

ВСЕРОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО НЕВРОЛОГОВ

П Р Е З И Д И У М

119049 Москва, Ленинский пр., 8, корп. 8

Тел.: 499-2372730, 499-2379058, 499-2369228

**Клинические рекомендации по диагностике и
лечению дистонии**

Москва

2014

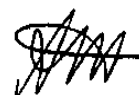
Клинические рекомендации по диагностике и лечению дистонии утверждены решением Президиума Всероссийского общества неврологов 17.06.2014 года.

Главный внештатный специалист-невролог
Министерства здравоохранения РФ,
Председатель Президиума
Всероссийского общества неврологов,
Академик РАН



Гусев Е.И.

Ученый секретарь
Всероссийского общества неврологов,
Профессор



Гехт А.Б.

Уровни доказательности и классы рекомендации

Уровень	Источник доказательств	
I	<p>Перспективные рандомизированные контролируемые исследования. Достаточное количество исследований с достаточной мощностью, с участием большого количества пациентов и получением большого количества данных. Крупные мета-анализы. Как минимум одно хорошо организованное рандомизированное контролируемое исследование. Репрезентативная выборка пациентов.</p>	
II	<p>Перспективные с рандомизацией или без исследования с ограниченным количеством данных. Несколько исследований с небольшим количеством пациентов. Хорошо организованное перспективное исследование когорты. Мета-анализы ограничены но проведены на хорошем уровне. Результаты нерепрезентативны в отношении целевой популяции. Хорошо организованные исследования «случай-контроль».</p>	
III	<p>Нерандомизированные контролируемые исследования. Исследования с недостаточным контролем. Рандомизированные клинические исследования с как минимум 1 значительной или как минимум 3 незначительными методологическими ошибками. Ретроспективные или наблюдательные исследования. Серия клинических наблюдений. Противоречивые данные, не позволяющие сформировать окончательную рекомендацию.</p>	
IV	<p>Мнение эксперта/данные из отчета экспертной комиссии, экспериментально подтвержденные и теоретически обоснованные.</p>	
Класс	Описание	Расшифровка
A	<p>Рекомендация основана на высоком уровне доказательности (как минимум 1 убедительная публикация I уровня доказательности, показывающая значительное превосходство пользы над риском).</p>	<p>Метод/терапия первой линии; либо в сочетании со стандартной методикой/терапией.</p>
B	<p>Рекомендация основана на среднем уровне доказательности (как минимум 1 убедительная публикация II уровня доказательности, показывающая значительное превосходство пользы над риском).</p>	<p>Метод/терапия второй линии; либо при отказе, противопоказании, или неэффективности стандартной методики/терапии. Рекомендуется мониторинг побочных явлений.</p>
C	<p>Рекомендация основана на слабом уровне доказательности (но как минимум 1 убедительная публикация III уровня доказательности, показывающая</p>	<p>Нет возражений против данного метода/терапии <i>или</i> нет возражений против</p>

	<p>значительное превосходство пользы над риском <i>или</i> нет убедительных данных ни о пользе, ни о риске)</p>	<p>продолжения данного метода/терапии.</p> <p>Рекомендовано при отказе, противопоказании, или неэффективности стандартной методики/терапии, при условии отсутствия побочных эффектов.</p>
D	<p>Отсутствие убедительной публикаций I, II или III уровня доказательности, показывающих значительное превосходство пользы над риском, <i>либо</i> убедительные публикации I, II или III уровня доказательности, показывающие значительное превосходство риска над пользой.</p>	<p>Не рекомендовано.</p>

Дистония представляет собой двигательное расстройство, характеризующееся стойкими или нерегулярными мышечными сокращениями, обуславливающими появление патологических, как правило повторяющихся, движений и/или патологических поз, нарушающих определенные действия в вовлеченных областях тела. Дистонические движения, как правило, однотипны и имеют вращательный характер, а также могут проявляться тремором. Дистония обычно проявляется или усиливается при произвольных движениях и сопровождается избыточной активацией мышц.

Классификация

Под руководством Медицинского исследовательского фонда по изучению дистонии (Dystonia Medical Research Foundation), Объединения по изучению дистонии (Dystonia Coalition), и Европейской организации по сотрудничеству в области научных исследований дистонии и разработки технологий (European Dystonia Cooperation in Science and Technology, COST) был сформирован Консенсусный комитет, представивший в 2013 новую классификацию дистоний [Albanese A. et al., 2013]. Данная классификация строится на 2 осях: клинические характеристики и этиология (Таб. 1). 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.

Таблица 1.

Классификация дистонии (Консенсус 2013 г.)

I Клинические характеристики.
<i>Клинические особенности дистонии</i>
Возраст, на момент начала заболевания <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)
Распределение пораженных областей тела <ul style="list-style-type: none"> • Фокальное • Сегментарное • Мультифокальное • Генерализованное (с вовлечением ног/без вовлечения ног) • Гемидистония
Временная структура <ul style="list-style-type: none"> • Течение заболевания <ul style="list-style-type: none"> - Стабильное - Прогрессирующее

<ul style="list-style-type: none"> • 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
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

Клиническое значение классификации дистоний и характеристики отдельных форм

I направление классификации: клинические характеристики дистонии

Классификация по возрасту. 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. 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.

