

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2021
УДК 616-009.28-159.99

Лялина А.А., Пак Л.А., Фисенко А.П., Кондакова О.Б., Смирнов И.Е.

Дистонии у детей

ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, Россия

Дистония — это двигательное расстройство, характеризующееся постоянными мышечными сокращениями, вызывающими скручивающие, стереотипные движения или специфические позы. Дистония часто встречается в клинической практике у детей, для которых, в отличие от взрослых, характерны генерализованные формы дистонии. Классификация дистонии имеет значение для проведения дифференциального диагноза, выбора объема диагностического обследования, формирования тактики лечения и прогноза. Этиология детской дистонии неоднородна. Этиологическая классификация включает первичную дистонию (без идентифицируемой экзогенной причины или признаков нейродегенерации) и вторичную дистонию или дистонические синдромы. Дистония может быть вторичной по отношению к патологическому процессу, который затрагивает базальные ганглии.

Основным методом лечения большинства видов фокальной дистонии является введение ботулинического токсина. У детей этот метод используется реже, преимущественно для коррекции инвалидизирующих симптомов сегментарной или генерализованной дистонии. Установлено, что длительная электростимуляция внутренней части бледного шара является эффективным методом лечения различных форм двигательных расстройств, включая дистонию. Глубокая стимуляция мозга особенно успешно применяется у детей, страдающих генерализованной дистонией, при раннем начале терапии. Однако этот метод пока не нашел своего применения в России из-за сложности реализации и отсутствия сформированной маршрутизации пациентов. Для увеличения эффективности комплексной терапии дистоний у детей необходимы новые патогенетические методы лечения распространенных форм первичной дистонии и дистонических синдромов в структуре дегенеративных заболеваний центральной нервной системы, а также разработка оптимальных алгоритмов диагностики и лечения.

Ключевые слова: дистонии; дети; экстрапирамидные расстройства; дискинезия; классификации; лечение

Для цитирования: Лялина А.А., Пак Л.А., Фисенко А.П., Кондакова О.Б., Смирнов И.Е. Дистонии у детей. *Российский педиатрический журнал*. 2021; 24(2): 112-121. <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2021-24-2-112-121>

Для корреспонденции: Лялина Анастасия Андреевна, врач-генетик, мл. науч. сотр. лаб. редких наследственных болезней у детей ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, e-mail: lialina.aa@nczd.ru

Участие авторов: Пак Л.А., Лялина А.А. — концепция и дизайн исследования, написание текста; Лялина А.А., Кондакова О.Б. — сбор и обработка материала, статистическая обработка; Фисенко А.П., Смирнов И.Е. — редактирование. Утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи — все соавторы.

Информированное согласие. От родителей пациентов было получено информированное согласие.

Финансирование. Исследование не имело финансовой поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 20.04.2021
Принята в печать 22.04.2021
Опубликована 14.05.2021

Lyalina A.A., Pak L.A., Fisenko A.P., Kondakova O.B., Smirnov I.E.

Dystonia in children

National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation

Dystonia is a motor disorder characterized by sustained muscle contractions producing twisting, repetitive, and patterned movements or abnormal postures. Dystonia is among the most commonly observed motor disorders in clinical practice in children. Unlike dystonia in adults that typically remains focal or spreads only to nearby muscle groups, childhood dystonia often generalizes. Classification of dystonia has direct implications for narrowing down the differential diagnosis, choosing the diagnostic work-up, predicting the prognosis, and choosing treatment options. The etiology of pediatric dystonia is quite heterogeneous. The etiological classification distinguishes primary dystonia with no identifiable exogenous cause or evidence of neurodegeneration and secondary syndromes. Dystonia can be secondary to any pathological process that affects the basal ganglia. The treatment options of childhood dystonia include several oral pharmaceutical agents, botulinum toxin injections, and deep brain stimulation therapy. Botulinum toxin treatment is the first choice treatment for most types of focal dystonia. In children it is less used because dystonic forms are mainly generalized, but it might also be helpful in controlling the most disabling symptoms of segmental or generalized dystonia. Long-term electrical stimulation of the globus pallidum internum is now established as an effective treatment for various types of movement disorders including dystonia. However, this method has not yet found its application in Russia due to the difficulty of implementation and the lack of patient routing. To increase the effectiveness of complex therapy of dystonia in children, new pathogenetic methods of treatment of common forms of primary dystonia and dystonic syndromes in the structure of degenerative diseases of the central nervous system are needed, as well as the development of optimal algorithms for the diagnosis and treatment of these patients.

Keywords: *dystonia; children; extrapyramidal disorders; dyskinesia; classification; treatment*

For citation: Lyalina A.A., Pak L.A., Fisenko A.P., Kondakova O.B., Smirnov I.E. Dystonia in children. *Rossiyskiy Pediatricheskiy Zhurnal (Russian Pediatric Journal)*. 2021; 24(2): 112-121. (In Russian). <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2021-24-2-112-121>

For correspondence: *Anastasia Lyalina*, geneticist, junior researcher at the laboratory of rare diseases in children of the «NMRC for Childrens Health» for Ministry of Health of the Russian Federation, e-mail: lialina.aa@nczd.ru

Contribution: Pak L.A., Lyalina A.A. — study concept and design, text writing; Lyalina A.A., Kondakova O.B. — collection and treatment of materials, statistical processing; Fisenko A.P., Smirnov I.E. — text editing. Approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article — all co-authors.

Information about the authors:

Smirnov I.E., <https://orcid.org/0000-0002-4679-0533>

Informed consent. Informed consent was received from the patients' parents.

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received: April 20, 2021

Accepted: April 22, 2021

Published: May 14, 2021

Моторика человека характеризуется не только удивительным многообразием, но и поразительной точностью движений, чрезвычайной согласованностью действий мышц-антагонистов, синергистов и агонистов. Эта согласованность, эстетическая красота и индивидуальность движений в значительной степени зависят от функций экстрапирамидной системы [1, 2]. Её частью является стриопаллидарная система, включающая ряд структур мозга. В функциональном отношении хвостатое ядро и скорлупа объединяются в полосатое тело (стриатум), а бледные шары вместе с черной субстанцией и красными ядрами, расположенными в ножках мозга, — в бледное тело (паллидум) [3]. Биохимические основы взаимодействия паллидума и стриатума изучены довольно подробно [4, 5]. В нормальных условиях существует равновесие между ацетилхолином и гистамином, с одной стороны, и допамином и серотонином, с другой. Нарушение сбалансированности эффектов этих нейромедиаторов приводит к появлению клинических симптомов поражения экстрапирамидной системы [6, 7].

Формы патологии экстрапирамидной системы

Экстрапирамидные расстройства относятся к числу не столько жизнеугрожающих, сколько десоциализирующих, приводящих к дезадаптации, инвалидизации и нарушению самообслуживания больного, а в детском возрасте — значительно затрудняющих развитие психических и моторных навыков. Выделяют два основных синдрома, развивающихся при патологии экстрапирамидной системы: гипертонически-гипокинетический (акинетико-ригидный, синдром паркинсонизма) при поражении паллидо-нигральной системы (бледного шара и черной субстанции) и гипотонически-гиперкинетический — при поражении стриатума (хвостатого ядра и скорлупы) [8].

Экстрапирамидные синдромы систематизируются на основании доминирующего клинического синдрома: паркинсонизм, тремор, мышечная дистония, хорей, тики, миоклонии, атетоз, парадоксальные формы дискинезии [9–11].

Системный подход, необходимый при постановке клинического диагноза, требует выделения в каждом из упомянутых синдромов ведущих форм патологии [8, 12–14]:

1. Первичные моносиндромные моносистемные формы — нейродегенеративные заболевания, при которых экстрапирамидные симптомы являются доминирующими или единственными клиническими проявлениями заболевания [15–17].

