

# Дистонические гиперкинезы у детей раннего детского возраста

М.Ю. Бобылова, В.С. Какаулина, Е.С. Ильина, И.В. Некрасова, Н.Л. Печатникова,  
С.В. Михайлова, М.Б. Миронов, К.Ю. Мухин

ООО «Институт детской неврологии и эпилепсии им. Святого Луки» (Москва);

ФГБУ «Российская детская клиническая больница» Минздрава России (Москва);

ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва)

У детей младшего возраста дистонические гиперкинезы могут входить в структуру многих синдромов, которые имеют различные этиологические факторы, прогноз и лечение. В обзоре представлены многообразные клинические варианты дистоний: идиопатические доброкачественные формы дистонии с дебютом на первом году жизни, дистонические синдромы на фоне резидуального поражения нервной системы, наследственные идиопатические дистонии, симптоматические дистонии, а также некоторые сходные состояния. Диагностика дистонии у детей требует применения широкого спектра обследований, в т.ч. методов нейровизуализации, продолженного видео-ЭЭГ-мониторинга, генетических исследований. Дифференциальный диагноз дистоний у детей проводят с различными пароксизмальными состояниями детского возраста эпилептической и неэпилептической природы.

**Ключевые слова:** дистония, ранний детский возраст, генетическая гетерогенность, диагностика, МРТ, видео-ЭЭГ-мониторинг.

**Д**истония – это двигательное расстройство, связанное с нейротрансмиттерным дисбалансом и характеризующееся постоянным или эпизодическим сокращением мышц с формированием повторных стереотипных движений и/или поз [28]. Впервые термин «дистония» был предложен Г. Оппенгеймом в 1911 г. для обозначения «синдрома постоянных мышечных сокращений, вызывающих повторяющиеся скручивающие движения либо патологические позы туловища, шеи, рук, ног и спазмы мышц лица» [14]. L. Geyer и S. Bressman (2004) внесли в определение дистонии ряд дополнительных характеристик, которые связаны с возрастом, этиологией, локализацией пораженной части тела [23].

По этиологии дистонию делят на *первичную (идиопатическую) и вторичную (симптоматическую)* [26]. Первичная дистония – это заболевание, основным и единственным симптомом которого является дистонический гиперкинез (допускается также наличие тремора и миоклоний) [10], при этом лабораторные и нейрорадиологические исследования в норме, а в анамнезе отсутствуют инфекционные, токсические и иные факторы, способные вызывать дистонию. Таким образом, первичная дистония – это диагноз исключения. Вторичная дистония возникает при органическом поражении скорлупы, режы – бледного шара или таламуса. К подобному изолированному поражению могут приводить инсульты, травмы, гипоксия-асфиксия, болезни обмена и экзогенные интоксикации. При этом, кроме дистонии, у больных обычно отмечаются различные неврологические симптомы [22].

## Классификация

По мнению большинства ученых, не существует оптимальной классификации дистонии. Наиболее удачную классификацию, принятую в настоящее время Международным обществом детских неврологов ICNA, предложил S. Fahn

в 1987 г. [27]. Ее мы и будем придерживаться в настоящем обзоре.

### 1. Идиопатические доброкачественные двигательные расстройства с дебютом на первом году жизни

**Пароксизмальное тоническое заведение взора** характеризуется повторными эпизодами заведения глаз вверх, реже – вниз. Дебют на первом году жизни. Часто сочетается с компенсаторным сгибанием шеи и нистагмом, реже – с атаксией. Длительность эпизода – от нескольких часов до нескольких дней. Горизонтальные движения глаз не нарушены. Эпизоды провоцируются возбуждением, интеркуррентными инфекциями. Состояние имеет идиопатическую природу, предположительно с аутосомно-доминантным типом наследования. У таких пациентов могут выявляться мутации в гене кальциевого канала *CACNA1A*. МРТ головного мозга в норме, реже отмечается гипомиелинизация, перивентрикулярная лейкомаляция. Специфическое лечение не разработано; в некоторых случаях эффективна леводопа. Дифференциальный диагноз проводят с эпилептическими приступами, в частности, с окуломоторными приступами и атипичными абсансами. Тоническое заведение взора спонтанно уходит в возрасте 1–4 года. Прогноз благоприятный, однако на протяжении длительного времени могут сохраняться атаксия, когнитивные расстройства и глазодвигательные нарушения [39].

