

Одобен
Объединенной комиссией
по качеству медицинских услуг
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от «03» октября 2019 года
Протокол №74

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

ГИПЕРКИНЕЗЫ

1. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

1.1 Код(ы) МКБ -10:

Код	Название
G 24	Дистония
G 24.0	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

1.2 Дата разработки: 2018 год.

1.3 Сокращения, используемые в протоколе:

ДЦП	–	дискинетический церебральный паралич
ЦНС	–	центральная нервная система
БТА	–	ботулинический токсин типа А
ЦД	–	цервикальная дистония
БСП	–	блефароспазм
ПС	–	писчий спазм
ОМД	–	оромандибулярная дистония
ЛД	–	ларингеальная дистония
ФД	–	фарингеальная дистония
ГД	–	генерализованная дистония
МД	–	миоклонус -дистония
ДП	–	дистония-паркинсонизм

1.4 Пользователи протокола: неврологи, нейрофизиологи, нейрохирурги, нейрореабилитологи, терапевты, врачи общей практики, физиотерапевты, клинические фармакологи.

1.5 Категория пациентов: взрослые.

1.6 Шкала уровня доказательности:

Соотношение между степенью убедительности доказательств и видом научных исследований:

Класс (уровни) доказательности	Виды научных исследований
I (A)	Высококачественный мета-анализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
II (B)	Высококачественный (++) систематический обзор когортных или исследований случай-контроль или высококачественное (++) когортных или исследований случай-контроль с очень низким риском систематической ошибки или РКИ с не высоким (+) риском систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
III (C)	Когортное или исследование случай-контроль или контролируемое исследование без рандомизации с не высоким риском систематической ошибки (+). Результаты, которых могут быть распространены на соответствующую популяцию или РКИ с очень низким или невысоким риском систематической ошибки (++) или (+), результаты которых не могут быть непосредственно распространены на соответствующую популяцию.
IV (D)	Описание серии случаев или неконтролируемое исследование или мнение экспертов.

1.7 Определение:

Гиперкинез – синдром с изменением мышечного тонуса, характеризующийся произвольными медленными (тоническими) или повторяющимися быстрыми (тонико-клоническими) движениями, вызывающими вращение, сгибание или разгибание туловища и конечностей с формированием патологических поз [1,2].

1.8 Классификация:

Таблица 1. Классификация дистонии [1,3]

Клинические характеристики
Клинические особенности дистонии
<i>По возрасту манифестации симптомов:</i>
<ul style="list-style-type: none"> с ранним началом (дебют в возрасте ≤ 25 лет) - обычно начинается с ноги или, реже, руки и часто прогрессирует с вовлечением других областей тела; с поздним началом - обычно начинается с шеи, краниальной мускулатуры или руки, при этом, как правило, отсутствует тенденция к распространению гиперкинеза с течением времени;
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)
<i>По распространенности гиперкинеза</i>
Фокальная дистония - наблюдаемая в каком-либо одном регионе тела (краниальная, цервикальная, ларингеальная, дистония конечности, туловищная дистония);
Сегментарная дистония - вовлекающая 2 рядом расположенные (смежные) части тела и более (оромандибулярная дистония и блефароспазм; спастическая кривошея и торсионная дистония);
Мультифокальная дистония - вовлекающая 2 несмежные части тела и более (блефароспазм и дистония стопы; писчий спазм и оромандибулярная дистония);
Генерализованная (с вовлечение ног/без вовлечения ног) дистония, вовлекающая мышцы лица, туловища и конечностей (торсионная; одна нога и туловище).
Гемидистония - складывающаяся из брахиальной и круральной дистонии (дистония стопы) на одной половине тела.
<i>По временной структуре</i>
•Течение заболевания:
Стабильное
Прогрессирующее
•Постоянство
Персистирующая - проявления дистонии стабильны в течение всего дня.
Действие-специфичная - проявления дистонии 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.
<i>Сопутствующие особенности дистонии</i>
<i>Изолированная дистония или в комбинации с другими двигательными расстройствами</i>
Изолированная дистония - дистония является единственным моторным нарушением (но может включать тремор).
Комбинированная дистония - сочетается с другими двигательными нарушениями (миоклонус, паркинсонизм, и т.д.).
<i>Наличие других неврологических или системных проявлений</i>
Перечень сопутствующих неврологических проявлений
II. Этиология
<i>Нарушения нервной системы</i>
Признаки дегенеративных нарушений (прогрессирующее структурное нарушение)
Признаки структурных (обычно статических) нарушений (непрогрессирующее