2. Вторичные симптоматические формы экстрапирамидных расстройств, возникающие на фоне течения основного заболевания, которые представлены в основном полисимптомными формами, однако редко, в зависимости от первичного поражающего фактора и его тропности к центральной нервной системе (ЦНС), возможно развитие и моносиндромной формы [18–20].

3. Первичные полисиндромные мультисистемные дегенеративные (спорадические и наследственные) формы патологии ЦНС, когда кроме экстрапирамидных расстройств в клинической картине отмечаются симптомы, указывающие на заинтересованность других структур ЦНС. Данная группа представлена мультисистемными дегенерациями, для клинической манифестации которых характерно возникновение экстрапирамидной симптоматики [21–23].

Гиперкинезы дифференцируются на первично возникшие (идиопатические) формы (как правило, подразумевающие одну из идиопатических форм первичной дистонии — ДYT, вторичные симптоматические формы и наследственные заболевания, ассоциированные с развитием определённого гиперкинеза [17, 24–26]. Гиперкинетические двигательные расстройства могут проявляться самостоятельно или в составе сложных фенотипов. В эпоху секвенирования следующего поколения список моногенных сложных двигательных расстройств увеличивается [27–29]. К основным видам гиперкинезов относят дистонию, хорей, атетоз, тремор, тики, баллизм, миоклонию, дискинезии [30–32].

Дистонии как двигательные расстройства

Особое внимание к мышечной дистонии, возникающей в детском возрасте, обусловлено тяжестью её течения, т.к. у детей часто встречаются генерализованные формы дистонии, приводящие к регрессу моторных навыков или к замедлению их приобретения. Кроме того, дистония, наряду с судорогами, спастичностью и регрессом моторных навыков, является грозным симптомом развития прогрессирующего дегенеративного заболевания в детском и подростковом возрасте [33–35].

Дистония — это двигательное расстройство, связанное с дисбалансом возбуждающих нейромедиаторов и характеризующееся постоянным или эпизодическим сокращением мышц с формированием повторных стереотипных движений и/или поз [36–38]. Термин «дистония» впервые был предложен Б. Оппенгеймером в 1911 г., одна из форм первичной мышечной дистонии носит его имя. Послед-

ние десятилетия стали самыми значимыми для понимания этиологии, патофизиологии и эффективных методов лечения дистонии [27, 36].

Мышечная дистония — одно из самых распространённых расстройств движения, занимающее по частоте 3-е место после эссенциального тремора и болезни Паркинсона во взрослой популяции [39, 40]. Так, в США генерализованные первичные дистонии были выявлены с частотой 3,4 на 100 тыс. населения, фокальные — 29,5 на 100 тыс. [41]. В Европе распространённость первичных дистоний составляет 15,2 на 100 тыс., из них 11,7 приходится на фокальные формы [23, 25]. Блефароспазм в общей популяции диагностируется у 5 человек из 100 тыс., цервикальная дистония — у 1,2–5,7 человека из 100 тыс. [42, 43]. Установлено, что в 2–50 случаях на 1 млн регистрируются дистонии с ранним началом и в 30–73 случаях — с поздним началом [44].

Точные данные об эпидемиологии вторичной дистонии и дистонии-плюс пока отсутствуют. Установлено, что дистонии возникают у 40% пациентов с болезнью Паркинсона с ранним началом, у 100% пациентов с прогрессирующим надъядерным параличом и кортикобазальной дегенерацией, у 60% больных мультисистемной атрофией, у 30% пациентов с постинсультными парезами, у 5–15% больных детским церебральным параличом, у 20–60% пациентов, перенесших японский энцефалит. Тардивная дистония формируется у 2–20% пациентов, получавших терапию нейролептиками [45–47]. Эпидемиологические исследования осложняются тем, что у 50% пациентов диагноз «дистония» устанавливается только через 1 год от начала клинических проявлений, а у 24% — через 5 лет после появления первых симптомов. В 36% случаев дистония расценивается как заболевание психогенного характера [48]. Анализ частоты дистонии в российской детской популяции (возраст дебюта до 18 лет) не проводился, а имеющиеся данные противоречивы и зависят от методологии исследований [8, 21, 49].

В связи с недостаточностью знаний о патогенезе экстрапиримидных синдромов их классификации основываются преимущественно на феноменологии. Экстрапиримидные синдромы, прежде всего, подразделяют на гипокинетические, выражающиеся в ослаблении движений (паркинсонизм, изолированная акинезия без ригидности), и гиперкинетические (гиперкинезы) [39, 50]. Термин «дискинезия» потенциально применим к любому типу расстройства движения, как гипер-, так и гипокинетическому, но на практике его чаще используют для обозначения гиперкинезов, особенно при тех состояниях, которые могут проявляться несколькими вариантами гиперкинезов или их комбинацией (например, при пароксизмальных дискинезиях, поздних дискинезиях или дискинезиях, связанных с приёмом леводопы), особенно если идентификация конкретного гиперкинеза затруднена [51].

Классификации дистоний

Систематизация дистонии, как и других форм гиперкинезов, довольно сложна и неоднократно подвергалась пересмотрам. Классификация по возрасту дебюта заболевания имеет диагностическое и прогностическое значение. В ней выделяют младенческую (до 2 лет), детскую (3–12 лет), подростковую (13–20 лет), дистонию раннего взрослого (21–40 лет) и старшего взрослого (старше 40 лет) возрастов. Ранняя манифестация клинических проявлений первичных дистоний является прогностиче-

ски самой неблагоприятной и характеризуется быстрым прогрессированием и генерализацией патологических симптомов [7, 8, 52].

По анатомическому распределению различают фокальную, сегментарную, мультифокальную, генерализованную формы и гемидистонию [46, 53]. Фокальные дистонии захватывают небольшую часть тела: голову и мышцы лица, шею, голосовые связки, руку или ногу, туловище. Сегментарные дистонии вовлекают две и более смежных части тела, например, голову и шею, шею и туловище, шею и руку. Мультифокальная дистония вовлекает две и более несмежных части тела (например, лицо и ногу, руку и ногу). Гемидистония локализуется по гемитипу, вовлекая верхнюю и нижнюю конечности с одной стороны и половину туловища, возможно вовлечение лица и шеи. Генерализованная дистония вовлекает обе ноги (или одну ногу и туловище) и, по меньшей мере, еще одну часть тела. Характер распределения дистонии по туловищу нередко свидетельствует об этиологии и прогнозе заболевания. Неблагоприятным прогнозом характеризуется дистония с первичной локализацией в нижних конечностях у детей. Как правило, гемидистония развивается вторично, о чём свидетельствует первичная локализация гиперкинеза в области лица у детей и в нижних конечностях у взрослых.

Новым аспектом в классификации дистоний является патоморфологический принцип, в соответствии с которым выделяют дистонии без дегенерации, со «статическим» повреждением и с дегенерацией [16, 32, 39]. При первичных дистониях не выявляется признаков дегенерации структур головного мозга [15, 24]. В то же время применение методов функциональной нейровизуализации позволяет обнаружить ряд нейрофизиологических паттернов: снижение кортикального ингибирования, увеличение пластичности, дисфункцию сенсорных процессов, нарушение метаболических процессов вocereбелло-таламокортикальном пути [54, 55]. Вторичные стойкие необратимые дистонии чаще всего являются следствием «статических» повреждений базальных ганглиев, таламуса или ствола головного мозга [45]. Ведущим патогенетическим субстратом наследственных или спорадических нейродегенеративных заболеваний является нарушение синтеза, метаболизма или катаболизма нейротрансмиттеров, что приводит к дегенерации не только базальных ганглиев и других областей мозга, но и соматических органов и систем [36, 49, 56, 57].

Первичные дистонии могут быть наследственными и с неустановленным наследственным фактором, локальными и генерализованными [44]. Группа дистоний-плюс включает дистонические синдромы с дополнительными симптомами, но без признаков дегенерации. Дополнительными симптомами могут быть проявления паркинсонизма или миоклония [45].