Классификация с учетом распределения пораженных областей тела. Терапия выбора при лечении фокальной и сегментарной дистонии включает применение ботулинических нейротоксинов, тогда как при генерализованной дистонии чаще используются системные лекарственные препараты или хирургическое лечение (DBS - глубокая стимуляция мозга, или баклофеновая помпа). 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 следующие формы дистонии в зависимости от вовлечения областей тела:

- **Фокальная.** Вовлечена только одна область тела (блефароспазм, оро-мандибулярная 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, бибрахиальная 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 вторична по отношению к контралатеральному повреждению головного мозга.

Временная структура. Выделяют 4 типа вариабельности течения:

- **Персистирующая:** проявления дистонии стабильны в течение всего дня.
- **Действие-специфичная:** дистония проявляется только при выполнении определенных действий или задач.
- **С суточными колебаниями:** проявления дистонии с заметными суточными колебаниями условий возникновения, тяжести и феноменологии.
- **Пароксизмальная:** внезапные самостоятельно разрешающиеся эпизоды дистонии, обычно индуцируемые пусковым фактором, с последующим восстановлением исходного неврологического статуса.

Сопутствующие особенности

- *Изолированная дистония*: дистония является единственным моторным нарушением (но может включать тремор).
- *Комбинированная дистония*.: сочетается с другими двигательными нарушениями (такими как миоклонус, паркинсонизм, и т.д.).

II направление классификации: этиология

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

- Дегенерация (прогрессирующее структурное нарушение, такое как гибель нейронов);
- Статическое поражение (непрогрессирующее нарушение нейронального развития или приобретенные поражения);
- Отсутствие признаков дегенерации или структурных нарушений

Врожденная или приобретенная форма

К врожденным формам дистонии относятся формы с доказанной генетической этиологией.

- Аутосомно-доминантная форма. К этой категории относится несколько аутосомно-доминантных форм, таких как DYT1 (OMIM #128100), DYT5 (#128230), DYT6 (#602629), DYT11 (#159900), быстроразвивающаяся дистония-паркинсонизм (DYT12, #128235), нейроферритинопатия (NBIA3, #606159), денторубральная паллидо-лььюисова атрофия (#125370), и болезнь Гентингтона (#143100).
- Аутосомно-рецессивная форма. Перечень аутосомно-рецессивных форм врожденной дистонии непрерывно расширяется. Среди этих форм можно выделить болезнь Вильсона (OMIM #277900), PKAN (NBIA1, #234200), PLAN (NBIA2, #256600) и ювенильный паркинсонизм 2 типа (PARK2, #600116), наряду с целым рядом метаболических расстройств.
- X-сцепленная рецессивная форма. Врожденная дистония с X-сцепленным наследованием включает такие формы как синдром Любаг (LUBAG)(DYT3, OMIM #314250), синдром Леша-Нихана (#300322) и синдром Мор-Транеберга (Mohr-Tranebjaerg) (#304700).
- Митохондриальная форма. Митохондриальные формы, такие как синдром Лея (Leigh syndrome)(OMIM #256000) или синдром Лебера с атрофией зрительного нерва и дистонией (#500001), также представляют собой наследуемые формы дистоний.

Классификация ДYT представлена в данной статье как перечень, помогающий различить подтипы заболевания, но не как часть системы классификации.

Приобретенные формы дистонии вызваны известными специфическими причинами:

- 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).

Если причина дистонии не установлена, она классифицируется как *идиопатическая*.

Идиопатическая дистония в свою очередь может быть:

- Sporадической формой;
- Семейной формой.

В данную категорию входят многие случаи фокальной или сегментарной изолированной дистонии с началом заболевания во взрослом возрасте. Наиболее частые формы фокальной дистонии могут иметь sporадический или семейный характер. По мере изучения и открытия новых генов, ответственных за развитие дистонии, идиопатические формы могут быть переклассифицированы в наследственную форму.

По МКБ 10 выделяют следующие нозологические единицы:

- 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

Диагностика

Алгоритм диагностики дистонии состоит из следующих этапов: 1. Клиническая оценка - выявление синдрома дистонии и оценка его клинических характеристик в соответствии с Классификацией 2013г.; 2. Документирование клинических проявлений - видео- и фоторегистрация, оценка клинических проявлений по стандартным оценочным шкалам для каждой клинической формы дистонии; 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.

Дистония диагностируется клинически. Основой для постановки диагноза является особая неестественная (дистоническая) поза (с тремором или без него) и специфичные признаки: избыточные и зеркальные движения, корригирующие жесты (Табл.2).

Таблица 2

Двигательные (моторные) проявления, связанные с дистонией

Дистонический тремор	Спонтанные пульсационные, ритмичные, но часто непостоянные, шаблонные движения, возникающие при сокращении затронутых дистонией мышц, часто усиливающиеся при попытке поддержания исходной (нормальной) позы. Дистонический тремор может не купироваться, даже если позволить без сопротивления развиться патологической дистонической позе (“нулевая точка”). Иногда дистонический тремор довольно трудно отличить от эссенциального тремора.
Избыточное движение	Чрезмерная двигательная активация, часто наблюдаемая при дистонии, представляет собой произвольные мышечные сокращения, которые сопровождают, но анатомически отличаются от основных дистонических движений. Они обычно возникают на пике дистонических движений.

Зеркальные движения	Зеркальная дистония представляет собой специфические позы или движения, которые являются аналогичными или схожими по характеру с дистоническими, и возникают обычно на пораженной стороне при выполнении движений или действий с контрлатеральной стороны.
Корректирующие жесты (сенсорные действия или антагонистические движения)	Произвольные действия, которые позволяют особым образом устранить возникновение патологической позы или скорректировать дистонические движения. Обычно это простые движения или прикосновения в области тела, затронутой дистонией, но при этом не являющиеся интенсивным противодействием проявлениям дистонии.

