

Раздел 2

Экстрапирамидные гиперкинезы

2.1. Дистония.

Молекулярная генетика фокальной дистонии в российской популяции

*М.Ю. Краснов, С.Л. Тимербаева, Н.Ю. Абрамьчева, М.С. Степанова,
Ю.А. Шпилюкова, О.Ю. Реброва, С.Н. Иллариошкин*

Научный центр неврологии РАМН (Москва)

Дистония представляет собой экстрапирамидный синдром, характеризующийся неритмичными, чаще медленными, вращательными насильственными движениями в различных частях тела, вычурными изменениями мышечного тонуса и формированием патологических поз [2, 3]. Первичная дистония объединяет все формы, при которых дистония присутствует в качестве единственного симптома заболевания (иногда – в сочетании с тремором); при этом отсутствуют лабораторные изменения и какие-либо признаки патологии при нейровизуализационных исследованиях (в стандартных режимах КТ и МРТ) [4]. Вторичные дистонии включают гетерогенную группу синдромов, в рамках которых возможно выделение лекарственно-индуцированных дистоний и дистоний, обусловленных приобретенными причинами и внешними факторами [8, 9]. Дистония встречается во всем мире, данные о ее распространенности варьируют в зависимости от исследуемой когорты больных и методологических особенностей эпидемиологических исследований. Результаты проведенного в 2012 г. метаанализа 15 исследований эпидемиологии первичных дистоний оценивают общую частоту встречаемости как 16,43 на 100 тыс., однако отмечены существенные вариации преобладающих форм первичной дистонии в различных популяциях [33].

Генетика играет значительную роль в развитии различных – и в первую очередь первичных – форм дистонии. К настоящему моменту описано более 20 форм дистонии с четким менделевским наследованием [4], из которых наиболее распространенной формой признана дистония DYT1, связанная с геном *TOR1A*.

Ген *TOR1A*: связь с генерализованными и фокальными формами

На долю дистонии DYT1 приходится от 50% до 80–90% случаев генерализованной дистонии с ранним началом в различных этнических группах. Частота встречаемости DYT1 оценивается как 1:10 000–1:15 000 в нееврейской и 1:3000–1:5000 в еврейской популяции [12]. При этом анализ группы из 178 индийских пациентов не выявил ни одного случая DYT1 [27], а в Китае частота встречаемости этой формы была оценена лишь в 1,4–2,7% [15, 35]. Эти данные демонстрируют контраст с высокой частотой DYT1 в странах Европы: 16–25% в Италии [17, 37], 7,9% в Сербии [24], 15% в Дании [22]. Публиковавшиеся ранее работы отечественных авторов, свидетельствовавшие о высокой (62%) частоте носительства описываемой мутации среди больных с ранней генерализованной дистонией [32], сопоставимы с данными северо-американских исследований [13]. Эти показатели традиционно соотносятся с относительно многочисленными общинами проживающих в этих странах евреев-ашкенази.

Заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу, в большинстве случаев дебютирует до 26 лет, средний возраст начала составляет 13 лет. В подавляющем большинстве случаев заболевание начинается с руки или ноги и более чем у половины больных развивается в мультифокальные или генерализованные формы в течение 3–5 лет; краниальная мускулатура вовлекается у 15–20% пациентов [29]. Фенотипический спектр мутации DYT1

широк и включает не только фокальные и генерализованные формы, но и формы, манифестирующие изолированным тремором [26, 27]. Практически все описанные до сих пор в мире многочисленные случаи *DYT1* обусловлены одной и той же мутацией — делецией трех нуклеотидов (delGAG) в гене *TOR1A* на хромосоме 9q32-q34, результатом чего является утрата глутаминового остатка в белке «торсин А». В единичных случаях описаны также миссенс-мутации в гене *TOR1A*. Пенетрантность гена составляет 30–40%. Торсин А, обладающий сродством с белками «теплового шока», относится к группе AAA+ АТФаз (*ATPases Associated with a variety of cellular Activities*), контролирующих процесс образования клеточных органелл, протеосомальные функции, функции белковшаперонов, мембранный транспорт и функции микротрубочек [18]. Торсин А состоит из 332 аминокислотных остатков, в клетке локализован в основном в эндоплазматическом ретикулуме, в то время как мутантный белок ассоциирован с ядерной мембраной [18]. Наиболее активно торсин А экспрессируется в дофаминергических нейронах компактной части черной субстанции, голубоватом пятне, клетках Пуркинью, зубчатом ядре мозжечка, основании моста, таламусе, гиппокампе, ядрах глазодвигательных нервов и лобной коре [18]. Многочисленные работы по исследованию соотношений мутаций *DYT1* и морфологических изменений вещества головного мозга не выявили значимых закономерностей; одно исследование демонстрирует возможность расценивать эту форму дистонии как заболевание, связанное с нарушением нативной конформационной структуры торсина А [25]. Подобные публикации позволяют взглянуть на проблему первичных дистоний сквозь призму теории конформационных болезней мозга [1].

ДНК-диагностика с использованием метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени с анализом конкретной точечной мутации — delGAG в гене *TOR1A* — была выполнена у 138 пациентов [5]. Возраст дебюта заболевания в обследованной группе варьировал от 3 до 62 лет и у большинства пациентов (115 обследованных) соответствовал критериям дистонии с ранним (до 40 лет) началом. Исследуемая мутация была обнаружена у 17 (23,46%) пациентов. В этой подгруппе возраст начала заболевания составил от 5 до 46 лет, в среднем 12,7 лет. Сегментарная форма была отмечена у 10 пациентов (58,8%), генерализованная форма — у 5 (29,4%) пациентов и фокальная форма — у 2 (11,8%). Также следует добавить, что в 4 случаях заболевания имел место положительный семейный анамнез: в двух семьях дистонией страдали родные сестры. Еще в 4 семьях были выявлены здоровые носители мутантного гена (в 3 случаях — отцы и в одном случае — мать пробанда); в целом это подтверждает современные данные об относительно невысокой пенетрантности мутантного гена. Вышеописанное распределение как по возрастным, так и по анатомическим критериям в целом соответствует среднепопуляционным закономерностям, отмеченным в работах зарубежных исследователей [10, 12].

Анализ однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) гена *TOR1A*, изученных у больных восточнославянского и западноевропейского происхождения, приводит к неоднозначным выводам об их взаимосвязях с фенотипами дистонии, гендерными различиями, семейным анамнезом и другими клиническими характеристиками [21]. Нами исследована ДНК 254 российской пациентов с первичной фокальной и сегментарной дистонией позднего возраста, вовлекающей мышцы лица, шеи, гортани, и руки: проведен молекулярно-генетический анализ двух ОНП гена *TOR1A*: 191G/T (rs1182) и MtDel (gdel, rs3842225) в 3'-нетранслируемой области гена [6]. Исследование не показало статистически значимых связей аллельных частот ОНП rs1182 и rs3842225 у больных восточнославянского и неславянского происхождения ни с фенотипами дистонии, ни с гендерными показателями, ни с семейным анамнезом и рядом других клинических характеристик, однако продемонстрировало ассоциацию минорных аллелей двух изученных ОНП гена *TOR1A* с возрастом дебюта заболевания (таблицы 1 и 2). В частности, стратификация больных по возрасту начала заболевания (≤ 30 лет и > 30 лет) выявила у больных славянского происхождения с более ранним дебютом статистически значимое преобладание частоты del-аллеля rs3842225 (36,96% против 21,39% в группе с поздним дебютом, $p=0,002$), а также преобладание T-аллеля rs1182 (36,96% против 21,69%, $p=0,003$). У больных-славян установлены статистические тенденции в распределении генотипов rs1182 как в общей выборке пациентов, так и в подгруппе больных с фокальной дистонией: преобладание у больных генотипов T/T (общая группа — 9,17%, фокальная дистония — 10,29%) и G/G (общая группа — 60,55%, фокальная дистония — 58,86%) против 4,27% и 55,49% соответственно в группе контроля: это может свидетельствовать об их патогенетической роли, проявляющейся в реализации более «молодого» фенотипа у пациентов с фокальной и сегментарной дистонией.

Ранее значимая связь полиморфизма rs1182 с возрастом манифестации дистонии у пациентов центрально-европейской популяции была выявлена Камм и соавторами в 2007 г. [23]. В большой североамериканской когорте с фокальной и сегментарной дистонией (263 пациента) была показана значимая ассоциация болезни с ОНП rs3842225 [31]. Более поздние исследования подтверждают эти данные: метаанализ 8 исследований продемонстрировал ассоциацию фокальной дистонии с *TOR1A*-rs1801968 [20]. Однако в китайском исследовании, включавшем 291 пациента и группу контроля из 294 здоровых добровольцев, не обнаружило четких корреляций ОНП rs1182 с фенотипическими вариантами дистонии, семейным анамнезом и возрастом дебюта заболевания [14]. Полученные данные, по мнению исследователей, свидетельствуют в первую очередь о больших различиях

Таблица 1. Частота генотипов и аллелей ОНП rs3842225 и rs1182 гена *TOR1A* у больных-славян с разным возрастом дебюта дистонии.

