное воздействие на область угла нижней челюсти.

Нередко у больных с ларингеальной дистонией наблюдается *тремор*, который может иметь разную локализацию и охватывать голову, нижнюю челюсть, конечности (чаще руки). Но самым частым бывает тремор голосовых связок.

Дифференциальную диагностику ларингеальной дистонии проводят с изолированным тремором голосовых связок, который проявляется без дисфонии и является вариантом эссенциального тремора.

Таким образом, ларингеальная дистония является редким неврологическим заболеванием, которое сложно диагностировать в начале его развития. Верификация диагноза требует тесного сотрудничества

невролога и ЛОР-врача, обязательным является выполнение видеоларингоскопии.

Наиболее эффективным *методом лечения* при ларингеальной дистонии являются инъекции ботулинического токсина типа А в мышцы гортани (глава 6).

3.4. Торсионная дистония

Торсионная дистония (деформирующая мышечная дистония, болезнь Циэна) – это хроническое прогрессирующее заболевание, которое характеризуется медленными тоническими гиперкинезами мышц туловища и конечностей и своеобразными изменениями мышечного тонуса, приводящими к появлению патологических поз [4]. Заболевание является наследственным с гетерогенным типом передачи и может наследоваться как по доминантному (чаще), так и по рецессивному типу [7].

Важную роль в *патогенезе* торсионной дистонии играют нарушения центральной регуляции мышечного тонуса, в результате которых изменяется механизм реципрокной иннервации и возникает патологический «спазм антагонистов», что приводит к развитию своеобразных гиперкинезов и позных нарушений. Первичный биохимический дефект, связанный с наследственной патологией, при торсионной дистонии пока не известен [4].

В клинической картине торсионной дистонии центральное место занимают насильственные сокращения медленного, однотипного, вращательного характера. Гиперкинезы наблюдаются в мышцах спины, шеи, тазового пояса и приводят к формированию патологических поз конечностей и туловища.

Различают следующие *формы* торсионной дистонии:

1. Генерализованная форма торсионной дистонии (рис. 15) характеризуется наличием выраженных распространенных тонических гиперкинезов, охватывающих мышцы туловища, шеи, конечностей. В результате этих гиперкинезов туловище выгибается в разные стороны, искривляется по типу вращения вокруг продольной оси. Часто при генерализованной форме торсионной дистонии наблюдаются причудливые искривления позвоночника с образованием патологического лордоза. Голова резко запрокидывается назад, наклоняется в стороны или вперед, конечности занимают различные, часто необычные, вычурные позы. Постепенно развиваются деформации и контрактуры в

суставах. Тем не менее, больные могут длительно сохранять способность к самостоятельному передвижению. При прогрессировании заболевания могут вовлекаться мышцы лица, языка, глотки, межреберной мускулатуры, что приводит к нарушениям речи, дыхания, глотания.

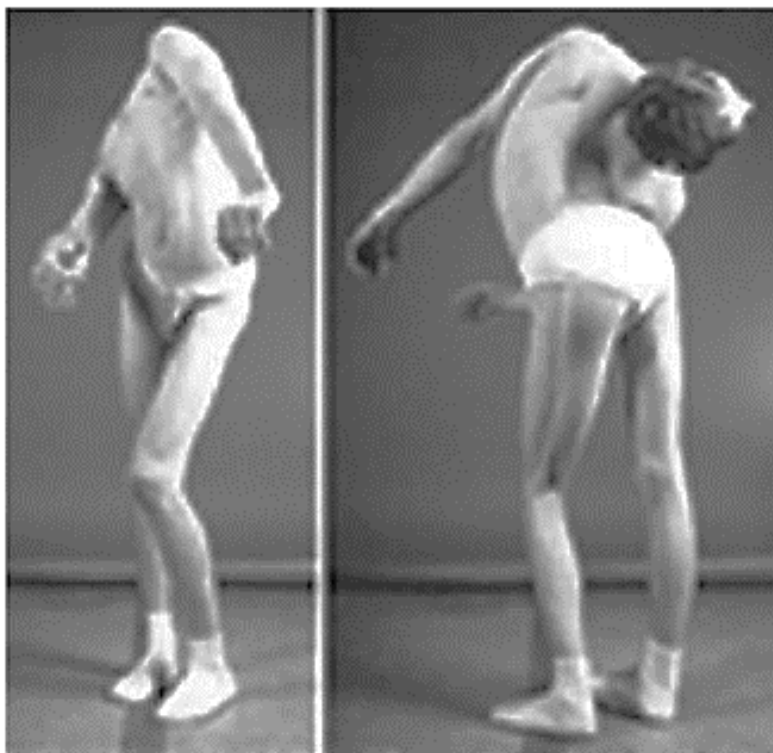


Рис. 15. Генерализованная форма торсионной дистонии

2. Локальная форма торсионной дистонии встречается чаще, чем генерализованная, и характеризуется изменением тонуса и гиперкинезами, распространяющимися только на отдельные группы мышц или отдельные конечности (рис. 16). При этой форме часто развивается неправильная установка стопы, что приводит к изменениям походки, или руки, что может вызывать развитие синдрома писчего спазма.

Важно помнить, что локальные проявления мышечной дистонии могут быть начальным симптомом медленно прогрессирующей генерализованной торсионной дистонии.

Дебют заболевания генерализованной формы начинается в более раннем (детском) возрасте, а локальная форма начинается в возрасте от 20 до 40 лет.

Для торсионной дистонии характерна *динамичность*: дистонический гиперкинез резко усиливается при движениях (ходьбе), а уменьшается и временно купируется в положении лежа, во время сна.



Рис. 16. Локальная форма торсионной дистонии

Дифференциальный диагноз следует проводить с заболеваниями, в клинической картине которых может развиваться синдром торсионной дистонии:

- нейродегенеративные заболевания (болезнь Паркинсона, прогрессирующий надъядерный паралич, мультисистемная атрофия, кортикобазальная дегенерация, болезнь Гентингтона, болезнь Вильсона–Коновалова и др.);
- постинфекционная симптоматическая дистония (корь, ревматизм, эпидемический энцефалит);
- интоксикационное воздействие, в том числе лекарственное (нейролептики и др.);
- последствия родовой травмы.

Для *лечения* торсионной дистонии прибегают к миорелаксантам, бензодиазепинам, холинолитикам, а также к введению в дистонические мышцы препарата ботулинического токсина (глава 6).

3.5. Гемифациальный лицевой спазм

Гемифациальный лицевой спазм (лицевой гемиспазм, болезнь Бриссо) (рис. 17) заболевание, проявляющееся безболезненными произвольными односторонними тоническими или клоническими сокращениями лицевой мускулатуры, иннервируемой ипсилатеральным лицевым нервом [75]. Характерно, что сокращения не распространя-

ются за пределы двигательной иннервации лицевого нерва и носят пароксизмальный характер. Интересно, что левосторонний гемифациальный лицевой спазм встречается в несколько раз чаще правостороннего. Средний возраст начала заболевания около 50 лет.



Рис. 17. Лицевой гемифациальный спазм

Важно отметить, что гемифациальный лицевой спазм не относится к экстрапирамидным гиперкинезам, поэтому он сохраняется во сне и при нем отсутствуют корригирующие жесты, парадоксальные кинезии, не характерна динамичность (отдых и сон не уменьшают выраженность спазма).

Основным *патогенетическим фактором* развития гемифациального лицевого спазма является микроваскулярная компрессия краниальных нервов (рис. 18) – механическое воздействие пульсирующего сосуда на ствол нерва с последующим распространением патологической импульсации и развитием его пароксизмальной функциональной активности (пароксизмальная лицевая боль – при воздействии на тройничный нерв, пароксизмы сокращения мышц лица – при воздействии на лицевой нерв). Факторами компрессии обычно являются атеросклеротические aberrantные или эктазированные артерии. Чаще наблюдается конфликт нерва с артериальным сосудом (передней или задней нижними мозжечковыми артериями, позвоночной или базилярной артериями), редко отмечается конфликт нерва с венозным сосудом [64].

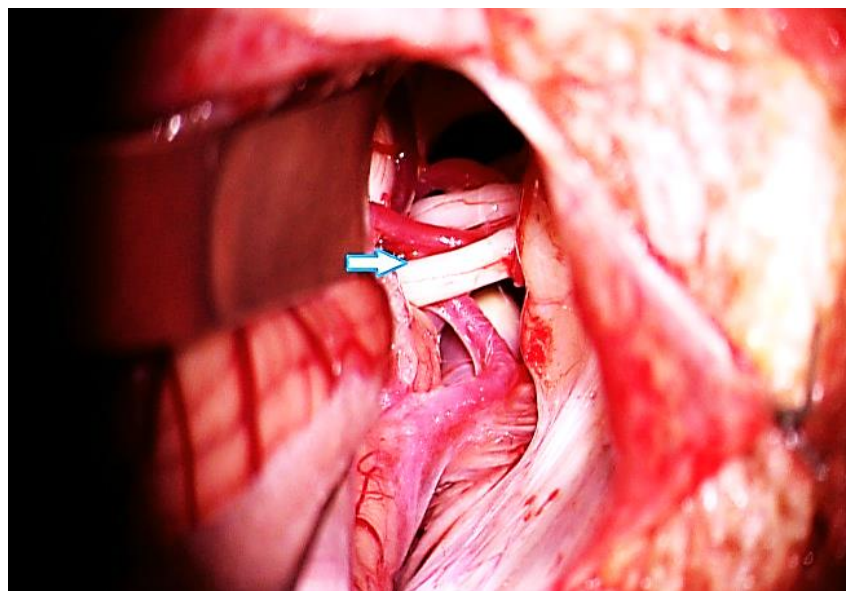


Рис. 18. Компрессия лицевого нерва мозжечковой артерией

В литературе приводятся данные о связи между артериальной гипертензией и гемифациальным лицевым спазмом. Артериальная гипертензия рассматривается как фактор риска для возникновения лицевого гемиспазма, так как гипертензия способствует прогрессированию атеросклеротических изменений сосудов, что приводит к их эктазии и патологической извитости, предрасполагающих развитию васкулярной компрессии. В свою очередь предполагается, что компрессия венотролатеральных отделов продолговатого мозга эктазированными сосудами может приводить к артериальной гипертензии [76, 77].

Гемифациальный лицевой спазм всегда *дебютирует* подергиванием круговой мышцы глаза. Как правило, сначала эти подергивания локализуются в области нижнего века и ограничиваются отдельным пучком или сегментом мышцы. Постепенно они учащаются и становятся более интенсивными, распространяясь на всю круговую мышцу глаза и соседние мышцы щеки [78].

В *клинической картине* присутствуют серии коротких, быстрых миоклонических подергиваний в виде сужения глазной щели на пораженной стороне и тонических спазмов в виде подтягивания щеки, крыла носа, угла рта, иногда наблюдается одновременное сокращение мышц подбородка и подкожной мышцы или на той же половине лица, что придает ему характерное неестественное выражение. У некоторых больных в момент спазма может появиться ощущение щелчков или звуков в ухе на стороне поражения (вовлечение в процесс стременной мышцы).

Приступы лицевого гемиспазма *провоцируются* разговором, едой, эмоциональным напряжением и, напротив, становятся реже в состоянии покоя и релаксации. Во время сна пароксизмы гиперкинеза прекращаются или (чаще) значительно урежаются, периодически возобновляясь в определенных фазах сна [78].

По характеру клинических проявлений выделяют следующие формы лицевого гемиспазма [78]:

1. *Классическая форма.* При ней в момент приступа лицевой гемиспазм возникает практически одновременно в большинстве мимических мышц одной половины лица. Клинически в момент приступа на стороне поражения определяется сужение глазной щели, поднятие брови, угол рта и нос оттягиваются в сторону ушной раковины. Спазм безболезнен, часто сопровождается синкинезиями на противоположной стороне лица. Вне приступов признаков прозопареза (слабость мимической мускулатуры) не обнаруживается.

2. *Локальная форма.* Характеризуется приступами непроизвольных насильственных сокращений в отдельных мышцах или группе мимических мышц без распространения на всю половину лица. Обычно она встречается на начальных этапах заболевания и, как правило, со временем переходит в классическую форму. Наиболее частым вариантом данной формы является локальное сокращение круговой мышцы глаза, что приводит к его зажмуриванию и нередко ошибочно принимается за односторонний блефароспазм.

3. *Двусторонняя форма.* При ней лицевой гемиспазм наблюдается то на одной, то на другой половине лица. Часто между гемиспазмами на разных сторонах лица отмечается продолжительный интервал. В отличие от лицевого параспазма, при двустороннем гемиспазме насильственные сокращения мышц обеих половин лица не синхронны.

4. *Форма с постневритической контрактурой мышц лица вне приступа.* Она встречается у пациентов с невосстановленным прозопарезом мимических мышц, причем клинические проявления постневритической контрактуры достаточно типичны и обычно не вызывают затруднений в диагностике.

Дифференциальный диагноз следует проводить:

- 1) с патологическими процессами в варолиевом мосту (область ядра, начальной части корешка лицевого нерва):
 - ОНМК в вертебрально-базилярном бассейне (альтернирующий синдром Бриссо–Сикара);
 - рассеянный склероз;

- острая воспалительная демиелинизирующая полирадикулоневропатия Гийена–Барре;
- объемный процесс в области моста (опухоли, артериовенозные мальформации и др.);
- отогенные невриты на начальных этапах заболевания;
- 2) с патологическим процессом в области мостомозжечкового угла (опухоли, артериовенозные мальформации, базальный арахноидит);
- 3) с компрессионно-ишемической невропатией лицевого нерва;
- 4) с переломами основания черепа. В данном случае поражение нерва объясняется тем, что трещина основания черепа в подобных случаях захватывает и пирамиду височной кости;
- 5) с нейроборрелиозом;
- 6) с лицевой миокимией;
- 7) с тиками;
- 8) с посневритической контактурой мимических мышц (после перенесенной невропатии лицевого нерва);

Гемифациальный лицевой спазм является диагнозом клиническим, однако для исключения его «вторичности» в *диагностике* рекомендовано применять МРТ / КТ головного мозга с контрастированием, ЭНМГ, полисомнографию, серологические исследования.

Несмотря на то, что истинный гемиспазм не несет непосредственной угрозы жизни пациентов, он в значительной степени ухудшает ее качество, ограничивая их профессиональную и социальную активность, являясь причиной психологического дискомфорта [75]. Фармакотерапия данной патологии неэффективна, но поставить правильный диагноз и одновременно оказать помощь помогает попытка микрохирургической декомпрессии лицевого нерва и проведение ботулинотерапии.

3.6. Пароксизмальные формы дистоний

Пароксизмальные формы дистонии – это неврологические состояния с разнообразной клинической картиной, характеризующиеся внезапными атаками патологической непроизвольной двигательной активности (т.е. сопровождающиеся приступами гиперкинезов) в мышцах конечностей, туловища, лица, шеи. Являются редкими формами [79].

Пароксизмальность гиперкинезов обусловлена их *внезапным* началом и окончанием, при этом двигательная сфера и поведение человека между приступами не изменены.

Однако пароксизмальные формы дистонии могут развиваться вследствие неясных причин (спорадические формы) или быть вторично обусловленными, возникать на фоне какого-либо заболевания (симптоматические формы).

Дифференциальный диагноз пароксизмальных форм дистонии следует проводить:

1. С вторичными (симптоматическими) пароксизмальными дистониями:
 - после перенесенных травм с нейроинфекций, интоксикаций;
 - после приема метаклопрамида [80];
 - с детским церебральным параличом;
 - с рассеянным склерозом;
 - с гипопаратиреозом;
 - с метаболическими нарушениями: гипокальциемией, гипо- и гипергликемией, целиакией
2. С лобной эпилепсией сна: аутосомнодоминантная мутация гена, кодирующего никотиновые ацетилхолиновые рецепторы на хромосоме 20 и 15 (CHRNA4 и CHRNB2). Для нее характерны причудливые ночные пароксизмы, включающие дистонии, стереотипии, хорею и даже вокализацию [81].
3. С истерией.
Выделяют три основных *варианта пароксизмов*:
 - 1) пароксизмальная кинезиогенная дискинезия, вызванная внезапным движением;
 - 2) пароксизмальная некинезиогенная дискинезия, не имеющая прямой связи с движением;
 - 3) пароксизмальная дистония, вызванная физической нагрузкой [82].

3.6.1. Пароксизмальная кинезиогенная дискинезия

Пароксизмальная кинезиогенная дискинезия (интенционная судорога Рюльфа) преобладает у мужчин (4:1) и является наиболее встречающимся вариантом (с частотой 1:150 000) [82].

Дебют заболевания, как правило, происходит в возрасте 7–20 лет, хотя возраст начала судорог может варьировать от 6 месяцев до 57 лет

[82]. Важно, что пароксизмы гиперкинезов *провоцируются* триггерами (усиленным дыханием, старт-рефлексом, изменением скорости ходьбы и др.), которые воздействуют неожиданно и внезапно.

На *ранних стадиях* дискинезия затрагивает мышцы рук и ног, но при *прогрессировании* заболевания распространяется на мышцы лица, шеи и туловища.

В *клинической картине* можно наблюдать односторонние или двусторонние дискинезии, однако характерной чертой является их *несимметричность* даже при билатеральном характере [79]. Приступам обычно предшествует эпигастральная аура, головокружение, покалывание / жжение и другие парестезии в конечностях. Важно, что атаки *никогда не сопровождаются* изменением сознания. Пароксизмы многократно повторяются в течение дня (от 30 до 100), однако их частота с возрастом уменьшается. Атаки имеют *стереотипный* паттерн: обычно начинаются с отведения плеча, сгибания руки в локтевом суставе, пронации предплечья, разгибания кисти, разгибания ноги и наружной ротации стопы. Далее могут следовать сменяющие друг друга сгибание и разгибание конечностей, закручивание конечностей и туловища. Гиперкинез, возникающий в ногах или туловище, приводит к внезапному падению и зачастую многочисленным травмам. У большинства пациентов атаки короткие – от нескольких секунд до 5 мин. Реже атаки гиперкинезов длятся несколько часов, причем, длительные и редкие атаки дебютируют у пациентов в более позднем возрасте [79, 83].