**Spasmus nutans (кивательная судорога)** начинается у детей в возрасте от 3 до 12 мес. Представляет собой медленное качание головой (с частотой 2 в секунду) в горизонтальном (нет-нет) или вертикальном (да-да) направлениях. Предполагают, что качание головой компенсирует имеющийся нистагм. Во время фиксации взора на предмете качание усиливается. Состояние купируется через несколько месяцев, а нистагм может сохраняться до 5–12 лет. МРТ в норме, в редких случаях выявляют дисгенезию червя мозжечка. Прогноз хороший, психомоторное развитие не страдает.

Дифференциальный диагноз проводят с инфантильными спазмами при эпилепсии и стереотипиями [30, 33].

Доброкачественный пароксизмальный тортиколлис возникает в возрасте от 2 до 8 мес. жизни, выражается повторными приступами кривошеи, которые длятся от нескольких минут до нескольких недель, приступы могут сопровождаться возбуждением, бледностью, атаксией, рвотой. Неврологический статус во внеприступном периоде в норме. Эпизоды купируются спонтанно к 2–3 годам, реже – к 5 годам. В школьном возрасте часто развивается мигрень. Для диагностики необходимо проводить видео-ЭЭГ-мониторинг, МРТ головного и спинного мозга, генетический анализ для поиска мутаций генов *CACNA1A* и *PRRT2*. Дифференциальный диагноз проводят с эпилепсией, дистонией, нейролепсией, опухолью задней черепной ямки, повреждением шейного отдела спинного мозга. Специального лечения не требуется [13].

**Врожденная кривошея** проявляется нарушенным положением головы и ограничением движений в шее. Подавляющее большинство случаев связано с патологическим течением беременности и родов, приводящим к изменениям в шейном отделе позвоночника, мышцах, покровных тканях, а также к различным вариантам поражения центральной нервной системы (по механизму гипоксии-асфиксии и травмы). Менее 5% случаев врожденной кривошеи составляют аномалии шейного отдела позвоночника (синдром Клиппеля-Фейля), которые встречаются изолированно или в составе синдромальной патологии. Для диагностики, помимо неврологического осмотра, имеет значение ультразвуковое исследование шейного отдела позвоночника, грудинно-ключично-сосцевидных мышц и головного мозга; по показаниям проводят рентгенологическое исследование шейного отдела позвоночника [19].

**Доброкачественная идиопатическая дистония младенчества** – сегментарная дистония, чаще верхней конечности. Возникает в возрасте около 6 мес, спонтанно купируется к 2 годам. Дистоническая установка конечности (пронация предплечья, флексия кисти) обычно заметна в период, когда ребенок осваивает новые двигательные навыки – ползание, ходьбу. Развитие ребенка не страдает, неврологический статус в норме. Для исключения заболеваний нервной системы (прогрессирующих дистоний с дебютом в детском возрасте, парезов плечевого сплетения в родах, гемипаретической формы ДЦП) и ортопедических проблем необходимо проводить ЭЭГ, МРТ головного и спинного мозга [28]. Лечение не требуется.

## 2. Резидуальные двигательные расстройства

**Детский церебральный паралич (ДЦП).** Двигательные нарушения у детей с последствием перинатального поражения головного мозга включают: дистонические атаки, гиперкинезы, усиление позно-тонических рефлексов. В неврологическом статусе отмечается повышение или понижение мышечного тонуса, гиперрефлексия, задержка развития, глазодвигательные симптомы. МРТ головного мозга выявляет корково-подкорковую атрофию, перивентрикулярную лейкомаляцию [16].