Нейродегенеративные заболевания могут носить наследственный (например, болезнь Вильсона) или спорадический характер (например, прогрессирующий надъядерный паралич), при которых дистония — ведущий, но не единственный симптом прогрессирующего дегенеративного процесса [49, 58]. И, наконец, вторичные дистонии — недегенеративные, внезапно возникшие состояния, с известной причиной [21, 33, 59]. Устойчивая поза в одной и более частях тела может быть симптомом «недистонического» заболевания, имитирующего дистонию. К ним относятся ортопедические (ротационная атлантоокципитальная сублюк-

сация, деформации позвоночника, мальформация Арнольда–Киари и др.) и неврологические заболевания (псевдоатетоз при поражении задних столбов спинного мозга, опухоли задней черепной ямки, вестибулярный тортиколлис, дистонический тик и др.) [33].

Другая, не менее популярная классификация разделяет мышечные дистонии по этиологической категории на три группы: первичную (идиопатическую) дистонию, вторичную (симптоматическую) дистонию и дистонию при других дегенеративных заболеваниях ЦНС (наследственные и преимущественно спорадические формы) [8, 11, 19].

Первичные дистонии

Генетическая классификация дистоний включает большую группу заболеваний с известным геном или локусом гена аутосомно-доминантного, аутосомно-рецессивного или Х-сцепленного вариантов наследования, которые обозначаются как DYT [17]. Описано более 29 типов первичных дистоний [36]. Подробная этиологическая структура первичных (идиопатических) форм дистонии представлена в составленной нами **таблице**.

В зависимости от формы дистонии возраст дебюта колеблется от младенчества (болезнь Сегавы, DYT8, DYT29) до подросткового и взрослого возраста, а клинические проявления варьируют от лёгких (купирующихся приёмом специфических препаратов — леводопы, алкоголя, бензодиазепинов) до тяжёлых некурабельных форм. Большинство из генетически детерминированных дистоний ассоциированы с определёнными изменениями, выявляемыми при проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга и характерным фенотипом [17, 19, 48]. Однако фенотипические особенности менее выражены у детей, что часто приводит к неверной оценке вторичности наблюдающихся у ребёнка симптомов. Многие из генов дистоний демонстрируют низкую пенетрантность и вариабельную экспрессивность [39, 41].

Механизмы возникновения дистонических гиперкинезов пока недостаточно изучены по сравнению с другими видами гиперкинезов. Дистония отличается от других гиперкинезов существенной зависимостью от произвольных движений, которая особенно четко проявляется на ранней стадии развития синдрома. В то же время по мере прогрессирования эта связь может утрачиваться, а гиперкинез может становиться постоянным и приводить к формированию фиксированных патологических поз.

Одним из основных дефектов при дистонии является удлинение или задержка рекрутирования двигательных единиц при произвольном движении, за счёт чего увеличивается продолжительность периода одновременного сокращения агонистов и антагонистов и уменьшается способность селективно активировать мышцы, необходимые для данного движения. Вследствие этого дефекта больные с дистонией испытывают значительные трудности в прерывании нежелательного движения. Именно это обуславливает своеобразность «рисунка» и тяжесть мышечной дистонии [47]. Клиническая картина дистонии зависит от этиологического фактора и может иметь как узнаваемый специфический (например, гемидистония при болезнях обмена металлов в головном мозге), так и неспецифический фенотип [27, 38].

Нужно обратить внимание на то, что большинство форм идиопатической дистонии, представленных в таблице, имеют аутосомно-доминантный тип наследования, за исключением DYT17, DYT27, DYT29, DYT16, DYT5 и DYT2,

имеющих аутосомно-рецессивное наследование, а также DYT3, наследуемой по Х-сцепленному рецессивному типу [17, 36]. Дебют в раннем детском возрасте характерен для небольшого числа данных форм заболевания, при этом до 1 года дебютируют только некоторые из них (DYT11, DYT9, DYT24, DYT29, DYT8). Часто идиопатическая дистония дебютирует в подростковом и раннем взрослом возрасте (DYT1, DYT4, DYT21, DYT13, DYT28, DYT20, DYT18 и др.) [37, 56]. При анализе различных форм идиопатической мышечной дистонии обращает на себя внимание высокая частота неполной пенетрантности и крайняя вариабельность фенотипа отдельных форм (**таблица**).

Среди первичных (идиопатических) дистоний следует выделить особую генетически гетерогенную группу заболеваний, курабельных и потенциально благоприятных при своевременной диагностике — это ДОФА-чувствительная дистония (DYT5) или болезнь Сегавы [60]. Это группа нейрометаболических форм патологии, характеризующихся дистонией, выраженность которой, как правило, колеблется в течение суток, при которых высокоэффективен приём небольших доз препаратов леводопы («драматический» положительный эффект) [61]. ДОФА-чувствительная дистония часто является аутосомно-доминантно наследуемым нейрометаболическим расстройством, обусловленным гетерозиготной мутацией в гене GTP-циклогидролазы I (*GCH1*), расположенном на хромосоме 14q22.1–22.2. Кодируемый фермент реализует первую стадию катализа и контролирует скорость биосинтеза тетрагидробиоптерина (BH4), являясь предшественником синтеза дофамина и серотонина, двух нейротрансмиттеров, участвующих во множестве нейронных процессов. Гораздо реже встречается аутосомно-рецессивный тип ДОФА-чувствительной дистонии, вызванный компаунд-гетерозиготной и гомозиготной мутацией в гене тирозингидроксилазы (*TH*), расположенном на хромосоме 11p15.5 и в гене сепиаптеринредуктазы (*SPR*), локализованном на хромосоме 2p14-p12 [62]. *GCH1* участвует в первой и ограничивающей скорости стадии биосинтеза BH4, который является важным кофактором для *TH*. *TH* является ограничивающим скоростью ферментом в синтезе дофамина, *SPR* участвует в последнем этапе биосинтеза BH4 [49]. ДОФА-чувствительная дистония, впервые описанная M. Segawa и соавт. в 1976 г., является редким наследственным заболеванием с распространённостью от 1 : 1 000 000 до 1 : 200 000 [60]. «Драматический» положительный эффект от приёма минимальных доз препаратов леводопы, полное восстановление двигательных функций и длительное плато на фоне приёма поддерживающей дозы обуславливают значимость исключения ДОФА-чувствительной дистонии во всех случаях генерализованной и симметричной дистонии нижних конечностей у детей раннего возраста, а также при наличии сопутствующего феномена флюктуаций в течение суток у пациентов любого возраста [61].

Вторичные дистонии

Дистония может быть как самостоятельной формой патологии, так и симптомом различных неврологических болезней. Диагноз «вторичная дистония» правомочен в тех случаях, когда данные анамнеза, клинической оценки неврологического статуса и лабораторно-инструментальных методов обследования указывают на причину заболевания. Симптоматическая дистония чаще формируется при стриато-паллидарном или таламическом поражении [37, 46]. Для стриато-паллидарного поражения характерно появление

Формы первичных (идиопатических) дистоний по данным OMIM¹ и HGMD²
Forms of primary (idiopathic) dystonia according to OMIM¹ and HGMD²