Двигательные синдромы дистонии характеризуются значительной степенью фенотипической вариабельности, при этом довольно часто наблюдается наслаивание различных симптомов и синдромов. Патогномоничных признаков, которые бы позволили достоверно определить клинко-этиологические взаимосвязи с генетическими или внешними факторами, не существует.

Выраженность дистонии может меняться в зависимости от положения тела или отдельных его частей и произвольных движений в пораженной части тела, а также различным образом влиять на повседневную активность и жизнедеятельность пациента. Разработаны специальные клинические шкалы, позволяющие измерять особенности клинических проявлений, выраженность, тяжесть дистонии, изменчивый характер проявления дистонии, влияние дистонии на жизнь. Видеозапись больного с дистонией является важным этапом диагностики, дальнейшего планирования процедур инъекций ботулинического токсина или других методов лечения, а также последующей оценки результатов терапии [Орлова О.Р., 2000]. Шкалы оценки цервикальной дистонии и блефароспазма и протоколы видеорегистрации помещены на сайте www.botulin.ru в разделе Библиотека специалиста и в Медицинской технологии по лечению фокальных дистоний [Орлова О.Р., Тимербаева С.Л., Хатькова С.Е. и соавт, 2012].

Недвигательные (немоторные) симптомы дистонии - боль, депрессия, тревожность, социальные фобии - это характерные клинические проявления, которые, наряду с моторными симптомами, составляют клиническую картину заболевания, существенно влияют на качество жизни пациентов.

Генетическое тестирование, как единственный метод диагностики, недостаточно для постановки диагноза дистонии без клинических признаков [Bressman SB et al., 2000; Klein C et al., 1999]. Генетическое тестирование должно проводиться только после постановки

клинического диагноза (Класс рекомендации В). Диагностическое DYT-1 тестирование и генетическое консультирование рекомендованы для пациентов при манифестации заболевания с дистонией конечности, при первичной дистонией с дебютом в возрасте до 30 лет, а также с началом заболевания после 30 лет в случае наличия родственников с ранней манифестацией дистонии (Класс рекомендации В) [Bressman SB et al., 2000; Klein C et al., 1999]. При семейной дистонии в асимптоматических случаях DYT-1 тестирование не рекомендуется. Диагностическое DYT-6 тестирование рекомендовано пациентам с ранним началом дистонии или при семейной дистонии с краниоцервикальной формой [Djarmati A. et al., 2009; Bressman SB et al., 2009] или после исключения DYT-1. Пациенты с ранним началом миоклонуса, с вовлечением конечностей или шеи, особенно при возможности аутосомно-доминантного наследования, должны проходить тестирование на DYT-11-ген [Valente EM et al., 2005]. Диагностирование гена DYT-8 рекомендовано пациентам с симптоматикой пароксизмальной некинезигенной формой. Генетическое тестирование на мутацию в GLUT1 рекомендовано пациентам с пароксизмальной дискинезией, вызванной упражнениями, особенно если вовлечение GLUT1 можно заподозрить из-за наличия эпилептических приступов или гемолитической анемии.

Различные нейрофизиологические тесты могут подтвердить функциональные нарушения у пациентов с дистонией. В большинстве случаев нейрофизиологические патологии не являются специфичными и могут не коррелировать с клинической картиной и быть клинически незначимыми, поэтому не рекомендуются для рутинного использования при диагностике или классификации дистонии. Однако, для оценки особенностей дистонии можно применить многоканальную электромиографию (ЭМГ) от различных мышц [Albanese A. et al., 2009].

Методы нейровизуализации головного мозга (МРТ, фМРТ, КТ и др.) рутинно не рекомендуются при явном клиническом диагнозе первичной дистонии у взрослых пациентов, поскольку в этом случае ожидается получение нормальных результатов [Rutledge JN et al., 1988]. Исследование структуры головного мозга с помощью МРТ необходимо в случае скрининга вторичных форм дистонии [Meunier S et al., 2003]. Компьютерная томография может понадобиться для дифференциации накоплений кальция и железа.

Диагностический тест с L-DOPA проводится всем пациентам с развитием дистонии в раннем возрасте без альтернативного диагноза [Robinson R et al., 1999]. Это может выявить ДОФА-зависимую дистонию (болезнь Сегавы). Препарат L-DOPA (в комбинации с карбидопой) в терапевтической для соответствующих возраста и массы тела дозе принимается внутрь, эффект должен наступать через 25-60 минут и сохраняться в течение нескольких часов.

Факторы риска развития дистонии

Основной фактор - наличие дистонии у родственников. Значимыми факторами риска при наличии генетической предрасположенности к дистонии являются психический стресс (острый и хронический) и периферические воздействия, причем часто наблюдается их сочетание. Сенсорные симптомы, часто предшествующие появлению дистонического феномена, свидетельствуют о массивном воздействии избыточного афферентного потока от рецепторов всех модальностей (кожи, мышц, сухожилий, внутренних органов, сосудов) заинтересованной области. Часто это связано с предшествующим травматическим или иным воздействием в этой области. Периферические факторы риска (провоцирующие факторы): длительное избыточное использование мышц, болевой синдром, длительные позные нагрузки в соответствующей области, локальные травмы за 0,5-2 года до дебюта заболевания. Фактор риска ЦД - длительное существование синдрома «короткой ноги» - один из факторов, способствующих формированию латерализованных миофасциальных и мышечно-тонических синдромов в трапециевидной, ременной, лестничной мышцах, мышце, поднимающей лопатку, грудино-ключично-сосцевидной мышце. Стойкое латерализованное болезненное мышечное напряжение - один из важных афферентных периферических факторов патогенеза цервикальной дистонии [Орлова О.Р., 2000]. Коррекция «короткой ноги» подпяточником является дополнительным терапевтическим воздействием у больных цервикальной дистонией.