**Гиперкинетическая форма ДЦП и гипербилирубиновая энцефалопатия.** В анамнезе у таких пациентов нередко выявляются нарушения перинатального периода (недоношенность, сепсис, ацидоз, резус-конфликт). Психомоторное

развитие происходит с задержкой, отмечаются диффузная мышечная гипотония, выраженные гиперкинезы (атетоз, дистония), может иметь место умеренная спастичность в дистальных отделах конечностей. Когда ребенок начинает ходить, становится очевидными грубая туловищная атаксия и моторная неловкость. Речь дизартрична, наблюдается гиперсаливация. Часты нарушения слуха, эпизоды заведения взгляда вверх. В соматическом статусе встречаются дисплазия эмали зубов, функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта. На МРТ выявляют изменение сигнала от бледных шаров, субталамических ядер, реже – оград, а также перивентрикулярную лейкомаляцию. Часто встречаются нейросенсорная тугоухость (особенно при гипербилирубиновой энцефалопатии), снижение проведения импульса по данным зрительных вызванных потенциалов [37].

**Посттравматическая дистония** развивается после травмы головного мозга, чаще в виде гемидистонии. В неврологическом статусе выявляются симптомы, указывающие на очаг повреждения: глазодвигательные нарушения, дизартрия, парезы. На МРТ головного мозга визуализируется одностороннее поражение базальных ядер. Характерна резистентность к медикаментозному лечению. Положительный эффект могут оказывать инъекции ботулинического токсина, при неэффективности показано нейрохирургическое вмешательство [18].

## 3. Идиопатические двигательные расстройства наследственной этиологии

**Первичная (илиопатическая) торсионная дистония.** Данное заболевание диагностируется в случаях, когда дистония является единственным клиническим симптомом (за исключением тремора и миоклонуса), отсутствует какая-либо экзогенная причина, а также нет других наследственно-дегенеративных заболеваний нервной системы [9]. В настоящее время общепринятой является классификация первичных дистоний по локусам мутантного гена. Нумерация локусов проводится в хронологическом порядке их открытия (DYT1, DYT 2 и т.д.). К сегодняшнему дню открыты 23 молекулярные формы торсионных дистоний. Некоторые первоначально описанные генетические варианты дистоний в дальнейшем не подтверждены (например, DYT7, DYT13). Не всем формам было присвоено название DYT-локусов: например, подобного обозначения не имеют формы, ассоциированные с генами *SPR* и *CIZ1*, а некоторые хорошо изученные дистонические синдромы классифицируются как особые варианты паркинсонизма [1, 7].

Из всех форм первичной торсионной дистонии в детском возрасте чаще всего проявляются DYT1 и DYT6, причем 25% случаев – до 2 лет; у детей заболевание начинается обычно с дистонии дистального отдела одной из конечности. После дебюта болезнь медленно прогрессирует до генерализованной формы. Для данных форм первичной дистонии характерно отсутствие эффекта от леводопы. При проведении МРТ головного мозга структурных нарушений не выявляется [9, 20].

**Миоклонус-дистония (DYT11).** Дебют заболевания – с нарушения походки в 12–18 мес. Развивается спонтанный миоклонус на фоне дистонии мышц туловища и плечевого пояса. Симптомы исчезают к подростковому возрасту или остаются до конца жизни. Отмечаются коморбидные нарушения поведения, умеренная интеллектуальная недо-

статочность. В неврологическом статусе часто встречаются тремор и мышечная гипотония. МРТ и ЭЭГ в норме. Заболевание вызвано мутацией в гене *SGCE* [20].