В *патогенезе* заболевания рассматривают генетический фактор. Так известно, что пароксизмальная кинезиогенная дискинезия в 65–72 % случаев имеет аутосомно-доминантный тип наследования. При этом в 62–100 % всех семейных случаев имеется гетерозиготная мутация усечения на 16 хромосоме в локусе 11.2-12.1 в гене PRRT2, который кодирует богатый пролином трансмембранный белок. В настоящее время выявлено более 40 вариантов мутаций в данном локусе PRRT2 гена [84]. В литературе приводятся данные, свидетельствующие о том, что мутации в гене PRRT2 уменьшают функцию богатого пролином трансмембранного белка, широко представленного в коре головного мозга, гиппокампе, мозжечке [85]. Предполагается, что снижение функции белка PRRT2 нарушает нормальный внутриклеточный поток в кальциевых каналах и синаптическую трансмиссию во время начальной стадии движения [86]. Показано, что данный белок влияет на связывание синаптических пузырьков с плазматической

мембраной через взаимодействие с синаптосомным белком 25 (SNAP-25). При этом в синапсах имеет место повышенный нейротрансмиттерный выброс, а нейрофизиологические исследования выявляют нарушение ингибиции кортикальной и спинальной фазы моторного потенциала [87].

Результаты *нейродиагностического обследования* не специфичны. Так, ЭЭГ-исследование во время пароксизмов пароксизмальной кинезиогенной дискинезии показало отсутствие эпилептиформной активности. МРТ головного мозга также без патологических изменений [88].

Дифференциальный диагноз пароксизмальной кинезиогенной дискинезии проводят с пароксизмальной некинезиогенной дискинезией (ПнеКД).

Приступы хорошо поддаются *лечению* малыми дозами противосудорожных препаратов и регрессируют с возрастом. Наиболее часто применяется лечение малыми дозами карбамазепина (до 250 мг в сутки) и дифенина (100 мг в сутки) [80, 83]. Также отмечена эффективность окскарбазепина, топирамата, этосуксимида, ламотриджина, габапентина [89].

Клиническое наблюдение [79]: Девочка, П. К., 6 лет. Диагноз: *аутосомно-рецессивная роландическая эпилепсия. Пароксизмальная дискинезия. Жалобы: пароксизмы гиперкинезов в левых конечностях и левой половине лица. Анамнез жизни: наследственность отягощена: по линии матери (у бабушки три двойни, недоношенность, выкидыши). Ребенок от первой беременности, протекавшей на фоне угрозы прерывания на ранних сроках, в 4 мес. – кровянистые выделения (стационарное лечение) на фоне повторных острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ); первые срочные стремительные роды. Закричала сразу, выписана на 7-е сутки. На естественном вскармливании до 1,5 мес. Вес набирала хорошо. Психомоторное развитие: голову держит с 3 мес., сидит с 7 мес., ходит с 11 мес. Говорит соответственно возрасту.*

Анамнез заболевания: в возрасте 1 года при каждом пробуждении появились подергивания левой ногой (несинхронные, иногда вращательные движения), через 2–3 мес. подергивания стали возникать одновременно в ноге и руке, несколько месяцев спустя присоединились подергивания в лице с той же стороны. В 1,5 года поставлен диагноз – эписиндром, левосторонние джексоновские судороги. Назначены

глюфериал, затем конвульсофин, депакин, бензонал в виде моно- и политерапии (до трех препаратов одновременно) без эффекта. На фоне лечения частота атак сохранялась от 1 до 15 раз в сутки, они возникали не только при пробуждении, но и во время бодрствования (на провокацию эмоциональной и физической нагрузкой); во время сна в фазе дремоты, перед пробуждением. Максимальная длительность до 30 секунд. Сознания не теряла. Атаки предчувствует. В неврологическом статусе очаговой симптоматики не выявлено. Видеоэлектроэнцефалография (видео-ЭЭГ): фоновая ЭЭГ при закрытых глазах в затылочных отделах представлена гиперсинхронной альфа-активностью, амплитудой 150–200 мкВ, частотой 8 Гц. При проведении фотостимуляции частотой 18 Гц отмечаются генерализованные вспышки комплексов «пик-волна», не сопровождающиеся клиническими паттернами эпилептического припадка. Длительность вспышки 1–3 секунды. На ЭЭГ сна зарегистрированы 1–3-я стадии сна. В 1–2-й стадиях регистрируются двухфазные острые волны, локализующиеся в центральной области с амплитудным преобладанием справа. Во сне также зарегистрированы генерализованные вспышки эпилептического характера, не сопровождающиеся клиническими проявлениями. При пробуждении и в состоянии бодрствования зафиксированы два эпизода движений в левой руке в виде хореоатетоза. Моторный феномен при пробуждении не сопровождался изменениями биоэлектрической активности. Второй феномен совпал со вспышкой генерализованной эпилептической активности. Заключение: при видео-ЭЭГ-мониторинге выявлено два типа патологической активности: 1) локальные изменения в центральной области, которые могут быть характерны для роландической эпилепсии; 2) генерализованная эпилептическая активность. Двигательные феномены носили характер гиперкинезов (хореоатетоз) и, вероятно, не являются эпилептическими приступами.

Результаты обследования: биохимический анализ крови, электрокардиограмма (ЭКГ), ультразвуковое исследование (УЗИ) внутренних органов: без особенностей. Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга без патологии. Офтальмолог: без изменений. Психолог: психологическое развитие соответствует возрастной норме. Обследована в лаборатории наследственных болезней обмена веществ медико-генетического центра РАМН: исключены GM1-ганглиозидозы, нейрональный цероидный липофуциноз 1 и 2, митохондриальные заболевания, болезнь Вильсона–Коновалова.

На фоне отмены противосудорожной терапии (карбамазепин, барбитураты) изменения частоты приступов не произошло. Введен наком. Приступы хореоатетоза в левых конечностях сохранялись с частотой 5–11 раз в сутки, в дневное и ночное время, периодически были связаны с движениями и эмоциональной нагрузкой. После выписки частота приступов снизилась. Спустя 6 месяцев проведена коррекция терапии (увеличение дозы накома, фризума), приступы прекратились. В течение 1 месяца приступов не было, затем они возобновились, в основном в утренние часы, в связи с пробуждением, реже во время бодрствования.

ЭЭГ на фоне терапии в катамнезе: отмечается положительная динамика в виде снижения представленности диффузных эпилептиформных разрядов, снижения амплитуды региональных центрально-вертексных разрядов, а также их урежения во время бодрствования.

3.6.2. Пароксизмальные некинезиогенные дискинезии

Пароксизмальная некинезиогенная дискинезия (прежнее название «пароксизмальный дистонический хореоатетоз») характеризуется наличием любых гиперкинезов (хореи, атетоза, дистонии, баллизма) и никогда не сопровождаются нарушением сознания. Заболевание, как правило, манифестирует до 20 лет, чаще болеют мальчики.

В патогенезе заболевания так же активно, как и при других вариантах пароксизмальных форм дистонии, рассматривается генетическая теория. В 2004 г. Rainier с соавторами выявил две различные гетерогенные мутации в гене регулирующего миофибриллогенез (MR-1) на 2 хромосоме в локусе 35.2 [90]. Предполагают, что мутации в гене MR-1, имеющие высокую пенетрантность (> 90 %), приводят к селективному дефекту калиевых ионных каналов в области головного мозга с нарушением процессов удаления продуктов, образуемых вследствие оксидантного стресса, в частности, Метилглиоксаля (химическая формула: $C_3H_4O_2$). Присутствием этого вещества в кофе и алкогольных напитках объясняют их провоцирующую роль в развитии атак пароксизмальной некинезиогенной дискинезии [91].

В клинической картине пароксизмальной некинезиогенной дискинезии (в отличие от пароксизмальной кинезиогенной дискинезии) атаки имеют продолжительность от 5 мин до нескольких часов; развиваются в покое; провоцируются при испуге, волнении, возбуждении, радости, охлаждении или перегревании, употреблении алкоголя, кофе,

чая, шоколада. Атаки повторяются реже – от 3 в день до 2-х в год [91]. С возрастом длительность атак постепенно уменьшается.

Рутинное ЭЭГ-исследование и МРТ не показывают отклонений от нормы. В то же время, метод инвазивного видео-ЭЭГ-мониторирования позволяет выявить электрическую спайковую активность в области хвостатого ядра.

В лечении пароксизмальной некинезиогенной дискинезии положительный эффект отмечается при терапии клоназепамом (у 37 % больных) [82]. У части больных приступы удается снять, применяя лечение бензодиазепинами и леводопой. В тяжелых случаях применяется хирургическое стереотаксическое лечение.

3.6.3. Пароксизмальная дистония, вызванная физической нагрузкой

Пароксизмальная дистония, вызванная физической нагрузкой, является наиболее редким вариантом пароксизмальных дискинезий. Заболевание характеризуется появлением дистонии в части тела, вовлеченной в усиленную физическую нагрузку (во время бега или быстрой ходьбы). Атаки в основном возникают в ногах, но иногда, особенно при длительных эпизодах, вовлекаются мышцы лица, шеи, туловища. Как правило, поражаются симметричные части тела (билатеральные атаки), но бывают и асимметричные. Ощущений предвестников при пароксизмальной дистонии, вызванной физической нагрузкой, в литературе не описано. Дебютирует заболевание в возрасте от 2 до 30 лет. Частота атак составляет 1–5 раз в месяц с длительностью 5–30 мин, уменьшается с возрастом [92].

Патогенез пароксизмальной дистонии, вызванной физической нагрузкой. Suls (2008), исследовав четыре семьи, впервые описал мутации в гене SLC2A1, кодирующем транспортер глюкозы GLUT1 на 1 хромосоме в локусе 35-31.3, которые формируют пароксизмальную дистонию, вызванную физической нагрузкой [93]. Также приводятся данные о наличии в семьях ассоциации с писчим спазмом и роландической эпилепсией [80].

Дифференциальный диагноз пароксизмальной дистонии, вызванной физической нагрузкой, проводят:

- с дебютом леводопа-зависимой дистонии (гетерозиготная мутация GCH1);
- с дебютом ювенильного паркинсонизма (мутация в гене Паркин).

Лечение пароксизмальной дистонии, вызванной физической нагрузкой. Уменьшение физической нагрузки остается существенной частью терапии. Медикаментозная терапия ацетазоламидом показала положительные результаты, тогда как применение леводопы и циклодола только в единичных случаях имеет положительный эффект. Имеются данные о положительном опыте применения кетогенной диеты.

3.7. Особые формы мышечных дистоний (дистония-плюс)

Дистония-плюс характеризуется комбинацией первичной мышечной дистонии с другими неврологическими синдромами. Эти дистонии включают несколько вариантов заболевания, отличающихся как клиническими проявлениями, так и целым рядом патогенетических механизмов.

К дистонии-плюс относят:

- ДОФА-чувствительную дистонию (DYT-14);
- миоклонус-дистонию (DYT11);
- дистонию-паркинсонизм с быстрым началом (DYT-12);
- аутосомно-рецессивную дистонию-паркинсонизм (DYT16).

3.7.1. ДОФА-чувствительная дистония

ДОФА-чувствительная дистония (болезнь Сегавы, DYT5/DYT14) относится к орфанным заболеваниям и характеризуется медленно прогрессирующей дистонией, сочетающейся с признаками паркинсонизма. Болезнь Сегавы манифестирует у детей до 10 лет (5–10 %), начинаясь с локальной формы дистонии, которая в течение нескольких лет распространяется на другие части тела. Известно, что болеют чаще лица женского пола. Заболевание хорошо поддается лечению и всегда *должно учитываться* при проведении дифференциальной диагностики дистонии.

Выделяют 4 формы различных мутаций гена, отвечающего за синтез фермента гуанозинтрифосфат-цикло-гидролазы I (GCH1), который участвует в синтезе тетрагидробиоптерина (BH4) – кофактора тирозингидроксилазы (ТГ), которая, в свою очередь, превращает L-тирозин в L-ДОФА (предшественник дофамина). В результате мутаций резко снижается содержание дофамина в полосатом теле. Пенетрантность гена GCH1 составляет 35–40 %. К настоящему моменту описано более 100 различных мутаций GCH1. Существуют две формы

ДОФА-чувствительной дистонии: с доминантным или рецессивным наследованием. У пациентов с аутосомно-доминантным типом наследования патологический ген находится на 14 хромосоме (14q11-q24.3), его продуктом является белок GCH1. У пациентов с аутосомно-рецессивным типом наследования патологический ген находится на хромосоме 11p15.5 на сайте гена ТГ [33].

До момента дебюта большинство детей развиваются соответственно возрасту.

Клиническая картина. Развитие заболевания чаще всего начинается с гиперкинеза в стопе, приводящего к нарушению походки. При прогрессировании заболевания дистония распространяется на другие части тела по *принципу буквы «N»*: появляется в одной ноге, затем поражает руку с той же стороны, затем противоположную ногу и противоположную руку. Нижние конечности страдают сильнее верхних, характер поражения асимметричен, даже на ранних стадиях. При неврологическом осмотре выявляется ригидно-гипокинетический синдром. Появляется медлительность при самообслуживании.

Патологическая поструральная активность в конечностях приводит к флексии стопы, сгибательной пронации предплечья, отведению и сгибанию кисти, отведению большого пальца, развитию позвоночного лордоза, переразгибанию в коленных суставах при вертикализации. Также характерны нарушения установочных рефлексов головы, особенно при поворотах (симптом «кукольных глаз»). При ходьбе патологическая поструральная активность уменьшается, но усиливается торсия. Иногда дистонию сопровождает умеренный тремор покоя. Симптомы меняются в течение дня: максимальная выраженность наблюдается к вечеру, уменьшение – после сна [87]. Как правило, к возрасту 30 лет нарастание симптомов останавливается, и состояние стабилизируется.

Выделены *диагностические критерии диагностики ДОФА-чувствительной дистонии*:

- 1) гиперкинезы, или дистонические позы, появляются от 1 года до 9 лет у детей с нормальным развитием (нет анамнестических указаний на возможные этиологические факторы);
- 2) нижние конечности поражаются сильнее (дистоническая походка);
- 3) суточное колебание симптомов (обязательно) – нарастание симптомов к вечеру;
- 4) дистония асимметрична;

- 5) торсия туловища умеренная, бульбарные мышцы почти не страдают;
- 6) чувствительные нарушения нехарактерны;
- 7) психические функции не нарушены;
- 8) ночная ЭЭГ не выявляет эпилептиформных изменений;
- 9) при ЭМГ не обнаруживаются мышечные или невральные нарушения;
- 10) катехоламины в моче и крови (ДОФА, дофамин, ГВК, ВМК, ДОФУК и 5-ГИУК) снижены;
- 11) положительный эффект от леводопы.

Диагностика [46]:

- диагностический тест с L-DOPA проводится всем пациентам с развитием дистонии в раннем возрасте без альтернативного диагноза (класс IV);
- дополнительно рекомендуется определение метаболитов птерина и дофамина в спинномозговой жидкости, нагрузочная проба с фенилаланином.

Дифференциальный диагноз проводят со следующими заболеваниями:

- с ювенильным паркинсонизмом;
- ювенильной хореей Гентингтона;
- болезнью Вильсона;
- наследственной спастической параплегией;
- детским церебральным параличом. Ввиду частой мышечной гипертонии, гиперрефлексии и клонуса стоп (причем при отсутствии симптома Бабинского), данное заболевание может быть ошибочно принято за детский церебральный паралич [94];
- с нарушением метаболизма птеридина [95];
- со спиноцеребеллярными атрофиями;
- с миопатией;
- с торсионной дистонией;
- с тиками.

Лечение проводится препаратами L-DOPA (в комбинации с карбидопой) в терапевтической для соответствующего возраста и массы тела дозе. Лечебный эффект должен наступать через 25–60 мин и сохраняться в течение нескольких часов. Терапию начинают с дозировки, которая не должна превышать 50–200 мг/сутки, при этом эффект от лечения появляется в течение нескольких дней, реже недель

[96]. Примечательно, что побочные эффекты, часто развивающиеся при приеме препаратов леводопы, у данной категории пациентов проявляются крайне редко [97].

Клиническое наблюдение [98]. Пациентка Т., 19 лет, жалобы на слабость в ногах, болезненные судороги икроножных мышц, ноющие боли в поясничном отделе позвоночника, «подворачивание стоп», тремор пальцев рук. Из анамнеза известно, что пациентка родилась от здоровых родителей (беременность протекала без патологии, роды в срок, росла и развивалась до 4 лет нормально, не отставая от сверстников). Есть старшая сестра, у которой, как выяснилось, есть дистоническая установка стоп. У пациентки с 4 лет впервые появились трудности при ходьбе: шаткость, частые падения, «ходьба на цыпочках», «подворачивание» правой стопы. Был верифицирован диагноз торсионной дистонии, однако, препараты L-ДОФА не назначались. В возрасте 12 лет присоединились периодически возникающие миоклонии в руках и ногах, которые появлялись в любое время суток. Пациентка отмечала усиление дистонии стоп в вечернее время. При осмотре: когнитивных нарушений нет. Эмоционально лабильна. Менингеальных знаков нет. Черепная иннервация без патологии. Двигательная сфера: мышечная сила в проксимальных отделах нижних конечностей снижена до 4 баллов, сила аксиальной мускулатуры слева достаточная, справа снижена до 4 баллов. Активные и пассивные движения в руках не ограничены. Тонус мышц конечностей не изменен. Сухожильные рефлексы живые, симметричные. Патологические рефлексы не вызываются. Динамические координаторные пробы (пальценосовая, пяточно-коленная) выполняет удовлетворительно. Постуральный тремор пальцев рук. В пробе Ромберга устойчива. Поверхностная и глубокая чувствительность на руках и ногах сохранена. Тазовые функции не нарушены.

Лабораторные исследования: общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови в пределах нормы. ЭКГ: синусовый ритм, частота сердечных сокращений 64 уд./мин. ЭНМГ: скорость проведения возбуждения в дистальных и проксимальных отделах моторных волокон, скорость распространения возбуждения по сенсорным волокнам, параметры амплитуд моторных и сенсорных ответов нервов рук и ног в пределах нормы.