нарушение нейронального развития или приобретенные поражения).	
Отсутствие признаков дегенерации или структурных нарушений.	
<i>Врожденная или приобретенная</i>	
Врожденная	
Аутосомно-доминантная. Можно выделить следующие формы - DYT1 (OMIM #128100), DYT5 (#128230), DYT6 (#602629), DYT11 (#159900), быстроразвивающаяся дистония-паркинсонизм (DYT12, #128235), нейроферритинопатия (NBIA3, #606159), денторубральная паллидо-люйисова атрофия (#125370), и болезнь Гентингтона (#143100).	
Аутосомно-рецессивная. Можно выделить следующие формы - болезнь Вильсона (OMIM #277900), PKAN (NBIA1, #234200), PLAN (NBIA2, #256600) и ювенильный паркинсонизм 2 типа (PARK2, #600116), наряду с целым рядом метаболических расстройств	
Х-сцепленная рецессивная. Можно выделить следующие формы - синдром Любаг (LUBAG)(DYT3, OMIM #314250), синдром Леша - Нихана (#300322) и синдром Мор - Транеберга (Mohr - Tranebjaerg) (#304700).	
Митохондриальная. Можно выделить следующие формы - синдром Лея (Leigh syndrome)(OMIM #256000) или синдром Лебера с атрофией зрительного нерва и дистонией (#500001).	
Приобретенная	
Перинатальная травма головного мозга - ДЦП (дистонический вариант), дистония с поздним началом;	
Инфекции - вирусный энцефалит, летаргический энцефалит, подострый склерозирующий панэнцефалит, (ВИЧ), 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, дисульфиды и 3-нитропропионовая кислота;	
Сосудистые нарушения - ишемия, кровотечение, артериовенозные пороки развития (включая аневризмы);	
Неопластические нарушения - опухоль головного мозга и паранеопластический энцефалит;	
Травма головного мозга - хирургическое вмешательство на головном мозге (включая стереотаксическую деструкцию), электрическая травма;	
Психогенные нарушения	
<i>Идиопатическая дистония - когда причина дистонии не установлена</i>	
	Спорадическая форма
	Семейная форма

Основные нозологические формы [4]:

- Первичная (наследственная) идиопатическая дистония
 - Первичная генерализованная дистония G24.1- G24.2
 - Первичная фокальная/сегментарная дистония:

Оромандибулярная (орофациальная) дистония (краниальная дистония) G24.4

Блефароспазм G24.5

Спастическая кривошея (цервикальная дистония) G24.3

Писчий спазм (брахиальная дистония) G24.8

Спастическая дисфония (ларингеальная дистония) G24.2

Дистония стопы (круральная дистония или дистония конечностей) G24.8

Торсионная дистония (туловищная дистония) G24.8

Танец живота (редкая форма дистонии) G24.8

Профессиональная дистония G24.8

Пароксизмальные дистонии G24.8

- Дистония-паркинсонизм G24.1/ G24.2

- Дистония-паркинсонизм, чувствительная к леводопе

- Дистония-паркинсонизм с быстрым началом

- X-сцепленная дистония-паркинсонизм

- Миоклоническая дистония

- Вторичная симптоматическая дистония

Лекарственная дистония G24.0

ДЦП G80.3

Аномалии и заболевания нервной системы G26 (при двойном кодировании)

- Дистония при других дегенеративных заболеваниях ЦНС (дистония-плюс)

2. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ:

2.1 Диагностические критерии:

Жалобы и анамнез:

- насильственные движения различных частей тела (в зависимости от формы дистонии).

Насильственные движения могут возникать в покое без триггерного фактора, усиливаются при физической и эмоциональной нагрузке. Характерно наличие боли в пораженной группе мышц [2,5].

Анамнез:

наличие дистонии у родственников.

психический стресс (острый и хронический) и периферические воздействия, часто наблюдается их сочетание.

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. Другой фактор риска - длительное существование синдрома «короткой ноги», способствующих формированию латерализованных миофасциальных и мышечно-тонических синдромов в трапецевидной, ременной, лестничной мышцах, мышце, поднимающей лопатку, грудино-ключично-сосцевидной мышце. Стойкое латерализованное болезненное

мышечное напряжение - один из важных афферентных периферических факторов патогенеза цервикальной дистонии [2].

Физикальное обследование (УД– IА).

NB! Мышечную дистонию диагностируют клинически [1-3,5].

Двигательные синдромы дистонии характеризуются значительной степенью фенотипической вариабельности, при этом довольно часто наблюдается наложение различных симптомов и синдромов. Выраженность дистонии может меняться в зависимости от положения тела или отдельных его частей и произвольных движений в пораженной части тела, поэтому рекомендовано проводить клиническую диагностику дистонии с проведением видеозаписи [6].

Основой для постановки клинического диагноза являются:

- особая неестественная (дистоническая) поза (с тремором или без него);
- специфичные признаки - избыточные и зеркальные движения, корригирующие жесты;
- неспецифичные немоторные симптомы.