**ДОФА-чувствительная дистония (DYT5, синдром Сегавы, дистония-паркинсонизм).** Дистония сначала развивается в одной конечности, затем захватывает другую конечность. Характерны дневные колебания двигательных нарушений, улучшение от приема низких доз леводопы. Неврологический статус включает грубые двигательные нарушения, гипокинезию, ригидность, нередко клиническая картина похожа на спастическую диплегию при ДЦП. Основной диагностический тест – назначение леводопы, после которого происходит драматическое улучшение вплоть до полного выздоровления. Нейровизуализация в норме, в биологических жидкостях выявляется снижение метаболитов катехоламинов. При молекулярно-генетическом исследовании у 60% детей обнаруживается гетерозиготная мутация в гене GTP-циклогидролазы 1 (*GCHI*) [6].

**Младенческая дистония-паркинсонизм.** В периоде новорожденности у детей с данной формой дистонии имеют место возбудимость и срыгивания, задержка психомоторного развития. К 4 мес отмечаются гипомимия, брадикинезия, гипотония, глазодвигательные и пирамидные симптомы. МРТ в норме, в цереброспинальной жидкости выраженное повышение гомованилиновой кислоты [11].

**Пароксизмальные дискинезии** – это неврологические состояния с разнообразной клинической картиной, характеризующиеся внезапными атаками патологической непроизвольной двигательной активности в мышцах конечностей, туловища, лица, шеи. Различают пароксизмальную кинезигенную дискинезию (ПКД) и пароксизмальную некинезигенную дискинезию (ПНКД).

**Первичная пароксизмальная кинезиогенная дискинезия (DYT9, DYT18)** проявляется короткими атаками непроизвольного хореоатетоза, которые возникают при физической нагрузке и не сопровождаются потерей сознания. **Первичная пароксизмальная некинезигенная дискинезия (DYT8)** проявляется непровоцируемыми эпизодами гиперкинезов, которые происходят спонтанно в состоянии покоя или прерывают повседневную двигательную активность. Частота атак с возрастом уменьшается. Неврологический статус между атаками в норме. Заболевания очень трудно заподозрить и диагностировать. МРТ обычно не выявляет каких-либо изменений в веществе мозга. Метаболические тесты не изменены. Единственным диагностическим методом, позволяющим отличить атаку пароксизмальной дискинезии от фокального моторного эпилептического приступа, является запись иктальной ЭЭГ [17]. Медикаментозное лечение подобрать сложно. Поскольку дискинезии являются каналопатиями, могут быть эффективны карбамазепин, нейролептики или леводопа, ацетазоламид [4]. Описана форма **пароксизмальной дискинезии со спастичностью (DYT10)**, которая обычно протекает под маской спастико-гиперкинетической формы ДЦП.

**Пароксизмальная кинезиогенная дискинезия.** При данной форме дистонии в возрасте около 2 лет дебютируют генерализованные эпилептические приступы (абсансы, тонико-клонические судороги, атонические и миоклонические приступы). Отмечаются эпизоды дистонии в ногах после ходьбы, длительностью не более 15 мин, которые проходят после приема пищи. Характерны очаговые неврологи-

ческие симптомы, хореоатетоз, вегетативные нарушения, альтернирующая гемиплегия. Дети отстают в психоречевом развитии. МРТ головного мозга в норме, на ЭЭГ выявляется генерализованная эпилептиформная активность. Характерна умеренная гипогликемия. Диагноз устанавливается с помощью исследования глюкозы в биологических жидкостях: у пациентов обнаруживается нормальная концентрация глюкозы в крови и низкая – в цереброспинальной жидкости, соотношение глюкозы кровь/цереброспинальная жидкость обычно меньше 0,4. Обнаружение гетерозиготной мутации (или редко, биаллельных мутаций) в гене *SLC2A1* подтверждает диагноз. Лечение осуществляется с помощью кетогенной диеты [20].