Клинические особенности отдельных форм дистонии

Цервикальная дистония, блефароспазм и писчий спазм являются наиболее частыми формами фокальной дистонии. Более редкими формами являются оромандибулярная, ларингеальная, фарингеальная и фокальная дистония стопы. Фокальные дистонии поражают лиц трудоспособного возраста, 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).

Цервикальная дистония (ЦД), или спастическая кривошея, является самой частой формой мышечной дистонии. Для ЦД характерно вовлечение в гиперкинез ограниченной группы мышц шеи и затылка. Вовлечение мышц шеи (проявляющееся в различной степени) приводит к развитию патологических положений головы, шеи и плеч, чаще всего

сопровождающихся поворотом вокруг горизонтальной оси (тортиколлис) и дистоническим тремором головы, когда наблюдается сокращение и мышц-антагонистов. Боли в шейной, затылочной, плечевой области, наблюдаются в 75 % случаев. 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. Начало заболевания в большинстве случаев подострое или постепенное (в течение нескольких недель или месяцев). Многим пациентам на ранних стадиях ЦД удается уменьшать ее выраженность корректирующими жестами (прикосание к подбородку или к щеке). Динамичность ЦД проявляется в тесной связи с движением, позой. Так, при произвольных движениях и вертикализации - усиливается, а в положении лежа - значительно уменьшается. Дистония усугубляется при утомлении и психоэмоциональном напряжении. Характерен феномен суточных флуктуаций: уменьшение выраженности ЦД после сна. Прием алкоголя кратковременно уменьшает симптомы в первые месяцы после дебюта заболевания. ЦД обычно прогрессирует в течение первых 2-5 лет заболевания, затем (без лечения) симптоматика достигает плато. Как правило, это заболевание является не только причиной нетрудоспособности, но и в значительной степени ограничивает бытовую активность пациентов. Депрессия, тревожные расстройства и социальные фобии – наиболее частые состояния, ассоциированные с ЦД, что еще более углубляет социальную значимость и обосновывает разработку тщательных подходов к лечению данного заболевания. В 75% случаев у пациентов с ЦД отмечается феномен гиперэксплексии (подпрыгивание, вздрагивание при неожиданных стимулах).

Спонтанные ремиссии в течение первых 5 лет развиваются не более, чем у 20 % пациентов. Средняя длительность ремиссий – 6 мес. Длительное время у многих пациентов сохраняется волевой контроль над произвольным движением головы. У 1/3 больных дистония в последующем вовлекает другие части тела. Закономерно сочетание ЦД с писчим спазмом (45%), блефароспазмом (35%), оромандибулярной дистонией (10%), дистоническим тремором кисти (27%).

Голова может осуществлять движения в горизонтальной, фронтальной и сагиттальной плоскостях, а также производить боковое смещение («шифт»). Профессором Г. Райхелем (Германия) были выделены движения в шее относительно туловища и движения головы относительно шеи («тортиколлис, тортикапут, латероколлис, латерокапут, антероколлис, антерокапут, ретроколлис, ретрокапут»).

Наиболее типичным проявлением цервикальной дистонии является ротация головы (подбородка) – тортиколлис. По мере прогрессирования заболевания 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). Направление смещения головы оценивается по направлению смещения подбородка.

Блефароспазм (БСП) вызывается дистоническими сокращениями *m. Orbicularis oculi*, что также часто сопровождается сокращениями *m. Procerus* и *m. Corrugator*. Развитие болезни обычно происходит постепенно, с возникновения раздражения или сухости глаз, с последующим развитием выраженного моргания, особенно при ярком свете. Для БСП характерен полиморфизм двигательных проявлений. В клинической практике наблюдаются следующие варианты БСП [О.Р.Орлова, 2000]: 1) учащенное моргание – у 10% больных; 2) эпизоды зажмуривания в виде частых, кратковременных, ритмичных спазмов круговых мышц глаз – у 17%; 3) эпизоды длительного зажмуривания глаз – у 46%; 4) эпизоды частых ритмичных спазмов круговых мышц глаз в сочетании с отдельными подергиваниями век – у 7%; 5) закрывание глаз, называемое больными «опусканием век» – у 20%.

У всех больных выявляется динамичность клинических проявлений. Наибольшая выраженность блефароспазма 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, в многолюдном помещении, при разговоре, во второй половине дня, при ярком освещении. Прием алкоголя кратковременно улучшает состояние у части больных. На ранних этапах заболевания сохранен частичный волевой контроль над произвольными движениями. Наиболее распространенные корригирующие жесты, используемые больными для ослабления или временного устранения блефароспазма, могут быть подразделены на три группы: 1) приемы, приводящие к изменению зрительной афферентации (закрывание одного глаза, прищуривание, ношение очков с затемненными стеклами, снятие и надевание очков, при взгляде вниз); 2) различные манипуляции в верхней половине лица (прикосновение или надавливание пальцами на область висков, надбровий, лба, переносицы, верхнего века); 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). Характерно уменьшение или исчезновение произвольных движений в необычной обстановке, в частности, на приеме у врача. В диагностических целях можно использовать провоцирующий прием: по команде врача больного просят на 5 секунд максимально зажмуривать глаза, затем на 5 секунд максимально открывать. Через 4-6

повторов таких движений симптомы блефароспазма становятся очевидными. Спонтанные ремиссии для больных блефароспазмом менее характерны, чем для больных цервикальной дистонией. В 75 % случаев в дебюте заболевания отмечаются сенсорные симптомы - чувство раздражения слизистой оболочки глаз, сопровождающееся слезотечением, боль в области глаз, чувство «песка» в глазах и жжение, дискомфорт в области глаз, сухость глаз (вплоть до синдрома «сухого глаза»).