• **особая неестественная дистоническая поза.** Наиболее частыми формами фокальной дистонии являются цервикальная дистония, блефароспазм, писчий спазм. Клиническая характеристика представлена в таблице 2:

Таблица 2 [2,7]:

Цервикальная дистония ЦД	Блефароспазм БСП	Писчий спазм ПС
Характерно вовлечение в гиперкинез ограниченной группы мышц шеи и затылка с развитием патологических положений головы, шеи и плеч, чаще всего сопровождающихся поворотом вокруг горизонтальной оси (тортиколлис) и дистоническим тремором головы, когда наблюдается сокращение и мышц-антагонистов. Голова может осуществлять движения в горизонтальной,	Вызывается дистоническими сокращениями m. orbicularis oculi, что также часто сопровождается сокращениями m. procerus и m. corrugator. Развитие болезни постепенное, с возникновения раздражения слизистой оболочки глаз, сопровождающееся слезотечением или сухостью глаз, болью в области глаз, чувство «песка» в глазах и жжение, дискомфорта с последующим развитием выраженного моргания, особенно при ярком свете. Характерен полиморфизм двигательных проявлений: учащенное моргание,	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

<p>фронтальной и сагиттальной плоскостях, а также производить боковое смещение («шифт»). Наиболее типичным проявлением ЦД является ротация головы (подбородка) – тортиколлис. По мере прогрессирования заболевания в патологический процесс вовлекаются новые мышцы, что может сопровождаться изменением положения головы в двух, в трех плоскостях, например, поворот головы в сторону и наклон головы к плечу. Направление смещения головы оценивается по направлению смещения подбородка.</p> <p>Боли в шейной, затылочной, плечевой области, наблюдаются в 75% случаев, связанные с развитием миофасциального синдрома или с компрессией нервных стволов спазмированными мышцами, раздражением болевых рецепторов околоуставных структур. Начало заболевания чаще подострое или постепенное. Многим пациентам на ранних</p>	<p>эпизоды зажимания в виде частых, кратковременных, ритмичных спазмов круговых мышц глаз; эпизоды длительного зажимания глаз, эпизоды частых ритмичных спазмов круговых мышц глаз в сочетании с отдельными подергиваниями век, закрывание глаз, называемое больными «опусканием век».</p> <p>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: 1.закрывание одного глаза, прищуривание, ношение очков с затемненными стеклами, снятие и надевание очков, при взгляде вниз; 2) прикосновение или надавливание пальцами на область висков, надбровий, лба, переносицы, верхнего</p>	<p>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.</p>
---	--	---

<p>стадиях удается уменьшить ее выраженность корректирующими жестами (прикасание к подбородку или к щеке). Динамичность ЦД проявляется в тесной связи с движением, позой, усугубляется при утомлении и психоэмоциональном напряжении, уменьшается после сна. Прием алкоголя кратковременно уменьшает с-мы в первые месяцы после дебюта заболевания. ЦД обычно прогрессирует в течение первых 2 - 5 лет заболевания, затем (без лечения) симптоматика достигает плато. В 75% случаев у пациентов отмечается феномен гиперэксплексии (подпрыгивание, вздрагивание при неожиданных стимулах). Спонтанные ремиссии (около 6 месяцев) в течение первых 5 лет развиваются не более, чем у 20% пациентов. Длительное время у многих пациентов сохраняется волевой контроль над произвольным движением головы. У</p>	<p>века; 3) прикосновение к подбородку, курение и манипуляции с сигаретой во рту, наличие постороннего предмета во рту – жевательной резинки, косточек, конфет; кашель, совершение различных произвольных движений мышцами нижней половины лица. Характерно уменьшение или исчезновение непроизвольных движений в необычной обстановке (на приеме у врача). Спонтанные ремиссии менее характерны, чем для больных ЦД. Изолированный блефароспазм наблюдается приблизительно у 40% больных. В остальных случаях блефароспазм сочетается с проявлениями дистонии в нижней половине лица.</p>	
--	--	--

1/3 больных дистония в последующем вовлекает другие части тела- писчий спазм (45%), блефароспазм (35%), оромандибулярная дистония (10%), дистонический тремор кисти (27%).		
--	--	--

Более редкими формами являются оромандибулярная, ларингеальная, фарингеальная дистонии, клиническая характеристика представлена в таблице 3:

Таблица 3 [2,7,8].

Оромандибулярная дистония ОМД	Ларингеальная дистония ЛД	Фарингеальная дистония ФД
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	является пограничной проблемой между ларингологией (фониатрией) и неврологией. Основными проявлениями ЛД являются осиплость или прерывистость голоса во время разговора, сдавленный голос, «лающий» голос, напряженно-сдавленная, прерывистая фонация. У многих больных остается нормальной шепотная речь, Усиление дистонических спазмов при обычной речи происходит под влиянием речевой нагрузки, эмоционального напряжения, общего утомления. Аддукторная форма наблюдается в 90% случаев, когда дистоническая	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.