Полиморфизм	Возрастная категория	Генотипы, n (%)			P*	Аллели, n (%)		P**
		G/G	G/Del	Del/Del		G	Del	
rs3842225	Возраст дебюта дистонии ≤30 лет (n=46)	19 (41,30%)	20 (43,48%)	7 (15,22%)	0,017	58 (63,04%)	34 (36,96%)	0,002
	Возраст дебюта дистонии >30 лет (n=166)	106 (63,86%)	49 (29,52%)	11 (6,63%)		261 (78,61%)	71 (21,39%)	
rs1182	Возраст дебюта дистонии ≤30 лет (n=46)	20 (43,48%)	18 (39,13%)	8 (17,39%)	0,027	58 (63,04%)	34 (36,96%)	0,003
	Возраст дебюта дистонии >30 лет (n=166)	106 (63,86%)	48 (28,92%)	12 (7,23%)		260 (78,31%)	72 (21,69%)	

Таблица 2. Частота генотипов и аллелей ОНП rs3842225 и rs1182 гена *TOR1A* в общей группе обследованных больных дистонией славянского происхождения и в группе с фокальной дистонией в сравнении с контролем.

Полиморфизм	Группа	Генотипы, n (%)			P	Аллели, n (%)		P
		G/G	G/Del	Del/Del		G	Del	
rs3842225	Общая группа больных-славян n=218	131 (60,09%)	69 (31,65%)	18 (8,26%)	0,161	331 (75,92%)	105 (24,08%)	0,912
	Больные славяне с ФД n=175	102 (58,29%)	57 (32,57%)	16 (8,26%)	0,173	261 (74,57%)	89 (25,43%)	0,895
	Контроль славяне n=164	91 (55,49%)	65 (39,63%)	8 (4,88%)		247 (75,30%)	81 (24,70%)	
rs1182	Общая группа больных-славян n=218	132 (60,55%)	66 (30,28%)	20 (9,17%)	0,040	330 (75,69%)	106 (24,31%)	0,952
	Больные славяне с ФД n=175	103 (58,86%)	54 (30,86%)	18 (10,29%)	0,037	260 (74,29%)	90 (25,71%)	0,757
	Контроль славяне n=164	91 (55,49%)	66 (40,24%)	7 (4,27%)		248 (75,61%)	80 (24,39%)	

Здесь и далее: *критерий хи-квадрат с оценкой по методу максимального правдоподобия; ** критерий хи-квадрат по Пирсону с поправкой Йетса.

генетических особенностей исследуемой патологии в различных популяциях и невозможности реплицировать выявленные в азиатской популяции взаимосвязи на европейские и североамериканские группы больных. Все это требует дальнейшего изучения вопроса на более крупных когортах пациентов [14, 20].

Ген *DRD5*

Исследование роли ОНП в формировании фенотипических вариантов дистоний (особенно фокальных и сегментарных дистоний позднего возраста) в последние годы распространяется и на другие кандидатные гены. Один из них – ген дофаминового рецептора *DRD5*. Наше поисковое исследование было направлено на изучение ассоциации между данным геном и фокальной/сегментарной дистонией у российских пациентов [7]. Исследованы образцы ДНК 270 пациентов: проводился молекулярно-генетический анализ микросателлитного полиморфизма (СТ/GT/GA)_n, локализованного в 5'-нетранслируемой области гена дофаминового рецептора *DYT5* (основные результаты указаны в таблице 3). В группе больных-славян (n=233) было выявлено преобладание аллеля 3

Таблица 3. Частота аллелей микросателлитного полиморфизма (CT/GT/GA)_n гена *DRD5* у обследованных больных дистонией славянского происхождения (указаны только основные ассоциации в рамках выявленных статистических тенденций).

Аллели гена <i>DRD5</i> (длина микросателлита)	Абс. частота (%)		P*	Абс. частота (%)		P точный критерий Фишера	Абс. частота (%)		P точный критерий Фишера
	Дистония (все формы) n=233	Контроль n=164		Дистония с вовлечением мышц шеи, n=116	Контроль n=164		Женщины n=150	Контроль n=93	
0 (159)	2 (0,43%)	1 (0,30%)		2 (0,86%)	1 (0,30%)		0 (0,00%)	1 (0,54%)	
1 (157)	6 (1,29%)	4 (1,22%)		2 (0,86%)	4 (1,22%)		4 (1,33%)	2 (1,08%)	
2 (155)	6 (1,29%)	3 (0,91%)		0 (0,00%)	3 (0,91%)		5 (1,67%)	1 (0,54%)	
3 (153)	46 (9,87%)	19 (5,79%)	0,035	27 (11,64%)	19 (5,79%)	0,020	32 (10,67%)	10 (5,38%)	0,047
4 (151)	56 (12,02%)	39 (11,89%)		26 (11,21%)	39 (11,89%)		37 (12,33%)	19 (10,22%)	
5 (149)	236 (50,64%)	168 (51,22%)		122 (52,59%)	168 (51,22%)		152 (50,67%)	96 (51,61%)	
6 (147)	17 (3,65%)	17 (5,18%)		7 (3,02%)	17 (5,18%)		11 (3,67%)	9 (4,84%)	
7 (145)	11 (2,36%)	7 (2,13%)		4 (1,72%)	7 (2,13%)		6 (2,00%)	1 (0,54%)	
8 (143)	21 (4,51%)	26 (7,93%)	0,046	12 (5,17%)	26 (7,93%)		12 (4%)	17 (9,14%)	0,029
9 (141)	31 (6,65%)	19 (5,79%)		14 (6,03%)	19 (5,79%)		24 (8,00%)	14 (7,53%)	
10 (139)	24 (5,15%)	16 (4,88%)		11 (4,74%)	16 (4,87%)		14 (4,67%)	12 (6,45%)	
11 (137)	6 (1,29%)	5 (1,52%)		3 (1,29%)	5 (1,52%)		1 (0,33%)	3 (1,61%)	
12 (135)	4 (0,86%)	4 (1,22%)		2 (0,86%)	4 (1,22%)		2 (0,67%)	1 (0,54%)	

(9,87% против 5,79% в контроле, $p=0,035$ по критерию хи-квадрат, метод максимального правдоподобия), тогда как в группе контроля преобладал аллель 8 (7,93% против 4,51% у больных дистонией, $p=0,046$, критерий хи-квадрат) (таблица 3). Выявленная статистическая тенденция подтвердилась и при стратификации пациентов по гендерному признаку. У больных дистонией неславянского происхождения выявлено преобладание аллеля 2 при фокальной дистонии (5,0%, $p=0,035$, точный критерий Фишера), блефароспазме (7,5%, $p=0,014$) и дистонии, вовлекающей мышцы лица (5,6%, $p=0,028$, точный критерий Фишера) при отсутствии данного аллеля в контроле. Полученные данные указывают на роль гена *DRD5* в формировании риска и модификации клинического фенотипа фокальной и сегментарной дистонии.

Ген *THAP1* (*DYT6*): «смешанная» дистония с началом в юношеском возрасте

Дистония *DYT6* (аутосомно-доминантная дистония с ранним началом), по разным оценкам, составляет от 1% до 25% всех случаев первичной дистонии с ранним началом [11, 16, 28]. Обширное когортное исследование, включавшее выборку из 455 пациентов, проводилось в Голландии и определило частоту встречаемости дистонии *DYT6* в этой популяции как 13,6% (4,5% в подгруппе с ранним началом) [19]. В работе, на которую мы ссылались ранее, этот же показатель составил 1,8% [15]. Пенетрантность гена – 60%. Фенотип характеризуется ранним началом (в среднем – 16 лет); наиболее часто первоначально вовлекается рука (50%), затем следует вовлечение краниальной (25%) или цервикальной (25%) мускулатуры с тенденцией к генерализации или мультифокальному распространению более чем в половине случаев [29]. Дисфония и дизартрия у 65% больных являются дополнительным инвалидизирующим фактором. Причина заболевания – мутации в гене *THAP1* на хромосоме 8p21-q22. Ген *THAP1* состоит из трех экзонов и кодирует домен Thanatos-ассоциированного белка, включая собственно апоптоз-ассоциированный белок 1 (THAP1) [34]. Описано 62 различные мутации: преобладают миссенс-мутации (64,9%) и малые делеции вне рамки считывания (19,3%), хотя описаны и другие типы мутаций (7% – нонсенс, 3,5% – мутации внутри рамки считывания, 1,8% – инсерции вне рамки считывания, 3,5% – комплексные мутации) [10]. Могут затрагиваться все три экзона. Четкая корреляция генотип-фенотип до настоящего времени не описана [10, 34]. Белок THAP1 состоит из 213 аминокислотных остатков и рассматривается как ядерный проапоптотический фактор, ассоциированный с ядерными тельцами промиелоцитарной лейкемии (PML NBs). Описано взаимодействие THAP1 с белками DAXX (*a death-domain-associated protein*; участвует в индукции апоптоза, процессах старения клетки, подавлении пролиферации, поддержании стабильности генома и противовирусной активности) и PAR-4 (*prostate apoptosis response protein 4*; проапоптотический белок, действующий как регулятор транскрипции; индукция PAR-4 ассоциирована с нейрональной гибелью при болезни Паркинсона, болезни Аль-

цгеймера и БАС) [10]. Кроме того, THAP 1 может проявлять транскрипционную активность в отношении других генов дистонии – DYT1 и DYT3 (X-сцепленной дистонии-паркинсонизма).