**Вторичная пароксизмальная дискинезия** развивается у детей, перенесших черепно-мозговую травму или нарушение мозгового кровообращения, а также на фоне болезней щитовидной и парашитовидной желез, гипогликемии, гипокальциемии. Помимо атак хореоатетоза могут отмечаться фокальные эпилептические приступы (чаще – фокальные моторные). В неврологическом статусе могут быть очаговые неврологические симптомы, в частности, гемипарез. На ЭЭГ обнаруживается региональная эпилептиформная активность или замедление основного ритма. Изменения на МРТ зависят от этиологии [2, 4].

**Альтернирующая гемиплегия детского возраста (АГД)** характеризуется повторными приступами транзиторной гемиплегии. Заболевание дебютирует в интервале от рождения до 4 лет жизни (в среднем в 3–5 мес) [40]. АГД является каналопатией. 75% случаев обусловлено мутацией в гене *ATP1A3*, кодирующем субъединицу  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  насоса [31]. Данный ген отвечает также за развитие дистонии-паркинсонизма с ранним дебютом. Остальные случаи приходится на мутации в гене *ATP1A2*, кодирующем альфа 2 субъединицу  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  АТФазы [32] и гене кальциевого ионного канала *CACNA1A*. С мутацией гена *ATP1A2* связана гемиплегическая мигрень 2 типа. Мутация *CACNA1A* вызывает семейную гемиплегическую мигрень 1 типа [25]. Первыми симптомами, как правило, являются пароксизмальные движения глаз – нистагм и периодическое косоглазие. Позже присоединяются эпизоды дистонических атак длительностью от нескольких секунд до нескольких часов. Собственно приступы гемиплегии в большинстве случаев присоединяются к дистоническим атакам и глазодвигательным нарушениям спустя год после дебюта заболевания. Все симптомы обычно унилатеральны (на стороне гемиплегии). Эпизоды гемиплегии могут длиться более одной недели. Частота их варьирует от нескольких в день до одного эпизода за несколько месяцев. Сторона гемиплегии может меняться во время одного приступа, также может отмечаться тетраплегия. Примерно у 50% пациентов наряду с приступами гемиплегии отмечаются эпилептические приступы [40]. В течении АГД выделяют 3 стадии. Для 1-й стадии (1–3 мес жизни) характерны патологические движения глаз и дистония; во 2-й стадии (4 мес – 6 лет) появляются гемиплегические атаки и утрачиваются психомоторные навыки, дебютируют эпилептические приступы. 3-я стадия (после 6 лет) характеризуется стойким неврологическим дефицитом, снижением частоты приступов гемиплегии и дистонических атак [36, 43]. Диагностика основана на критериях J. Aicardi и соавт. (1993) [24]. При данной нозологической форме МРТ головного мозга в норме или выявляет умеренную степень корково-подкорковой атрофии. Интериктальная ЭЭГ в норме, иктальная ЭЭГ (во время приступа гемиплегии) выявляет региональное замедление

ритма. Следует помнить, что у пациентов с АГД нередко отмечаются эпилептические приступы, поэтому видео-ЭЭГ мониторинг является обязательным методом обследования [24]. Препаратом выбора для лечения АГД является блокатор кальциевых каналов флунаризин, который снижает частоту, тяжесть и продолжительность гемиплегических атак у большинства пациентов [24, 36, 41]. Топиромат, нейрелептики неэффективны [43].

**Болезнь Пелицуса-Мерцбахера.** Тип наследования – X-сцепленный рецессивный. Заболевание дебютирует на первом году жизни с опсоклонуса, позже проявляются задержка психомоторного развития, диффузная мышечная гипотония, интенционный тремор. С прогрессированием заболевания нарастают спастичность, атрофия зрительных нервов, появляются дистонические атаки, хореоатетоз. МРТ выявляет диффузное поражение белого вещества полушарий и кортикоспинальных путей. Диагноз подтверждается проведением ДНК-анализа на выявление мутации в гене *GJC2*. Эффективного лечения не существует [14].