или сосание различных предметов. Волевой контроль наблюдается редко. ОМД, как правило, начинается в зрелом и пожилом возрасте, когда обычно проводится стоматологическое лечение с последующим протезированием зубов, которое может явиться триггером ОМД у предрасположенных пациентов или уже имеющих другие проявления дистонии.	гиперактивность наблюдается в мышцах-аддукторах голосовой щели (mm. cricothyroideus, cricoarytenoideus lateralis, interarytenoideus). В 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 является нарушение дыхания (прерывистое, сдавленное) из-за нарушения прохождения воздуха через гортань. Во время пения дыхание и дисфония могут полностью отсутствовать (парадоксальная кинезия).	
---	---	--

Редкими формами являются генерализованная дистония, миоклонус – дистония, дистония-паркинсонизм, клиническая характеристика представлена в таблице 4:

Таблица 4 [9-13]

Генерализованная дистония (ГД)	Миоклонус – дистония (миоклоническая дистония) (МД)	Дистония-паркинсонизм (ДП)
Характеризуется медленными, форсированными, преимущественно вращательными движениями головы, туловища и конечностей, усиливающиеся под влиянием произвольных	Миоклоно-подобные проявления при быстрых дистонических движениях. Миоклонус при миоклонус-дистонии - не эпилептический. У пациентов с «миоклонической дистонией» (DYT11) наблюдается сочетание	Сочетаются признаки дистонии и паркинсонизма (большинство наследуемые), иногда с признаками вовлечения пирамидного тракта или других неврологических нарушений, включая когнитивные нарушения. Особый интерес

<p>движений и эмоционального напряжения и исчезающие во время сна. Формирующиеся необычные, неудобные позы могут сохраняться в течение длительного времени. Постепенно развивается постоянная дистоническая поза, например, 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, говорят о фиксированной (ригидной) дистонии. 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,</p>	<p>дистонии и миоклонуса; это явление, по сути, может представлять собой «эссенциальный миоклонус», поскольку у многих из этих пациентов наблюдается лишь слабозаметная 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.</p>	<p>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</p>
--	---	---

<p> 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 десятилетиях 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 </p>		<p> 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. </p>
--	--	---

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.		
--	--	--

- **Специфические признаки** - избыточные и зеркальные движения, корригирующие жесты:

- *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 развиваться 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* - 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 контралатеральной стороны.

- *корригирующие жесты* (сенсорные действия или антагонистические движения) - произвольные действия, которые позволяют особым образом устранить возникновение патологической позы или корригировать дистонические движения. Обычно это простые движения или прикосновения в области тела, затронутой дистонией, но при этом не являющиеся интенсивным противодействием проявлениям дистонии.

- **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 повседневную активность и качество жизни пациентов [1-3,5].

- **Лабораторные исследования:**

- специфических лабораторных анализов нет.
- генетическое тестирование - единственный патогенетический метод диагностики [12] (проводится только после клинической верификации диагноза) [13]. Проводится при наличии генетической лаборатории.
- диагностическое DYT-1 тестирование и генетическое консультирование для пациентов при манифестации заболевания с дистонии конечности, при первичной дистонии с дебютом в возрасте до 30 лет, а также с началом заболевания после 30 лет в случае наличия родственников с ранней манифестацией дистонии [12, 13]

NB! 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 [8,9] 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 [10]. 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 [11].

• Инструментальные исследования:

Нейрофизиологические исследования - ЭНМГ:

В большинстве случаев нейрофизиологические исследования 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 ЭМГ от различных мышц [16]. ЭМГ может быть использована для определения места инъекции при терапии БТА.

МРТ (УД– IА):

МРТ, КТ головного мозга рутинно не рекомендуются при явном клиническом диагнозе первичной дистонии у взрослых пациентов, поскольку в этом случае ожидается получение нормальных результатов [14]. Исследование структуры головного мозга с помощью МРТ необходимо в случае скрининга вторичных форм дистонии [15]. Компьютерная томография может понадобиться для дифференциации накоплений кальция и железа. [15], а также для определения места инъекции при терапии БТА.

Клинические диагностические тесты:

Диагностический тест с L-DOPA проводится всем пациентам с развитием дистонии в раннем возрасте без альтернативного диагноза. 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. [11]