После обследования больной верифицирован диагноз: дофа-чувствительная дистония (синдром Сегавы). Было назначено лечение: на-

ком (62,5 мг/сутки). На фоне лечения миоклонии регрессировали полностью и в дальнейшем возникали крайне редко и кратковременно, а дистония стоп и нарушения походки беспокоили крайне редко.

Генетическое исследование выявило ранее не описанный патогенный вариант с.382G>T (p.E128*) в гетерозиготном состоянии (тогда как мутации в гене *GCH1* являются ответственными за абсолютное большинство описанных в мире случаев синдрома Сегавы). Согласно заключению генетиков, диагноз был молекулярно-генетическими методами подтвержден.

3.7.2. Миоклонус-дистонии

Миоклонус-дистония (DYT11, алкоголь-чувствительная миоклонус-дистония) – редкое, не прогрессирующее аутосомно-доминантное заболевание, которое начинается в детском возрасте с миоклонического гиперкинеза в сочетании с дистонией мышц шеи, рук и лица, а также уменьшением выраженности симптомов после приема алкоголя [33].

Известно, что причиной заболевания являются мутации в гене *SGCE* (ε-саркогликан), которых к настоящему моменту описано более 50 [99]. Семейство саркогликанов (α-, β-, γ-, δ-, ε- и ζ-саркогликаны) относится к трансмембранным гликопротеидам, участвующим в формировании дистрофин-гликопротеинового комплекса в нервной и мышечной ткани [100].

Клиническая картина. Первые симптомы заболевания появляются в детстве в виде внезапных дистонических сокращений мышц шеи и плеча. Миоклонус-дистония с началом поражения нижних конечностей выглядит как расстройство походки. Для заболевания характерно медленное прогрессирование. Полная клиническая картина разворачивается до подросткового возраста.

В некоторых случаях одним из проявлений миоклонус-дистонии может выступать тремор рук. Возможна также дизартрия, обусловленная нарушением функций мышц гортани. Отличительной особенностью этой формы дистонии является положительная реакция на алкоголь, который значительно уменьшает выраженность гиперкинезов.

В лечении миоклонус-дистонии используют бензодиазепины, антиконвульсанты, а также введение в дистонические мышцы препарата ботулинического токсина (глава 6).

3.7.3. Дистония-паркинсонизм с быстрым началом

Дистония-паркинсонизм с быстрым началом (DYT-12) является редким аутосомно-доминантным заболеванием. Возраст дебюта варьирует от 4 до 58 лет, в среднем приходится на 12–23 года [101].

Локус картирован на хромосоме 19q13.2. Причина заболевания – мутации в гене АТР1А3, кодирующем $\alpha 3$ -субъединицу Na/КАТФазы [102]. Белковый продукт гена поддерживает трансмембранный электрохимический градиент в возбудимых тканях, в том числе в нейронах. К настоящему моменту в семьях с DYT12-формой дистонии-паркинсонизма описано 10 различных мутаций в гене АТР1А3 [103].

Клиническая картина. Для DYT12 характерно острое начало – от часов до недель, после чего заболевание обычно стабилизируется. Дистония часто сочетается с симптомами паркинсонизма, однако чувствительности к препаратам леводопы нет. Типичны дисфагия, дизартрия, а также развитие симптоматики по rostrocaudальному градиенту: выраженность дистонии максимальна в бульбарной группе мышц, в меньшей степени поражаются руки, а вовлечение ног минимально либо отсутствует. Стресс, алкоголь, роды, лихорадка в ряде случаев могут выступать в роли триггеров.

Лечение дистонии-паркинсонизм является симптоматическим (глава 6).

Глава 4

ДИАГНОСТИКА МЫШЕЧНЫХ ДИСТОНИЙ

Диагностика и дифференциальная диагностика дистоний нередко представляет значительные трудности. До настоящего времени отсутствуют стопроцентные диагностические критерии отдельных клинических форм [4].

В диагностике первичной дистонии следует придерживаться ключевого положения: «...первичная дистония определяется как заболевание, при котором дистонические движения представляют собой изолированный симптом при отсутствии подтвержденного (установленного) неврологического дефекта или экзогенной причины, вызвавшей дистонию» [58].

Еще в 1975 г. были предложены критерии для диагностики идиопатической дистонии (критерии Марсдена–Харрисона), которые включали [4]:

- наличие дистонических движений или поз;
- нормальные роды у матери и раннее развитие ребенка, у которого впоследствии развивается дистония;
- отсутствие заболеваний или приема лекарств, которые могли бы вызвать дистонию;
- отсутствие параличей, глазодвигательных, атактических, чувствительных, интеллектуальных расстройств и эпилепсии;
- нормальные результаты лабораторных и инструментальных исследований (обмена меди, глазного дна, вызванных потенциалов, электроэнцефалографии, компьютерной и магнитно-резонансной томографии).

При всей кажущейся «простоте» приведенных диагностических критериев, они все же не являются полными.

В проведенном G. Logroscino et al. (2003) исследовании были оценены возможности неврологов, имеющих различный опыт ведения больных с двигательными расстройствами, в выявлении начала фокальной дистонии и соответствующих клинических противоречий и обнаружило значительные диагностические трудности у коллег с меньшим опытом [104]. В результате появилось довольно много работ,

в которых предлагались те или иные усовершенствованные диагностические схемы, основанные в большинстве своем на значительном повышении внимания врача к детализации клинических феноменов и анамнестических данных в сочетании с адекватным использованием результатов параклинических инструментальных и лабораторных исследований [105].

4.1. Диагностика первичных мышечных дистоний

Алгоритм диагностики дистонии состоит из следующих этапов [46]:

- 1) клиническая оценка – выявление синдрома дистонии, и оценка его клинических характеристик в соответствии с Классификацией 2013 г.;
- 2) документирование клинических проявлений: видео- и фоторегистрация, оценка клинических проявлений по стандартным оценочным шкалам для каждой клинической формы дистонии (приложение 5);
- 3) генетическое тестирование при подозрении на наследственный характер первичной дистонии, при планировании глубокой стимуляции мозга пациентам с сегментарной и генерализованной дистонией;
- 4) инструментальная диагностика для исключения повреждений мозга и других заболеваний при подозрении на вторичный характер дистонии, для выявления паттерна активации мышц и в некоторых специфических случаях;
- 5) диагностический тест с L-DOPA при подозрении на ДОФА-зависимые формы дистонии.

Необходимо помнить, что диагноз «дистония», как и прежде, остается клиническим.

Для всех форм заболевания едиными критериями диагностики являются особая дистоническая поза и специфичные феномены [46].

1. Для дистонической позы характерно:
 - наличие дистонии действия;
 - зависимость от положения тела;
 - зависимость от эмоционального и функционального состояния;
 - динамичность дистонического гиперкинеза.
2. Для специфических феноменов характерны:
 - корригирующие жесты;
 - парадоксальные кинезии;

- спонтанные ремиссии;
- инверсия функциональных нарушений.

Дистонические позы проявляются специфическим дистоническим рисунком, характерным для каждой отдельной нозологии. Так, при блефароспазме наблюдается закрывание, зажмуривание глаз либо частое моргание; при ЦД – ротация либо наклоном головы и/или шеи; при писчем спазме – поза кисти, напоминающая «руку акушера»; при оромандибулярной дистонии – дистонические позы в периоральной области, языке, тризм; при ларингеальной дистонии – патологические позы, которые возникают в глотательных и голосообразующих мышцах, их можно рассмотреть при специальном ЛОР-обследовании. Дистонические позы подробно описаны в главе 3.

Дистонии действия характеризуются избирательным нарушением выполнения действий, осуществляемых мышцами, формирующими дистоническую позу. Например, при блефароспазме страдает такое действие, как удержание глаз открытыми; при ЦД – вертикализация головы; при писчем спазме – письмо; при оромандибулярной дистонии – нарушена речь, осложнен прием пищи; при ларингеальной дистонии – затруднено глотание и голосообразование. В то же время, другие действия, выполняемые той же группой мышц, совершенно не нарушены. Например, пациент с писчим спазмом может пользоваться «больной» рукой при всех бытовых действиях [4].

Динамичность дистонии проявляется в том, что генерализованный гиперкинез обычно начинается с фокальных дистонических расстройств, дебют которых часто приходится на детский, подростковый возраст. Чем старше возраст, в котором начинается фокальная дистония, тем менее вероятна ее последующая генерализация [106].

Динамичность дистонического гиперкинеза проявляется также в сочетании фокальных форм дистонии и перехода одних форм в другие. При сочетании двух и более фокальных форм, как правило, клинические проявления одной формы преобладают, а другие могут быть субклиническими, причем симптомы стертой формы часто появляются раньше симптомов клинически выраженной формы. Например, за несколько лет до начала ЦД приблизительно у 1/3 больных отмечаются трудности при письме или частое моргание, однако диагностируется писчий спазм или блефароспазм уже после верификации ЦД.

Бывают случаи, когда после ремиссии одна фокальная форма дистонии полностью сменяется другой, причем таких эпизодов у одного больного может быть несколько. Классическим является сочетание блефароспазма и оромандибулярной дистонии. При этом обычно вначале появляется блефароспазм, а затем к нему присоединяется оромандибулярная дистония [106].

Зависимость дистонического гиперкинеза от положения тела. Известно, что дистонический гиперкинез значительно уменьшается или кратковременно купируется в положении лежа, а усиливается, когда пациент стоит или ходит.

Влияние эмоционального и функционального состояния проявляется в усилении дистонического гиперкинеза при психоэмоциональных нагрузках, физической усталости. Уменьшение или временное купирование дистонического гиперкинеза наблюдается во сне, утром после пробуждения, после приема малых доз алкоголя, на приеме у врача. Очень ярко феномен «белого халата» проявляется на приеме у врача, когда во время беседы в течение 10–20 мин могут исчезнуть все проявления дистонии, но лишь только пациент покинул кабинет врача, они возобновляются с новой силой. Эта особенность может вызвать недоверие к больному, даже подозрение в симуляции [4].

Корригирующими жестами обозначают специальные приемы, которые пациент использует для кратковременного устранения или уменьшения дистонического гиперкинеза. Как правило, это либо прикосновение рукой к любой точке области, вовлеченной в патологический процесс, либо имитация каких-то манипуляций в этой области. Так, например, больные с ЦД прикасаются рукой к щеке или любой другой точке на голове либо имитируют поправление очков, прически, галстука; больные с блефароспазмом потирают переносицу, снимают и надевают очки; при оромандибулярной дистонии на короткое время помогает жевание резинки, сосание конфеты, а также наличие во рту палочки, спички, сигареты или какого-либо иного предмета; при писчем спазме трудности письма можно временно уменьшить, если здоровую руку положить поверх «больной».

Механизмы формирования феномена корригирующих жестов до сих пор не ясны. Е. Romero (2010) предположил наличие связи между базальными ганглиями и корой головного мозга с формированием замкнутой петли, которая начинается и заканчивается в коре. Автор выделяет два основных круга, известных как прямой и непрямой. Прямой путь проходит через кору – стриатум – внутренний сегмент бледного

шара – таламус – кору. Два тракта из этих звеньев являются возбуждающими, два – тормозными. Общий эффект этой последовательности является возбуждающим. Так, кора возбуждается через прямой путь. Непрямой путь проходит через кору – стриатум – наружный сегмент бледного шара – субталамическое ядро – внутренний сегмент бледного шара – таламус – кору. Три тракта из этих звеньев являются тормозными, два – возбуждающими. Таким образом, эффект данной последовательности является тормозным. Таким образом, кора ингибируется через не прямой путь. Суммарное влияние базальных ганглиев на кору является результатом взаимодействия обоих путей. Таламус соединяет прямой и не прямой пути, интегрируется с корой, которая затем поддерживает уровень тонического подавления, когда функция базальных ганглиев нарушена. Это тоническое подавление уменьшает симптомы мышечной дистонии. Корректирующие жесты, увеличивающие центральное интегративное состояние базальных ганглиев и улучшающие состояние, различны у каждого пациента [107].

Парадоксальные кинезии характеризуются кратковременным уменьшением или устранением гиперкинеза путем изменения характера действия (смена локомоторного стереотипа). Так, например, больные с писчим спазмом легко пишут мелом на доске; ротация головы у больных с ЦД может уменьшиться или исчезнуть при беге или вождении автомобиля; у больных с ларингеальной дистонией «восстановление» голоса возникает при пении или крике.

Спонтанные ремиссии являются типичными для всех видов дистоний, но наиболее характерны для фокальных дистоний. Чаще, чем при других формах, они наблюдаются у больных с ЦД (у 20–30 %), когда симптомы спонтанно могут полностью исчезнуть на месяцы и годы, даже через несколько лет после начала болезни. Менее характерны ремиссии для писчего спазма.

Инверсия функциональных нарушений чаще наблюдается у больных с ЦД, когда происходит спонтанная смена стороны насильственного поворота головы и / или шеи. При писчем спазме также наблюдается феномен инверсии – переход писчего спазма на другую руку.

Для каждой клинической формы дистонии разработаны специальные **шкалы**, позволяющие оценить особенности клинических проявлений, их тяжесть и влияние на жизнь (представлены в приложении).

Генетическое исследование дистонии. Необходимо помнить, что генетическое обследование должно проводиться только после постановки клинического диагноза первичной дистонии (класс рекомендации В) [46].

При подозрении на наследственный характер первичной мышечной дистонии проводится диагностическое тестирование на наличие гена:

1) DYT 1 – пациентам, у которых заболевание дебютировало с дистонией конечностей, или первичной дистонией с возрастом начала до 30 лет (уровень доказательности В), а также больным с возрастом начала заболевания после 30 лет, если у них есть больные родственники с ранним началом дистонии (уровень доказательности В). Необходимо учитывать, что DYT1-дистония чаще проявляется в детстве и начинается постепенно с поражения одной конечности и в последующем, у большинства пациентов, быстро прогрессирует до генерализованной формы [33];

2) DYT 6 – пациентам с дебютом дистонии в молодом возрасте (от 5 до 48 лет) или семейной дистонией с преобладанием в краниоцервикальной области, или после исключения дистонии DYT1. Известно, что причиной аутосомно-доминантной DYT6-дистонии является танатос-ассоциированный белок (THAP1) [108];

3) DYT 8 – пациентам с симптоматикой пароксизмальной некинезигенной формы: эпизоды хореедистонии с дебютом начала в младенчестве или раннем детстве. Данные приступы обычно длятся 10–60 мин и индуцируются употреблением кофеина или алкоголя. Известно, что DYT8 возникает вследствие мутаций в гене-регуляторе миофибриллогенеза 1 (MR-1) [33];

4) DYT 11 – пациентам, у которых заболевание начинается в молодом возрасте с миоклонуса в руках или шее, особенно если он провоцируется движением и имеет место аутосомно-доминантное наследование;

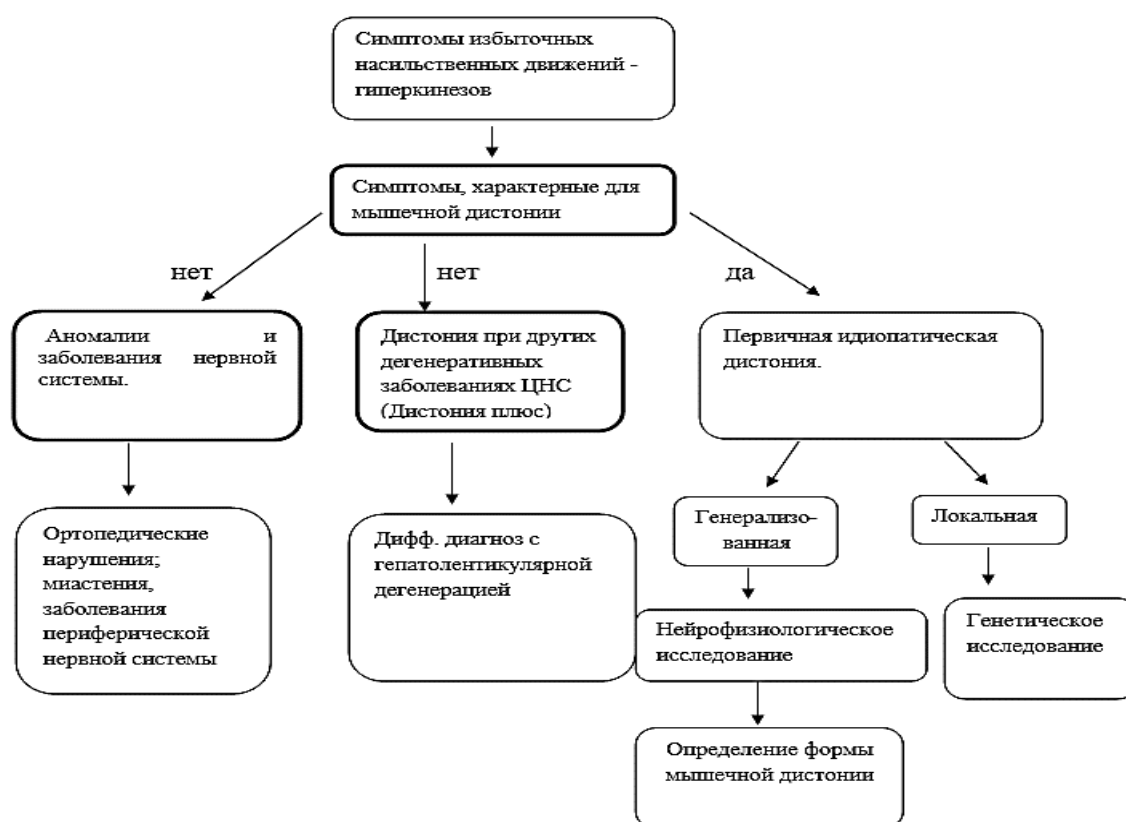
5) мутации в GLUT1 (ген-транспорта глюкозы 1: SLC2A1, DYT18) – пациентам с пароксизмальной дискинезией, которая вызывается выполнением физических упражнений. Дополнительными диагностическими маркерами являются: низкое соотношение уровня глюкозы в спинномозговой жидкости и сыворотке крови (менее 0,5); наличие эпилептических припадков (абсансы, генерализованные тонико-клонические приступы) или гемолитической анемии [109].