**Синдром Ретта.** Тип наследования – X-сцепленный доминантный. Отмечаются патогномичные стереотипии («мытьё рук»), аутизм с умственной отсталостью, туловищная атаксия и апраксия, дистонические гиперкинезы, микроцефалия. Характерны неэпилептические эпизоды апноэ продолжительностью 1–2 мин, сопровождающиеся цианозом и иногда обмяканием тела. Возможно развитие эпилепсии с генерализованными тонико-клоническими, фокальными, миоклоническими приступами, часто имеющей фармакорезистентное течение. Заболевание протекает с медленным неуклонным регрессом психических функций. На ЭЭГ характерна эпилептиформная активность, усиливающаяся во время ночного сна. При нейрорезультативной визуализации выявляется лобно-височная атрофия. К заболеванию приводят мутации в гене *MECP2*, возможна прямая ДНК-диагностика [20].

#### 4. Наследственные болезни обмена, протекающие с двигательными нарушениями и эпилепсией

**Органические ацидурии и аминокислотурии** сопровождаются повышенной экскрецией органических кислот с мочой из-за нарушения катаболизма. Характерен нормальный перинатальный анамнез. Манифестация – в возрасте от 1 нед до 1 года жизни в виде метаболического криза, нарушений вскармливания, рвоты, нарушения сознания, судорог, изменения мышечного тонуса. После кризов часто отмечается регресс приобретенных навыков, развитие клиники детского церебрального паралича. При дебюте у детей старше 1 года клиническая картина характеризуется явлениями аутизма, туловищной атаксией, дистонией, эпилепсией. Диагностика: определение уровня органических кислот мочи с помощью тандемной масс-спектрометрии крови. Специфическое лечение: диета с ограничением аминокислот (низкобелковая диета), метаболические препараты, витаминотерапия [12, 42].

**Глютаровая ацидурия 1 типа.** Выделяют два основных типа течения болезни: с острым/«энцефалитоподобным» началом и подострым/доброкачественным течением, которое «маскирует» клинику спастико-гиперкинетической формой детского церебрального паралича. В неврологическом статусе выявляются макроцефалия, диффузная мышечная гипотония, торсионная дистония, хореоатетоз, эпилепсия. В биологических жидкостях (моча и кровь) повышаются

концентрации глютаровой, 3-ОН-глютаровой кислот и глутарилкарнитина. МРТ/КТ: увеличение субарахноидальных пространств в виде лобно-височной атрофии, гиподенсивность (КТ) или гиперинтенсивность (МРТ) хвостатого ядра и скорлупы, хроническая субдуральная гематома. Патогенетическая терапия включает специализированное лечебное питание, диетотерапию, назначение L-карнитина и рибофлавина. Препараты вальпроевой кислоты для лечения эпилепсии должны применяться крайне осторожно, поскольку она связывает левокарнитин.

**Метилмалоновая ацидемия.** Заболевание характеризуется метаболическими кризами с развитием упорной рвоты, дегидратации, сонливости, дыхательных нарушений. В неврологическом статусе отмечаются гипотония мышц, задержка психомоторного развития, дистонические атаки, туловищная атаксия, эпилепсия. Часто обнаруживаются поражение почек по типу тубулоинтерстициального нефрита, кардиомиопатия, эритематозный дерматит, катаракта. МРТ выявляет инфаркты в базальных ядрах (бледный шар, черное вещество, красные ядра), диффузную атрофию коры. Диагностика основана на выявлении повышения метилмалонил- и пропионилкарнитинов и анализе уровня аминокислот изолейцина, валина, метионина и треонина в крови. Лечение включает специфическую диету, назначение левокарнитина и глицина, кофакторную терапию витамином B12.