Пациенты с формой DYT6, подвергшиеся оперативному лечению (глубокая стимуляция бледного шара), в целом продемонстрировали улучшение качества жизни и улучшение двигательной активности (от 16% до 55%; тестирование по шкалам Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS) и Burke–Fahn–Marsden dystonia rating scale (BFMRS) до и после операции) [19, 36]. Однако эффект операции при дистонии DYT6 меньше, чем при форме дистонии DYT1. Операция при форме DYT6 уменьшает дистонические проявления, затрагивающие конечности, шею и туловище, однако практически не влияет на проявления ларингеальной дистонии (нарушение речи и глотания), что обуславливает необходимость медико-генетического анализа у пациентов, претендующих на оперативное лечение.

Мы проанализировали группу DYT1-отрицательных пациентов с идиопатической дистонией (98 образцов ДНК) и обнаружили первый в нашей стране случай DYT6 – пациента с мутацией T142A в гене *THAP1*. Эта мутация ранее была описана группой исследователей как ассоциированная с фокальной ларингеальной дистонией с поздним началом [30]. В нашем наблюдении больная с мутацией T142A в гене *THAP1*, 28 лет, страдала фокальной формой цервикальной дистонии (левосторонний латероретроколлис); начало заболевания острое, после перенесенного стресса. В связи с отсутствием эффекта от консервативной терапии (миорелаксанты, М-холинолитики, бензодиазепины) была начата терапия препаратами ботулинотоксина типа А, что позволило добиться уменьшения выраженности дистонического гиперкинеза. Следует отметить, что цервикальная дистония не является наиболее типичной локализацией среди больных с DYT6-дистонией, и отмечается только в четверти всех случаев этой моногенной формы.

Полученные нами новые данные о генетике идиопатической дистонии в российской популяции (с акцентом на фокальной и сегментарной дистонии) позволяют сопоставить имеющиеся результаты с мировым опытом, оптимизировать молекулярную диагностику дистонических синдромов и уточнить фундаментальные механизмы развития данных заболеваний.

Литература

- Иллариошкин С.Н. Конформационные болезни мозга. М.: Янус-К, 2003.
- Иллариошкин С.Н., Иванова-Смоленская И.А. Дрожательные гиперкинезы: руководство для врачей. М.: Атмосфера, 2011.
- Иллариошкин С.Н., Иванова-Смоленская И.А., Маркова Е.Д. ДНК-диагностика и медико-генетическое консультирование в неврологии. М.: МИА, 2002.
- Краснов М.Ю., Тимербаева С.Л., Иллариошкин С.Н. Генетика наследственных форм дистонии. Анн. клин. эксперимент. неврол. 2013; 2: 55-62.
- Краснов М.Ю., Тимербаева С.Л., Абрамичева Н.Ю. и др. Анализ редких форм экстрапирамидной патологии в славянской популяции на примере дистонии с ранним началом. Здоровоохр. Таджикистана 2014.
- Тимербаева С.Л., Иллариошкин С.Н., Абрамичева Н.Ю., Реброва О.Ю. Молекулярно-генетическое исследование фокальной/сегментарной первичной дистонии в России. Сообщение I: анализ ассоциаций с геном TOR1A. Мед. генетика. 2012; 10: 24-29.
- Тимербаева С.Л., Иллариошкин С.Н., Абрамичева Н.Ю., Реброва О.Ю. Молекулярно-генетическое исследование фокальной/сегментарной первичной дистонии в России. Сообщение II: анализ ассоциаций с геном DRD5. Мед. генетика. 2012; 10: 30-35.
- Albanese A., Asmus F., Bhatia K.P. et al. EFNS guidelines on diagnosis and treatment of primary dystonias. Eur. J. Neurol. 2011; 18: 5-18.
- Albanese A., Bhatia K., Bressman S.B. et al. Phenomenology and classification of dystonia: A consensus update. Mov. Disord. 2013; 28: 863-873.
- Blanchard A., Ea V., Roubertie A. et al. DYT6 Dystonia: Review of the literature and creation of the UMD locus-specific database (LSDB) for mutations in the THAP1 gene. Hum. Mutat. 2011; 32: 1213-1224.
- Bonetti M., Barzaghi C., Brancati F. et al. Mutation screening of the DYT6/THAP1 gene in Italy. Mov. Disord. 2009; 24: 2424-2427.
- Bressman S.B. Genetics of dystonia: an overview. Parkinsonism Relat. Disord. 2007; 13: 347-355.
- Bressman S.B., de Leon D., Kramer P.L. et al. Dystonia in Ashkenazi Jews: clinical characterization of a founder mutation. Ann. Neurol. 1994; 36: 771-777.
- Chen Y., Chen K., Burgunder J.M. et al. Association of rs1182 polymorphism of the DYT1 gene with primary dystonia in Chinese population. J. Neurol. Sci. 2012; 323: 228-231.
- Cheng F.B., Wan X.H., Feng J.C. et al. Clinical and genetic evaluation of DYT1 and DYT6 primary dystonia in China. Eur. J. Neurol. 2011; 18: 497-503.
- Djarmati A., Schneider S.A., Lohmann K. et al. Mutations in THAP1 (DYT6) and generalized dystonia with prominent spasmodic dysphonia: a genetic screening study. Lancet Neurol. 2009; 8: 416-418.
- Fasano A., Nardocci N., Elia A.E. et al. Non-DYT1 Early-onset primary torsion dystonia: comparison with DYT1 phenotype and review of the literature. Mov. Disord. 2006; 21: 1411-1418.
- Granata A., Warner T.T. The role of torsin A in dystonia. Eur. J. Neurol. 2010; 17: 81-87.
- Groen J.L., Ritz K., Contarino M.F. et al. DYT6 dystonia: mutation screening, phenotype, and response to deep brain stimulation. Mov. Disord. 2010; 25: 2420-2427.
- Groen J.L., Ritz K., Tanck M.W. et al. Is TOR1A a risk factor in adult-onset primary torsion dystonia? Mov. Disord. 2013; 28: 827-831.
- Hague S., Klafke S., Clarimon J. et al. Lack of association with TorsinA haplotype in German patients with sporadic dystonia. Neurology 2006; 66: 951-952.
- Hjermind L.E., Werdelin L.M., Sorensen S.A. et al. Inherited and de novo mutations in sporadic cases of DYT1-dystonia. Eur. J. Hum. Genet. 2002; 10: 213-216.
- Kamm C., Fischer H., Garavaglia B. et al. Susceptibility to DYT1 Dystonia in European Patients is Modified by the D216H Polymorphism. Neurology 2008; 70: 2261-2262.
- Major T., Svetel M., Romac S. et al. DYT1 mutation in primary torsion dystonia in a Serbian population. J. Neurol. 2001; 248: 940-943.
- McNaught K.S., Kapustin A., Jackson T. et al. Brainstem pathology in DYT1 primary torsion dystonia. Ann. Neurol. 2004; 56: 540-547.
- Muller U. The monogenic primary dystonias. Brain 2009; 132: 2005-2025.
- Naiya T., Biswas A., Neogi R. et al. Clinical characterization and evaluation of DYT1 gene in Indian primary dystonia patients. Acta Neurol. Scand. 2006; 114: 210-215.
- Ozelius L.J., Bressman S.B. THAP1: role in focal dystonia? Neurology 2010; 74: 192-193.
- Ozelius L.J., Lubarr N., Bressman S.B. Milestones in dystonia. Mov. Disord. 2011; 26: 1106-1126.
- Sengel C., Gavarini S., Sharma N. et al. Dimerization of the DYT6 dystonia protein, THAP1, requires residues within the coiled-coil domain. J. Neurochem. 2011; 118: 1087-1100.
- Sharma N., Franco R.A., Kuster J.K. et al. Genetic evidence for an association of the TOR1A locus with segmental/focal dystonia. Mov. Disord. 2010; 25: 2183-2187.
- Slominsky P.A., Markova E.D., Shadrina M.I. et al. A common 3-bp deletion in the DYT1 gene in Russian families with early-onset torsion dystonia. Hum. Mutat. 1999; 14: 269.
- Steeves T.D. et al. The prevalence of primary dystonia: a systematic review and meta-analysis. Mov. Disord. 2012; 27: 1789-1796.
- Xiromerisiou G., Houlden H., Scarmas N. et al. THAP1 mutations and dystonia phenotypes: genotype-phenotype correlations. Mov. Disord. 2012; 27: 1290-12994.
- Zhang S.S., Fang D.F., Hu X.H. et al. Clinical feature and DYT1 mutation screening in primary dystonia patients from South-West China. Eur. J. Neurol. 2010; 17: 846-851.
- Zittel S., Moll C.K., Bruggemann N. et al. Clinical neuroimaging and electrophysiological assessment of three DYT6 dystonia families. Mov. Disord. 2010; 25: 2405-2412.
- Zorzi G., Garavaglia B., Invernizzi F. et al. Frequency of DYT1 mutation in early onset primary dystonia in Italian patients. Mov. Disord. 2002; 17: 407-408.