Форма Form	OMIM	Нозология Nosology	Ген Gene	Возраст дебюта Age of debut	Тип наследования/ пенетрантность Inheritance type/ penetrance	Лечение Treatment
DYT11	159900	Миоклоническая дистония Синдром миоклонус-дистонии Myoclonic dystonia Myoclonus-dystonia syndrome	<i>SGCE</i>	От 1 до 18 лет (в среднем 6 лет) From 1 to 18 years (average of 6 years)	AD, полная AD, full	Приём алкоголя уменьшает проявления Taking alcohol reduces the symptoms
DYT1	128100	Торсионная дистония, аутосомно-доминантная, тип 1 Torsion dystonia, autosomal dominant, type 1	<i>TOR1A</i>	Подростки Teenages	AD, неполная (менее 30%) AD, incomplete (less than 30%)	–
DYT3	314250	Торсионная дистония, X-сцепленная, тип 3 Torsion dystonia, X-linked, type 3	<i>TAF1</i>	40 лет и старше 40 years and older	XLR, полная XLR, full	–
DYT7	602124	Торсионная дистония, тип 7 Torsion dystonia, type 7	–	28–70 лет 28–70 years	AD, полная AD, full	–
DYT4	128101	Торсионная дистония, аутосомно-доминантная, тип 4 Torsion dystonia, autosomal dominant, type 4	<i>TUBB4A</i>	13–37 лет 13–37 years	AD, полная AD, full	Приём алкоголя уменьшает проявления Taking alcohol reduces the symptoms
DYT10	128200	Пароксизмальная кинезиогенная дискинезия, тип 1 Paroxysmal kinesiogetic dyskinesia, type 1	<i>PRRT2</i>	Около 9 лет About 9 years old	AD, неполная AD, incomplete	–
DYT12	128235	Дистония-паркинсонизм с быстрым началом Dystonia-parkinsonism with a quick start	<i>ATPIA3</i>	15–45 лет 15–45 years	AD, неполная AD, incomplete	Эффективны бензодиазепины Benzodiazepines are effective
DYT6	602629	Торсионная дистония, взрослая, смешанного типа Torsion dystonia, adult, mixed type	<i>THAP1</i>	5–38 лет 5–38 years	AD, неполная (менее 60%) AD, incomplete (less than 60%)	–
DYT2	224500	Торсионная дистония, аутосомно- рецессивная, тип 2	<i>HPCA</i>	1–15 лет 1–15 years	AR, полная AD, full	–
DYT5	605407	ДОФА-чувствительная дистония. Болезнь Сегавы DOPA-sensitive dystonia. Segawa's disease	<i>TH, GCHI</i>	6–9 лет 6–9 years	AR, полная AD, full	Препараты леводопы Levodopa preparations
DYT29	617282	Дистония с дебютом в детском воз- расте, с атрофией зрительного нерва Dystonia with debut in childhood, with atrophy of the optic nerve	<i>MECR</i>	Раннее детство (до 3 лет) Early childhood (up to 3 years)	AR, полная AD, full	–
DYT8	118800	Пароксизмальная некинезиогенная дискинезия, тип 1 Paroxysmal non-kinesiogetic dyskinesia, type 1	<i>PNKD</i>	Младенческий (до 1 года) Infant (up to 1 year)	AD, полная AD, full	Эффективны бензодиазепины Benzodiazepines are effective
DYT16	612067	Дистония, тип 16* Dystonia, type 16*	<i>PRKRA</i>	7–18 лет 7–8 years	AR, полная AD, full	–
DYT9	601042	Хореоатетоз кинезиогенный с эпизо- дической атаксией и спастичностью Choreoathetosis is kinesiogetic with episodic ataxia and spasticity	<i>SLC2A1</i>	2–15 лет 2–15 years	AD, полная AD, full	Эффективен ацетазоламид Acetazolamide is effective
DYT24	615034	Дистония, тип 24 Dystonia, type 24	<i>ANO3</i>	4–58 лет (в сред- нем 24 года) 4-58 years (average of 24 years)	AD, неполная AD, incomplete	Неполная пене- трантность Incomplete pene- trance
DYT25	615073	Дистония, тип 25 Dystonia, type 25	<i>GNAL</i>	7–54 года (в среднем 31 год) 7-54 years (average of 31 years)	AD	–
DYT26	616398	Миоклонус-дистония, тип 26 Myoclonus-dystonia, type 26	<i>KCTD17</i>	10–20 лет 10–20 years	AD	–

Форма Form	OMIM	Нозология Nosology	Ген Gene	Возраст дебюта Age of debut	Тип наследования/ пенетрантность Inheritance type/ penetrance	Лечение Treatment
DYT27	616411	Дистония, тип 27 Dystonia, type 27	<i>COL6A3</i>	10–20 лет 10–20 years	AR	–
DYT28	617284	Торсионная дистония, тип 28, с детским началом Torsion dystonia, type 28, with infantile onset	<i>KMT2I3</i>	После 10 лет After 10 years	AD, неполная AD, incomplete	Эффективна DBS-терапия Effective DBS therapy
DYT15	607488	Миоклонус-дистония, тип 15 Myoclonus-dystonia, type 15	–	5–15 лет 5–15 years	AD, полная AD, full	Приём алкоголя уменьшает проявления Taking alcohol reduces the symptoms
DYT13	607671	Торсионная дистония, аутосомно-доминантная, тип 13** Torsion dystonia, autosomal dominant, type 13**	–	4–40 лет (в среднем 15 лет)	AD, полная AD, full	–
DYT17	612406	Торсионная дистония, тип 17** Torsion dystonia, type 17**	–	Подростки Teenagers	AR, полная AD, full	–
DYT19	611031	Пароксизмальная кинезиогенная дискинезия, тип 2 Paroxysmal kinesigenic dyskinesia, type 2	–	2–15 лет 2–15 years	AD, полная AD, full	Эффективен приём топирамата Effective reception of topiramate
DYT20	611147	Пароксизмальная некинезиогенная дискинезия, тип 2 Paroxysmal non-kinesigenic dyskinesia, type 2	<i>PNKD1</i>	Вариабельный Variable	AD, неполная (менее 80%) AD, incomplete (less than 80%)	–
DYT21	614588	Дистония, тип 21*** Dystonia, type 21***	–	13–50 лет 13–50 years	AD, полная AD, full	–
DYT23	614860	Дистония, тип 23 Dystonia, type 23	–	Вариабельный Variable	AD, полная AD, full	–
DYT18	612126	Синдром дефицита GLUT1 с началом в детском возрасте, тип 2 GLUT1 deficiency syndrome, with onset in childhood, type 2.0	<i>SLC2A1</i>	1–3 года 1–3 years	AD, неполная AD, incomplete	Эффективна кетогенная диета Effective ketogenic diet

Примечание. ¹Online Mendelian Inheritance in Man® An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders; ²Human Gene Mutation Database (HGMD) Professional. * — описаны 4 семьи; ** — фокальная дистония; *** — описана 1 семья.

Note. ¹Online Mendelian Inheritance in Man® An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders; ²Human Gene Mutation Database (HGMD) Professional. * — four families have been described, ** focal dystonia; *** — one family have been described.

«чистой» дистонии, для поражения таламуса — миоклонус-дистонии [23, 51]. Гемидистония или фокальная дистония в руке или ноге, как правило, обусловлены повреждением контралатеральной скорлупы. Отравление марганцем вызывает дистонию стоп с формированием «петушиной ходьбы» [49]. В отличие от большинства вторичных дистоний, острые лекарственные дистонии являются полностью обратимыми и исчезают после отмены дофаминблокирующего средства [36]. Поздние (тардивные) лекарственные экстрапирамидные расстройства обратимы частично, 70% из них имеют стационарное течение [63].

В целом, для вторичных дистоний характерны:

- внезапное начало;
- фиксированные и болезненные дистонические позы или дистония покоя;
- раннее присоединение дизартрии;
- гемидистония;
- наличие релевантного фактора (центральная или периферическая травма, энцефалит, перинатальная гипоксия, приём блокаторов дофамина, инсульт и др.);
- наличие других, недистонических неврологических симптомов (лёгкие парезы, мозжечковые симптомы, когнитивные нарушения, дизартрии и др.);

- патологические изменения по данным лабораторных обследований и нейровизуализации [54, 55].