**Лейциноз (болезнь с запахом кленового сиропа мочи)** часто дебютирует с первой недели жизни в виде отказа от еды, повторной рвоты, судорог, летаргии, характерны регресс психомоторного развития, мышечная дистония, стереотипии по типу «педалирования» или «боксования». В некоторых случаях болезнь манифестирует позже с периодической атаксией. Моча и пот имеют специфичный сладкий запах. Диагностика: повышение лейцина, изолейцина, валина в крови и их метаболитов в моче (часто только в период кризов). Пациентам назначается низкобелковая диета, тиамин, в некоторых случаях проводится трансплантация печени.

**Гомоцистинурия.** Для заболевания характерны нарушения зрения (косоглазие, катаракта, глаукома, миопия, подвывих хрусталика, астигматизм), скелетные деформации (марфаноподобный фенотип, остеопороз), сосудистые нарушения (тромбозы), поражения головного мозга вследствие повторных нарушений мозгового кровообращения, поведенческие расстройства, эпилепсия, торсионная дистония. Диагностика проводится путем определения повышения уровня гомоцистина и метионина в крови. В лечении используют пиридоксин, бетаин, диету со снижением содержания метионина.

**Митохондриальные энцефаломиопатии (МЭ).** Характерны гипотония, задержка развития, нейросенсорная тугоухость, системные нарушения, повышение лактата и пирувата в крови и ликворе. МРТ и КТ выявляют задержку миелинизации, кальцификацию базальных ядер, лейкоэнцефалопатию с кистами или постинсультными повреждениями, симметричные участки патологического сигнала в белом веществе, корково-подкорковую атрофию. Генетические анализы позволяют обнаружить мутации митохондриальной ДНК [12, 42].

**Синдром Ли.** В большинстве случаев манифестация приходится на первые годы жизни. Заболевание проявляется

синдромом мальабсорбции (рвота, недостаточная прибавка в весе, слабость сосания, нарушения глотания) и ДЦП-подобной клинической картины в виде мышечной гипотонии, дистонических атак, туловищной атаксии, эпилепсии, как правило, с миоклоническими приступами, регресса навыков. На МРТ выявляются билатеральные некрозы в области подкорковых ядер, таламуса, моста, продолговатого мозга, спинного мозга. ЭМГ определяет снижение скорости проведения по периферическим нервам.

**GM1-ганглиозидоз.** В первые месяцы жизни отмечаются плохой аппетит и недостаточная прибавка в весе, мышечная гипотония и малая активность ребенка, повышенная сонливость, отечность лица и конечностей, гепатоспленомегалия. Часто встречаются кардиомиопатия, миопа́тия, мальабсорбция, дорсолюмбальный сколиоз, бронхопневмонии. Характерно постепенное формирование спастического тетрапареза, дистонии, стартл-рефлексов, бульбарно-псевдобульбарного синдрома, корковой глухоты и слепоты, развивается эпилепсия. В терминальной стадии формируется дещеребрационная ригидность. У 50% больных наблюдаются вишнево-красные пятна на глазном дне в области желтого пятна. МРТ выявляет диффузную гипомиелинизацию и повышение интенсивности сигнала в базальных ядрах. Подтверждением диагноза служит повышение в моче галактоолигосахаридов и незначительное повышение кератансульфата. При исследовании биоптата костного мозга, печени выявляются «пенистые клетки». Лечение симптоматическое.

**Инфантильный GM2-ганглиозидоз (болезнь Тея-Сакса и Сандхоффа).** Характерны утрата приобретенных навыков и интереса к окружающему, усиление рефлекса Моро, нарушения зрения, гипотония мышц туловища, спастика в конечностях, гиперрефлексия, фармакорезистентная эпилепсия. В соматическом статусе отмечаются гепатоспленомегалия и деформация костей. Диагностика: при офтальмоскопии выявляют макулодистрофию по типу «вишневой косточки»; на МРТ – повышение сигнала от базальных ядер и белого вещества, снижение сигнала от таламуса, позже – атрофия коры, расширение борозд, вентрикуломегалия. Для установления диагноза проводится исследование бета-гексозаминидазы А и В в лейкоцитах (характерно снижение активности), а также биопсия кожи, конъюнктивы, слизистой прямой кишки с определением мембранных цитоплазматических телец. Лечение не разработано.