Изолированный блефароспазм наблюдается приблизительно у 40% больных [О.Р. Орлова, 2000]. В остальных случаях блефароспазм сочетается с проявлениями дистонии в нижней половине лица, что объединяется термином краниальная дистония. У больных с блефароспазмом даже на ранних стадиях могут наблюдаться непроизвольные движения в нижней половине лица, однако эти движения обычно больным игнорируются или воспринимаются как компенсаторные для открывания глаз.

Оромандибулярная дистония (ОМД) проявляется в виде: непроизвольного открывания и/или закрывания рта, сжимания челюстей (дистонический тризм), искривления губ, щек, языка, непроизвольного высовывания и других движений языка, боковых движений нижней челюсти, сжимания челюстей, насильственной улыбки, особенно при речи, жевании. Больные используют такие корригирующие жесты, как: различные манипуляции руками в нижней половине лица (прикосновение, надавливание и т.п.), прикусывание губы, движения языком в полости рта, жевание или сосание различных предметов – косточек, семечек, конфет, совершение других произвольных движений мышцами нижней половины лица. Волевой контроль наблюдается редко. Знание симптомов ОМД очень важно для стоматологов разных специальностей, особенно, ортопедов и ортодонтотв. ОМД, как правило, начинается в зрелом и пожилом возрасте, когда обычно и проводится массивное стоматологическое лечение с последующим протезированием зубов, которое может явиться триггером ОМД у предрасположенных пациентов или уже имеющих другие проявления дистонии, не замечаемые врачом-стоматологом (например, частое моргание, или незначительно выраженное патологическое положение головы, или писчий спазм). Одним из маркеров развития ОМД является стойкая жалоба пациентов на «неудобство жевания» или «неудобство положения нижней челюсти и протезов».

Ларингеальная дистония (ЛД) является пограничной проблемой между ларингологией (фониатрией) и неврологией. Основными проявлениями ЛД являются осиплость голоса, прерывистость голоса во время разговора, сдавленный голос, «лающий» голос. У многих больных остается нормальной шепотная речь, дисфония может полностью отсутствовать при пении (парадоксальная кинезия). Усиление дистонических спазмов при

обычной речи происходит под влиянием речевой нагрузки, эмоционального напряжения, общего утомления. Ларингеальная дистония – одно из наиболее тяжелых нарушений голоса, проявляющееся напряженно-сдавленной, прерывистой фонацией. Аддукторная форма – наиболее типичная, наблюдается в 90% случаев. При этой форме дистоническая гиперактивность наблюдается в мышцах-аддукторах голосовой щели (mm. Cricothyroideus, Cricoarytenoideus lateralis, Interarytenoideus). Гораздо реже (менее 10%) встречается абдукторная форма, при которой гиперактивность наблюдается в m. Cricoarytenoideus posterior. Еще реже встречаются смешанные формы. При ЛД, наряду с нарушениями голоса, характерным симптомом является нарушение дыхания (из-за нарушения прохождения воздуха через гортань) – прерывистое, сдавленное. Иногда этот симптом ошибочно расценивается как бронхиальная астма. Во время речи и пения дыхание обычно улучшается (парадоксальная кинезия).

Фарингеальная дистония проявляется в виде затруднения глотания (чаще – при употреблении твердой пищи), периодически возникающего чувства «кома в горле» при глотании и/или в покое. Фарингеальная дистония часто сочетается с ларингеальной или ОМД.

Краниальная дистония. Этим термином объединяются проявления фокальных форм дистонии в области лица и головы в разных сочетаниях. Чаще всего встречается сочетание распространенного блефароспазма (с вовлечением в спазм срединных отделов лица) и оромандибулярной дистонии. Нередко это обозначается терминами «лицевой параспазм, срединный лицевой спазм, с-м Межа, с-м Брейгеля».

Писчий спазм представляет собой дистонию специфического вида действия (проявляется во время письма, в исключительных случаях – при работе на компьютере), возникает у людей в более молодом возрасте, чем ЦД и блефароспазм. Основные клинические проявления писчего спазма: напряжение кисти/руки во время письма, изменение позы кисти/руки во время письма, изменение, замедление почерка, нарушение слитности письма, увеличение размера букв, дрожание руки во время письма, непостоянство почерка. Больные подбирают различные по форме и диаметру ручки, меняют позу кисти и пальцев в процессе письма, помогают в акте письма другой рукой. По мере прогрессирования писчего спазма могут нарушаться и другие действия, выполняемые рукой - бытовые, профессиональные. В этих случаях говорят о прогрессирующем писчем спазме.