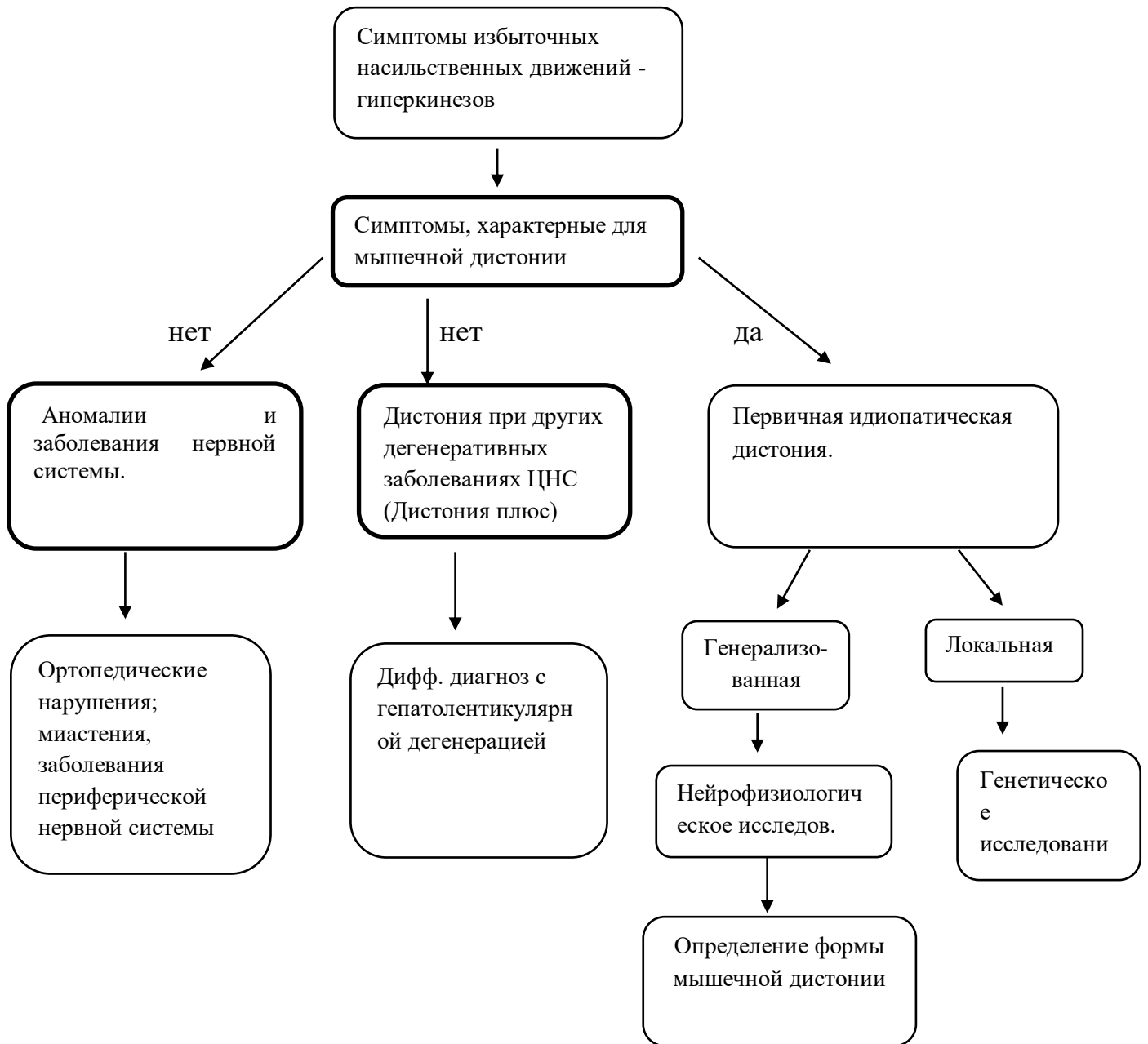
- При диагностике блефароспазма используется провоцирующий прием: по команде врача больного просят на 5 секунд максимально зажмуривать глаза, затем на 5 секунд максимально открывать. Через 4 - 6 повторов таких движений симптомы блефароспазма становятся очевидными.

Показания для консультации специалистов:

- консультация офтальмолога (пигментное роговичное кольцо Кайзера-Флейшера);
- консультация ревматолога (дифференциальный диагноз с васкулитами, заболеваниями соединительной ткани);
- консультация терапевта (для исключения терапевтической патологии);
- консультация нейрохирурга для исключения объемных образований головного и спинного мозга

2.2 Диагностический алгоритм: Мышечную дистонию диагностируют клинически. [1-3,5]. (смотрите выше)

Диагностический алгоритм



2.3 Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований:

Таблица 5.

Диагноз	Обоснование для дифференциальной диагностики	Обследования	Критерии исключения диагноза
Миастения с блефароспазмом.	Птоз,тики, светобоязнь, апраксией открывания глаз.	ЭНМГ, прозеринавая проба.	Патологическая мышечная утомляемость; положительный миастенический тест при ЭНМГ; положительная фармакологическая проба с прозеринном.
Гепатолентикулярная дегенерация (болезнь Вильсона-Коновалова)	гиперкинезы	Осмотр офтальмолога, биохимический анализ сыворотки крови на определение уровня церулоплазмينا, меди, анализ мочи на определение содержания меди. МРТ головного мозга.	пигментное роговичное кольцо Кайзера-Флейшера; снижение уровня церулоплазмينا; увеличение экскреции меди с мочой; снижение общего содержания меди в крови; увеличение концентрации в крови свободной (не связанной с церулоплазмином) меди (в норме 0,10-0,15 мг/л); МРТ головного мозга –повышение интенсивности сигнала на T2 взвешенных изображениях от базальных ганглиев, таламуса, ствола.
Ортопедические нарушения	Патологическое положение или движения головы,	Рентгенография или КТ или МРТ шейного отдела	В анамнезе травмы, симптоматика сохраняется во сне,

(подвывих в атланто-аксиальном суставе, подвывих плеча, врожденные аномалии шейных позвонков, патологические переломы, спондилит с цервикальной дистонией	боли в шейном отделе позвоночника	позвоночника	превалирует ограничение движения и болевой синдром.
Периферическая невропатия с писчим спазмом	Парез кисти	Неврологический статус, ЭНМГ	Симптомы выпадения чувствительных и двигательных функций
Миофасциальный синдром жевательных мышц с явлениями мышечно-суставной дисфункции с оромандибулярной дистонией.	Ограничение движения и боль в челюстном суставе	Осмотр стоматолога, рентгенография верхне- и нижнечелюстного сустава.	Болезненность жевательного акта, невозможность открыть рот.

3. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ:

3.1 Немедикаментозное лечение:

- режим III;
- диета: стол 15

3.2 Медикаментозное лечение (УД– IА):

Препаратом первой линии лечения мышечных дистоний является ботулинический токсин типа А [2,7,17,19-27]. Препарат применяют путем повторных инъекций в спазмированные мышцы. Данный метод позволяет устранить патологические сокращения мышц при сохранении их функции. Должен быть назначен пациенту сразу же после постановки диагноза фокальной дистонии.

NB! Инъекции БТА противопоказаны для пациентов с нарушениями нейромышечной передачи или в случае локальной инфекции в зоне инъекций.
NB! Для обеспечения лучшей эффективности и безопасности инъекции БТА рекомендовано проводить под контролем ЭМГ или УЗИ [28].

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 либо увеличен до 2 месяцев. Современные Европейские рекомендации по лечению дистоний приветствуют тактику гибкого интервала между инъекциями, «по запросу пациента», когда наступает снижение эффекта предыдущей инъекции. Клинический эффект после проведенной инъекции БТА наступает на 7 - 21 день и проявляется в виде выраженного снижения мышечного напряжения, спазмов и боли.

Процедура терапии различных видов дистоний при помощи БТА является сложным высокотехнологическим методом оказания медицинской помощи, требующий высококвалифицированных специалистов, **прошедших специализированное обучение по проведению инъекции и сопутствующим методикам, имеющих сертификат соответствия**, специальных условий и оборудования для проведения процедуры, требующая достаточных временных затрат.

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, ультразвука, КТ [2,7,19 - 28].

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 БТА, применение дополнительных методов контроля инъекции.

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

- при ДОФА-зависимой дистонии назначаются препараты Леводопа + ингибиторы допа-декарбоксилазы для постоянного приема, доза титруется до достижения оптимального клинического эффекта [1,2,5].

Таблица 6. Перечень основных лекарственных средств

Лекарственная группа	Международное непатентованное наименование ЛС	Способ применения	Уровень доказательности
Миорелаксант периферического	Комплекс ботулинический	<i>Внутримышечно 500-1000 мг.</i>	I (A)

действия. Оказывает локальное миорелаксирующ ее действие за счет блокирования периферической холинергической передачи в нервно- мышечном соединении, а также влияет на афферентные потoki на сегментарно- периферическом и надсегментарном уровне.	токсин типа А (БТА) – гемагглютинин	Начальной рекомендуемой разовой дозой является доза в 500 ЕД, которую вводят частями в две или три наиболее активные мышцы шеи.	
Повышение синтеза дофамина	леводопа +карбидопа (леводопа + ингибиторы допа- декарбоксилазы	Миним. доза 100/25 2 раза в день; максим. доза 250/25 3 раза в день	I (A)

Дополнительные лекарственные препараты имеют вспомогательное значение, носят временный характер и обычно назначаются пациентам, по каким-либо причинам, не применяющим ботулинотерапию или применяющим нерегулярно и в недостаточно эффективной дозе.

Таблица 7. Перечень дополнительных лекарственных средств для симптоматической терапии [1,2,5]

Лекарственная группа	Международное непатентованное наименование ЛС	Способ применения	Уровень доказательности
Препараты для коррекции тревоги			
Транквилизатор бензодиазепинового ряда	Клоназепам	Перорально, внутрь 1-8 мг/сут	III (C)

Препараты для коррекции депрессии			
Антидепрессант группы селективных ингибиторов обратного захвата норадреналина и серотонина.	Венлафаксин	37,5 мг/сут повышая дозу каждую неделю и довести до 150 (225) мг/сут в 2 приема.	IV (D)
Антидепрессант. Неселективный ингибитор обратного захвата норадреналина и серотонина.	Амитриптилин	Перорально, внутрь в начальной дозе 25мг-50мг	IV (D)
Препараты, влияющие на мышечный тонус			
Миорелаксанты центрального действия	Тизанидин	2 и 4мг 3 раза в сутки	III (C)

3.3 Хирургическое вмешательство: нет.

3.4 Дальнейшее ведение:

Нейрореабилитация [1,2,5]

- рекомендованы кинезиотерапия, ЛФК, мягкий релаксирующий массаж, комплексы сенсорного переобучения, биологическая обратная связь, комплекс реабилитационных мероприятий, направленных на изменение моторных навыков.

NB! Мануальная терапия с грубыми болевыми приемами не показана.