Дистония-плюс

Значительно сложнее проводить дифференциальную диагностику с дистониями третьей этиологической категории, которые формируются при дегенеративных заболеваниях ЦНС (дистония-плюс). Это большая клинически и генетически гетерогенная группа различных форм патологии ЦНС, объединяющая прогрессирующие дегенеративные заболевания ЦНС, метаболические и митохондриальные болезни, имеющие в дебюте или структуре патологии дистонический синдром [33, 49]. Эти формы дистоний имеют неуклонно прогрессирующее течение, перманентное нарастание клинической симптоматики, резистентность к проводимой терапии, присоединение по мере прогрессирования других симптомов (судороги, атрофия зрительного нерва, спастичность, деменция), а также неблагоприятный прогноз [64, 65].

Значительный объём различных форм патологии в данной группе, дебютирующих в детском возрасте, занимают наследственные заболевания обмена веществ, которые являются потенциально курабельными состояниями

с благоприятным прогнозом при своевременной диагностике и раннем начале терапии. Органические ацидурии и аминокислотопатии нередко диагностируются только при развитии метаболических кризов и существенном ухудшении состояния ребенка, когда впервые исследуется уровень аминокислот и ацилкарнитинов в крови методом тандемной масс-спектрометрии. Срок дебюта заболевания широко варьирует в зависимости от нозологической формы: от 1-х суток жизни до 1 года и старше. Клинически большинство органических ацидурий манифестирует с метаболического криза, проявляющегося рвотой, нарушением сознания, появлением неврологической симптоматики, судорогами [66]. При поздней манифестации заболевания симптоматика развивается постепенно и проявляется задержкой психомоторного развития, диффузной мышечной гипотонией или же, наоборот, спастичностью, в связи с чем дети часто наблюдаются с ошибочным диагнозом «детский церебральный паралич» [21, 33].

Часто с развитием генерализованной формы дистонии у детей раннего возраста ассоциированы следующие нарушения обмена веществ [49]:

1. Глутаровая ацидурия 1-го типа (OMIM 231670) — это редкое аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное дефицитом глутарил-КоА-дегидрогеназы, что приводит к накоплению в тканях и биологических жидкостях глутаровой и 3-ОН-глутаровой кислот, имеющих тропность к подкорковым ядрам головного мозга, стриарной системе. Выделяют тяжёлую острую и доброкачественную подострую формы заболевания [66].

2. Метилмалоновая ацидурия (OMIM 251000) — аутосомно-рецессивное заболевание, связанное с нарушением обмена метилмалоновой кислоты или кобаламина (B12). Чаще всего заболевание обусловлено мутациями в гене метилмалонил-КоА-мутаза. По степени остаточной активности фермента метилмалоновую ацидурию подразделяют на B12-чувствительную и B12-нечувствительную (классическую) формы.

3. Пропионовая ацидурия (OMIM 606054), или кетотическая гиперглицинемия наследуется по аутосомно-рецессивному типу и сходна по своим клиническим проявлениям с метилмалоновой ацидурией. Выделяют две формы: тяжёлую неонатальную и с поздним дебютом.

4. Изовалериановая ацидурия (OMIM 243500) — аутосомно-рецессивное заболевание с выраженным клиническим полиморфизмом. Различают две формы: острую неонатальную и хроническую. Заболевание обусловлено мутациями гена митохондриальной изовалерил-КоА-дегидрогеназы (*IVD*), приводящими к её недостаточности в печени, почках, скелетных мышцах, фибробластах.

5. Некетотическая гиперглицинемия (OMIM 605899) или глициновая энцефалопатия — наследственное генетически гетерогенное заболевание, связанное с нарушением обмена глицина, что приводит к накоплению глицина в крови, моче и цереброспинальной жидкости. В зависимости от манифестации различают неонатальную и позднюю формы болезни.

6. Лейциноз или болезнь кленового сиропа (MIM248600) — редкое наследственное заболевание, преимущественно манифестирующее в неонатальном периоде, обусловленное нарушением метаболизма разветвлённых аминокислот. Формы заболевания зависят от тяжести течения: классическая (острая), интермиттирующая, промежуточная, тиамин-зависимая. Генетически ге-

терогенное, аутосомно-рецессивное заболевание, которое связано с недостаточностью ферментативного комплекса дегидрогеназ альфа-кетокислот с боковыми цепями.

Дегенеративные заболевания ЦНС, имеющие в клинической картине дистонии

Часто с дистонии в детском возрасте дебютируют болезнь Вильсона–Коновалова, ювенильный паркинсонизм, группа нейродегенераций с накоплением железа в мозге (NBIA), атаксия-телеангиэктазия, дефицит витамина E, сфинголипидоз, болезнь Ниманна–Пика, тип C и D, нейрональный цероидный липофусциноз, синдром Ли, нейроакантоцитоз и ювенильный паркинсонизм-дистония тип 1) и др. [44, 47, 67]. Данный перечень постоянно пополняется новыми «молодыми» формами дегенеративных поражений ЦНС (например, болезнь Гентингтона, болезнь Паркинсона, дентаторубропаллидарная дегенерация), которые можно диагностировать у пациентов подросткового и даже раннего детского возраста. Решающую роль в диагностике дегенеративных заболеваний ЦНС играет МРТ головного мозга. Ряд заболеваний данной группы сопровождается специфическими изменениями на МРТ головного мозга (например, МР-картина билатерального поражения бледных шаров при болезни Паркинсона; «тигровый глаз» при NBIA, тип 1; симметричная атрофия лобно-теменно-височных отделов полушарий и билатеральное поражение базальных ядер при глутаровой ацидурии, тип 1) [45, 54].

Знание специфических МР-паттернов позволяет значительно сузить диагностический поиск и минимизировать время, потраченное на диагностику болезней, сопровождающихся дистониями. Однако в детском возрасте клинические проявления болезни могут не сопровождаться типичными МР-паттернами. У ребенка раннего возраста можно не обнаружить характерных изменений в веществе головного мозга либо выявленные изменения будут неспецифичными. В таких случаях решающая роль в постановке диагноза отводится клинической симптоматике болезни и данным молекулярно-генетических методов исследования [55].

Диагностика дистоний

В клинической практике выделяют 4 этапа диагностики дистоний:

- распознавание экстрапирамидного синдрома, выделение специфических черт и «рисунка» гиперкинеза;
- уточнение анамнестических данных, выявление сопутствующих синдромов, лабораторных маркеров и нейровизуализационных паттернов;
- проведение молекулярно-генетического обследования;
- установление клинического диагноза.

В связи с тем что распознавание дистоний является отправной точкой диагностики, классификация экстрапирамидных расстройств может быть построена на синдромальном подходе [16, 27]. При этом решающее значение для диагностики (особенно в детском возрасте) отдается молекулярно-генетическим методам, хотя для ряда форм патологии ЦНС точный генетический дефект не установлен, а неполная пенетрантность и высокая вариабельность часто затрудняют интерпретацию данных [39, 48].

Принципы лечения дистоний

Патогенетического лечения дистоний не существует, все терапевтические мероприятия носят симптоматиче-

ский характер. Расширение арсенала пероральных лекарственных средств, возможность проведения ботулинотерапии, а также современные нейрохирургические технологии позволяют значительно улучшить качество жизни пациентов с дистониями [59, 68].

Основные методы лечения мышечных дистоний у взрослых:

- медикаментозная терапия (холинолитики, миорелаксанты, бензодиазепины);
- химическая денервация (ботулинотерапия);
- интратекальное введение баклофена;
- оперативное лечение — глубокая стимуляция мозга [69].