Нейрофизиологическая диагностика не рекомендуется для рутинной верификации мышечных дистоний в связи с их недостаточной научной обоснованностью [46]. Однако тесты могут подтвердить функциональные нарушения у пациентов с дистонией. Так как в большинстве случаев нейрофизиологические нарушения не являются специфическими, они скорее отражают тенденцию формирования функциональных дефектов, которые могут стать клинически актуальными.

Для оценки особенностей дистонии можно применить многоканальную электронейромиографию (ЭНМГ) от различных мышц [110].

Визуализация головного мозга (МРТ, КТ) в диагностике дистонии не находит специфических изменений, в связи с чем не рекомендуется при убедительном клиническом диагнозе первичной дистонии у взрослых пациентов.

Диагностический алгоритм мышечной дистонии



4.2. Дифференциальная диагностика мышечных дистоний

При наличии дистонического гиперкинеза необходимо исключить другие неврологические заболевания, при которых дистония яв-

ляется симптомом. В этом случае диагноз «вторичная дистония» правомочен, когда анамнез заболевания, клинико-неврологическая оценка, а также нейровизуализационные и лабораторные данные указывают на причину заболевания.

Так, известно, что при стриато-паллидарном поражении характерно появление «чистой» дистонии, для поражения таламуса — миоклонус-дистонии [47].

Причиной гемидистонии или фокальной дистонии в руке или ноге является повреждение контралатеральной скорлупы. Отравление марганцем вызывает дистонию стоп с формированием «петушиной ходьбы» [47].

В отличие от большинства вторичных дистоний, острые лекарственные дистонии являются полностью обратимыми и исчезают после отмены дофамин блокирующего средства. [111].

Н. Geyer и S. Bressmann (2006) выделили диагностические критерии, которые позволяют заподозрить вторичную дистонию [111, 112]:

- наличие релевантного фактора (медикаменты, токсины, перинатальные церебральные повреждения, цереброваскулярная патология, церебральные инфекции, опухоли, паранеопластические синдромы, травмы и структурные аномалии ЦНС);
- дистония покоя;
- атипичное место и возраст дебюта заболевания (начало с ног у взрослого, краниальный дебют у ребенка);
- выявление ранних речевых расстройств;
- гемидистония;
- наличие других, не дистонических неврологических симптомов: паркинсонизм, атаксия, деменция, судорожные приступы, миоклонус, потеря зрения, атрофия зрительного нерва и другая патология, выявляемая при офтальмоскопии, глазодвигательные расстройства, глухота, дизартрия, дисфагия, слабость, гипотония, мышечная атрофия, нейропатия, гиперрефлексия, вегетативные расстройства, кольцо Кайзера–Флейшера, гепатоспленомегалия, характерный зуд или запах, свидетельства мальабсорбции;
- нефизиологические находки, свидетельствующие о психогенной причине (ложная слабость, ложные чувствительные расстройства, несоответствующие или несообразные движения);
- патологические изменения при лабораторных и нейровизуализационных исследованиях.

Также следует проводить дифференциальную диагностику с заболеваниями, которые проявляются дистоническими гиперкинезами [113].

Дистония в результате перинатального поражения головного мозга (код МКБ: G23.8) появляется у детей с патологией перинатального периода до трех лет жизни, по мере развития у ребенка гиперкинетической формы ДЦП.

Пантотенаткиназо-ассоциированная нейродегенерация (код МКБ: G23.0), ранее называвшаяся болезнью Галлервордена–Шпатца, – нейродегенеративная наследственная патология, обусловленная отложением железа в базальных ганглиях головного мозга. Значительный прорыв в понимании механизмов развития болезни произошел в 2001 г., когда Zhou с соавторами впервые выявил дефект в гене, расположенном на коротком плече 20-й хромосомы, ответственном за синтез фермента пантотенаткиназы, после чего заболевание было переименовано в пантотенаткиназо-ассоциированная нейродегенерация (Pantothenate Kinase associated neurodegeneration, PKAN). Отчасти изменение термина было связано с публикациями в литературе об участии Hallervorden и Spatz в программе «эвтаназии» психических больных, проводимой нацистами в годы войны [114].

Пантотенаткиназо-ассоциированная нейродегенерация (PKAN) проявляется синдромом паркинсонизма, нарушениями интеллектуальной сферы и психики, гиперкинезами, зрительными расстройствами. Установлено наследование этой патологии по аутосомно-рецессивному типу. В клинической практике болезнь встречается в виде как спорадических, так и семейных случаев. Выделено три типа в зависимости от возраста начала болезни: детский, подростковый и взрослый, а также ее типичный и атипичный варианты.

Болезнь обычно дебютирует с дистонии, и лишь спустя 1–2 года могут появиться типичные для этого заболевания спастические парезы и характерная МР-картина (рис. 19) – «глаза тигра» – овальная симметричная гиперинтенсивная зона в области бледного шара внутри более обширной гипоинтенсивной зоны [113].

Болезнь Фара (код МКБ: G23.8) – это редкое нейродегенеративное заболевание, связанное с неатеросклеротическим обызвествлением коры полушарий, базальных ганглиев и зубчатых ядер мозжечка, вследствие отложения солей кальция и железа в стенки мелких артерий и артериол, а также в вещество головного мозга на фоне патологии щитовидной и паращитовидных желез.



Рис. 19. МРТ при пантотенаткиназо-ассоциированной нейродегенерации (РКАН) — «глаза тигра», отложение железа в бледные шары

Известно, что заболевание поражает людей любого возраста, но наиболее часто лиц молодого и среднего возраста (20–30 лет). Болезнь Фара носит семейно-наследственный характер. Условно выделяют три группы больных: лиц молодого возраста с признаками церебрального кальциноза, пациентов с гипопаратиреозом и пожилых больных с относительно невыраженной кальцификацией [115].

При болезни Фара типична неврологическая симптоматика: разного рода экстрапирамидные нарушения (ригидность, тремор, гиперкинезы), преходящие или стойкие пирамидные знаки, эпилептические приступы, деменция.

К наиболее распространенным проявлениям болезни Фара относятся двигательные нарушения, половина которых представлена паркинсонизмом, в остальных случаях наблюдаются гиперкинезы (хорея, тремор, дистония, атетоз, орофациальная дискинезия). Когнитивные расстройства являются вторым по распространенности синдромом, за ним следуют мозжечковые симптомы и нарушения речи. [115]. Другие неврологические симптомы включают пирамидные нарушения, психиатрические расстройства, нарушения походки и чувствительности, а также боль. Нередко отмечаются проявления гиперпаратиреоза или гипопаратиреоза: локальные судороги, тетанические спазмы, боли в дистальных отделах конечностей, положительные симптомы Хвостека (лицевой симптом, когда происходит сокращение мимических мышц

при постукивании по коже лица в зоне проекции лицевого нерва) и Труссо («рука акушера» после компрессии плеча в течение 3 минут манжеткой сфигмоманометра, накаченного на 20 мм рт. ст. выше систолического давления) [115].

Гемидистония (код МКБ: G23.8) всегда имеет симптоматическую вторичную природу и указывает на органическое поражение контралатерального полушария. Она относится к вторичным дистониям, возникает вследствие энцефалитов, рассеянного склероза, черепно-мозговой травмы, опухоли [113].

Дистония в результате медикаментозной интоксикации (код МКБ: G24.0) особенно часто возникает при применении фенитоина, карбамазепина, фенотиазина, бутирофенона, бензамина, трициклических антидепрессантов, антигистаминных препаратов, кетамина, лития и церукала [113].

Злокачественный нейролептический синдром (код МКБ: G21.0) – неврологическое расстройство, которое возникает после назначения нейролептиков, блокирующих дофаминовые рецепторы. Для этого синдрома характерна орофациальная дистония. Особенно характерен «синдром кролика»: стереотипное высовывание языка, смыкание губ и жевание [111].

Болезнь Вильсона–Коновалова (гепато-лентикулярная дегенерация, код МКБ: E83.0) характеризуется аутосомно-рецессивным типом наследования. При генетическом исследовании отмечается дефект в локусе 13q14.3 хромосомы. Ввиду нарушения выведения избыточной меди из печени вместе с желчью и снижения скорости связывания свободной (ионизированной) меди с церуллоплазмином (медьсодержащим белком плазмы крови) происходит избыточное поступление ионизированной меди в ткани, что сопровождается поражением печени (с явлениями гепатита, цирроза печени, портальной гипертензией) и нервной системы [116].

Заболевание характеризуется клиническим полиморфизмом проявлений, наиболее характерно одновременное развитие ригидности и дрожания, позже присоединяются психические нарушения, реже встречается дистония с формированием патологических поз в конечностях, дизартрия, дисфагия.

Для диагностики первоочередное значение имеет исследование показателей медно-белкового обмена, выявление кольца Кайзера–Флейшнера на роговице. В сомнительных случаях проводится пункционная биопсия печени, ДНК-диагностика [116].

С дебютом в детском возрасте на первый план выступает симптоматика поражения печени, но в случае дебюта у взрослого доминирует уже неврологическая симптоматика. Дистония может иметь генерализованную, сегментарную или мультифокальную форму с обязательной краниальной манифестацией. Другие неврологические проявления включают тремор, дизартрию, дисфагию, атаксию и деменцию [105].

Рано начатое специфическое лечение может уменьшить выраженность симптоматики и затормозить прогрессирование заболевания, ввиду чего во всех случаях раннего дебюта дистонии, до 50-летнего возраста, должна проводиться соответствующая дифференциальная диагностика [4].

Ювенильный паркинсонизм (код МКБ G21) является аутосомно-рецессивной патологией, обусловленной мутациями гена PRKN (parkin, PARK2). В результате повреждения PARK2 происходит нарушение синтеза E3-убиквитин-лигазы, отвечающего за транспорт убиквитина к белковым молекулам и накопление неубиквитинового субстрата.

Данное заболевание обычно развивается в возрасте до 40 лет и медленно прогрессирует. Клинически вначале оно ассоциируется с дистонией, гиперрефлексией. Выраженность дистонии проявляется ярче в нижних конечностях, хотя отмечают и поражение рук, шеи и туловища. Симптоматика типично реагирует на прием низких и средних доз леводопы, которые и применяются для лечения [4].

Атетоз (код МКБ: G25.8, G80.3) является экстрапирамидным гиперкинезом и в качестве варианта дистонии рассматривается не всеми авторами, хотя клинически представляет собой медленный дистонический гиперкинез, для которого характерны непроизвольные стереотипные, ритмические, червеобразные, вычурные движения небольшого объема. Распространение «ползущего» гиперкинеза в дистальных отделах конечностей придает непроизвольным движениям червеобразный, а в проксимальных – змееобразный характер (рис. 20) [117].

Эти движения обусловлены динамичными спазмами соответствующих мышечных групп, в связи с чем данный гиперкинез иногда называют *spasmus mobilis* – подвижным спазмом [118].

Выделяют несколько *клинических форм* атетоза:

- 1) **гемиатетоз** – односторонний атетоз, охватывающий мышцы одной половины тела и лица. Бывает лево- и правосторонним;

- 2) генерализованный атетоз – двухсторонние атетоидные движения, распространяющиеся на все мышцы. Типично затруднение речевой функции;
- 3) хореоатетоз – гиперкинетический синдром, сочетающий признаки атетоза и хореи. Специфичные для атетоза движения имеют свойственную хореи высокую скорость;
- 4) атетоидная дистония – типичный гиперкинез периодически сочетается с удлинением фазы тонического мышечного сокращения, выражающейся в фиксации позы.

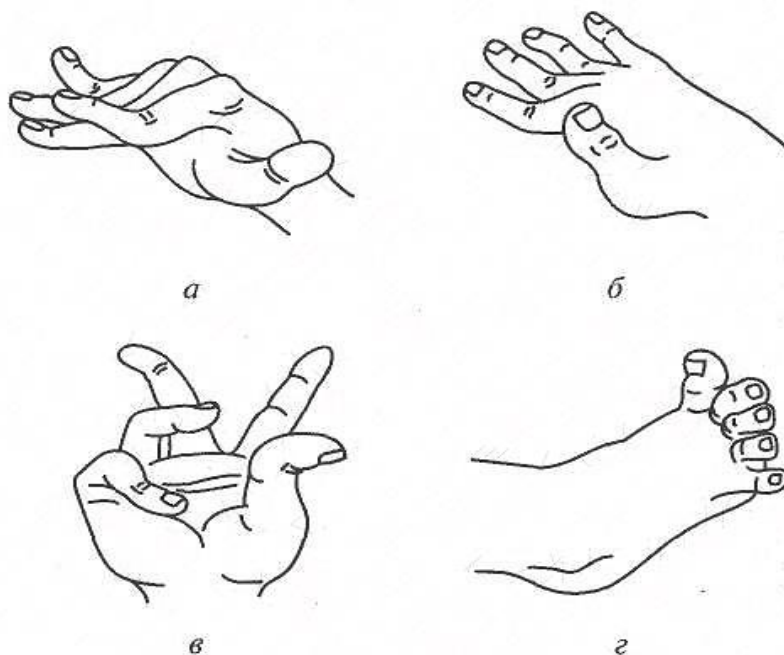


Рис. 20. Последовательные фазы атетоидного гиперкинеза, представляющие тонические судороги в мышцах агонистах и антагонистах:

а, б – чередующееся разгибание пальцев рук; в – чередующееся сгибание и разгибание пальцев рук; г – чередующиеся сгибание и разгибание пальцев ног

Основными причинами развития атетоза являются наследственные и приобретённые поражения подкорковых ганглиев. У взрослых преобладают генетические и сосудистые причины, у детей – перинатальное поражение ЦНС.

Для *клинической картины атетоза* характерны следующие черты:

– *вариабельность мышечного тонуса* (тоническая фаза несинхронно сменяется фазой расслабления);

- к усилению атетоза приводят эмоциональные нагрузки и целенаправленные движения;
- атетоз исчезает во сне;
- типично вовлечение орофациальной мускулатуры (протрузии языка, насильственные гримасы, нарушающие речь и глотание), дистальных отделов конечностей, шеи и туловища.

Истинный (экстрапирамидный) атетоз следует дифференцировать с *псевдоатетозом*, который развивается при поражении путей проприоцептивной чувствительности (путь Голля и Бурдаха). Возникающие сенситивные расстройства способствуют утрате контроля к позной установке конечности. В результате этого у пациента можно наблюдать медленное «атетозоподобное» движение пальцев. Отличительной особенностью псевдоатетоза является усиление движений после исключения зрительного контроля, а также выявление у этих больных суставно-мышечных нарушений и двумерно-пространственного чувства [118].

Дистония в результате травмы периферической нервной системы (код МКБ: G23.8) может развиваться только у детей старшего возраста и взрослых. Механизмы возникновения данной дистонии не ясны.

Глава 5

НЕМОТОРНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ МЫШЕЧНЫХ ДИСТОНИЙ

Недвигательные симптомы мышечной дистонии, наряду с моторными, составляют клиническую картину заболевания.

К немоторным нарушениям относят: сенсорные нарушения, наиболее частым из которых является болевой синдром, астению, тревогу, депрессию, нарушения сна. Своевременно не выявленная коморбидная патология, сопровождающая дистонический гиперкинез, способствует низкой оценке пациентами проводимой терапии и ухудшает их качество жизни. В литературе приводятся данные о высокой частоте распространённости недвигательных расстройств [119, 120, 121, 122, 123, 124].

Сенсорные нарушения. Ядром клинической картины немоторных нарушений у пациентов с мышечной дистонией является болевой синдром, который рассматривается с позиции сенсорной дисфункции.

Появление сенсорных нарушений при первичной мышечной дистонии ранее связывали с вторичными осложнениями патологических поз, в частности, с компрессией нервных корешков, туннельными нейропатиями (например, синдромом запястного канала). При дальнейших исследованиях установлено, что сенсорные симптомы – ощущение дискомфорта в шее при цервикальной дистонии, жжение и зуд в глазах при блефароспазме – возникают за несколько лет до развития двигательного феномена [121, 125]. Другим подтверждением первичных патофизиологических механизмов сенсорных нарушений при мышечных дистониях является снижение порога болевой чувствительности в 1,5–2 раза по сравнению с таковым у здоровых сверстников [126]. Повышение порога болевой чувствительности отмечено в качестве одного из положительных эффектов ботулинотерапии [127].

Имеются данные, показывающие, что у большинства пациентов с ЦД в структуре болевого синдрома имеется нейропатический компонент. Так, у 75 % больных верифицирована плечевая плексопатия, которая достоверно не зависит от формы ЦД. В то же время, у большинства пациентов с ЦД гиперкинез был не более 5 лет. В связи с этим

было выдвинуто предположение, что в дебюте ЦД возможны дополнительные причины, касающиеся компрессии сплетения, а при длительном течении гиперкинеза происходит инверсия топографических взаимоотношений «мышца-сплетение» [55].

Ortiz R.M. (2019) с соавторами показал, что больные с ЦД часто страдают фибромиалгиями и абдоминальной болью. Их появление объясняется наличием тревожно-депрессивного расстройства и снижением болевого порога у этих пациентов, что указывает на центральные механизмы формирования сенсорных нарушений у больных с ЦД [128].

У пациентов с первичной фокальной дистонией выявлены нарушения проприоцептивной чувствительности, изменение порога дискриминационной чувствительности и чувства положения в пространстве. Получены свидетельства генетических механизмов сенсорных нарушений при первичных дистониях. Нарушение дискриминационной чувствительности обнаружено как у пациентов с мутацией DYT1 с клиническими проявлениями, так и у носителей мутационного гена. Изменения дискриминационной чувствительности и чувства положения выявлены не только в частях тела, вовлеченных в гиперкинез, но и в непораженных частях тела у пациентов с мышечной дистонией, у здоровых без патологических двигательных феноменов, имеющих I и II степень родства с больными [129].

По данным литературы, болевой синдром с высокой частотой сопровождает мышечную дистонию и имеет значительную степень выраженности [130], а также оказывает существенное влияние на качество жизни больных с ЦД [120].

Тревожно-депрессивное расстройство. На роль психоэмоциональных нарушений в клинической картине мышечных дистоний еще в середине XX в. обратил внимание С.Н. Давиденков, отметивший высокий уровень невротизации пациентов. По данным литературы, *распространенность* тревожных расстройств у пациентов с мышечными дистониями колеблется от 17 % до 74 % [131, 132].