Краниальные дистонии: клинические проявления, дифференциальная диагностика, методы лечения

З.А. Залялова

*Казанский государственный медицинский университет;
Республиканский консультативно-диагностический центр экстрапирамидной патологии и ботулинотерапии (Казань)*

По определению, краниальная дистония (син.: лицевой параспазм, синдром Мейжа, синдром блефароспазма и оромандибулярной дистонии, синдром Брейгеля) — дистония с вовлечением мышц головы, проявляющаяся блефароспазмом и/или оромандибулярной дистонией. Краниальные дистонии, как и дистонии в целом, характеризуются неритмичными вращательными насильственными движениями, с вычурными изменениями мышечного тонуса и формированием патологических поз. Помимо дистонической позы и дистонического движения как такового, важными составляющими дистонии является также применение пациентами корригирующих жестов.

Впервые к блефароспазму и другим краниальным дистониям привлек внимание Horatio Wood в 1887 году, описав их как «тоническое сокращение, приводящее к закрыванию глаз с последующим ослеплением» [18]. Он указывал, что это «... сопровождается бесчисленными причудливыми гримасами вследствие усилия мышц-антагонистов по преодолению силы, которая закрывает глаза». Понятно, что второе утверждение было ошибочным.

В 1910 году Генри Мейж, французский невролог, наблюдал около десяти пациентов с непроизвольным закрыванием глаз. Блефароспазм сочетался с гиперкинезами жевательных мышц только у одного из этих пациентов [21]. Более чем через 60 лет George Paulson, описав трех пациентов с блефароспазмом и оромандибулярными дистониями, подчеркнул их общую патофизиологическую основу [22].

В 1976 году David Marsden для обозначения синдрома блефароспазма и оромандибулярных гиперкинезов предложил термин «синдром Брейгеля», обратив внимание на патологическое выражение лица, изображенного на картине Питера Брейгеля-старшего «Зевака» [20]. С тех пор в литературе начали применяться два эпонимических обозначения.

Анализ литературы показывает, что синдромы «Брейгеля» и «Мейжа» остаются плохо очерченными и существуют некоторые разночтения в их интерпретации. Некоторые авторы считают, что существенным проявлением синдрома «Брейгеля» является широкое дистоническое открывание рта [13]. Большинство же исследователей, придерживаясь предложения David Marsden, относят к синдрому Брейгеля как открывательные, так и закрывательные оромандибулярные гиперкинезы, если они сочетаются с блефароспазмом [2, 15]. В то же время, открывательные гиперкинезы могут встречаться в составе сегментарных, мультифокальных и генерализованных дистоний [15, 19], а применительно к ним термин «синдром Брейгеля» не используется [17]. Эпонимический термин «синдром Мейжа» используется значительно чаще, чем «синдром Брейгеля».

Анатомическая классификация дистоний, локализующихся в области головы, требует обсуждения. Фокальными принято называть дистонии, локализующиеся в области одного сегмента [1, 20]. К таким дистониям относят, например, блефароспазм, оролингвальные или ларингеальные дистонии. Локальными могут также считаться и дистонии, ограниченные областью лица (как одним сегментом) — краниальные, блефароспазм-оромандибулярные дистонии. В то же время в оролингвальных гиперкинезах нередко участвуют мышцы, имеющие точки прикрепления как в области головы, так и шеи (mm. platyzma, digastricus, mylohyoideus, geniohyoideus и т.д.). И, наконец, в дистонии краниальной области вовлекаются не только мимические, но и жевательные мышцы, приводя в действие нижнюю челюсть, не являющуюся частью головы [3].

Нередко блефароспазм сочетается с дистониями ларингеальных мышц, относящихся и к краниальному, и к цервикальному региону. Все упомянутые обстоятельства указывают на то, что синдром «Мейжа» или «Брейгеля» правомочнее относить к сегментарной краниоцервикальной мышечной дистонии.

Этиологическая классификация краниоцервикальной дистонии представлена в таблице. Термин «первичная дистония» объединяет варианты, как с наследственной этиологией, так и с генетической предрасположенностью.

Первичный блефароспазм и сегментарная краниоцервикальная дистония определенно имеет генетическую детерминированность [10, 11]. По данным ряда исследований у 10% пациентов с блефароспазмом и другими формами краниоцервикальной дистонии есть родственники первой или второй линии родства с подобным проявлением [10, 19]. Клинико-генетические корреляции показали возможность формирования краниоцервикальной локализации дистонии при различных DYT-мутациях. Сегментарная краниоцервикальная дистония чаще всего является фенотипическим проявлением мутации DYT6, реже DYT7 и DYT13 [5, 8]. Иногда краниоцервикальные проявления носит дистония с DYT1-делецией [24].

Сегментарная краниоцервикальная дистония может быть одним из симптомов дегенеративного заболевания наследственного или спорадического характера, например, одной из форм спиноцереbellарной дегенерации [3].

Нередко сегментарная краниоцервикальная дистония является следствием медикаментозной блокады дофаминовых рецепторов, инфаркта базальных ядер и других причин [2, 3, 15].

Таблица. Этиологическая классификация краниоцервикальных дистоний.

<i>Первичные краниоцервикальные дистонии</i> Синдромы, при которых дистония – единственное клиническое проявление (за исключением сочетания с тремором)
<i>Вторичные краниоцервикальные дистонии</i> Сосудистые (ишемический или геморрагический инсульт, ДЦП и др.) Инфекционные (ВИЧ, арбовирус и др.) Токсические (марганец, угарный газ и др.) Лекарственные (нейролептики, антиеметики, антиконвульсанты) Аутоиммунные/воспалительные (раассеянный склероз, системная красная волчанка, болезнь Бехчета и др.)
<i>Краниоцервикальные дистонии-плюс</i> Наследственные дистонии, не относящиеся к первичным или дегенеративным Дофа-чувствительная дистония (DYT5) Миоклонус-дистония (DYT11)
<i>Дегенеративные заболевания с краниоцервикальной дистонией наследственного и спорадического характера</i> прогрессирующий надъядерный паралич, болезнь Паркинсона, мультисистемная атрофия, кортикобазальная дегенерация, спиноцереbellарная атаксия, болезнь Гентингтона, синдром Любаг (DYT3), паркинсонизм с быстрым началом (DYT12), болезнь Вильсона, синдром Леша-Нихана, нейродегенерации, ассоциированные с пантотенаткиназой, митохондриальные энцефалопатии и др.
<i>Психогенные краниоцервикальные дистонии</i> Дистонии вследствие воздействия психогенного фактора

Дифференцировать краниоцервикальные дистонии следует с различными гиперкинезами той же локализации: двусторонним гемиспазмом, дистоническим тиком, психогенными дистониями, гениоспазмом, гемимастикаторным спазмом, фациальными миоритмиями, локальными формами миастении.

Двусторонний лицевой гемиспазм встречается крайне редко. Отличить от блефароспазма поможет последовательное вовлечение в гиперкинез другой половины лица, через несколько месяцев-лет от начала заболевания. Насильственные движения при двустороннем гемиспазме носят характер периферической миоклонии. Приступы гиперкинеза никогда не бывают синхронными и сохраняются во сне.

Дистонический тик области лица – простой моторный тик в виде короткого изолированного движения одной локализации типа наморщивания лба, моргания, подергивания головой и т.п. в сочетании с более медленными гиперкинезами тонического характера, вызывающими формирование кратковременной патологической позы [4].