Профилактика и диспансерное наблюдение:

- профилактические мероприятия для родственников пациента с симптомами дистонии - коррекция периферических факторов и длительно действующего неправильного постурального стереотипа;
- избегание травм, болезненных манипуляций, мануальной терапии; коррекция ортопедического статуса; избегание или адекватная коррекция стрессовых воздействий [2, 5].
- диспансерное наблюдение проводится врачом, осуществляющим ботулинотерапию для решения вопроса о проведении очередной процедуры ботулинотерапии при ухудшении состояния пациента [1,2,5].

3.5 Индикаторы эффективности лечения и безопасности методов диагностики и лечения:

- достижение устойчивой ремиссии заболевания с сохранением трудоспособности и социальной активности пациентов;
- предотвращение рецидива симптомов дистонии [15].

4. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ С УКАЗАНИЕМ ТИПА ГОСПИТАЛИЗАЦИИ:

4.1 Показания для плановой госпитализации:

- решение диагностических задач при спонтанных дистониях и первичном обращении.

Показания для лечения в условиях «стационара одного дня» или «дневного стационара»:

- проведение ботулинотерапии.

4.2 Показания для экстренной госпитализации: нет.

5. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ:

5.1 Карта наблюдения пациента, маршрутизация пациента: нет.

5.2 Немедикаментозное лечение:

Режим:обычный

Диета: общий стол

5.3 Медикаментозное лечение:

- ботулинотерапия;
- вспомогательная симптоматическая терапия пациентам, не получающим ботулинотерапию по тем или иным причинам.

Таблица 11. Перечень основных лекарственных средств: смотрите таблицу 6.

Таблица 12. Перечень дополнительных лекарственных средств для симптоматической терапии: смотрите таблицу 7.

5.4 Хирургическое вмешательство:

- глубокая стимуляция мозга (DBS – Deep Brain Stimulation, нейромодуляция), 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 (ограниченное применение) - цервикальная радикотомия, декомпрессия добавочного нерва, селективная денервация и ризотомия, миозектомия.
- блефаропластика как дополнительный метод лечения блефароспазма, улучшающие результаты ботулинотерапии.
- нейроваскулярная декомпрессия у пациентов с фациальным гемиспазмом при нейроваскулярной компрессии корешка 7 нерва [29].

5.5 Дальнейшее ведение: смотрите подпункт 3.4 пункта 3.

5.6 Индикаторы эффективности лечения и безопасности методов диагностики и лечения: смотрите подпункт 3.5 пункта 3.

6. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОТОКОЛА:

6.1 Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных:

1) Жусупова Алмагуль Сейдуалиевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой невропатологии с курсом психиатрии и наркологии АО «Медицинский университет Астана», врач невропатолог высшей категории.

2) Нурманова Шолпан Акимкереевна – доцент кафедры невропатологии с курсом психиатрии и наркологии АО «Медицинский университет Астана», врач невропатолог высшей категории.

3) Тулеутаева Райхан Есенжановна – клинический фармаколог, кандидат медицинских наук, профессор РАЕ, заведующая кафедрой фармакологии имени д.м.н., профессора М.Н.Мусина РГП на ПХВ «Государственный медицинский университет г. Семей».

4) Агеева Ольга Владимировна – невропатолог высшей категории, врач неврологического отделения ГБ №1 г.Астаны, нейрофизиолог, врач кабинета ЭНМГ.

5) Степанов Игорь Александрович – врач неврологического отделения ГБ №1 г. Астаны, сертифицированный специалист кабинета ботулинотерапии, невропатолог первой категории.

6.2 Указание на отсутствие конфликта интересов: нет.

6.3 Рецензенты:

1) Чемерис Андрей Васильевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой традиционной медицины АО «Казахский медицинский университет непрерывного образования»;

2) Кайшибаева Гульназ Смагуловна – кандидат медицинских наук, директор НПЦ «Институт неврологии имени Смагула Кайшибаева», врач невропатолог высшей категории.

6.4 Указание условий пересмотра протокола: пересмотр протокола через 5 лет после его вступления в действие или при наличии новых методов с уровнем доказательности.

6.5 Список использованной литературы:

1. Albanese A, Asmus F, Bhatia KP, Elia AE, Elibol B, Filippini G, Gasser T, Krauss JK, Nardocci N, Newton A, Valls-Sol J. EFNS guidelines on diagnosis and treatment of primary dystonias. Eur J Neurol. 2011 Jan;18(1):5-18. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03042. x.

2. Орлова О.Р. Фокальные дистонии: клиника, патогенез, лечение с использованием токсина ботулизма. Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Москва, 2000.

3. Albanese A., Barnes M.P., Bhatia K.P. et al. A systematic review on the diagnosis and treatment of primary (idiopathic) dystonia and dystonia plus syndromes: report of an EFNS/MDS-ES Task Force. Eur J Neurol 2006; 13 (5):433–444.

4. Клиническая синдромологическая классификация экстрапирамидных расстройств. В.Н.Шток, О.С.Левин. 2-е издание. Москва. «МЕДпресс-информ» 2014. - 47с.

5. Тимербаева С.Л. Фокальные и сегментарные формы первичной дистонии: клинические, патофизиологические и молекулярно-генетические аспекты.

Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Москва, 2012.

6. Орлова О.Р., Тимербаева С.Л., Хатькова С.Е. и др. Медицинская технология: применение препарата Диспорт (Ботулинический токсин типа А) для лечения фокальных дистоний. М.: 2012. 62 с.
7. Орлова О.Р., Яхно Н.Н. Применение ботокса (токсина ботулизма типа А) в клинической практике. Москва, 2001.-208 с.
8. Djarmati A., Schneider S.A., Lohmann K. et al. Mutations in THAP1 (DYT6) and generalised dystonia with prominent spasmodic dysphonia: a genetic screening study. *Lancet Neurol* 2009; 8: 447–452.
9. Bressman S.B., Raymond D., Fuchs T., Heiman G.A., Ozelius L.J., Saunders-Pullman R. Mutations in THAP1 (DYT6) in early-onset dystonia: a genetic screening study. *Lancet Neurol* 2009; 8: 441–446.
10. Valente E.M., Edwards M.J., Mir P. et al. The epsilonsarcoglycan gene in myoclonic syndromes. *Neurology* 2005; 64: 737–739.
11. Robinson R., McCarthy G.T., Bandmann O., Dobbie M., Surtees R., Wood N.W. GTP cyclohydrolase deficiency; intrafamilial variation in clinical phenotype, including levodopa responsiveness. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 66: 86–89.
12. Bressman S.B., Sabatti C., Raymond D. et al. The DYT1 phenotype and guidelines for diagnostic testing. *Neurology* 2000; 54: 1746–1752.
13. Klein C., Friedman J., Bressman S. et al. Genetic testing for early-onset torsion dystonia (DYT1): introduction of a simple screening method, experiences from testing of a large patient cohort, and ethical aspects. *Genet Test* 1999; 3: 323–328.
14. Rutledge J.N., Hilal S.K., Silver A.J., Defendini R., Fahn S. Magnetic resonance imaging of dystonic states. *Adv Neurol* 1988; 50: 265–275.
15. Meunier S., Lehericy S., Garnero L., Vidailhet M. Dystonia: lessons from brain mapping. *Neuroscientist* 2003; 9:76–81.
16. Albanese A., Lalli S. Is this dystonia? *Mov Disord* 2009; 24: 1725–1731.
17. Simpson D.M., Blitzer A., Brashear A. et al. Assessment: Botulinum neurotoxin for the treatment of movement disorders (an evidence-based review): report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2008; 70: 1699–1706.
18. Тимербаева С.Л. Фокальные и сегментарные формы первичной дистонии: клинические, патофизиологические и молекулярно-генетические аспекты. Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Москва, 2012.
19. Орлова О.Р., Тимербаева С.Л., Хатькова С.Е. и др. Медицинская технология: применение препарата Диспорт (Ботулинический токсин типа А) для лечения фокальных дистоний. М.: 2012. 62 с.
20. Dressler D., Mander G., Fink K. Measuring the potency labelling of onabotulinumtoxin A (Botox (®)) and incobotulinumtoxinA (Xeomin (®)) in an LD50 assay. *J Neural Transm.* 2012 Jan;119(1):13-5.
21. Wohlfarth K., Sycha T., Ranoux D., Naver H., Caird D. Dose equivalence of two commercial preparations of botulinum neurotoxin type A: time for a reassessment? *Curr Med Res Opin.* 2009 Jul;25(7):1573-84.

22. Rappl Thomas. End results of a double blind randomised study comparing onset, persistency and efficacy between xeomin/bocouture, disport/azzalure and botox/vistabel. IMCAS Annual Meeting, Paris 2012.
23. Орлова О.Р., Артемьев Д.В. Лечение токсином ботулизма фокальных дистоний и лицевых гиперкинезов // Неврологический журнал.-1998.-Т.3.-№3.- С. 28-32
24. Орлова О.Р., Тимербаева С.Л., Хатькова С.Е., Дутикова Е.М. Ботулинический токсин типа А Диспорт как основа лечения расстройств движений // Руководство для врачей по материалам I Национального конгресса «Болезнь Паркинсона и расстройства движений».- 2008.-С.217-222
25. Тимербаева С.Л. Клиническая жизнь ботулинических токсинов // Атмосфера. Нервные болезни. – 2004. – № 2. – С. 34–38.
26. Simpson D. et al. Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. Published online April 18, 2016
27. Азбука ботулинотерапии: научно-практическое издание/ [Кол. авт.]; под ред. С.Л. Тимербаевой.- М.: Практическая медицина, 2014.-416 с.
28. Simpson D.M., Blitzer A., Brashear A. et al. Assessment: Botulinum neurotoxin for the treatment of movement disorders (an evidence-based review): report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2008; 70: 1699–1706.
29. Jankovic J1, Kenney C, Grafe S, Goertelmeyer R, Comes G. Relationship between various clinical outcome assessments in patients with blepharospasm//Mov Disord. 2009 Feb 15;24(3):407-13.