Некоторые авторы связывают высокую распространенность тревожных и депрессивных расстройств при ЦД с *дисрегуляцией* неспецифических систем головного мозга. Предполагается, что моторные и аффективные симптомы имеют общую биохимическую этиологию [133, 134].

Появляются данные о тесной взаимосвязи психоэмоциональных расстройств у пациентов с первичными мышечными дистониями с депрессией, что связано с вовлечением в патологический процесс дофаминергической системы [135].

Гузанова Е.В. (2009) выявила психоэмоциональные нарушения у 87 % пациентов с цервикальной дистонией. *Аффективные нарушения* проявлялись в виде раздражительности, тревожности, подавленности, фиксации на своих переживаниях. При усилении выраженности гиперкинеза появлялось ограничительное поведение, пациенты старались избегать общения с людьми, пребывания в общественных местах, транспорте. Достоверной зависимости выраженности психоэмоциональных расстройств от степени тяжести гиперкинеза не было выявлено [6].

Лихачев С.А., Чернуха Т.Н. и Тарасевич Е.В. (2017) выявили у 67 % пациентов с мышечными дистониями коморбидность тревоги и депрессии. Обнаружен достоверно более высокий уровень личностной тревоги у пациентов с мышечными дистониями при сравнении с контрольной группой [136].

Тяжесть депрессии у большинства пациентов не коррелирует с тяжестью дистонии, в связи с чем предполагается первичный характер депрессии. У части пациентов депрессия может развиваться вторично в связи с двигательными гиперкинезами и хроническим болевым синдромом [137]. Это подтверждается улучшением настроения при успешном лечении дистонии [44].

В исследовании Neiman (2004) установлено, что при дистонии носители гена DYT1 имели более высокий риск развития большого депрессивного эпизода, при этом тяжесть депрессии не коррелировала с тяжестью дистонического гиперкинеза. В этом же исследовании было показано, что носители данной мутации имеют более высокий риск развития тревожных расстройств и биполярного аффективного расстройства. Эти данные подтверждают гипотезу о том, что большой депрессивный эпизод является независимым выражением DYT1 мутации и не обязательно является результатом переживания инвалидности, вызванной основным заболеванием [138].

Нарушение сна наблюдается у пациентов с мышечными дистониями в 40–70 % случаев и не зависит от выраженности дистонического гиперкинеза [139, 140, 141]. Проявлением нарушений сна служат удлинение его латентности, сокращение длительности и снижение эффективности [140].

Исследование J. Yang (2017) продемонстрировало снижение качества сна у 71 % больных с ЦД и у 55 % – с блефароспазмом. При этом у пациентов с ЦД по сравнению с больными с блефароспазмом отмечались не только большая частота, но и более высокая степень тяжести нарушений сна. Гипотетически это может объясняться наличием более выраженного болевого синдрома у больных с ЦД [122].

В.А. Сальниковой (2019) диагностированы клинически выраженные нарушения сна в 15–40 % случаев, при этом наибольшая выраженность инсомнии была в группе пациентов с генерализованными дистониями. Подавляющее большинство пациентов (до 70 %) имели субклинические нарушения сна. При этом пациенты не испытывали улучшения качества сна после ботулинотерапии [119].

Астения входит в симптомокомплекс одного из самых распространенных в клинической практике – астеноневротического синдрома, который представляет собой сочетание двух состояний: астении и тревоги.

Выделяются *два основных типа астенического расстройства*, в значительной степени перекрывающих друг друга: психическая и физическая астения. Оба типа расстройства характеризуются рядом общих неприятных физических ощущений, таких как головокружение, головная боль напряжения и общая слабость. Общими чертами являются также беспокойство больных по поводу снижения умственных и физических способностей, раздражительность, утрата способности радоваться и тревога. Сон часто нарушен в начальной и средней фазах, но может также быть выражена и сонливость [124].

Считается, что развитие астеноневротического синдрома является следствием чрезмерного расхода нейромедиаторов и энергетических субстратов в ЦНС. Также обнаруживается ассоциация астеноневротического синдрома со снижением объема серого вещества в префронтальной коре справа и гипоперфузией ствола головного мозга [142]. Однако эти данные не всегда признаются исследователями и в настоящее время рассматриваются как предположительные [124].

Максимальный вклад в формирование клинической картины фокальных дистоний вносят общая и физическая астения. Особенностью всех мышечных дистоний является наличие психической астении, высокая частота встречаемости которой может быть связана с формированием тревожных расстройств у этих пациентов [119].

Результаты исследования В.А. Суворовой с соавторами (2018) показали, что астенический синдром и тревожное расстройство являются самостоятельными немоторными проявлениями фокальных мышечных дистоний, на выраженность которых не влияет лечение препаратами ботулотоксина. Астенический синдром, внося свой вклад в клиническую картину мышечной дистонии, усугубляет течение основного заболевания, негативно влияя на повседневную жизнь пациента, его социальную адаптацию и самооценку [124].

Исследование О.А. Дружининой с соавторами (2020) показало высокую частоту немоторных нарушений у пациентов с ЦД: болевой синдром (98 %), астения (90 %), диссомнии (81 %), плохое качество сна (80 %), тревожное расстройство (77,5 %) и депрессия (46,7 %). При этом у женщин с ЦД формировались более выраженные формы общей и физической астении, тревоги, депрессии, снижение качества сна по сравнению с мужчинами с ЦД [25]. Авторами было отмечено, что депрессивные расстройства у больных с ЦД проявлялись от умеренной до выраженной степени, при этом у 48 % больных была выявлена клинически выраженная депрессия. У женщин с ЦД депрессия протекала тяжелее по сравнению с мужчинами с ЦД. У 53 % пациенток с ЦД была выявлена клинически выраженная тревога [25].

Качество жизни у большинства мужчин и женщин с ЦД достоверно было снижено по физическим и психологическим аспектам вне зависимости от вариантов патологических двигательных паттернов [120].

Таким образом, несмотря на широкий клинический спектр, недвигательные нарушения у пациентов с мышечной дистонией имеют сходные *общие клинические характеристики*:

- широкую распространенность;
- нередкое проявление до развития двигательных симптомов;
- отсутствие корреляции с тяжестью и длительностью дистонического феномена;
- клинически значимое негативное воздействие на качество жизни больных [143].

Объединяет недвигательные симптомы и *ключевые патофизиологические механизмы* дисфункция систем кортико-стрио-лимбико-таламо-кортикальных связей. В качестве общих нейромедиаторных нарушений, объединяющих двигательные и недвигательные симптомы дистонии, рассматривается дисбаланс дофамина и ацетилхолина [143].

Предполагают, что снижение уровня D2-рецепторов в скорлупе приводит к снижению D2-зависимого ингибирования ГАМК трансмиссии и, соответственно, потере торможения в базальных ганглиях. Эти изменения дисфункции D2-рецепторов были обнаружены у носителей мутации DYT1 без клинических проявлений [144]. Известно, что снижение уровня ГАМК повышает чувствительность к стрессу, который также приводит к снижению уровня ГАМК; в нейрохимически дисбалансированной системе это может привести к срыву компенсаторных механизмов и формированию двигательного дефекта [145]. Возможно, это отчасти объясняет появление психических нарушений на додвигательной стадии мышечных дистоний.

Глава 6

ЛЕЧЕНИЕ МЫШЕЧНЫХ ДИСТОНИЙ

На сегодняшний день лечение мышечной дистонии остается сложной задачей по следующим причинам:

- ✓ во-первых, сохраняются трудности корректной оценки нарушения функций при дистонии; несмотря на то, что проводятся клинические исследования (трайлы), где используются клинические оценочные шкалы, которые, однако, не являются достаточно точными;
- ✓ во-вторых, мышечная дистония – это гетерогенный этиопатогенетический синдром, клинические проявления которого полиморфны и может быть переход из фокальной в сегментарную или генерализованную форму;
- ✓ в-третьих, для мышечной дистонии характерны спонтанные ремиссии;
- ✓ в-четвертых, во многих исследованиях использованы дозы препаратов, которые могут иметь недостаточный или слишком короткий по длительности эффект;
- ✓ в-пятых, большинство терапевтических клинических исследований (трайлов) при дистонии не являются двойными слепыми плацебо-контролируемыми. Большинство исследований, даже если они имеют хороший дизайн и контроль, являются небольшими по размеру, их сложно интерпретировать. При дистонии очень велик эффект плацебо [25].

В последние десятилетия в лечении мышечной дистонии был совершен прорыв, и ранее безнадежные пациенты получили возможность адекватной коррекции дистонического гиперкинеза. Это связано с внедрением в медицинскую практику препаратов ботулинического токсина, а также с возможностью оказания высокотехнологичной нейрохирургической помощи посредством проведения операции хронической стимуляции глубоких структур мозга (Deep Brain Stimulation, DBS). Данные способы лечения существенно потеснили менее эффективные лекарственные препараты системного действия, обладающие большим количеством побочных эффектов [119]. Однако терапия в целом до сих пор остается симптоматической и направлена на уменьшение выраженности гиперкинеза [47]. Несмотря на то, что новые методы лечения мышечных дистоний улучшают качество

жизни пациентов, патогенетические подходы остаются пока недостижимы. Только больные с дофа-зависимой дистонией могут получать специфическую (патогенетическую) терапию леводопой.

Ботулинотерапия стала основным методом лечения мышечной дистонии независимо от этиологии.

Ботулинотерапия рекомендована при цервикальной дистонии (Класс рекомендации А), блефароспазме (Класс рекомендации В), гемифациальном спазме (Класс рекомендации С), фокальной дистонии верхних конечностей (Класс рекомендации В), спастической аддукторной дисфонии (Класс рекомендации В) [46].

Существует 7 серотипов ботулотоксина: А, В, С1, С2, D, E, F и G, которые вырабатываются различными штаммами *Clostridium botulinum*. Все они являются нейротоксичными, за исключением С2, у которого доказано вазодилатационное действие. Наиболее мощным является серотип А.

В нашей стране имеется несколько препаратов *ботулинического токсина типа А*:

- 1) онаботулотоксин А (Ботокс, 1994);
- 2) абоботулотоксин А (Диспорт, 1999);
- 3) инкоботулотоксин А (Ксеомин, 2008);
- 4) лантокс (2008);
- 5) релатокс (2012).

В официальных рекомендациях Европейской федерации неврологических обществ (European Federation of Neurological Societies, EFNS, 2011) ботулинический токсин типа А (ботулопептид) рассматривается как препарат первой линии для лечения фокальных дистоний (блефароспазм, цервикальная дистония, писчий спазм) (Класс рекомендации А).

В основе механизма действия ботулопептида лежит способность вызвать хемоденервацию с развитием локального мышечного пареза. Ботулопептид путем хемоденервации выключает передачу ацетилхолина в холинэргических терминалях мотонейронов, что приводит к долговременной локальной миорелаксации. Действие ботулопептида обратимо, передача ацетилхолина восстанавливается благодаря спраутингу (процесс восстановления в периферической нервной системе, характеризующийся отращиванием новых ветвей от аксонов нервных волокон) нервных терминалей и формированию новых синаптических контактов. Иннервация парализованной мышцы в среднем вос-

становливается за 3–4 мес. Данный аспект несколько осложняет лечение мышечных дистоний [119]. Именно поэтому современные Европейские рекомендации по лечению мышечных дистоний рекомендуют тактику гибкого интервала, а именно повтор ботулинотерапии тогда, когда наступает снижение эффекта от предыдущей инъекции ботулопептида.

Ботулинотерапию могут проводить только врачи, обладающие специальной подготовкой и опытом обращения с ботулопептидом. В настоящее время не существует единого протокола введения ботулопептида у пациентов с мышечными дистониями. При этом выбор мышц-мишеней, разведение препарата, применение навигационных методов для контроля ботулинотерапии значительно различаются, что может влиять на эффективность лечения. Для повышения надежности и результативности ботулинотерапии, процедуру рекомендовано проводить с применением электромиографии, ультразвуковой навигации или под контролем компьютерной томографии. Техника ботулинотерапии подробно изложена в медицинских технологиях [146, 147].

Исследование В.А. Сальниковой (2019) показало, что влияние ботулинотерапии на немоторные симптомы проявлялось снижением выраженности аффективных расстройств, уменьшением общей, физической и психической астении, но не оказывало влияния на показатели физиологического стресса [119].

Хирургические методы лечения. В тех случаях, когда у пациента выявляется резистентность к ботулинотерапии, требуется проведение хирургического вмешательства, которое включает глубокую стимуляцию мозга (DBS). В основном этот метод лечения предлагается для генерализованной и сегментарной дистонии.

Проводимые ранее техники оперативного вмешательства, такие как селективная денервация кивательных мышц, невролиз добавочного нерва, ризотомия, в отдаленных прогнозах не показали эффективности. Однако и DBS лишь отчасти улучшает качество жизни больных, а у большинства оказывается неэффективной. Поэтому проведение DBS рекомендовано только в случаях устойчивости к ботулинотерапии (при отсутствии эффекта от 5–6 процедур ботулинотерапии в достаточной дозе и при правильном выборе мышц для инъекции, при подтвержденном ЭМГ и/или УЗИ-исследовании) и генерализации дистонического гиперкинеза. К сожалению, нейрохирургические методы являются дорогостоящими и не находят широкого применения в России [25, 47].

Дополнительным методом лечения блефароспазма является операция блефаропластики с целью удаления избытков кожи и мягких тканей верхнего века, что улучшает переносимость и результаты проводимой ботулинотерапии. У пациентов с гемифациальным спазмом, если в этиологии выявлена нейроваскулярная компрессия корешка VII нерва, проводится операция нейроваскулярной декомпрессии [46].

Инtrateкальное введение баклофена применяется при неэффективности от проводимой терапии у пациентов с тяжелыми генерализованными дистониями, преимущественно вторичного характера (гиперкинетическая форма детского церебрального паралича) [47].

Медикаментозная коррекция мышечных дистоний до сих пор остается недостаточно эффективной и после внедрения в широкую врачебную практику ботулинотерапии уходит в прошлое. Тем не менее, на сегодняшний день холинолитики, баклофен, бензодиазепины и леводопа при болезни Сегавы продолжают применяться в лечебных схемах [47].

Одним из антихолинергических препаратов является *биперидена гидрохлорид (акинетон)*. По своим биохимическим и фармакодинамическим свойствам биперидена гидрохлорид является М-холиноблокатором центрального действия с незначительным периферическим антихолинергическим действием, что позволяет избегать нежелательных эффектов в виде нарушения аккомодации, нарушения сердечного ритма, артериальной гипотензии, задержки мочи и др. Его преимуществом следует считать относительную избирательность в блокировании М1-холинорецепторов, широко представленных именно в базальных ганглиях. Симптоматический эффект акинетона в лечении дистоний связан с блокированием холинергических стриарных интернейронов [47]. Также известно, что бипериден способен блокировать NMDA-глутаматные рецепторы, что имеет патогенетическое значение в терапии прогрессирующих нейродегенеративных заболеваний, ассоциированных с дистонией. Безусловным преимуществом акинетона является наличие как таблетированной, так и инъекционной формы. В стандартных условиях бипериден назначается внутрь; начальная доза составляет 1 мг 2 раза в сутки с ежедневным увеличением на 1–2 мг до достижения терапевтической. Максимальная суточная доза – 16 мг [47].

Эффективность *холинолитиков* для лечения первичной генерализованной дистонии была установлена в двойном слепом проспективном исследовании в 1986 г. Эти препараты эффективны в отношении

локальных и генерализованных форм дистонии первичного и вторичного нейродегенеративного характера, а также при дистониях-плюс с ранним и с поздним началом. Их действенность доказана в лечении первичной торсионной дистонии (DYT1), паркинсонизм-дистонии (DYT16), X-сцепленной дистонии-паркинсонизма, дистонической формы детского церебрального паралича, остро возникших вторичных дистоний, при тардивных дискинезиях [47].

При тяжелых дистонических состояниях требуется *экстренная помощь*. Инъекционное лечение акинетоном является ведущим методом неотложной терапии. К таким неотложным состояниям относятся дистонический стридор с расстройствами функции дыхания, декомпенсированные генерализованные дистонии, включая «дистоническую бурю», острые отравления амфетаминами, суррогатами наркотиков и другие токсические состояния, осложнения, связанные с приемом нейролептиков, включая злокачественный нейролептический синдром [47].

Необходимость *коррекции немоторных симптомов ЦД* пероральными препаратами остается обсуждаемой. Слепые, рандомизированные, плацебо-контролируемые исследования в этой области, демонстрирующие терапевтический эффект, не проводились. Напротив, имеются данные, что нейролептики или антидепрессанты из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина могут ухудшать течение заболевания [25].

Однако в литературе представлены позитивные результаты *немедикаментозных методов терапии ЦД*: неинвазивной анодной стимуляции мозжечка и первичной моторной коры (Transcranial direct current stimulation, DCS); специализированных физических упражнений, направленных на релаксацию и растяжение мышц шеи; программы биологической обратной связи (БОС-терапии) и кинезиотейпирования, которые представляют перспективу для дальнейшего изучения. Так, было показано положительное влияние комбинированной терапии (сочетание ботулинотерапии с немедикаментозными методами) в виде уменьшения болевого синдрома, увеличения периода действия ботулинотерапии, уменьшение последующей разовой дозы ботулинотерапии, увеличение повседневной активности [5].

Для коррекции астении, тревожно-депрессивных, диссомнических нарушений целесообразно рассматривать когнитивно-поведенческую терапию, что также требует проведения дополнительных исследований.

6.1. Реабилитация пациентов с мышечной дистонией

Несмотря на то, что мышечные дистонии не влияют на продолжительность жизни, прогноз заболевания остается сомнительным, так как оно приводит к инвалидизации пациентов. Дистонические гиперкинезы часто поражают молодых людей трудоспособного возраста и приводят к профессиональной и социальной дезадаптации пациентов [119].

Для реабилитации пациентов с мышечной дистонией рекомендованы все возможности кинезиотерапии, ЛФК, занятия в бассейне, мягкий релаксирующий массаж, комплексы сенсорного переобучения, БОС-терапии [5]. Мануальная терапия с грубыми болевыми приемами не показана. При писчем спазме эффективен комплекс реабилитационных мероприятий, направленных на изменение моторных навыков во время письма [59]. У пациентов с блефароспазмом могут быть эффективны «розовые очки», обработанные специальным раствором [46].