Гемимастикаторный спазм – очень редкое заболевание, характеризуется односторонним, произвольным, пароксизмальным сокращением мышц, поднимающими нижнюю челюсть, клинически проявляющиеся короткими подергиваниями и/или спазмами. Гемимастикаторный спазм обусловлен поражением двигательной порции тройничного нерва [9].

Окуломастикаторная миоритмия – сочетание медленного (1 Гц) сходящегося-расходящегося маятникового нистагма и синхронного, ритмичного движения рта. У части больных развивается бруксизм. Гиперкинез не изменяется под влиянием внешних стимулов, сохраняется во сне и при угнетении сознания. Окуломастикаторная миоритмия, наряду с вертикальным парезом зрения, деменицией и желудочно-кишечными расстройствами, являются патогномоничными для болезни Уиппла.

Гениоспазм – доброкачественное, но социально дезадаптирующее, генетическое заболевание связано с хромосомой 9q13-q21, с эпизодическим произвольным движением подбородка и нижней губы вверх и вниз. Движения состоят из миоклоний или тремора с частотой около 8 Гц, возникающих в детском возрасте. Низкоампли-

тудный гиперкинез накладывается на движения более высокой амплитудой с частотой один раз в три секунды и происходят симметрично. Язык и щечная мышца вовлекаются в гораздо меньшей степени [3, 14].

Психогенные дистонии составляют 2,1–2,9% случаев от всех дистоний.

Характерными для психогенных дистоний в области лица являются следующие признаки [16]: непостоянные/вариабельные/персистирующие гиперкинезы; фиксированные дистонические позы; слабый эффект корригирующих жестов; боль может преобладать над гиперкинезом; определяется активное сопротивление пассивным движениям; клинические проявления дистонии: фиксированные дистонии в самом начале, локализация в ноге у взрослых, тоническое подтягивание рта вниз (одно- или двустороннее); отвлечение внимания может не повлиять на проявления дистонии.

Основным методом лечения сегментарной краниоцервикальной дистонии является ботулинотерапия. Успех лечения зависит от правильности выбора мышцы-мишени, дозы препарата, точности инъекции, в конечном счете, от профессионализма инъектора. Инъекции ботулинических токсинов при сегментарной краниоцервикальной дистонии приводят к значительному объективному и субъективному улучшению при блефароспазме и к менее выраженному улучшению при блефароспазм-плюс дистониях [1,7].

По данным van den Bergh и соавт., эффективность при блефароспазме достигает 79%, а при синдроме Мейжа – 53% [23]. Однако следует учесть, что выраженность блефароспазма при блефароспазм-плюс дистонии может быть более значительной. Кроме того, блефароспазм может сочетаться с оромандибулярными гиперкинезами как закрывательного, так и открывательного типа, а как известно, открывательный вариант является трудной задачей для инъектора ботулинических токсинов [7].

Литература

1. Голубев В.Л., Орлова О.Р. Лицевые гиперкинезы (классификация, клиника, лечение). Метод, рекомендации. М., 2001.
2. Голубев В.Л. Дистония. Росс. мед. журн. 2007; 1: 22-28.
3. Залялова З.А. Современные классификации мышечных дистоний, стратегия лечения. Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова 2013; 3: 95-89.
4. Залялова З.А., Богданов Э.И., Мунасипова С.Э. Тикозные гиперкинезы: современные представления. Неврол. вестник им. В.М.Бехтерева 2010; 3: 77-84.
5. Иллариошкин С.Н., Маркова Е.Д., Миклина Н.И., Иванова-Смоленская И.А. Молекулярная генетика наследственных дистонических синдромов. Журнал неврол. психиатрии им. С.С. Корсакова 2000; 8: 60-66.
6. Тиммербаева С.Л. Фокальные и сегментарные формы первичной дистонии: клинические, патофизиологические и молекулярно-генетические аспекты. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2012.
7. Botulinum Toxin: Therapeutic Clinical Practice and Science, Expert Consult. Elsevier Health Sciences, 2009.
8. Bressman S.B., Raymond D., Fuchs T. et al. Mutations in THAP1 (DYT6) in early-onset dystonia: a genetic screening study. Lancet Neurol. 2009; 8: 441-446.
9. Christie C., Rodriguez-Quiroga S.A., Arakaki T. et al. Hemimasticatory spasm: report of a case and review of the literature. Tremor and Other Hyperkinetic Mov <http://www.tremorjournal.org>.
10. Defazio G., Berardelli A., Hallett M. Do primary adult-onset focal dystonias share aetiological factor? Brain 2007; 130: 1183-1193.
11. Defazio G., Martino D., Aniello M.S. et al. A family study on primary blepharospasm. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 2006; 77: 252-254.
12. Fahn S., Marsden C.D., Calne D.B. Classification and investigation of dystonia. London: Butterworths, 1987: 332-358.
13. Gilbert G.J. Brueghel syndrome: its distinction from Meige syndrome. Neurology 1996; 46: 1767-1920.
14. Grimes D.A., Han F., Bulman D. et al. Hereditary chin trembling: a new family with exclusion of the chromosome 9q13-q21 locus. Mov. Disord. 2002; 17: 1390-1392.
15. Jankovic J., Ford J. Blepharospasm and orofacial-cervical dystonia: clinical and pharmacological findings in 100 patients. Ann. Neurol. 1983; 13: 402-411.
16. Lang A.E., Voon V., Lang A.E. Psychogenic movement disorders: past developments, current status, and future directions. Mov. Disord. 2011; 26: 1175-1186.
17. LeDoux M.S. Meige syndrome: What's in a name? Parkinsonism Relat. Disord. 2009; 15: 483-489.
18. Lurie S. Meige's syndrome: the history of the eponym. Eur. J. Obstet Gynecol Reprod Biol. 2000; 92: 199-204.
19. Maniak S., Sieberer M., Hagenah J. et al. Focal and segmental primary dystonia in north-western Germany – a clinico-genetic study. Acta Neurol. Scand. 2003; 107: 228-232.
20. Marsden C.D. Blepharospasm/oromandibular dystonia syndrome (Brueghel's syndrome). A variant of adult-onset torsion dystonia? J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 1976; 39: 1204-1209.
21. Meige H. Les convulsions de la face, une forme clinique de convulsion faciale, bilaterale et mediane. Rev. Neurol. (Paris) 1910; 20: 437-443.
22. Paulson G.W. Meige's syndrome. Dyskinesia of the eyelids and facial muscles. Geriatrics 1972; 8: 69-73.
23. Van den Bergh P., Francart J., Mourin S. et al. Five-year experience in the treatment of focal movement disorders with low-dose Dysport botulinum toxin. Muscle Nerve 1995; 18: 720-729.
24. Xiao J., Bastian R.W., Permuter J.S. et al. High-put mutational analysis of TOR1A in primary dystonia. BMC Med. Genet. 2009; 10: .24.

Писчий спазм: современное состояние проблемы, опыт лечения инъекциями ботулотоксина типа А

С.А. Лихачев, Т.Н. Чернуха, Н.И. Черненко

Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии (Минск)

Писчий спазм (ПС) является одной из форм фокальной мышечной дистонии (МД) при которой происходит избирательное нарушение функции письма [1, 2]. ПС сопровождается непроизвольным напряжением и сокращением мышц руки при письме, вследствие чего изменяется подчерк, происходит замедление скорости письма, а в ряде случаев письмо и вовсе становится невозможным [12].

Первое упоминание ПС было сделано В. Ramazzini в 1713 году: в своей публикации «Болезни рабочих» он описывает «болезнь писцов», вызванную интенсивной усталостью руки при письме [3]. В первой половине XIX столетия данный недуг также обозначался такими терминами, как «графоспазм», «болезнь перетруживания» [8].

Эпидемиологическое исследование, проведенное в восьми странах Европы в 2000 году, выявило распространенность ПС – 14 на 1 миллион населения [6]. Nutt и соавт. сообщили о первичной заболеваемости 2,7 на 1 миллион и распространенности 69 на 1 миллион населения [13].

Длительное время исследователи данной болезни придерживались психогенной причины возникновения ПС и относили заболевание к категории профессиональных неврозов [8]. В 1982 г. Sheehy и Marsden предложили рассматривать данное заболевание как одну из форм фокальных МД [16]. ПС достаточно часто входит в структуру клинической картины генерализованных форм МД, имеет ряд проявлений, характерных для дистонического гиперкинеза, таких как корригирующие жесты, парадоксальные кинезии, уменьшение после отдыха, усиление при длительной нагрузке [3]. В литературе описано более 20 расстройств аналогичных ПС и встречающихся у людей по роду профессии выполняющих монотонные стереотипные движения. Например, спазм музыкантов при игре на различных инструментах, спазм машинисток, жонглеров, телеграфистов, швей, сапожников, игроков в бильярд и др. [2, 4, 12].