В настоящее время холинолитики, баклофен, бензодиазепины и леводопа (при болезни Сегавы) остаются основными методами медикаментозной терапии дистоний как у детей, так и у взрослых [62, 63]. Однако список лекарственных препаратов, допустимых к применению у детей раннего возраста в России, ограничен. Так, необходимый для лечения ДОФА-зависимой формы дистонии комплексный препарат леводопы и карбидопы (торговое наименование Наком, Сиком, Синдопа и др.) имеет возрастное ограничение и не рекомендуется к использованию у детей младше 18 лет. Часто используемый в купировании спастичности и дистонии у детей препарат баклофен разрешён к применению с осторожностью для пациентов, достигших 1 года жизни. Интратекальное введение баклофена применяется при неэффективности предыдущей терапии у пациентов с тяжёлыми генерализованными дистониями, преимущественно вторичного характера (гиперкинетическая форма детского церебрального паралича и др.), а также при тяжёлых идиопатических дистониях в детском возрасте [33, 44, 46].

Ботулинотерапия стала основным методом лечения локальных и сегментарных форм мышечной дистонии независимо от этиологии [43]. Применение ботулинотоксина — это комплексная и высоко индивидуализированная терапия, определяемая алгоритмами лечения и схемами инъекций, описывающими его целевые мышцы и их дозирование [70]. Очевидно, что для увеличения эффективности комплексной терапии дистоний у детей необходимы новые патогенетические методы лечения распространённых форм первичной дистонии и дистонических синдромов в структуре дегенеративных заболеваний ЦНС, а также разработка оптимальных алгоритмов диагностики и лечения данных пациентов. Однако в России имеется ряд ограничений для использования ботулотоксина типа А в детском возрасте, что существенно ограничивает возможность широкого применения этого метода, в том числе при лечении дистоний. Ограничивает использование метода отсутствие достаточного числа специально подготовленных врачей, имеющих опыт работы с ботулотоксином типа А в лечении дистонических гиперкинезов.

Хроническая стимуляция внутренней части бледного шара показана при первичных генерализованных дистониях и в случаях неудовлетворительного результата неоднократной ботулинотерапии при локальных формах дистоний. Другие нейрохирургические методы в настоящее время только начинают применяться для лечения дистоний [71, 72].

В случае возникновения тяжёлых дистонических состояний требуется оказание экстренной медицинской помощи. К таким неотложным состояниям относятся дисто-

нический стридор с расстройствами функции дыхания, декомпенсированные генерализованные дистонии, включая «дистоническую бурю», острые отравления, связанные с приёмом нейролептиков, включая злокачественный нейролептический синдром и другие токсические поражения ЦНС. Применение инъекционных форм антихолинергических препаратов (биперидена гидрохлорида) является ведущим методом неотложной терапии у взрослых пациентов. Однако для детей данная терапия недоступна из-за возрастных ограничений применения ряда лекарственных препаратов [73].

Таким образом, анализ формирования мышечных дистоний у детей при различных формах патологии свидетельствует, что актуальность этой проблемы становится всё более значимой. Список моногенных сложных двигательных расстройств стремительно растёт. Многие наследственные и метаболические заболевания или врождённые нарушения обмена веществ вызывают дистонии у детей. Большое число нейрометаболических форм патологии, ответственных за формирование дистоний у детей, включает митохондриальные цитопатии, органические ацидемии, нарушения минерального обмена и транспорта, нейромедиаторные заболевания, нарушения обмена пуринов, дисфункции обмена липидов и креатина. Очевидно, что для увеличения эффективности комплексной терапии дистоний у детей необходимы новые патогенетические методы лечения распространённых форм первичной дистонии и дистонических синдромов в структуре дегенеративных заболеваний ЦНС, а также разработка оптимальных алгоритмов их диагностики с использованием высокоэффективных молекулярно-генетических технологий.

Литература

(п.п. 1-7; 9-20; 22-32; 34-48; 50-66; 68-73 см. References)

8. Шток В.Н., Левин О.С. Классификация экстрапирамидных расстройств. В кн.: Шток В.Н., Иванова-Смоленская И.А., Левин О.С., ред. *Экстрапирамидные расстройства. Руководство по диагностике и лечению*. М.: МЕДпресс-информ; 2002: 16–56.
21. Пак Л.А., Кузенкова Л.М., Фисенко А.П., Найдено А.В. Генетически детерминированные болезни у детей в структуре детского церебрального паралича. *Российский педиатрический журнал*. 2018; 21(6): 324–30. <https://doi.org/10.18821/1560-9561-2018-21-6-324-330>
33. Пак Л.А., Жердев К.В., Кузенкова Л.М., Куренков А.Л., Бурсагова Б.И. Терапевтические методы при детском церебральном параличе с позиций доказательной медицины. *Российский педиатрический журнал*. 2018; 21(3): 168–74. <https://doi.org/10.18821/1560-9561-2018-21-3-168-174>
49. Михайлова С.В., Захарова Е.Ю., Петрухин А.С. *Нейрометаболические заболевания у детей и подростков. Диагностика и подходы к лечению*. М.: Литтерра; 2011.
67. Кузенкова Л.М., Пак Л.А., Кондакова О.Б., Лялина А.А., Цыганкова П.Г., Канивец И.В. и др. Инфантильная паркинсонизм-дистония, тип 1 (клинический пример). *Неврологический журнал имени Л.О. Бадаляна*. 2020; 1(4): 232–41.

References

1. Jinnah H.A., Neychev V., Hess E.J. The anatomical basis for dystonia: the motor network model. *Tremor. Other Hyperkinet. Mov. (NY)*. 2017; 7: 506. <https://doi.org/10.7916/d8v69x3s>
2. de Oliveira-Souza R. The human extrapyramidal system. *Med. Hypotheses*. 2012; 79(6): 843–52. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2012.09.004>
3. Zhang H.Y., Tang H., Chen W.X., Ji G.J., Ye J., Wang N., et al. Mapping the functional connectivity of the substantia nigra, red nucleus and dentate nucleus: A network analysis hypothesis associated with the extrapyramidal system. *Neurosci. Lett*. 2015; 606: 36–41. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2015.08.029>