Важно помогать пациентам преодолевать социальную изоляцию (включение пациентов в группы поддержки, психотерапия). Реабилитационные мероприятия, как компонент комбинированной терапии, имеют высокий уровень рекомендаций, а именно уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств – 4) [46].

Диспансерное наблюдение должно проводиться врачом, осуществляющим ботулинотерапию, либо другим врачом, курирующим пациента. Это необходимо для того, чтобы при ухудшении состояния пациента решить вопрос о проведении очередной процедуры ботулинотерапии (уровень убедительности рекомендаций A (уровень достоверности доказательств – 1) [46].

Среди родственников пациента, страдающего дистонией, должна проводиться *профилактика* развития мышечной дистонии (уровень убедительности рекомендаций A (уровень достоверности доказательств – 1)):

- коррекция периферических факторов и длительно действующего неправильного постурального стереотипа;
- избегание травм кранио-цервикальной области, в том числе болезненных манипуляций, включая мануальную терапию;
- коррекция ортопедического статуса;
- избегание/ адекватная коррекция стрессовых воздействий;

– у пациента, страдающего одной из форм фокальной дистонии, должна проводиться аналогичная профилактика развития других форм дистонии [46].

Таким образом, *стратегия мультимодального подхода* в диагностике и лечении больных с мышечной дистонией становится, бесспорно, необходимой. Разработка стандартизированных подходов и внедрения в повседневную врачебную практику раннего выявления и коррекции как двигательных, так и немоторных нарушений позволит улучшить результаты лечения и качество жизни этих пациентов при этом сложном заболевании.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БОС	– биологическая обратная связь
БТ	– ботулинотерапия
БТА	– ботулинический токсин типа А
БФ	– блефароспазм
ГФС	– гемифациальный лицевой спазм
КТ	– компьютерная томография
ЛД	– ларингеальная дистония
ЛФК	– лечебная физкультура
МРТ	– магнито-резонансная томография
ОМД	– оромандибулярная дистония
ОНМК	– острое нарушение мозгового кровообращения
ПДФН	– пароксизмальная дистония, вызванная физической нагрузкой
ПКД	– пароксизмальная кинезиогенная дискинезия
ПнеКД	– пароксизмальная некинезиогенная дискинезия
ПС	– писчий спазм
УЗИ	– ультразвуковое исследование
ЦД	– цервикальная дистония
ЭКГ	– электрокардиограмма
ЭМГ	– электромиография
ЭНМГ	– электронейромиография
ЭЭГ	– электроэнцефалография
DBS	– Deep Brain Stimulation

ЛИТЕРАТУРА

1. *Поньон, Э.* Повседневная жизнь Европы в 1000 году / Э. Поньон. – Москва: Молодая гвардия, 1999. – 79 с.
2. *Беленький В.В.* Идиопатическая торсионная дистония / В.В. Беленький, В.Г. Вахарловский // Журнал неврологии и нейропсихиатрии. – 2009, № 6. – С. 81–86.
3. *Тимербаева, С.Л.* Фокальные и сегментарные формы первичной дистонии: клинические, патофизиологические и молекулярно-генетические аспекты : автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.11 / С.Л. Тимербаева. – Москва, 2012. – 51 с.
4. *Пароксизмальные нервно-мышечные синдромы: учебно-методическое пособие [Электронный ресурс] /под ред. В.С. Мякотных.* – Электрон. дан. – Режим доступа: www.medlinks.ru/sections.php?op=listarticles&secid=119.
5. *Залялова, З.А.* Патофизиологические основы реабилитации при цервикальной дистонии / З.А. Залялова, И.Ф. Хафизова, З.Г. Хаятова // Фараматека. – 2017, № 15. – С. 7–15.
6. *Гузанова, Е.В.* Нейропсихологические расстройства и возможности их коррекции у больных спастической кривошеей: автореф. дис... канд. мед. наук: 14.00.13 / Е.В. Гузанова. – Москва, 2009. – 17 с.
7. *Голубев, В.Л.* Неврологические синдромы: руководство для врачей / В.Л. Голубев, А.М. Вейн. – 6-е изд. – М. : МЕДпресс-информ, 2016 – 736 с.
8. *Albanese, A.* A systematic review on the diagnosis and treatment of primary (idiopathic) dystonia and dystonia plus syndromes: report of an EFNS/MDS-ES Task Force / A.A. Albanese, M.P. Barnes, K.P. Bhatia [et al.] //European journal of neurology. – 2006. – Vol. 13, № 5. – P. 433–444.
9. *Reichel, G.* Therapieleitfaden Spastik – Dystonien / G. Reichel, S. Auflage. – Bremen: UNI-MED, 2012. – P. 160.
10. *Defazio, G.* Epidemiology of primary dystonia / G. Defazio, G. Abbruzzese, P. Livrea, [et al.] // Lancet Neurology. – 2004. – Vol. 3, № 11. – P. 673–678.
11. *O’Riordan, S.S.* Age at onset as a factor in determining the phenotype of primary torsion dystonia / O’Riordan, S.S. O’Riordan, D. Raymond, T. Lynch [et al.] // Neurology. – 2004. – Vol. 63, №8. – P. 1423–1426.

12. *Soland, V.L.* Sex prevalence of focal dystonias / V.L. Soland, K.P. Bhatia, C.D. Marsden // Journal of neurology, neurosurgery, psychiatry. – 1996. – Vol. 60, №2. – P. 204–205.
13. *Окнин, В.* Распространенность фокальной дистонии в зависимости от пола / В. Окнин // Российский медицинский журнал. – 1997, № 13. – С. 15.
14. *Marsden, C.D.* The treatment of dyskinesias / C.D. Marsden // Uden: Sandoz. – 1984 – P. 20.
15. *Jankovic, J.* Blepharospasm and orofacial-cervical dystonia clinical and pharmacological findings in 100 patients / J. Jankovic, J. Ford // Annals of neurology. – 1983. – Vol.13, №4. — P. 402-411.
16. *Duane, D.D.* Sex and Tremor Location: Similarities Between Essential Tremor and Cervical Dystonia / D.D. Duane // Movement Disorders – 2005. – Vol. 20, № 1. – P.119–120.
17. *Williamsa, L.* Epidemiological, clinical and genetic aspects of adult onset isolated focal dystonia in Ireland / L. Williamsa, E. McGoverna, O. Kimmicha // Journal of Neurology. — 2017. Vol. 24, № 1. – P. 73-81.
18. *Defazio, G.* Epidemiology of primary dystonia. / G. Defazio, G. Abbruzzese, P. Livrea [et al.] // The Lancet Neurology. - 2004. – Vol. 3, № 11. – P. 673–678.
19. *Мироненко, Т.В.* Мышечные дистонии. Аналитический обзор и собственное клиническое наблюдение / Т.В. Мироненко, О.Ю. Рыбалка, М.О. Мироненко и др.// Украинский неврологический журнал. – 2014. – № 2. – С. 5–11.
20. *Nutt, J.G.* Epidemiology of dystonia in Rochester, Minnesota / J.G. Nutt, M.D. Muenter, L.J. Melton [et al.] // Advances in Neurology – 1988. – Vol. 50, №5. – P. 361–365.
21. *Collaborative Group.* A prevalence study of primary dystonia in eight European countries. The Epidemiological Study of Dystonia in Europe (ESDE) // Journal of Neurology. – 2000. – Vol. 247, №10. – P. 787–792.
22. *Орлова, О.Р.* Применение Ботокса (токсина ботулизма типа А) в клинической практике: учебное пособие / О. Р. Орлова, Н. Н. Яхно. – М.: ИКФ «Каталог», 2001. – 208 с.
23. *Gregori, B.* Fast voluntary neck movements in patients with cervical dystonia: A kinematic study before and after therapy with botulinum toxin type A / B. Gregori, R. Agostino, M. Bologna, L. Dinapoli [et al.]// Clin. Neurophysiol. – 2008. Vol. 119, № 2. – P. 273–280.

24. Орлова, О.Р. Фокальные дистонии: клиника, патогенез, лечение с использованием токсина ботулизма: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.13 / О.Р. Орлова. – Москва, 2000. – 51 с.
25. Дружинина, О.А. Цервикальная дистония: исторические и современные аспекты / О.А. Дружинина, Л.П. Шперлинг, Н.Г. Жукова // Сибирский научный медицинский журнал. – 2018. – Т. 38, №3. – С. 71–79.
26. Breakefield, X.O. The pathophysiological basis of dystonias / X.O. Breakefield, A.J. Blood, Y. Li [et al.] // Nature Reviews Neuroscience – 2008. – Vol. 9, №3 – P. 222–34.
27. Naught, K. Mc. Brainstem pathology in DYT1 primary torsion dystonia / K. Mc. Naught, A. Kapustin, T. Jackson [et al.] // Annals of neurology. – 2004. – Vol. 56, № 4. – P. 540–547.
28. Byl, N.N. Focal hand dystonia: effectiveness of a home program of fitness and learning-based sensorimotor and memory training / N.N. Byl, E.S. Archer, A. McKenzie // J. of Hand Therapy – 2009. – Vol.22, №2. – P. 183–97.
29. Schmidt, A. Etiology of musician's dystonia: familial or environmental? / A. Schmidt, H. Jabusch, E. Altenmüller [et al.] // Neurology. – 2009. – Vol. 72, № 14. – P. 1248–1254.
30. Tanner, K. Case-control study of risk factors for spasmodic dysphonia: a comparison with other voice disorders / K.Tanner, N. Roy, R. M. Merrill [et al.] // Laryngoscope. – 2012. – Vol. 122, № 5. – P. 1082–1092.
31. Prudente, C.N. Neuropathology of cervical dystonia / C.N. Prudente, C.A. Pardo, J.Xiao [et al.] // Experimental Neurology – 2013. – Vol. 241, №1. – P. 95–104.
32. Fremont, R. Aberrant Purkinje cell activity is the cause of dystonia in a shRNA-based mouse model of Rapid Onset Dystonia–Parkinsonism / R. Fremont, A. Tewari, K. Khodakhah // Neurobiology of Disease – 2015. – Vol. 82. – P. 200–212.
33. Краснов, М.Ю. Генетика наследственных форм дистонии / М.Ю. Краснов, С.Л. Темирбаева, С.Н. Иллариошкин //Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2013. – Т. 7, № 2. – С. 55–62.
34. Залялова, З.А. Краниальные дистонии: клинические проявления, дифференциальная диагностика, методы лечения. Руководство для врачей по материалам III Национального конгресса по болезни Паркинсона и расстройствам движений (с международным участием) / под редакцией С.Н. Иллариошкина, О.С. Левина. – М.: ЗАО «РКИ Северо пресс», 2014. – С. 250–252.

35. *Xiao, J.* High throughput mutational analysis of TOR1A in primary dystonia / J. Xiao, R.W. Bastian, J.S. Permuter [et al.] // BMC Medical Genetics. – 2008. – Vol. 10, № 1. – P. 24.
36. *Ozelius, L.J.* THAP1: role in focal dystonia? / L.J. Ozelius, S.B. Bressman // Neurology. – 2010. – Vol. 74, №3. – P. 192–193.
37. *EFNS guidelines* on the molecular diagnosis of neurogenetic disorders: general issues, Huntington's disease, Parkinson's disease and dystonias / H. Harbo, J. Finsterer, J. Baets [et al.] // European journal of neurology. – 2009. – Vol. 16, № 7. – P. 777–785.
38. *Ozelius, L.J.* Milestones in dystonia / L.J. Ozelius, N. Lubarr, S.B. Bressman // Movement disorders. – 2011. – Vol. 26, № 6. – P. 1106–1126.
39. *Roze, E.* Pallidal stimulation for myoclonus dystonia: ten years' outcome in two patients / E. Roze, M. Vidailhet, C. Hubsch [et al.] // Movement disorders. – 2015. – Vol. 30, № 6. – P. 871–872.
40. *Charlesworth, G.* Mutations in ANO3 cause dominant craniocervical dystonia: ion channel implicated in pathogenesis / G. Charlesworth, V. Plagnol, K. Holmström [et al.] // American journal of human genetics. – 2012. – Vol. 91, № 6. – P. 1041–1050.
41. *Xiao, J.* Mutations in CIZ1 cause adult onset primary cervical dystonia / J. Xiao, R. J. Uitti, Y. Zhao [et al.] // Annals of neurology. – 2012. – Vol. 71, № 4. – P. 458–469.
42. *Fuchs, T.* Mutations in GNAL cause primary torsion dystonia / T. Fuchs, R. Saunders Pullman, I. Masuho [et al.] // Nature genetics. – 2013. – Vol. 45, № 1. – P. 88–92.
43. *Marras, C.* Nomenclature of genetic movement disorders: recommendations of the international Parkinson and movement disorder society task force / C. Marras, A. Lang, B. P. Van de Warrenburg [et al.] // Movement disorders. – 2016. – Vol. 31, № 4. – P. 436–457.
44. *Müller, U.* The monogenic primary dystonias / U. Müller // Brain. – 2009. – Vol. 132, № 8. – P. 2005–2025.
45. *Albanese, A.* Phenomenology and classification of dystonia: a consensus update / A. Albanese, K. Bhatia, S.B. Bressman // Movement Disorders – 2013. – Vol. 28, №7. – P. 863–873.
46. *Клинические рекомендации по диагностике и лечению дистонии: клинические рекомендации* / под ред. Е.И. Гусева. – М.: Всероссийское общество неврологов, 2014. – С. 20–24.

47. *Залялова, З.А.* Современные классификации мышечных дистоний, стратегия лечения / З.А. Залялова // Журнал неврологии и психиатрии. – 2013. – № 3. – С. 85–89.
48. *Шток, В.Н.* Экстрапирамидные расстройства: Руководство по диагностике и лечению / В.Н. Шток, И.А. Иванова-Смоленская, О.С. Левин. – М.: МЕДпресс-информ, 2002. – 700 с.
49. *Reichel, G.* Zur Phänomenologie der zervikalen Dystonien. /G. Reichel, A. Stenner, A. Jahn // Fortschr Neurol Psychiatr. – 2009. – Vol. 77, № 5. – P. 272–277.
50. *Яхно Н.Н.* Болезни нервной системы. Руководство для врачей в двух томах. Т. 2. / Н.Н. Яхно, Д.Р. Штульман. – М.: Медицина, 2001. – 480 с.
51. *Albanese, A.* EFNS guidelines on diagnosis and treatment of primary dystonias / A. Albanese, F. Asmus, K. Bhatia [et al.] // European Journal of Neurology. 2–011. – Vol. 18, №1. – P. 5–18.
52. *Martino, D.* The phenomenology of the geste antagoniste in primary blepharospasm and cervical dystonia/D.Martino, D.Liuzzi, A.Macerollo [et al.] // Movement Disorders – 2010. – Vol. 25, №4 – P. 407–412.
53. *Ramos, V.F.* Tricks in dystonia: ordering the complexity / V.F. Ramos, B.I. Karp, V.F. Ramos, B.I. Karp, M. Hallett// Journal of neurology, neurosurgery, psychiatry. – 2014. – Vol. 85, № 9. – P. 987–993.
54. *Schramm, A.* Characteristics of sensory trick-like manoeuvres in jawopening dystonia / A. Schramm, J. Classen, K.Reiners, M. Naumann // Movement Disorders – 2007. – Vol. 22, № 3. – P. 430–3.
55. *Залялова, З.А.* Болевой синдром до и после применения Диспорта у пациентов со спастической кривошеей / З. А. Залялова, Д. М. Абдулгалимова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2010. – Т. 110, № 11, ч. 2. – С. 62–65.
56. *Шавловская, О.А.* Критерии диагноза фокальной дистонии кисти / О. А. Шавловская, О.Р. Орлова // Нервные болезни. – 2013. – № 4 – С. 15–19.
57. *Медицинская энциклопедия [Электронный ресурс]* / под ред. Б.В. Петровского. – Электрон. дан. – Режим доступа: https://бмэ.орг/index.php/ПИСЧИЙ_СПАЗМ.
58. *Шавловская, О.А.* Писчий спазм / О.А. Шавловская // Нервные болезни. – 2014. – № 4 – P. 22–25.

59. *Шавловская, О.А.* Писчий спазм: клиника, диагностика, лечение: автореферат дис. ... доктора медицинских наук: 14.01.11 / О.А. Шавловская. – Москва, 2011. – 48 с.
60. *Лихачёв, С.А.* Идиопатический блефароспазм: клиника, диагностика, современные аспекты лечения / С.А. Лихачёв, Е.В. Веевник, Е.В. Сивак // Медицинские новости. – 2005. – № 2 – С. 22–26.
61. *Неврология.* Блефароспазм. [Электронный ресурс] / под ред. Laesus De Liro – Электрон. дан. – Режим доступа: <https://laesus-deliro.livejournal.com/tag/блефароспазм>.
62. *Чернуха, Т.Н.* Орофациальные двигательные расстройства: подходы к диагностике и лечению / Т.Н. Чернуха, С.А. Лихачев, С.А. Навоша // Медицинские новости. – 2016. – № 1. – С. 9–12.
63. *Dobričić, V.S.* Mutation screening of the DYT6/THAP1 gene in Serbian patients with primary dystonia. / V. S.Dobričić, N.D. Kresojević, M.V. Svetel [et al.] // J. of Neurology. – 2013. – № 4. – P. 1037–1042.
64. *Avanzino, L.* Proprioceptive dysfunction in focal dystonia: from experimental evidence to rehabilitation strategies / L. Avanzino, M. Fiorio// Frontiers in Human Neuroscience – 2014. – № 8. – P. 1000.
65. *Batla, A.* Treatment of Focal Dystonia /A. Batla, M. Stamelou, K.P. Bhatia // Current treatment options in neurology. – 2012. – Vol. 14, № 3. – P. 213–229.
66. *Colosimo, C.* Craniocervical dystonia: clinical and pathophysiological features. / C. Colosimo, A. Suppa, G. Fabbrini, [et al.] // European journal of neurology – 2010. – № 1. – P. 15–21.
67. *Khan, J.* Oromandibular dystonia: differential diagnosis and management / J. Khan, H.M. Anwer, E. Eliav [et al.] // J. of the American Dental Association – 2015. – Vol. 146, № 9. – P. 690–693.
68. *Brin, M.F.* Scientific and therapeutic aspects of botulinum toxic / M. F. Brin. – NY: Wilkins, 2002. – 507 p.
69. *Jinnah, H.A.* Diagnosis and Treatment of Dystonia / H.A. Jinnah, S.A. Factor // Neurol. Clin. – 2015. – Vol. 33, № 1. – P. 77–100.
70. *Madhusoodanan, S.* Extrapyrimalidal Symptoms Associated. with Antidepressants - a review of the literature and an analysis of spontaneous reports/ S. Madhusoodanan, L. Alexeenko, L. Sanders [et al.] // Ann. Clin. Psychiatry. – 2010. – Vol. 33, № 3. – P.148–156.
71. *Dressler D.* Strategies for treatment of dystonia / D. Dressler, E. Altenmueller, R. Bhidayasiri [et al.] // J. of Neural Transmission (Vienna). – 2016. – Vol. 123, №3. – P. 251–258.