Известный английский невролог Gowers в 1886 г. описал 4 формы ПС: дрожательную с преобладанием дрожи в руке при письме, невралгическую, когда при попытке письма возникает интенсивная боль в мышцах предплечья и кисти, паралитическую, сопровождающуюся слабостью мышц и судорожную форму, проявляющуюся выраженным спазмом мышц во время письма [8].

В исследованиях по оценке эффективности лечения ботулотоксином применяются деление ПС на формы в зависимости от вовлечения в дистонических гиперкинез групп мышц. По такому принципу Djebbari и соавт. выделили ПС с наличием преимущественного сгибания кисти и пальцев, второй формой является преимущественное разгибание кисти и пальцев, более редкой является дрожательная форма, также возможны различные сочетания вышеперечисленных форм [7]. У пациентов с ПС возможно постепенное вовлечение в гиперкинез дополнительных навыков, для выполнения которых необходима точная моторика мелких мышц руки, таких как удержание зубной щетки, нарезка хлеба и т.п. В иностранной литературе изолированный ПС принято называть *простой формой* (*simple writer's cramp*), при вовлечении в дистонических гиперкинез других мелких движений говорят об *осложненном* или *дистоническом* варианте ПС (*complex or dystonic writer's cramp*) [9, 15].

Многие исследователи ПС отмечают наличие особых черт личности у пациентов с этим заболеванием, характеризуя их как людей скрупулезных, педантичных, добросовестных, с повышенным чувством ответственности [5]. Количество тревожных и обсессивно-компульсивных расстройств у пациентов ПС выше, чем в общей популяции [10].

При начальных проявлениях ПС эффективно применение ручек с мягким нажимом пера (гелевые, капиллярные, чернильные), иногда письмо облегчается при использовании более толстых ручек [1]. В литературе описано использование ручек-шаров и других модификаций ручек, а также портативных письменных ортопедических устройств [1, 17].

При лечении ПС назначаются лекарственные препараты из различных групп: миорелаксанты центрального действия, производные бензодиазепаина, холинолитики, агонисты дофаминовых рецепторов. При наличии дрожания помогают бета-адреноблокаторы. В ряде случаев оказываются эффективны антиконвульсанты (карбамазепин, препараты вальпроевой кислоты). К сожалению, медикаментозная терапия недостаточно эффективна, лишь

в незначительной степени уменьшает выраженность дистонического синдрома. Физиотерапевтическое лечение, иглорефлексотерапия, психотерапия также не вызывают стойкого эффекта [3, 4].

Продолжаются исследования эффективности инъекций ботулотоксина типа А (БТА) при ПС. Данный метод сопряжен с трудностью выбора мышц-мишеней для введения препарата, обладает высокой частотой возникновения побочных реакций в виде чрезмерной слабости мышц кисти, нарушения тонкой моторики кисти [11].

Цель исследования: оценить потенциал клинического применения инъекций БТА у пациентов с ПС при использовании УЗИ-исследования мышц руки, оценить эффективность и безопасность данного вида лечения.

Пациенты и методы исследования

В исследование было включено 29 пациентов с ПС, которые проходили стационарное лечение с 2010 по 2014 гг. в неврологических отделениях Республиканского научно-практического центра неврологии и нейрохирургии. Критериями включения были: продолжительность заболевания более 1 года, неэффективность других методов лечения, наличие выраженного нарушения функции письма, являющееся социально-значимым для пациента. В исследование не включались пациенты в возрасте моложе 18 лет, беременные и кормящие грудью женщины, пациенты с генерализованными формами МД.

У 26 (89,8%) пациентов наблюдалась фокальная МД – ПС, у 2 (6,8%) пациентов ПС был одним из симптомов мультифокальной дистонии, имелось сочетание ПС с блефароспазмом и во втором случае с дистонией стопы, у одного пациента (3,4%) отмечалась сегментарная МД, при которой ПС сочетался со спастической кривошеей. У всех пациентов доминирующей рукой была правая рука. Средний возраст пациентов составил $39,7 \pm 4,5$ лет, средняя продолжительность болезни – $7,3 \pm 0,68$ лет, соотношение женщин и мужчин – 1,63:1.

У 18 пациентов с ПС (62,1%) в клинической картине преобладало сгибание кисти и пальцев, преимущественное разгибание кисти и пальцев было у 3 пациентов (10,3%), признаки обоих вышеназванных вариантов – у 8 (27,6%).

С целью объективизации симптомов заболевания использовались общепринятые шкалы для оценки симптомов ПС: рейтинговая шкала оценки писчего спазма (WCRS – Writer's Cramp Rating Scale), шкала тяжести симптомов писчего спазма (SSS – Symptom Severity Scale), шкала для оценки функционального статуса при ПС (FSS – Functional status scale) [9, 18].

Пациенты осматривались до инъекции, через 3 и 12 недель, 6 месяцев после инъекции БТА. Также регистрировалась скорость письма: пациентов просили написать 8 строчек одинакового текста, что составляло 39 слов (205 знаков).

При выборе мышц для инъекции тщательно оценивалось положение руки при письме, пациента просили не использовать корригирующие приемы, определялось пальпаторно напряжение мышц. После предварительной оценки мышц вовлеченных в гиперкинез при ПС выполняли УЗИ мягких тканей предплечья с целью определения точного анатомического расположения мышц, глубины их залегания. При наличии сложных форм гиперкинеза, одновременного напряжения мышц-антагонистов при письме УЗИ выполняли в момент письма, при выполнении УЗИ непосредственно определяли мышцы, наиболее активно напрягающиеся при инициации письма. Выявленные точки отмечали маркером на коже, фиксируя в планируемом протоколе инъекции необходимую глубину погружения иглы.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась на основе программы STATISTICA 6.0. При нормальном распределении признака результаты описаны в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$). При распределении признака, отличном от нормального, данные представлены как медиана значений и интерквартильный интервал Me (25%; 75%). Критерий Манна–Уитни использовался для анализа двух независимых выборок с ненормальным распределением или при различных дисперсиях исследуемых выборок с нормальным распределением. Критерий Уилкоксона применялся для сравнения наблюдений до и после лечения. Различия считали статистически значимыми при $P < 0,05$.

Результаты

В целом 29 пациентам было выполнено 49 инъекций БТА. Вторая инъекция для лечения ПС была выполнена на 15 пациентам, третья инъекция была проведена 5 пациентам. Пациентам с сегментарной и мультифокальной дистонией инъекции одновременно проводились и в другие области. Средняя доза препарата диспорт (Ипсен, Великобритания) составила 270 (160; 500) ЕД. Средняя доза БТА, вводимая при ПС, была равна 236 (160; 280) ЕД. При выполнении первой инъекции при лечении ПС доза составляла 205 (140; 230) ЕД.

Наличие улучшения после первой инъекции отметили 22 (75,9%) пациента с ПС. Объективно во время неврологического осмотра отмечено уменьшение степени гиперкинеза у 23 (79,3%) пациентов. При сравнительной оценке степени выраженности ПС по шкале WCRS положительная динамика наблюдалась у 24 (82,7%) пациентов с ПС. Наблюдали уменьшение проявлений ПС по шкале WCRS с 10,3 (8; 14) до 7,2 (6; 11) баллов ($P < 0,01$). При

оценке по шкале тяжести симптомов писчего спазма (SSS) зафиксировано уменьшение показателя с $28,7 \pm 3,8$ до $22,3 \pm 4,7$ баллов ($P < 0,01$). По шкале для оценки функционального статуса при ПС (FSS) имелось снижение степени функциональных нарушений с $8,83$ (7; 12) до $6,65$ (5; 11) при ($P < 0,05$). Наличие мышечной слабости, чувства неловкости в кисти и пальцах руки на первом контрольном осмотре отметили 5 пациентов, причем 4 из 5 были довольны результатом инъекции и при уменьшении клинического действия БТА приняли решение о необходимости повторного введения препарата. У 2 пациентов слабость наблюдалась разгибателей 2–3 пальцев кисти. У одного пациента слабость сгибателей 2 и 3 пальцев, два пациента отметили чувство слабости в кисти при выполнении точных движений, объективных симптомов снижения силы выявлено не было. При контрольном осмотре через 3 недели прицельно проводили опрос на наличие таких побочных реакций как боли, гриппоподобный симптом, общая слабость, других побочных реакций у пациентов выявлено не было.