Генерализованная дистония характеризуется медленными, форсированными, преимущественно вращательными движениями головы, туловища и конечностей. Создается впечатление, что участвующие в гиперкинезе группы мышц вынуждены постоянно,

мучительно преодолевать сопротивление мышц-антагонистов. Формирующиеся необычные, неудобные позы могут сохраняться в течение длительного времени. Генерализованная дистония усиливается под влиянием произвольных движений и эмоционального напряжения и исчезает во время сна. Постепенно развивается постоянная дистоническая поза, например, усиление поясничного лордоза (поясничный гиперлордоз) со сгибанием ног в тазобедренных суставах и внутренней ротацией рук и ног. В тех случаях, когда из-за выраженного повышения мышечного тонуса возникает стойкая патологическая дистоническая поза, но гиперкинез отсутствует или больше не выявляется, говоря о миостатической (или фиксированной, ригидной) дистонии.

В зависимости от возраста дебюта и других характеристик различают две формы болезни: форма с ранним началом, связанная с мутацией на длинном плече 9-й хромосомы (9q34), и форма с поздним началом, связанная с мутацией на длинном плече 8-й или коротком плече 18-й хромосомы. Дистония, ассоциированная с геном DYT1, кодирующим белок TorsinA, является наиболее известной и описанной с этиологической точки зрения патологией, наследуется по аутосомно-доминантному типу, и обладает пенетрантностью, равной примерно 30%. Второй идентифицированный ген - THAP1 - вызывает дистонию по типу DYT6, аутосомно-доминантный синдром изолированной дистонии с пенетрантностью примерно 60%. Аналогичные проявления можно также наблюдать при спорадических или семейных случаях с неустановленной этиологией.

Клинические проявления развиваются обычно на 1-м или 2-м десятилетии жизни, в 1/3 случаев — до 15 лет. В случае дебюта в раннем детском возрасте первоначально появляются нарушения ходьбы, которые поначалу бывает трудно правильно интерпретировать. При дебюте в зрелом возрасте насильственные движения, наоборот, появляются сначала в области туловища и верхних конечностей, и лишь в 1/3 случаев переходят в генерализованную форму.

Миоклонус - дистония (миоклоническая дистония) - миоклоно-подобные проявления при быстрых дистонических движениях. Миоклонус при миоклонус-дистонии - не эпилептический. У пациентов с «миоклонической дистонией» (DYT11) наблюдается сочетание дистонии и миоклонуса; это явление, по сути, может представлять собой «эссенциальный миоклонус», поскольку у многих из этих пациентов наблюдается лишь слабовидимая сопутствующая дистония, или у некоторых пациентов имеется чистый миоклонус, в то время как у других членов той же семьи отмечается одновременно и миоклонус и дистония; во многих случаях миоклонические подергивания можно отличить от быстрых «судорожных» дистонических движений по результатам клинической и электрофизиологической оценки.

Дистония-паркинсонизм включает ряд расстройств, большинство из которых - наследуемые, где сочетаются признаки дистонии и паркинсонизма, иногда с признаками вовлечения пирамидного тракта или других неврологических нарушений. Нередко возникают и немоторные расстройства, включая когнитивные нарушения. Особый интерес представляют следующие из них: ДОФА-зависимая дистония (DRD, DOPA-responsive dystonia, болезнь Сегавы), болезнь Вильсона-Коновалова, Parkin-, PINK1-, и DJ-1-ассоциированный паркинсонизм (PARK2, 6 и 7), X-сцепленная дистония-паркинсонизм/синдром LUBAG (DYT3), быстро прогрессирующая дистония-паркинсонизм (DYT12), и нейродегенерация с отложениями железа в головном мозге (NBIA, включая PANK2- и PLA2G6- ассоциированную нейродегенерацию, нейроферритинопатию и другие формы). В настоящее время продолжают выявляться различные новые доминантные, рецессивные и X-сцепленные гены, лежащие в основе развития дистонии-паркинсонизма, которым присваивают метки DYTn или PARKn. ДОФА-зависимая дистония, обозначавшаяся ранее как прогрессирующая дистония с выраженными колебаниями в течение дня (болезнь Сегавы) начинается в детском возрасте. В основе заболевания лежит мутация гена GTP-циклогидролазы I на длинном плече 14-й хромосомы (14q22.3). Механизм наследования — аутосомно-доминантный с низкой пенетрантностью. Выраженность дистонических движений колеблется в течение дня, но на протяжении многих лет имеет тенденцию к нарастанию по мере прогрессирования заболевания.

Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз *цервикальной дистонии* проводят с заболеваниями и синдромами, при которых наблюдаются патологическое положение или движения головы: врожденная мышечная кривошея, миопатические синдромы, ортопедические и ревматические нарушения (подвывих в атланта-аксиальном суставе, подвывих плеча, искривление позвоночника и др.), поражения 11 нерва или корешка, верхне-шейных корешков, врожденные аномалии шейных позвонков, патология позвонков (патологически переломы, спондилиты), объемные образования в мягких тканях шеи, компенсаторная установка и движения головы при патологии отводящего и других глазодвигательных нервов, нистагме, косоглазии, неполных бельмах, наклон головы при сирингомиелии или высокой спинальной опухоли, острая кривошея при патологии шейных межпозвоночных дисков, доброкачественный пароксизмальный тортиколлис у младенцев, синдром Сандифера (желудочно-пищеводный рефлюкс), тики, психогенная кривошея.