72. *Залялова, З.А.* Синдром Мейжа или сегментарная краниоцервикальная дистония: терминология, история изучения и современный взгляд / З.А. Залялова // Журнал неврологии и психиатрии. – 2013. – № 12. – С. 133–136.
73. *Синдром Брейгеля.* [Электронный ресурс] / под ред. К. Скрыпник – Электрон. дан. – Режим доступа: https://www.katrenstyle.ru/syndrome/sindrom_breygelya.
74. *Лихачев, С.А.* К вопросу о диагностике и лечению ларингеальной дистонии/С. А. Лихачев, Т.Н. Чернуха, В.Ф. Мельник // Бюллетень медицинских-интернет конференций. – 2012. – Т. 2, № 9. – 648 с.
75. *Трашин, А.В.* Гемифациальный спазм / А.В. Трашин, Ю.А. Шулев, К.С. Гордиенко //Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2010. – Т. 110, №5. – С. 110–116.
76. *Tan, E.K.* Is hypertension associated with hemifacial spasm? / E.K. Tan, L.L. Chan, S.Y. Lum [et al.]. // Neurology. – 2003. – Vol. 60, №2. – P. 343–344.
77. *Nilsen, B.* Prevalence of hemifacial spasm in Oslo, Norway / B. Nilsen, K-D. Le, E. Dietrichs // Neurology. – 2004. – Vol. 63. – P. 1532–1533.
78. *Никифоров, А.С.* Общая неврология / А.С. Никифоров, Е.И. Гусев. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 720 с.
79. *Бобылова, М.Ю.* Пароксизмальные дискинезии: дифференциальный диагноз с эпилепсиями / М.Ю. Бобылова, Е.С. Ильина, С.В. Пилия и др. // Лечащий врач. – 2006. – № 5. – P. 22–27.
80. *Залялова, З.А.* Вторичные экстрапирамидные нарушения, клинико-МРТ характеристика: автореф. дисс. ... докт. мед. наук. – Казань, 2005. – 24 с.
81. *Lees, A.J.* Odd and unusual movement disorders / A.J. Lees // J. of neurology, neurosurgery, psychiatry. – 2002. – Vol.72, №1 – P. 117–121.
82. *Селихова, М.В.* Интенционная судорога Рюльфа и другие пароксизмальные дискинезии / М.В. Селихова, З.А. Залялова, Н.И. Богданова и др. // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2015. – Т. 7, № 3. – С. 40–45.
83. *Селихова, М.В.* Судорога Рюльфа и другие пароксизмальные дискинезии / М.В. Селихова // Вестник российской Военно-медицинской академии. – 2013. – Т. 4, № 44. – С. 94.
84. *Chen, W.J.* Exome sequencing identifies truncating mutations in PRRT2 that cause paroxysmal kinesigenic dyskinesia / W.J. Chen, Y. Lin, Z.Q. Xiong// Nature Genetics – 2011. – Vol. 43, № 12. – P.1252–1255.

85. *Silveira–Moriyama, L.* Clinical features of childhoodonset paroxysmal kinesigenic dyskinesia with PRRT2 gene mutations / L. Silveira-Moriyama, A.R. Gardiner, E. Meyer [et al.] // *Developmental Medicine and Child Neurology* – 2013. – Vol. 55, № 4. – P. 327–334.
86. *Wang, J.L.* Identification of PRRT2 as the causative gene of paroxysmal kinesigenic dyskinesias / J.L. Wang, L. Cao, X.H. Li [et al.] // *Brain*. – 2011. – Vol. 134. – P. 3490–3498.
87. *Пароксизмальные дискинезии. Экстрапирамидные расстройства: Руководство по диагностике и лечению / под ред. В.Н. Штока, И.А. Ивановой–Смоленской, О.С. Левина.* – М.: МЕДпресс-информ, 2002. – 608 с.
88. *Селихова, М.В.* Пароксизмальные дискинезии. По материалам II Национального конгресса по болезни Паркинсона и расстройствам движений. Руководство для врачей / М.В. Селихова. – М: МГОУ, 2014. – 413 с.
89. *Bhatia, K.P.* The behavioural and motor consequences of focal lesions of the basal ganglia in man / K.P. Bhatia, C.D. Marsden // *Brain*. – 1994. – Vol. 117, №4. – P.859–876.
90. *Rainier, S.* Myofibrillogenesis regulator 1 gene mutations cause paroxysmal dystonic choreoathetosis /S. Rainier, D. Thomas, D. Tokarz [et al.] // *Neurology*. – 2004. – Vol. 61, №7. – P. 1025–1029.
91. *Jarman, P.* Paroxysmal Dystonic Choreoathetosis: Clinical Features and Investigation of Pathophysiology in a Large Family / P. Jarman // *Movement Disorders*. – 2000. – Vol. 15, № 4. – P. 648–657.
92. *Бобылева, М.Ю.* Пароксизмальные дискинезии: дифференциальный диагноз с эпилепсиями / М.Ю. Бобылева, Е.С. Ильина, С.В. Пилия и др. // *Лечащий врач*. – 2006. – № 5. – С. 22–27.
93. *Suls, A.* Paroxysmal exercise-induced dyskinesia and epilepsy is due to mutations in SLC2A1, encoding the glucose transporter GLUT1 / A. Sulz, P. Dedeken, K. Goffin // *Brain*. – 2008. – Vol. 131, №7. – P. 1831–1844.
94. *Segawa, M.* Autosomal dominant GTP cyclohydrolase I (AD GCH 1) deficiency (Segawa disease, dystonia 5; DYT 5) / M. Segawa // *Chang Gung Med J*. – 2009. – Vol. 32, №1. – P. 1–11.
95. *Phukan, J.* Primary dystonia and dystoniaplus syndromes: clinical characteristics, diagnosis, and pathogenesis / J. Phukan, A. Albanese, T. Gasser, T. Warner // *Lancet Neurol*. – 2011. – № 10. – P. 1074–1085.
96. *Hahn, H.* Neurologic and psychiatric manifestations in a family with a mutation in exon 2 of the guanosine triphosphate-cyclohydrolase gene /

- H. Hahn, M.R. Trant, M.J. Brownstein [et al.] // *Neurology*. – 2001. – Vol. 58, №5. – P. 749–755.
97. *Steinberger, D.* Dopa-responsive dystonia: mutation analysis of GCH1 and analysis of therapeutic doses of L-dopa / D. Steinberger, R. Korinthenberg, H. Topka [et al.] // *Neurology*. – 2000. – Vol. 55, № 11. – P. 1735–1737.
98. *Муранова, А.В.* Синдром Сегавы / А.В. Муранова, И.А. Строков, К.Ю. Казанцев // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. – 2019. – Т. 119, № 4. – С. 55–59.
99. *Kinugawa, K.* Myoclonus-dystonia: an update / K. Kinugawa, M. Vidailhet, F. Clot [et al.] // *Movement Disorders* – 2009. – Vol. 24, №4. – P. 479–489.
100. *Hack, A.A.* Sarcoglycans in muscular dystrophy / A.A. Hack, M.E. Groh, E.M. McNally // *Microscopy Research and Technique* – 2000. – Vol. 48. – P. 167–180.
101. *Brashear, A.* The phenotypic spectrum of rapid-onset dystonia-parkinsonism (RDP) and mutations in the ATP1A3 gene / A. Brashear, W.B. Dobyns, P. de Carvalho Aguiar [et al.] // *Brain*. — 2007. — Vol. 130, №3. — P. 828 –835.
102. *DeCarvalho Aguiar, P.* Mutations in the Na/K-ATPase alpha3 gene ATP1A3 are associated with rapidonset dystonia parkinsonism / P. De Carvalho Aguiar, K.J. Sweadner, J.T. Penniston [et al.] // *Neuron*. – 2004. – Vol. 43, №2. – P.169–175.
103. *Svetel, M.* Rapid-onset dystoniaparkinsonism: case report / M. Svetel, L.J. Ozelius, A. Buckley et al. // *J. of Neurology*. – 2010. – Vol. 257, №3. – P. 472 –474.
104. *Logroscino, G.* Agreement among neurologists on the clinical diagnosis of dystonia at different body sites / G. Logroscino, Livrea, P., Anacletio D. [et al.] // *J. of neurology, neurosurgery, psychiatry*. – 2003. – Vol. 74, № 3. – P. 348–350.
105. *Голик, В.А.* Современные подходы к диагностике и лечению дистоний / В.А. Голик, С.В. Марченко // *Украинский медицинский журнал*. – 2007. – № 1. – С. 59–67.
106. *Неэпилептические пароксизмальные состояния. Учебно-методическое пособие [Электронный ресурс] / под ред. В.С. Мякотных. – Электрон. дан. – Режим доступа: <https://gigabaza.ru/doc/68908.html/>*

107. *Лихачев, С.А.* Случай сегментарной мышечной дистонии, осложненной невропатией локтевого нерва в результате длительного использования корригирующего жеста / С.А. Лихачев, А.В. Астапенко, Т.Н. Чернуха // Международный неврологический журнал. – 2012. – № 5. – С. 15–20.
108. *Краснов, М.Ю.* DYT6-форма идиопатической дистонии / М.Ю. Краснов, С.Л. Тимербаева, Н.Ю. Абрамычева и др. // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2016. – Том 10, № 2. – С. 52–56.
109. *Кулиш, Е.А.* Синдром дефицита транспортера глюкозы I типа: клинический случай / Е.А. Кулиш, А.С. Котов, Е.В. Мухина // Русский журнал детской неврологии. – 2019. – Т. 14, № 2. – С. 23–8.
110. *Albanese A., Lalli, S.* Is this dystonia? / A. Albanese, S. Lalli // Movement Disorder – 2009. – Vol. 24, №12. – P. 1725–1731.
111. *Залялова, З.А.* Острые лекарственные экстрапирамидные нарушения / З. А. Залялова, Э. И. Богданов // Журнал неврологии и психиатрии. – 2003. – № 4. – С. 48–54.
112. *Geyer, H.L.* The diagnosis of dystonia / H.L. Geyer, S.B. Bressmann // Lancet Neurology. – 2006. – Vol. 5, № 9. – P. 780–790.
113. *Детская неврология.* [Электронный ресурс] / под ред. А.С. Петрухина. – Электрон. дан. – Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970446959.html>.
114. *Пономарев, В.В.* Болезнь Галлервордена–Шпатца / В.В. Пономарев // Международный неврологический журнал. – 2011. – № 3. – С. 120–124.
115. *Иванченко, Е.Н.* Клинический случай болезни Фара / Е.Н. Иванченко, М.И. Шеденко, Е.В. Спижарский и др. // Омский психиатрический журнал. – 2016. – № 3. – С. 11–15.
116. *Лихачев, С.А.* Дистонические синдромы: современная клинико-генетическая характеристика / С.А. Лихачев, Т.Н. Чернуха // Медицинские новости. – 2012. – № 1. – С. 24–32.
117. *Никифоров, А.С.* Общая неврология: учебное пособие / А.С. Никифоров, Е. И. Гусев. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 720 с.
118. *Медицинский справочник болезней.* [Электронный ресурс] / под ред. АО «Красота и медицина» –Электрон. дан. – Режим доступа: https://www.krasotaimedicina.ru/diseases/zabolevanija_neurology/athetosis.

119. Сальникова, В.А. Клиническая характеристика и прогностическая значимость немоторных проявлений мышечных дистоний: автореф. дис... канд. мед. наук: 14.00.13 / В.А. Сальникова. – Казань, 2019. – 23 с.
120. Дружинина, О.А. Цервикальная дистония: немоторные аспекты / О. А. Дружинина, Н.Г. Жукова, Л.П. Шперлинг [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2020. – Т. 12, №3. – С. 69–74.
121. Bezerra, M.E. Headache Attributed to Cranio-cervical Dystonia. A Little Known Headache / M.E. Bezerra, P.A. Rocha-Filho // Headache. – 2017. – Vol. 57, № 2. – P.336–343.
122. Yang, J. Nonmotor symptoms in primary adult-onset cervical dystonia and blepharospasm / J. Yang, N. Shao, W. Song [et al.] // Brain Behav. – 2017. – Vol. 7, № 2. – P. 1–6.
123. Fabbrini, G. Psychiatric disorders in adult-onset focal dystonia: a case-control study / G. Fabbrini, I. Berardelli, G. Moretti [et al.] // Movement Disorders. – 2010. – Vol. 25, №4. – P. 459–465.
124. Суворова, В.А. Терапия астеноневротического синдрома у пациентов с фокальными мышечными дистониями / В.А. Суворова, Е.А. Антипенко // Журнал неврологии и психиатрии. – 2018. – № 3. – С. 56–58.
125. Орлова, О.Р. Фокальные дистонии: современные подходы к диагностике и возможности ботулинотерапии / О.Р. Орлова // Нервные болезни. – 2016. – № 4. – С. 3–13.
126. Lobbezoo, F. Pain perception in idiopathic cervical dystonia (spasmodic torticollis) / F. Lobbezoo, R. Tanguay, M.T. Thon, G.J. Lavigne // Pain. – 1996. – Vol. 67 – P. 483–491.
127. Suttrup, I. Loss of sensory function in patients with idiopathic hand dystonia / I. Suttrup, D. Oberdiek, J. Suttrup [et al.] // Movement Disorders. – 2011. – Vol. 26, №1. – P. 107–113.
128. Ortiz, R.M. Comorbidity and retirement in cervical dystonia / R.M. Ortiz, F. Scheperjans, T. Mertsalmi [et al.] // J. of Neurology. – 2019. – Vol. 266, №9 – P. 2216–2223.
129. Солоухина, Н.А. Недвигательные нарушения у пациентов с мышечной дистонией / Н.А. Солоухина, М.Р. Ноудель, В.А. Толмачева. // Журнал неврологии и психиатрии. – 2018. – № 9. – С. 98–105.

130. *Charles, P.D.* Cervical dystonia and pain: characteristics and treatment patterns from CD PROBE (Cervical Dystonia Patient Registry for Observation of OnabotulinumtoxinA Efficacy) / P.D. Charles, C.H. Adler, M. Stay [et al.] // J. of Neurology. – 2014. – Vol. 261, №7 – P. 1309–1319.
131. *Суворова, В.А.* Роль стресса в формировании клинической картины фокальной дистонии / В.А. Суворова, Е.А. Антипенко, М.С. Дьячкова [и др.] // Медицинский альманах. – 2017. – № 5. – С. 89–91.
132. *Gündel, H.* High psychiatric comorbidity in spasmodic torticollis: a controlled study / H. Gündel, A. Wolf, V. Xidara [et al.] // The journal of nervous and mental disease. – 2003. – Vol. 191, № 7. – P. 465–473.
133. *Giuda, D.* Dopaminergic dysfunction and psychiatric symptoms in movement disorders: a 123I-FP-CIT SPECT study / D. Giuda, G. Camardese, A. Bentivoglio // European journal of nuclear medicine and molecular imaging. – 2012. – Vol. 39, № 12. – P. 1937–1948.
134. *Lehn, A.* Psychiatric disorders in idiopathic-isolated focal dystonia / A. Lehn, G. Mellick, R. Boyle // J. of Neurology. – 2014. – Vol. 261, № 4. – P. 668–674.
135. *Gundel, H.* Psychiatric comorbidity in patients with spasmodic dysphonia: a controlled study / H. Gundel, , R. Busch, A. Ceballos-Baumann, E. Seifert // Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry. – 2007. – Vol. 78, № 12. – P. 1398–1400.
136. *Лихачев, С.А.* Эмоциональные и личностные особенности пациентов с мышечными дистониями / С.А. Лихачев, Т.Н. Чернуха, Е.В. Тарасевич // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. — 2017. – Т. 117. № 12. – С. 4–12.
137. *Толмачева, В.А.* Фокальные дистонии: немоторные симптомы и коморбидность / В.А. Толмачева // Медицинский совет. – 2017. – № 10. – С. 81–86.
138. *Heiman, G.A.* Increased risk for recurrent major depression in DYT1 dystonia mutation carriers / G.A. Heiman, R. Ottman, , G.A. Saunders-Pullman [et al.] // Neurology. – 2004. – Vol. 63, №4 – P.631–637.
139. *Dauvilliers, Y.* Catechol-O-methyltransferase, dopamine, and sleep-wake regulation / Y. Dauvilliers, M. Tafti, H.P. Landolt // Sleep medicine reviews. – 2015 – Vol. 22. – P. 47–53.
140. *Eichenseer, S.R.* Beyond a motor disorder: a prospective evaluation of sleep quality in cervical dystonia / S.R. Eichenseer, G.T. Stebbins, C.L. Comella // Parkinsonism and related disorders. – 2014. – Vol. 20, № 4. – P. 405–408.