При отсутствии улучшения или недостаточном эффекте после первой инъекции, в случаях отсутствия нежелательных явлений в виде мышечной слабости дозу при повторных введениях увеличивали. При выполнении второй инъекции доза была несколько выше – 262 (170; 300) ЕД, так как при наличии отсутствия эффекта от первой инъекции дозу повышали. При выполнении третьей инъекции БТА средняя доза не возрастала и составила 265 (160; 300) ЕД. Положительный эффект после второго введения наблюдался у 13 (86,6%) из 15 пациентов с ПС. Средняя продолжительность эффекта составила 4,3 месяцев (диапазон 3–18), повторное введение БТА проводилось в среднем через $9,3 \pm 3,6$ месяцев.

Мышцы-мишени для введения БТА при первой инъекций распределились следующим образом: наиболее часто введение препарата БТА осуществлялось в поверхностный и глубокий сгибатели пальцев у 22 пациентов (75,8%), ульнарный и радиальный сгибатели предплечья использовались в качестве мышц-мишеней у 21 пациента (72,4%), разгибатели пальцев и кисти – у 7 пациентов (24,1%), более редко (менее 20%) введений в качестве инъецируемых мышц выбирались пронаторы и супинатор предплечья, мышца-разгибатель указательного пальца и мышца, приводящая большой палец кисти. У 6 (20,6%) пациентов инъекции осуществлялись в мышцы плеча, а именно плечелучевую мышцу, двуглавую и трехглавую мышцы, у одного пациента (3,4%) была вовлечена дельтовидная мышца.

Обсуждение

В литературе имеются сообщения о положительном эффекте от введений БТА при ПС в небольших когортах пациентов [11, 14]. Достаточно частым нежелательным явлением является наличие слабости в руке после инъекции [11]. Комбинации мышц, рекомендуемые для инъекции, варьируют в разных исследованиях, не определены оптимальные дозы препарата БТА. Доза должна подбираться индивидуально и соответствовать размеру и функции мышцы. Djebbari и соавт. в 2004 г. провели лечение БТА 44 пациентам с ПС и выявили, что мышцы-разгибатели предплечья более чувствительны к БТА, чем сгибатели и требуют при введении более низких доз препарата [7].

Kruisdijk и соавт. в слепом, рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании отмечали положительную динамику у 70% пациентов, получавших БТА, против 31% в группе плацебо. У 50% наблюдалась слабость в руке, но большинство пациентов предпочли продолжать лечение, пациенты с выраженным тремором руки из данного исследования были исключены [9].

Рассмотренный метод не относят к основным для лечения данного заболевания, так как он сопряжен с трудностью выбора мышц-мишеней для введения препарата, обладает риском возникновения побочных реакций со стороны других функций кисти, не связанных с письмом, в частности, чрезмерной слабостью мышц кисти, нарушением тонкой моторики кисти [14]. Отдельные авторы предпочитают верифицировать мышцы-мишени с помощью игольчатой электромиографии, однако данная методика является болезненной для пациента и не доказала своих преимуществ [11].

Как известно, эффективность лечения БТА зависит от выбора мышц для инъекции. При ПС выбор мышц крайне затруднен, процесс письма является сложным двигательным актом, вовлекающим большое количество мышц. При ПС наряду с дистоническим сокращением мышц появляются ненамеренные компенсаторные движения. Тщательное наблюдение за характером гиперкинеза в момент инициации письма может помочь выявить мышцы-мишени. Проведение исследования УЗИ мягких тканей позволяет детально визуализировать мышцы, сосуды, нервы, определить мышцы, наиболее активно участвующие в патологическом движении. Использование метода УЗИ мышц предплечья с целью выбора мышц-мишеней для последующего введения инъекций БТА позволяет улучшить результаты лечения, уменьшить количество побочных эффектов при ПС. Применение ботулотерапии оправдано при тяжелых формах ПС, актуальна проблема выбора дозы и определения мышц для введения БТА.

Выводы

Терапия ПС является сложной медицинской проблемой, требующая упорства и терпения со стороны, как врача, так и пациента. Перспективно проведение дальнейших исследований по определению оптимальных критериев для введения ботулотоксина при ПС.

Накопленный опыт терапии ПС показывает, что из всех существующих видов лечения наиболее эффективны и безопасны локальные инъекции БТА, что доказано во многих клинических исследованиях. При определении показаний для введения БТА при ПС необходим индивидуальный подход с разработкой схемы введения и расчетом дозы препарата. До недавнего времени заболевание было труднокурабельным, инъекции БТА позволили добиться успеха лишь у части пациентов. Возможно, дальнейшее исследование проблемы позволит более точно определить показания к лечению ПС инъекциями БТА. Активный обмен опытом лечения такого редкого заболевания, как ПС, может помочь оказать реальную помощь данной категории пациентов.

Литература

1. Шавловская О.А. Писчий спазм: клиника, диагностика, лечение. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2011.
2. Шток В. Н. Экстрапирамидные расстройства: Руководство по диагностике и лечению (под ред. В.Н.Штока, И.А.Ивановой-Смоленской, О.С.Левина). М.: МЕДпресс-информ, 2002.
3. Brin M.F., Hallett M., Jankovic J. Scientific and therapeutic aspects of botulinum toxin. NY: Wilkins, 2002.
4. Burke R., Fahn S., Marsden C. et al. Validity and reliability of a rating scale for the primary torsion dystonias. *Neurology* 1985; 35: 73-77.
5. Chakarov V., Hummel S., Losch F. et al. Handwriting performance in the absence of visual control in writer's cramp patients: Initial observations. *J. Neurol.* 2006; 14: 1-7.
6. Collaborative Group. The Epidemiological Study of Dystonia in Europe (ESDE). A prevalence study of primary dystonia in eight European countries. *Neurology* 2000; 47: 787-792.
7. Djebbari R., Montcel S., Sangla S. et al. Factors predicting improvement in motor disability in writer's cramp treated with botulinum toxin. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2004; 75: 1688-1691.
8. Hudgson P. Writer's cramp. *Br. Med. J.* 1983; 286: 585-586.
9. Kruisdijk J.M., Koelman T.M., Ongerboer B.W. et al. Botulinum toxin for writer's cramp: a randomised, placebo controlled trial and 1 year follow up. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2007; 78: 264-270.
10. Kubota Y., Murai T., Okada T. et al. Obsessive-compulsive characteristics in patients with writer's cramp. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2001; 71: 413-414.
11. Lungu C., Karp B.I., Alter K. et al. Long term follow-up of botulinum toxin therapy for focal hand dystonia: outcome at 10 or more years. *Mov. Disord.* 2011; 26: 750-753.
12. Marsden C.D. Writer's cramp. *Br. Med. J.* 1983; 286: 1057.
13. Nutt J.G., Muenter M.D., Aronson A. et al. Epidemiology of focal and generalized dystonia in Rochester, Minnesota. *Mov. Disord.* 1988; 3: 188-194.
14. Pongvarin N. Writer's cramp: the experience with botulinum toxin injections in 25 patients. *O. Med. Assoc. Thai.* 1991; 74: 239-247.
15. Pritchard M.H. Writer's cramp: is focal dystonia the best explanation? *JRSM Short. Rep.* 2013; 12: 1-7.
16. Sheehy J.B., Marsden C.D. Writer's cramp – a focal dystonia. *Brain* 1982; 105: 1461-1480.
17. Singam N.V., Dwivedi A.A. Writing orthotic device for the management of writer's cramp. *J. Espay. Front. Neurol.* 2013; 4: 2-4.
18. Wissel J., Kabus C., Wenzel R. et al. Botulinum toxin in writer's cramp: objective response evaluation in 31 patients. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1996; 61: 172-175.

Интенционная судорога Рюльфа и другие пароксизмальные дискинезии

М.В. Селихова

*Российский Национальный исследовательский медицинский университет
им. Н.И. Пирогова (Москва); Институт неврологии (Лондон)*

Пароксизмальные дискинезии относятся к числу редких, причудливых и трудных для диагностики двигательных расстройств. Современная классификация разделяет пароксизмальные дискинезии по признаку взаимосвязи с движением: *пароксизмальная кинезиогенная дискинезия (ПКД)*, вызванная внезапным движением; *пароксизмальная некинезиогенная дискинезия (ПНКД)*, не имеющая прямой связи с движением; *пароксизмальная дистония, вызванная физической нагрузкой (ПДФН)*. Данная классификация, предложенная в 1977 Lance, имеет практикуемую целесообразность, так как отражает существенные различия в патогенезе и лечении этих пароксизмальных состояний, и модификация Demirkiran & Jankovic (1995) коснулась в основном замены первоначального термина «хореоатетоз» на «дискинезию».