Дифференциальный диагноз *блефароспазма* проводят с миастенией и другими заболеваниями, проявляющимися птозом, тиками, светобоязнью, апраксией открывания глаз,

гемифациальным спазмом, невропатией лицевого нерва, психогенным блефароспазмом. Исключение миастении имеют принципиальное значение, так как миастения является ограничением для лечения ботулиническим токсином. При гемифациальном спазме бровь приподнята (за счет спазма лобной мышцы), а при блефароспазме втянута в орбиту

Дифференциальный диагноз **оромандибулярной дистонии** проводят с бруксизмом, разными видами тризма, тиками, миофасциальным синдромом жевательных мышц с явлениями мышечно-суставной дисфункции и дизоокклюзии, поздней (тардивной) нейрорептической дискинезией, спонтанной орофациальной дискинезией у пожилых.

Для проведения точной дифференциальной диагностики **ларингеальной дистонии** с другими заболеваниями гортани требуется фоноатрическое и фоноскопическое исследование с визуализацией всех структур гортани.

Дифференциальный диагноз **писчего спазма** включает гемисиндромы паркинсонизма и спастичности, невропатии, плексопатии, синдромы перетруживания, эссенциальный тремор.

Лечение дистонии

Основная цель лечения фокальных дистоний – достижение устойчивой ремиссии заболевания с сохранением трудоспособности и социальной активности пациентов. Этого можно добиться только путем регулярных повторных инъекций препаратов ботулинического токсина в спазмированные мышцы.

Локальные инъекции ботулинического токсина типа А (БТА) в мышцы-мишени – метод первого выбора в лечении большинства форм фокальных дистоний. Данный метод позволяет устранить патологические сокращения мышц при сохранении их функции. Для достижения устойчивой ремиссии и сохранения качества жизни пациентов препараты БТА должны быть назначены пациенту сразу же после постановки диагноза фокальной дистонии, поскольку являются препаратами первой линии лечения. Инъекции должны проводиться регулярно, в среднем, каждые 3-4 месяца. Однако, интервал между инъекциями может варьировать в зависимости от самочувствия пациента и может быть уменьшен до 2-х месяцев либо увеличен. Современные Европейские рекомендации по лечению дистоний приветствуют тактику гибкого интервала между инъекциями, «по запросу пациента», когда наступает снижение эффекта предыдущей инъекции. Безопасность и высокая эффективность ботулинотерапии доказана многочисленными контролируруемыми исследованиями и 30-летней клинической практикой.

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) (Рекомендации Американской Академии Неврологии) [Simpson et al., 2008].

В сборнике официальных рекомендаций Европейской федерации неврологических обществ (European Federation of Neurological Societies, EFNS, 2011) опубликованы данные консенсуса EFNS и Общества двигательных расстройств (Movement Disorders Society, MDS) по проблеме дистонии (Albanese A. et al., 2011). Согласно рекомендациям EFNS **ботулинический токсин типа А рекомендован в качестве препарата первой линии для лечения фокальных дистоний (блефароспазма, цервикальной дистонии):**

- 1. Инъекции БТА являются терапией первой линии при первичной краниальной (за исключением оромандибулярной) или цервикальной дистонии (Класс рекомендации А).*
- 2. БТА эффективен при тисчем спазме (Класс рекомендации А) и возможно эффективен при других типах дистонии верхних конечностей, но необходим более тщательный подбор доз из-за часто возникающей мышечной слабости.*
- 3. БТА вероятно эффективен для аддукторного типа ларингеальной дистонии, но недостаточно данных для подтверждения эффективности при абдукторном типе ларингеальной дистонии и при мышечной тонзионной дисфонии.*
- 4. Препараты БТА являются безопасными и эффективными при долгосрочных повторных инъекциях, но врачи и пациенты должны знать, что высокие суммарные дозы могут быть опасны, особенно для детей.*
- 5. Для обеспечения лучшей эффективности и безопасности инъекции БТА рекомендовано проводить под контролем ЭМГ или УЗИ.*
- 6. Инъекции БТА противопоказаны для пациентов с нарушениями нейромышечной передачи или в случае локальной инфекции в зоне инъекций. Рекомендованная доза препарата не должна быть превышена.*

Клинический эффект после проведенной инъекции БТА наступает на 7-21 день и проявляется в виде выраженного снижения мышечного напряжения, спазмов и боли. Лечебный эффект БТА связан не только с его симптоматическим действием как локального миорелаксанта, но также и с влиянием на афферентные потоки на сегментарно-

периферическом и надсегментарном уровне, что позволяет говорить о патогенетической роли ботулинотерапии в лечении фокальных дистоний [Naumann, 1997; Byrnes, 1998, Орлова, 2000]. В последние годы появились данные о долгосрочной эффективности и безопасности препаратов ботулотоксина типа А, разработаны препараты ботулотоксина типа В (БТВ). В России на настоящий момент зарегистрирован 500-единичный и 100-единичные БТА.

Клинические дозы всех препаратов БТА выражаются в Единицах Действия (ЕД) и не являются взаимозаменяемыми.

В год проводится 3-4 курса инъекций в зависимости от тяжести заболевания. В утвержденных инструкциях по применению препаратов БТА описаны дозы и способ введения. Также существуют Медицинские технологии с конкретизацией и детализацией способов введения препарата и техники инъекций при различных формах фокальной дистонии [Орлова О.Р., Тимербаева С.Л., Хатькова С.Е. и др., 2012].

Препараты данного класса могут вводить только врачи, обладающие специальной подготовкой и опытом обращения с ботулиническим токсином. При выборе места инъекции следует руководствоваться стандартным расположением мышц, непосредственное место инъекции определяют в соответствии с анатомическими ориентирами и данными пальпации, а также с помощью дополнительных методов: электромиографии, электростимуляции, ультразвука, КТ. Большинство мышц выбирается и инъецируется в соответствии с анализом дистонических движений, топографической анатомии, пальпации мышц.