4. Gonzalez-Latapi P, Marotta N, Mencacci N.E. Emerging and converging molecular mechanisms in dystonia. *J. Neural. Transm. (Vienna)*. 2021. <https://doi.org/10.1007/s00702-020-02290-z>
5. Lerner R.P., Niethammer M., Eidelberg D. Understanding the anatomy of dystonia: determinants of penetrance and phenotype. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2013; 13(11): 401. <https://doi.org/10.1007/s11910-013-0401-0>
6. Bressman S.B. Dystonia: phenotypes and genotypes. *Rev. Neurol. (Paris)*. 2003; 159(10): 849–56.
7. Balint B., Bhatia K.P. Dystonia: an update on phenomenology, classification, pathogenesis and treatment. *Curr. Opin. Neurol.* 2014; 27(4): 468–76. <https://doi.org/10.1097/WCO.000000000000114>
8. Shtok V.N., Levin O.S. Classification of extrapyramidal disorders. In: Shtok V.N., Ivanova-Smolenskaya I.A., Levin O.S., eds. *Ekstrapiramidnye rasstroystva. Rukovodstvo po diagnostike i lecheniyu*. Moscow: MEDpress-inform; 2002: 16–56. (in Russian)
9. Bhatia K.P, Bain P., Bajaj N., Elble R.J., Hallett M., Louis E.D., et al. Consensus Statement on the classification of tremors. from the task force on tremor of the International Parkinson and Movement Disorder Society. *Mov. Disord.* 2018; 33(1): 75–87. <https://doi.org/10.1002/mds.27121>
10. Zech M., Jech R., Boesch S., Škorvánek M., Weber S., Wagner M., et al. Monogenic variants in dystonia: an exome-wide sequencing study. *Lancet. Neurol.* 2020; 19(11): 908–18. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30312-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30312-4)
11. Spatola M., Wider C. Overview of primary monogenic dystonia. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2012; 18:158–61. [https://doi.org/10.1016/S1353-8020\(11\)70049-9](https://doi.org/10.1016/S1353-8020(11)70049-9)
12. Moghimi N., Jabbari B., Szekely A.M. Primary dystonias and genetic disorders with dystonia as clinical feature of the disease. *Eur. J. Paediatr. Neurol.* 2014; 18(1): 79–105. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2013.05.015>
13. Artusi C.A., Dwivedi A., Romagnolo A., Bortolani S., Marsili L., Imbalzano G., et al. Differential response to pallidal deep brain stimulation among monogenic dystonias: systematic review and meta-analysis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2020; 91(4): 426–33. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2019-322169>
14. Defazio G. The epidemiology of primary dystonia: current evidence and perspectives. *Eur. J. Neurol.* 2010; 17: 9–14. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.03053.x>
15. Müller U. The monogenic primary dystonias. *Brain*. 2009; 132(Pt. 8): 2005–25. <https://doi.org/10.1093/brain/awp172>
16. Shaikh A.G., Beylergi S.B., Scorr L., Kilic-Berkmen G., Freeman A., Klein C., et al. Dystonia and tremor: a cross-sectional study of the dystonia coalition cohort. *Neurology*. 2021; 96(4): e563–74. <https://doi.org/10.1212/WNL.000000000000110>
17. Skogseid I.M. Dystonia – new advances in classification, genetics, pathophysiology and treatment. *Acta. Neurol. Scand. Suppl.* 2014; (198): 13–9. <https://doi.org/10.1111/ane.12231>
18. Vidailhet M., Grabli D., Roze E. Pathophysiology of dystonia. *Curr. Opin. Neurol.* 2009; 22(4): 406–13. <https://doi.org/10.1097/WCO.0b013e32832d9ef3>
19. Jinnah H.A., Albanese A., Bhatia K.P., Cardoso F., Da Prat G., de Koning T.J., et al. Treatable inherited rare movement disorders. *Mov. Disord.* 2018; 33(1): 21–35. <https://doi.org/10.1002/mds.27140>
20. Kuipers D.J.S., Mandemakers W., Lu C.S., Oligati S., Breedveld G.J., Fevga C., et al. EIF2AK2 missense variants associated with early onset generalized dystonia. *Ann. Neurol.* 2021; 89(3): 485–97. <https://doi.org/10.1002/ana.25973>
21. Pak L.A., Kuzenkova L.M., Fisenko A.P., Naydenko A.V. Genetically determined diseases in the structure of cerebral palsy in children. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal*. 2018; 21(6): 324–30. <https://doi.org/10.18821/1560-9561-2018-21-6-324-330> (in Russian)
22. Hernández I.H., Cabrera J.R., Santos-Galindo M., Sánchez-Martín M., Domínguez V., García-Escudero R., et al. Pathogenic SREK1 decrease in Huntington's disease lowers TAF1 mimicking X-linked dystonia parkinsonism. *Brain*. 2020; 143(7): 2207–19. <https://doi.org/10.1093/brain/awaa150>
23. Rachad L., El Kadmiri N., Slassi I., El Otmani H., Nadifi S. Genetic aspects of myoclonus-dystonia syndrome (MDS). *Mol. Neurobiol.* 2017; 54(2): 939–42. <https://doi.org/10.1007/s12035-016-9712-x>
24. Hellberg C., Alinder E., Jaraj D., Puschmann A. Nationwide prevalence of primary dystonia, progressive ataxia and hereditary spastic paraplegia. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2019; 69: 79–84. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2019.10.028>
25. Berman B.D., Groth C.L., Sillau S.H., Pirio Richardson S., Norris S.A., Junker J., et al. Risk of spread in adult-onset isolated focal dystonia: a prospective international cohort study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2020; 91(3): 314–20. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2019-321794>
26. Petrucci S., Valente E.M. Genetic issues in the diagnosis of dystonias. *Front. Neurol.* 2013; 4: 34. <https://doi.org/10.3389/fneur.2013.00034>
27. Mencacci N.E., Reynolds R., Ruiz S.G., Vandrovцова J., Forabosco P., Sánchez-Ferrer A., et al. Dystonia genes functionally converge in specific neurons and share neurobiology with psychiatric disorders. *Brain*. 2020; 143(9): 2771–87. <https://doi.org/10.1093/brain/awaa217>
28. Jinnah H.A. The Dystonias. *Continuum*. 2019; 25(4): 976–1000. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000747>
29. Carecchio M., Mencacci N.E. Emerging monogenic complex hyperkinetic disorders. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2017; 17(12): 97. <https://doi.org/10.1007/s11910-017-0806-2>
30. Casper C., Kallioli E., Warner T.T. Recent advances in the molecular pathogenesis of dystonia-plus syndromes and hereditodegenerative dystonias. *Curr. Neuropharmacol.* 2013; 11(1): 30–40. <https://doi.org/10.2174/157015913804999432>
31. Kawarai T., Morigaki R., Kaji R., Goto S. Clinicopathological Phenotype and Genetics of X-Linked Dystonia-Parkinsonism (XDP; DYT3; Lubag). *Brain. Sci.* 2017; 7(7): 72. <https://doi.org/10.3390/brainsci7070072>
32. Haggstrom L., Darveniza P., Tisch S. Mild parkinsonian features in dystonia: Literature review, mechanisms and clinical perspectives. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2017; 35: 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2016.10.022>
33. Pak L.A., Zherdev K.V., Kuzenkova L.M., Kurenkov A.L., Bursagova B.I. Therapeutic methods in cerebral palsy from the standpoint of evidence-based medicine. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal*. 2018; 21(3): 168–74. <https://doi.org/10.18821/1560-9561-2018-21-3-168-174> (in Russian)
34. Junker J., Berman B.D., Hall J., Wahba D.W., Brandt V., Perlmutter J.S., et al. Quality of life in isolated dystonia: non-motor manifestations matter. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2021. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2020-325193>
35. Klein C., Münchau A. Progressive dystonia. *Handb. Clin. Neurol.* 2013; 113: 1889–97. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-59565-2.00059-9>
36. Blanchard A., Roubertie A., Frédéric M.Y., Claustres M., Colod-Béroud G. Monogenic dystonia: revisiting the dopaminergic hypothesis. *Rev. Neurol. (Paris)*. 2010; 166(4): 389–99. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2009.09.007>
37. Rossi M., Balint B., Millar Vernetti P., Bhatia K.P., Merello M. Genetic dystonia-ataxia syndromes: clinical spectrum, diagnostic approach, and treatment options. *Mov. Disord. Clin. Pract.* 2018; 5(4): 373–82. <https://doi.org/10.1002/mdc3.12635>
38. Bragg D.C., Armata I.A., Nery F.C., Breakefield X.O., Sharma N. Molecular pathways in dystonia. *Neurobiol. Dis.* 2011; 42(2): 136–47. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2010.11.015>
39. McClelland V.M. The neurophysiology of paediatric movement disorders. *Curr. Opin. Pediatr.* 2017; 29(6): 683–90. <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000547>
40. Tarakad A., Jankovic J. Recent advances in understanding and treatment of Parkinson's disease. *Fac. Rev.* 2020; 9: 6. <https://doi.org/10.12703/b/9-6>
41. Pearson T.S., Pons R. Movement disorders in children. *Continuum*. 2019; 25(4): 1099–120. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000756>
42. Sun Y., Tsai P.J., Chu C.L., Huang W.C., Bee Y.S. Epidemiology of benign essential blepharospasm: A nationwide population-based retrospective study in Taiwan. *PLoS One*. 2018; 13(12): e0209558. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0209558>
43. Sławek J., Jost W.H. Botulinum neurotoxin in cervical dystonia revisited – recent advances and unanswered questions. *Neurol. Neurochir. Pol.* 2021. <https://doi.org/10.5603/PJNNS.a2021.0029>
44. Perez D.L., Edwards M.J., Nielsen G., Kozłowska K., Hallett M., LaFrance W.C. Jr. Decade of progress in motor functional neurological disorder: continuing the momentum. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2021. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2020-323953>
45. Stoessl A.J., Lehericy S., Strafella A.P. Imaging insights into basal ganglia function, Parkinson's disease, and dystonia. *Lancet*. 2014; 384(9942): 532–44. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60041-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60041-6)
46. Hauser R.A., Meyer J.M., Factor S.A., Comella C.L., Tanner C.M., Xavier R.M., et al. Differentiating tardive dyskinesia: a video-based review of antipsychotic-induced movement disorders in clinical practice. *CNS Spectr.* 2020; 1–10. <https://doi.org/10.1017/S109285292000200X>