141. *Avanzino, L.* Quality of sleep in primary focal dystonia: a case-control study / L. Avanzino, D. Martino, R. Marchese [et al.] // *European journal of neurology*. – 2010. – Vol. 17, № 4. – P.576–581.
142. *Суслина, З.А.* Коррекция астеноневротического синдрома (по материалам многоцентрового рандомизированного исследования) / З.А. Суслина, М.М. Танашан, С.А. Румянцева [и др.] // *Поликлиника*. – 2007. – № 1. – С. 26–30.
143. *Салоухина, Н.А.* Недвигательные нарушения у пациентов с мышечной дистонией / Н.А. Салоухина, М.Р. Ноудель, В.А. Толмачева // *Журнал неврологии и психиатрии*. – 2018. – № 9. – С. 98–105.
144. *Augood, S.J.* Dopamine transmission in DYT1 dystonia: a biochemical and autoradiographical study / S.J. Augood, Z. Hollingsworth, D.S. Albers [et al.] // *Neurology*. – 2002. – Vol. 59, № 3. – P.445–448.
145. *Hasler, G.* Discovering imaging endophenotypes for major depression / G. Hasler, G. Northoff // *Molecular Psychiatry*. 2011. – Vol. 16, № 6. – P.604–619.
146. *Орлова, О.Р.* Фокальные дистонии: диагностика и лечение с использованием ботулинотерапии / под редакцией О.Р. Орловой, Е.В. Костенко [и др.] – М., Медпресс Россия. 2018. – 112 с.
147. *Хатькова, С.Е.* Ультразвуковой контроль инъекций ботулинического токсина / С.Е. Хатькова, А.А. Бальберт // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. – 2016. – № 8. – С. 4–9.

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

Шкала оценки блефароспазма (BSDI)

Функциональная шкала – самооценка повседневной активности, отражающей качество жизни пациента, в баллах (от 0 до 4).

0 – не представляет трудности;

1 – слегка затруднено;

2 – заметно затруднено;

3 – существенно затруднено;

4 – более невозможно из-за болезни.

Максимальная оценка – 24 балла.

Повседневная активность	Оценка, баллы
Управление автомобилем	
Чтение	
Просмотр телепередач	
Совершение покупок	
Передвижение пешком	
Повседневная деятельность	
Максимальная оценка	

ПРИЛОЖЕНИЕ 2

Шкала оценки блефароспазма JANKOVIC (JRS)

Тяжесть	Баллы
Нет	0
Учащенное моргание присутствует только при воздействии наружных стимулов (яркий свет, ветер и др.)	1
Легкое, но спонтанное трепетание век (без спазма)	2
Умеренный, очень заметный спазм только век, легкая инвалидизация	3
Тяжелый инвалидизирующий спазм век, возможно, других мышц лица	4
Частота	
Нет	0
Слегка учащенное моргание	1
Трепетание век в течении 1 мин.	2
Спазм век в течении более 1 мин., но глаза открыты более 50 % периода бодрствования	3
Функциональная слепота вследствие персистентного закрытия глаз (блефароспазм) в течение более 50 % времени периода бодрствования.	4

ПРИЛОЖЕНИЕ 3

Шкала оценки цервикальной дистонии TSUI

A – амплитуда непрерывных движений.

Общая оценка состоит из суммы оценок амплитуды вращения, латероколлиса, антероколлиса, ретроколлиса в баллах от 0 до 3:

0 – отсутствие;

1 – $< 15^\circ$;

2 – $15\text{--}30^\circ$;

3 – $> 30^\circ$.

B – длительность непрерывных движений:

0 – отсутствие;

1 – непостоянные;

2 – постоянные.

C – поднятие плеча:

0 – отсутствие;

1 – легкое и непостоянное;

2 – легкое и постоянное или тяжелое и непостоянное;

3 – тяжелое и постоянное.

D – дрожание:

интенсивность дрожания (0 – отсутствие; 1 – легкое; 2 – тяжелое);

продолжительность (0 – отсутствие; 1 – временами; 2 – постоянное).

Общая оценка по шкале TSUI (0 – 25 баллов) рассчитывается по формуле:

$$(A \times B) + C + D.$$

ПРИЛОЖЕНИЕ 4

TWSTRS – Рейтинговая шкала спастической кривошеи западного Торонто (Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale, Consky E., 2010)

	Баллы
<i>Шкала тяжести цервикальной дистонии (максимум 35 баллов)</i>	
А. Максимальная экскурсия Оценивают максимальное отклонение от среднего положения в покое; чтобы больной не пытался выпрямить голову, при проведении обследования можно использовать отвлекающие внимание приемы. Если результат оказывается между двумя баллами, выбирают более высокий	
1. Ротация головы (вправо или влево) 0 = Отсутствует(0°); 1 = Незначительная (< 1/4 максимальной амплитуды движений, 1–22°); 2 = Легкая (1/4–1/2 амплитуды, 23–45°); 3 = Умеренная (1/2–3/4 амплитуды, 46–67°); 4 = Выраженная (> 3/4 амплитуды, 68–90°)	0–4
2. Спастическая кривошея с наклоном головы к плечу (вправо или влево, исключить поднятие плеча) 0 = Отсутствует (0°); 1 = Легкий (1–15°); 2 = Умеренный(16–35°); 3 = выраженный (> 35°)	0–3
3. Спастическая кривошея с наклоном головы вперед или запрокидыванием головы назад (а или б) А. Наклон головы вперед 0 = Отсутствует; 1=Легкий; 2 = Умеренный (до половины максимальной амплитуды); 3 = выраженный (подбородок почти прижат к груди); Б. Запрокидывание головы назад 0 = Отсутствует; 1 = Легкое отклонение темени назад с поднятием подбородка; 2 = Умеренное (до половины максимальной амплитуды); 3 = Выраженное (максимальная амплитуда)	0–3 0–3
4. Боковое смещение (вправо или влево) 0 = Отсутствует; 1 = Присутствует Латеральный шифт (0–1)	0–1

5. Продольное смещение (вперед или назад)	0–1
В. Продолжительность (баллы умножаются на 2) 0 = Отсутствует; 1 = Возникает изредка (< 25 % времени), обычно не достигает максимума; 2 = Возникает изредка (< 25 % времени) и часто достигает максимума, либо возникает периодически (25–50 % времени) и обычно не достигает максимума; 3 = возникает периодически (25–50 % времени) и часто достигает максимума, либо возникает часто (50–75 % времени) и обычно не достигает максимума; 4 = возникает часто (50–75 % времени) и часто достигает максимума, либо наблюдается постоянно (> 75 % времени) и обычно не достигает максимума; 5 = Наблюдается постоянно (> 75 % времени) и часто достигает максимума	0–10
С. Эффект от корригирующих жестов 0 = полное исчезновение симптомов после одного или нескольких приемов; 1 = частичное ослабление симптомов; 2 = приемы не помогают совсем или незначительно	0–2
Д. Поднятие плеча и его смещение вперед 0 = отсутствует; 1 = легкое (< 1/3 максимальной амплитуды), наблюдается периодически или постоянно; 2 = Умеренное (1/3–2/3 максимальной амплитуды) и постоянное (> 75 % времени) либо тяжелое (> 2/3 максимальной амплитуды) и периодическое; 3 = Тяжелое и постоянное	0–3
Е. Амплитуда движений (без использования приемов, ослабляющих дистонию; если движение ограничено более чем в одной плоскости, выбирают наивысший балл) 0 = больной может повернуть голову в крайнее противоположное положение; 1 = больной поворачивает голову далеко за среднее положение, но не до крайнего противоположного; 2 = больной лишь слегка может повернуть голову за среднее положение; 3 = больной поворачивает голову в направлении среднего положения, но не далее; 4 = поворот головы почти невозможен	0–4

Г. Время, в течение которого больной может удерживать голову повернутой на 10° от обычного положения, не прибегая к приемам для уменьшения дистонии (среднее из 2 попыток) 0 = > 60 с; 1 = 46–60 с; 2 = 31–45 с; 3 = 16–30 с; 4 = < 15 с	0–4
Общий балл	
II. Шкала инвалидизации (максимальная сумма баллов – 30)	
А. Работа (профессиональная деятельность или ведение домашнего хозяйства) 0 = без затруднений; 1 = работоспособность не снижена, все необходимые действия выполняются достаточно эффективно, есть небольшие затруднения, вызванные спастической кривошеей; 2 = большинство действий не вызывает затруднений; некоторые выполняются с трудом, однако достаточно эффективно; 3 = работоспособность снижена; большинство действий вызывает затруднения, в некоторых случаях результатов добиться не удастся; 4 = профессиональная деятельность невозможна; сохранена способность выполнять, хотя и не очень эффективно, некоторые действия, связанные с ведением домашнего хозяйства; 5 = профессиональная деятельность и ведение домашнего хозяйства почти или совсем невозможны	0–5
В. Самообслуживание (еда, одевание, гигиенические процедуры, в том числе мытье, бритье, уход за лицом и т.п.) 0 = без затруднений; 1 = без затруднений, однако спастическая кривошея доставляет некоторые неудобства; 2 = отдельные действия выполняются с трудом, но возможны благодаря приемам, уменьшающим дистонию; 3 = большинство действий выполняются с трудом и может потребовать приемов для уменьшения дистонии; 4 = все действия затруднены, некоторые из них невозможны без посторонней помощи; 5 = большинство действий, связанных с самообслуживанием, невозможны без посторонней помощи.	0–5

<p>С. Управление автомобилем 0 = без затруднений (или больной не водит машину); 1 = Способность управлять автомобилем не снижена, но спастическая кривошея доставляет больному неудобства; 2 = способность управлять автомобилем не снижена, но больной вынужден использовать приемы для ослабления дистонии (например, периодически или постоянно прикасаться к лицу, опираться затылком на подголовник); 3 = способен вести автомобиль лишь на небольшие расстояния; 4 = как правило, не может управлять автомобилем из-за спастической кривошеи; 5 = из-за спастической кривошеи не только не может управлять автомобилем, но не способен долгое время ехать в качестве пассажира</p>	<p>0–5</p>
<p>Д. Чтение 0 = без затруднений; 1 = может читать, сидя в обычной позе, но спастическая кривошея доставляет неудобства; 2 = может читать сидя в обычной позе, но для ослабления дистонии прибегает к определенным приемам; 3 = может читать сидя, но для ослабления дистонии требуются энергичные усилия, либо не может читать сидя, но читает в другом положении (например, лежа); 4 = читать трудно, несмотря на использование приемов для уменьшения дистонии; 5 = из-за спастической кривошеи больной не в состоянии прочесть больше нескольких предложений.</p>	<p>0–5</p>
<p>Е. Просмотр телевизора 0 = без затруднений; 1 = может смотреть телевизор, сидя в обычной позе, но спастическая кривошея доставляет неудобства; 2 = может смотреть телевизор сидя в обычной позе, но прибегает к приемам для ослабления дистонии; 3 = может смотреть телевизор сидя, но для ослабления дистонии требуются энергичные усилия, либо не может смотреть телевизор сидя, но смотрит его в другом положении(например, лежа); 4 = смотреть телевизор трудно из-за спастической кривошеи; 5 = из-за спастической кривошеи больной не может смотреть телевизор дольше нескольких минут</p>	<p>0–5</p>

Г. Действия, требующие выхода за пределы дома (прогулки, поездки в магазины, кино, рестораны и т.п.) 0 = без затруднений; 1 = не ограничены, но спастическая кривошея доставляет больному неудобства; 2 = не ограничены, но больной вынужден прибегать к приемам для ослабления дистонии; 3 = выходит из дома лишь в сопровождении других лиц; 4 = ограничены, а определенные действия из-за спастической кривошеи невозможны или больной отказывается от них; 5 = редко выходит из дома или не выходит совсем	0–5
Общий балл	
III. Шкала боли (максимальная сумма баллов – 20)	
А. Тяжесть боли Оценивают интенсивность боли за неделю, предшествующую опросу, в баллах от 0 до 10 (где 0 означает отсутствие боли, а 10 – крайне мучительную боль)	0–10
В. Длительность боли 0 = нет боли; 1 = менее 10 % времени; 2 = 10–25 % времени; 3 = 26–50 % времени; 4 = 51–75 % времени; 5 = > 75 % времени	0–5
С. Нетрудоспособность, связанная с болью 0 = боль отсутствует; 1 = боль беспокоит, но не нарушает трудоспособности; 2 = боль мешает выполнять некоторые действия, но не является заметной причиной нетрудоспособности; 3 = нетрудоспособность отчасти (менее чем наполовину) обусловлена болью; 4 = боль является одной из основных помех при выполнении многих действий, кроме того, нетрудоспособность отчасти (менее чем наполовину) обусловлена патологическим положением головы; 5 = боль – основная причина нетрудоспособности, в ее отсутствие даже действия, связанные с наибольшими затруднениями, выполняются нормально, несмотря на патологическое положение головы	0–5
Общий балл	
Общее количество баллов по шкале TWSTRS	

ПРИЛОЖЕНИЕ 5

Протокол видеозаписи для оценки клинических проявлений дистонического гиперкинеза

Область	Вид	Действие	Время, с
Часть 1: глаза и верхняя часть лица	Голова и плечи крупным планом: сидя на стуле без спинки	В покое	10
		С открытыми глазами, крупный план	10
		С открытыми глазами, вид издали	10
		С закрытыми глазами, крупный план	10
		С закрытыми глазами, вид издали	10
		Моргание с усилием, 10 повторений	10
Часть 2: нижняя половина лица, ниж- няя че- люсть, язык, гор- тань	Сидя	Лицо крупным планом в покое	10
		Повторение слогов «Тии», «Мии», «Ла», «Ка», по 5 раз каждый	15
		Протянуть гласный «и-и-и-и...» в течение ...	5
		Посчитать до 10	5
		Высунуть язык	5
		Открыть/ закрыть рот, 5 повторений	10
	Опрос о глотании:	Есть ли у Вас проблемы с глотанием?	
		Если да, то часто или редко они возникают?	
		Вы поперхиваетесь редко или часто?	
		Вы можете глотать твердую пищу? Жидкую?	
Часть 3: шея	Сидя на стуле, го- лова и	В покое, вид спереди (пациент должен расслабиться и не пытаться удерживать голову)	10

	плечи круп- ным пла- ном	Сидя, глаза закрыты (пациент должен расслабиться и не пытаться удержать голову)	10
		Небольшой разговор (пара фраз)	10
		Максимальный поворот головы в стороны, вправо и влево	
		Наклон головы к плечу, справа и слева	
		Посмотреть вверх и вниз	

ПРИЛОЖЕНИЕ 6

Информационный листок для пациентов с мышечной дистонией

Мышечная дистония является неврологическим заболеванием с вероятной генетической предрасположенностью и низкой пенетрантностью. Насильственные движения, патологические позы, мышечные спазмы и болевой синдром – основные проявления дистонии – поддаются терапии ботулиническим токсином типа А (БТА).

Цель терапии – достижение стойкой ремиссии и возврат (сохранение) социальной активности. БТА – обратимый блокатор синаптической передачи в холинергических и других синапсах, локальное внутримышечное введение которого приводит к длительному расслаблению инъецированных мышц и уменьшению болевого синдрома. После внутрикожного введения БТА отмечается уменьшение потовыделения в зоне инъекции.

Безопасность и эффективность ботулинотерапии подтверждена результатами международных доказательных исследований. Срок эффективного действия проведенной инъекции может составить 2–4 месяца (в некоторых случаях – до 6 месяцев), после чего возможно/необходимо проведение повторных курсов лечения (2–6 процедур ботулинотерапии в год).

Положительный эффект отмечается на 7–14 день (до 21 дня) после инъекции.

В срок от 1 до 30 дней после проведенных инъекций возможны временные неопасные нежелательные явления (их проявления зависят от зоны инъекции): боль в месте инъекции, головная боль, общая слабость, слабость инъецированных мышц, затруднение глотания, слабость верхнего века, микрогематомы, сухость глаза, нечеткость зрения, аллергические реакции (отеки, сыпь, гриппоподобные симптомы), другие симптомы, указанные в инструкции к препарату ботулотоксина типа А.

По данным международных исследований, в незначительной части случаев наблюдается низкая чувствительность (нечувствительность) к препаратам ботулинического токсина типа А, снижение эффективности после многократных инъекций.

Медицинскими противопоказаниями (ограничениями) к ботулинотерапии являются: известная гиперчувствительность к любому из компо-

нентов препарата; синдромы патологической мышечной утомляемости (миастения, миастенические и миастеноподобные синдромы); лечение антибиотиками-аминогликозидами за 1 неделю до и 2 недели после инъекции; нарушение свертываемости крови; беременность, кормление грудью; острое заболевание и стадия обострения хронических заболеваний; локальный воспалительный процесс в месте инъекции.

**Дополнительные рекомендации
после проведения процедуры и меры
по улучшению результатов ботулинотерапии:**

Совершать активные движения инъецированными мышцами в течение первых часов после инъекции. Не рекомендуется ложиться в течение 3–4-х часов после процедуры; не согревать область инъекции и ограничить прием алкоголя в течение 7 дней после инъекции, не охлаждать область инъекции.

В случае развития нежелательных явлений следует сообщить об этом врачу, проводившему инъекцию, или врачу, проводящему диспансерное наблюдение.

При возобновлении симптомов дистонии и/или появлении новых симптомов следует обратиться к лечащему врачу для решения вопроса об очередной инъекции ботулинического токсина типа А.

Следует выполнять все рекомендации лечащего врача по реабилитации и профилактике дистонии и дополнительные рекомендации.

Научное издание

**Наталья Григорьевна ЖУКОВА,
Оксана Аркадьевна Дружинина,
Лариса Павловна Шперлинг,
Ирина Александровна Жукова,
Надежда Григорьевна Катаева,
Марина Андреевна Титова**

ДИСТОНИЧЕСКИЕ ГИПЕРКИНЕЗЫ

Редактор Антошина Е.В.
Технический редактор Коломийцева О.В.
Обложка Кривцова Л.Д.

Издательство СибГМУ
634050, г. Томск, пр. Ленина, 107
тел. +7 (3822) 901–101, доб. 1760
E-mail: otd.redaktor@ssmu.ru

Подписано в печать 26.11.2021 г.
Формат 60x84 $\frac{1}{16}$. Бумага офсетная.
Печать цифровая. Гарнитура «Times New Roman».
Печ. л. 8,1. Авт. л. 5.3.
Тираж 150 экз. Заказ № 40

Отпечатано в Издательстве СибГМУ
634050, Томск, ул. Московский тракт, 2
E-mail: lab.poligrafii@ssmu.ru