Цервикальная дистония – динамичное расстройство, которое у одного и того же пациента может проявляться различными позами головы и, соответственно, напряжением разных мышц, даже в течение одного дня. Все 24 мышцы шеи (по 12 с каждой стороны) в различной степени участвуют в реализации фокального дистонического синдрома, поэтому при планировании процедуры необходимо выявить максимальное число «дистонических» мышц и ввести в них препарат. Дополнительная сложность этого поиска состоит в том, что одно и то же движение головы (например, наклон с поворотом) может осуществляться разными мышцами, что выявляется при ЭМГ-контроле инъекции. Устройства для проведения игольчатой ЭМГ комплектуются специальными иглами для введения ботулинического токсина и регистрации мышечной активности. Биоэлектрическая активность мышц выводится на экран и/или наушники (портативные динамики). По специфическим аудио- или видеохарактеристикам миограммы врач может верифицировать как место инъекции, так и дистонический паттерн мышц. Инъекция в глубокие мышцы шеи должна проводиться длинной иглой, поэтому длина миографической иглы 4 и/или 5 см является оптимальной, а длина иглы инсулинового шприца - недостаточной. При наличии дистонического тремора применение ЭМГ-контроля является необходимым.

Инъекции БГА пациентам с блефароспазмом и гемифациальным спазмом проводятся с помощью инсулинового шприца, однако, в некоторых случаях также необходим ЭМГ - контроль, например, при лечении краниальной дистонии с вовлечением мышц нижней половины лица и гортани.

Обязательно оформление *добровольного информированного согласия* на проведение лечения препаратом ботулинического токсина.

После проведенной процедуры ботулинотерапии рекомендуется активное сокращение инъецированных мышц в течение 20 мин, в течение часа пациент должен находиться под наблюдением в лечебном учреждении для контроля за развитием немедленных аллергических реакций. В случае недостаточного эффекта, отмеченного при осмотре пациента в динамике, при последующих инъекциях проводится подбор и замена схем терапии, изменение дозы БГА, применение дополнительных методов контроля инъекции, консультирование с более опытным специалистом ботулинотерапии.

Техника ботулинотерапии других форм фокальных дистоний подробно изложена в медицинских технологиях [Орлова О.Р. и соавт., 2012, 2012].

Традиционная терапия другими лекарственными препаратами. Значение традиционной лекарственной терапии фокальных дистоний после внедрения в практику ботулинотерапии ушло в прошлое. Лекарственные препараты имеют вспомогательное значение и обычно назначаются пациентам, по каким-либо причинам не применяющим ботулинотерапию или применяющим нерегулярно и в недостаточно эффективной дозе: препараты, воздействующие на обмен дофамина, катехоламинов, ацетилхолина, серотонина, ГАМК и других биологически активных веществ. Практика показывает, что средняя терапевтическая эффективность подобных препаратов не превышает 20%, и их влияние носит, как правило, временный характер. Относительно больший терапевтический эффект дают клоназепам (1-8 мг/сут), баклофен (20-100 мг/сут), холинолитики (тригексифенидил 2-8 мг/сут), которые пациенты должны принимать постоянно длительное время. Умеренно эффективны другие миорелаксанты (толперизон, тизанидин). Бензамиды (сульпирид, тиаприд), а также антидепрессанты (амитриптилин, флуоксетин, пароксетин, сертралин, флувоксамин, тразодон) могут назначаться в составе комплексной терапии при наличии сопутствующих эмоциональных и/или соматоформных расстройств и хронической боли. Неселективные бета-адреноблокаторы (пропранолол до 160 мг/сут) могут быть умеренно эффективны пациентам с тремором (в основном, эссенциальным). При ДОФА-зависимой дистонии эффективны препараты леводопы, которые следует принимать постоянно.

Хирургические методы лечения включают глубокую стимуляцию мозга (DBS – Deep Brain Stimulation, нейромодуляция), которая пришла на смену стереотаксическим

деструкциям, а также периферические операции (цервикальную радикалотомию, декомпрессию добавочного нерва, селективную денервацию и ризотомию, миозкотомию). Глубокую стимуляцию мозга проводят в случаях стойкой резистентности к ботулинотерапии (отсутствие эффекта от 5-6 процедур ботулинотерапии в достаточной дозе и при правильном выборе мышц для инъекции, подтвержденном электромиографическим исследованием), а также при генерализации дистонии. Периферические операции имеют ограниченное применение. Дополнительным методом лечения блефароспазма является операция блефаропластики с целью удаления избытков кожи и мягких тканей верхнего века, что улучшает переносимость и результаты ботулинотерапии. У пациентов с гемифациальным спазмом, если в этиологии выявлена нейроваскулярная компрессия корешка 7 нерва, проводится операция нейроваскулярной декомпрессии.

Другие нелекарственные методы и реабилитация

У пациентов с блефароспазмом могут быть эффективны «розовые очки», обработанные специальным раствором. При цервикальной дистонии следует применять все возможности кинезитерапии, ЛФК, ЛФК в бассейне, мягкий релаксирующий массаж, комплексы сенсорного переобучения, биологической обратной связи, ИРТ. Мануальная терапия с грубыми болевыми приемами не показана. При писчем спазме эффективен комплекс реабилитационных мероприятий, направленных на изменение моторных навыков во время письма [Шавловская, Орлова, 2009]. Важно помогать пациентам преодолевать социальную изоляцию (включение пациентов в группы поддержки, психотерапия).