47. Lallemand-Dudek P., Darios F., Durr A. Recent advances in understanding hereditary spastic paraplegias and emerging therapies. *Fac. Rev.* 2021; 10: 27. <https://doi.org/10.12703/r/10-27>
48. Oczkowska A., Kozubski W., Lianeri M., Dorszewska J. Genetic variants in diseases of the extrapyramidal system. *Curr. Genomics.* 2014; 15(1): 18–27. <https://doi.org/10.2174/1389202914666131210213327>
49. Mikhaylova S.V., Zakharova E.Yu., Petrukhin A.S. *Neurometabolic Diseases of Children and Adolescents. Diagnostics and Approaches to Therapy [Neyrometabolicheskie zabolevaniya u detey i podrostkov. Diagnostika i podkhody k lecheniyu]*. Moscow: Litterra; 2011. (in Russian)
50. Bragg D.C., Sharma N., Ozelius L.J. X-Linked Dystonia-Parkinsonism: recent advances. *Curr. Opin. Neurol.* 2019; 32(4): 604–9. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000708>
51. Roze E., Lang A.E., Vidailhet M. Myoclonus-dystonia: classification, phenomenology, pathogenesis, and treatment. *Curr. Opin. Neurol.* 2018; 31(4): 484–90. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000577>
52. Downs A.M., Roman K.M., Campbell S.A., Pisani A., Hess E.J., Bonsi P. The neurobiological basis for novel experimental therapeutics in dystonia. *Neurobiol. Dis.* 2019; 130: 104526. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2019.104526>
53. Stahl C.M., Frucht S.J. Focal task specific dystonia: a review and update. *J. Neurol.* 2017; 264(7): 1536–41. <https://doi.org/10.1007/s00415-016-8373-z>
54. Draganski B., Bhatia K.P. Brain structure in movement disorders: a neuroimaging perspective. *Curr. Opin. Neurol.* 2010; 23(4): 413–9. <https://doi.org/10.1097/WCO.0b013e32833bc59c>
55. Hess C.W., Ofori E., Akbar U., Okun M.S., Vaillancourt D.E. The evolving role of diffusion magnetic resonance imaging in movement disorders. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2013; 13(11): 400. <https://doi.org/10.1007/s11910-013-0400-1>
56. Christensen C.K., Walsh L. Movement disorders and neurometabolic diseases. *Semin. Pediatr. Neurol.* 2018; 25: 82–91. <https://doi.org/10.1016/j.spen.2018.02.003>
57. Ebrahimi-Fakhari D., Van Karnebeek C., Münchau A. Movement disorders in treatable inborn errors of metabolism. *Mov. Disord.* 2019; 34(5): 598–613. <https://doi.org/10.1002/mds.27568>
58. Brüggemann N., Klein C. Genetics of primary torsion dystonia. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2010; 10(3): 199–206. <https://doi.org/10.1007/s11910-010-0107-5>
59. Jinnah H.A. Medical and surgical treatments for dystonia. *Neurol. Clin.* 2020; 38(2): 325–48. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2020.01.003>
60. Segawa M. Segawa disease. *Brain Nerve.* 2008; 60(1): 5–11. (in Japanese)
61. Kulshreshtha D., Maurya P.K., Singh A.K., Thacker A.K. Dopa-responsive dystonia in a child misdiagnosed as cerebral palsy. *J. Pediatr. Neurosci.* 2017; 12(2): 172–3. <https://doi.org/10.4103/jpn>
62. Nagatsu T., Nakashima A., Ichinose H., Kobayashi K. Human tyrosine hydroxylase in Parkinson's disease and in related disorders. *J. Neural. Transm.* 2019; 126(4): 397–409. <https://doi.org/10.1007/s00702-018-1903-3>
63. Factor S.A. Management of Tardive Syndrome: Medications and Surgical Treatments. *Neurotherapeutics.* 2020; 17(4): 1694–712. <https://doi.org/10.1007/s13311-020-00898-3>
64. Saranza G.M., Whitwell J.L., Kovacs G.G., Lang A.E. Corticobasal degeneration. *Int. Rev. Neurobiol.* 2019; 149: 87–136. <https://doi.org/10.1016/bs.irm.2019.10.014>
65. Jabbari E., Holland N., Chelban V., Jones P.S., Lamb R., Rawlinson C., et al. Diagnosis across the spectrum of progressive supranuclear palsy and corticobasal syndrome. *JAMA Neurol.* 2020; 77(3): 377–87. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2019.4347>
66. Boy N., Mühlhausen C., Maier E.M., Heringer J., Assmann B., Burgard P., et al. Proposed recommendations for diagnosing and managing individuals with glutaric aciduria type I: second revision. *J. Inher. Metab. Dis.* 2017; 40(1): 75–101. <https://doi.org/10.1007/s10545-016-9999-9>
67. Kuzenkova L.M., Pak L.A., Kondakova O.B., Lyalina A.A., Tsyganokova P.G., Kanivets I.V., et al. Infantile parkinsonism-dystonia, type 1 (case report). *Nevrologicheskiy zhurnal imeni L.O. Badalyana.* 2020; 1(4): 232–41. <https://doi.org/10.17816/2686-8997-2020-1-4-232-241> (in Russian)
68. Berardelli A., Conte A. The use of botulinum toxin for treatment of the dystonias. *Handb. Exp. Pharmacol.* 2021; 263: 107–26. https://doi.org/10.1007/164_2019_339
69. Singh M., Agrawal M. Deep brain stimulation for tremor and dystonia. *Neurol. India.* 2020; 68: 187–95. <https://doi.org/10.4103/0028-3886.302472>
70. Dressler D., Altavista M.C., Altenmueller E., Bhidayasiri R., Bohlega S., Chana P., et al. Consensus guidelines for botulinum toxin therapy: general algorithms and dosing tables for dystonia and spasticity. *J. Neural. Transm.* 2021; 128(3): 321–35. <https://doi.org/10.1007/s00702-021-02312-4>
71. Sui Y., Tian Y., Ko W.K.D., Wang Z., Jia F., Horn A., et al. Deep brain stimulation initiative: toward innovative technology, new disease indications, and approaches to current and future clinical challenges in neuromodulation therapy. *Front. Neurol.* 2021; 11: 597451. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.597451>
72. Anandan C., Jankovic J. Botulinum toxin in movement disorders: an update. *Toxins.* 2021; 13(1): 42. <https://doi.org/10.3390/toxins13010042>
73. Ahmed R., Griffiths B., Lumsden D.E. Dystonia in paediatric intensive care: a retrospective prevalence study. *Arch. Dis. Child.* 2020; 105(9): 912–4. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2018-316421>

Сведения об авторах:

Пак Лалэ Алиевна, доктор мед. наук, руководитель отдела ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, e-mail: pakla@mail.ru; **Фисенко Андрей Петрович**, доктор мед. наук, проф., директор ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, e-mail: director@nczd.ru; **Кондакова Ольга Борисовна**, канд. мед. наук, зав. отд-нием медицинской генетики ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, e-mail: kondakova@nczd.ru; **Смирнов Иван Евгеньевич**, доктор мед. наук, проф., начальник методического отдела ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, e-mail: smirnov@nczd.ru