Пароксизмальная кинезиогенная дискинезия — наиболее часто встречаемая форма, 1/150 000 человек, со значимым преобладанием у мужчин — 4:1. Заболевание первоначально интерпретировалось как вариант эпилепсии. Первый клинический случай был представлен в 1901 английским неврологом Гауэром. Пароксизмальные атаки впоследствии получили название «семейный пароксизмальный хореоатетоз» и «интенционная судорога Рюльфа» — по имени немецкого невролога, который в 1913 году впервые описал серии случаев в двух семьях и предположил, что связь симптомов с внезапным движением может быть следствием кортикальной гиперактивности. Исследование семейных и спорадических случаев в последующие годы позволили получить детальное клиническое описание заболевания (Рюльф 1915; Mount, Reback, 1940; Kulkova, 1941; Davidenkov, 1956; Kertesz, 1967; Houser, 1999).

Начало как правило в 7–20 лет, хотя может варьировать от 6 мес. до 57 лет. Атаки дискинезий провоцируются внезапным движением. «Наилучшая возможность увидеть дискинезию — это момент, когда больного, ожидающего приема врача, вызывают пройти в кабинет. При вставании после продолжительного сидения, внезапно развиваются хореоформные и дистонические насильственные движения в лице и конечностях, чаще односторонние, длительностью не более нескольких секунд. Атаки повторяются многократно в течение дня, могут провоцироваться усиленным дыханием, стартл-рефлексом и даже изменением скорости ходьбы. Они вызывают значительные неудобства, но к счастью хорошо поддаются лечению малыми дозами противосудорожных препаратов и регрессируют с возрастом» — пишет A.J. Lees (2002). Наиболее часто применяется лечение малыми дозами карбамазепина (250 мг в сутки) и дифенином (100 мг в сутки). Также отмечена эффективность окскарбазепина, топирамата, этосуксимида, ламотриджина, габапентина. Приступам обычно предшествуют эпигастральная аура или парестезии в конечности. Потери сознания не наблюдается, у 30% пациентов наблюдается нарушение речи. Неврологическое обследование в межприступный период в норме. (Bhatia, 1999; Tomita, 1999). ЭЭГ во время атак — в норме, МРТ — также без изменений.

65–72% случаев ПКД — семейные, они характеризуются аутосомно-доминантным типом наследования. При этом у большинства (62–100%) пациентов с семейным анамнезом выявлена гетерозиготная мутация в гене *PRRT2* на хромосоме 16 в локусе 11.2-12.1 (Chen et al., 2011). Мутация в гене *PRRT2* ведет к уменьшению экспрессии богатого пролином трансмембранного белка, что нарушает нормальный внутриклеточный поток в кальциевых каналах и синаптическую трансмиссию во время начальной стадии движения, вызывает повышенный нейротрансмиттерный выброс в синапсах. *PRRT2* широко представлен в коре головного мозга, гиппокампе, мозжечке. Установлена генетическая общность с доброкачественной семейной эпилепсией младенцев, инфантильными судорогами и хореоатетозом, гемиплегической мигренью (Марини, 2012; Клоарек и др., 2012; Гардинер и др., 2012; Li et al., 2012; Scheffer et al., 2012; Silveira-Moriyama et al., 2013), которая определяет ассоциацию с этими заболеваниями в семьях пациентов. К настоящему времени выявлено более 30 мутаций, с вариабельным фенотипом заболевания.

В 1940 году Mount и Reback представили одно из первых сообщений **Пароксизмальной НЕкинезиогенной дискинезии**, ранее называемой «пароксизмальный дистонический хореоатетоз» — эта форма описана у 23-летнего мужчины с эпизодами хорео-дистонии продолжительностью до нескольких часов. Последующие наблюдения семейных и спорадических случаев некинезиогенной дискинезии, показали что атаки чаще начинаются в дет-

стве, обычно от 7–20 лет, проявляются комбинацией дистонии, баллизма, хорей, обычно односторонними, в сочетании с нарушением речи. В отличие от ПКД, атаки развиваются **в покое**, провоцируются стрессом, усталостью, перегреванием, употреблением алкоголя, кофе, но не движением, длятся дольше от 2 мин. до 4 часов, повторяются реже — от 3 раз в день до 2 в год (Richards, 1968; Lance et al., 1977, Bressman et al., 1988). Вне приступов неврологическое обследование в норме. ЭЭГ и МРТ — норма. ПЭТ-исследование показывает нормальное состояние дофаминовых D2-рецепторов. Инвазивный видеоЭЭГ-анализ выявил электрическую спайковую активность в области хвостатого ядра.

Часто при ПНКД имеется семейный характер с аутосомно-доминантным наследованием, мутантный ген с высокой пенетрантностью (>90%) локализован на хромосоме 2q35 (Fink et al., 1996; Jarman et al., 2000). В 2004 году Rainier с соавторами выявили мутацию в гене регулятора миофибриллогенеза (Myofibrillogenesis regulator 1, *MR-1*). Предполагают, что мутация в гене *MR-1* приводит к дефекту калиевых ионных каналов в головном мозге, нарушению процессов удаления продуктов, образуемых вследствие оксидативного стресса, в частности метилглиоксала. Присутствием этого вещества в кофе и алкогольных напитках объясняют их провоцирующую роль в развитии атак ПНКД (Lee et al., 2004; Bruno et al., 2007; Muller et al., 2009). Атаки могут отвечать на лечение бензодиазепинами и леводопой. Хороший эффект отмечается на лечение клоназепамом у 37% больных (Bhatia et al., 2011). В тяжелых случаях применялось хирургическое стереотактическое лечение (Yamada et al., 2006).

Третья форма — **пароксизмальная дискинезия, вызванная физической нагрузкой** — представляет собой промежуточную форму, с длительностью атак 5–30 мин. Характеризуется появлением дистонии в части тела, подвергнутой усиленной (не менее 10 мин.) физической нагрузке, в частности — бег или ходьба. Возраст начала варьирует от 2 до 30 лет. Первые проявления, как правило, с фокальной дистонии, чаще в стопе (79%). У 50% больных развивается гемидистония. Встречаются как семейные случаи, так и спорадические (Lance et al., 1977; Plant et al., 1994; Bhatia et al., 1997). Генетические дефекты, которые ассоциируются с ПДФН, включают: мутацию в гене паркина (т.е. этот фенотип может означать дебют ювенильного паркинсонизма); мутацию в гене *SLC2A1*, кодирующем транспортер глюкозы GLUT1 на хромосоме 1 в локусе 31.3-35 — этот вариант описан в четырех семьях Suls et al. (2008). В семьях больных имелась ассоциация с эпилепсией. В цереброспинальной жидкости отмечается снижение уровня глюкозы. Еще один генетический вариант ПДФН ассоциирован с хромосомой 16, он выявлен в семейном случае ПДФН, ассоциирующемся с писчим спазмом и роландической эпилепсией. Dale с соавторами в 2010 г. описали семейный случай ПДФН с аутосомно-доминантным наследованием и гетерозиготной мутацией в гене *GCH1* (этот ген обычно обуславливает развитие дофа-чувствительной дистонии).

При ПДФН только в единичных случаях имеется положительный эффект от леводопы и циклодола. Однако, как и при эпизодической атаксии, помогает лечение ацетазоламидом. Уменьшение провоцирующих факторов, в частности продолжительной физической нагрузки, остается существенной частью терапии. Сообщают о положительном опыте применения кетогенной диеты.

Все варианты пароксизмальных дискинезий могут иметь вторичный генез как синдромы при других системных или неврологических заболеваниях, в частности, являться дебютом рассеянного склероза и опухолевого процесса, последствиями энцефалита, инсульта, черепно-мозговой травмы. Значительная их часть являются психогенными (Demirkiran, Jankovic, 1995). По данным Jarman (2000), 28% случаев ПНКД являются вторичными. Пароксизмальные дискинезии ассоциируются с метаболическими нарушениями, в частности — гипокальциемией вследствие гипопаратиреоза, гипо- и гипергликемией, целиакией.

Причудливые ночные пароксизмы, включающих дистонии, стереотипии, хорей и даже вокализацию, которые ранее назвались четвертой формой пароксизмальных дискинезий, в большинстве случаев являются формой лобной эпилепсии сна с аутосомно-доминантными мутациями генов, кодирующих субъединицы никотинового ацетилхолинового рецептора на хромосомах 15 и 20 (*CHRNA4* и *CHRN2*).

Таким образом, пароксизмальные дискинезии представляют группу уникальных, часто наследственных, заболеваний. Характерные клинические проявления и взаимосвязь с движением являются ключом к диагностике и выбору специфического лечения. Медико-генетическое консультирование и тестирование на соответствующие мутации целесообразно для установления генетической причины заболевания. В спорадических случаях дифференциальных диагнозов следует проводить с психогенными дискинезиями; тщательное обследование с применением МРТ и метаболического скрининга необходимо для исключения вторичного генеза атак.