**Метахроматическая лейкодистрофия.** Заболевание дебютирует с гипотонии мышц конечностей, атаксии, отсутствия сухожильных рефлексов, нарушения психоречевого и моторного развития. Позже появляются спастическая нижняя параплегия, нистагм, нарушение поведения, дистонические атаки. Диагностика основывается на характерных данных МРТ в виде очаговых изменений перивентрикулярного белого вещества с последующим формированием «тигроидного паттерна». В цереброспинальной жидкости выявляют высокий уровень белка, на ЭНМГ – снижение скорости проведения импульса по периферическим нервам. Основным методом подтверждения диагноза является определение активности арисульфатазы в лейкоцитах крови. В настоящее время не разработано эффективного лечения заболевания. Проводится трансплантация гемопоэтических клеток.

**Болезнь Ниманна-Пика, тип С, D.** Заболевание проявляется тяжелой желтухой новорожденных, гепатоспленомега-

лией. В неврологическом статусе выявляются туловищная атаксия, гипердинамический синдром, задержка психоречевого развития, ранняя деменция, мышечная дистония, гиперкинезы. Патогмоничны эпизоды катаплексий во время смеха, паралич взора вверх. Характер изменений на МРТ включает в себя корково-подкорковую атрофию, атрофию мозжечка, перивентрикулярную лейкопатию. Лабораторная диагностика основана на обнаружении снижения активности сфингомиелиназы в лейкоцитах, а в биопсийном материале печени или селезенки – сфингомиелина. Для болезни Ниманна-Пика тип С разработано специфическое лечение – препарат миглустат (ингибитор синтеза глико-финголипидов).

**Нейрональные цероидные липофусцинозы** проявляются фармакорезистентными миклокус-эпилепсиями, нарушением зрения, тетрапарезом, дистоническими атаками, хореоатетозом, миоклонусом, полиневритическим синдромом, стереотипиями, симптомами аутизма. МРТ обнаруживает корково-подкорковую атрофию, атрофию мозжечка. ЭЭГ выявляет потерю аттенуации при открывании глаз, сглаживание «веретён сна», высокоамплитудные затылочные спайки при фотостимуляции на низких частотах (2–4 Гц). Для подтверждения диагноза определяют активность фермента пальмитоилпротеинтиозстеразы в лейкоцитах крови или культуре клеток кожных фибробластов, также проводят молекулярно-генетические исследование. Лечение – только симптоматическое.

**Синдром Жакена** – относится к нарушениям гликозилирования [12, 42]. Для заболевания характерен мульти-системный характер поражения (вовлечение печени, почек, костно-мышечной системы, перикарда, нервной системы). Выявляются краниофациальные дизморфии (изменение кожи по типу «талового сала» или шагреневой кожи), задержка физического и психомоторного развития, мышечная гипотония, экстрапирамидные расстройства (торсионная дистония, хореоатетоз), косоглазие, эпилепсия, туловищная атаксия. В ряде случаев развиваются инсультподобные эпизоды с угнетением сознания до сопора и комы. Для поздних стадий характерно появление кифосколиоза, симптомов преждевременного старения. Нейровизуализация выявляет атрофию моста, мозжечка, инфаркты головного мозга, преимущественно в височных долях. Отмечается снижение скорости проведения импульса по данным ЭНМГ. Для заболевания характерны изменения в гормональном профиле: повышение пролактина, соматотропного и фолликулостимулирующего гормонов, инсулина. Основными методами подтверждения диагноза являются анализ сывороточного трансферрина (изофокусирование) и методы ДНК-анализа (мутации гена *PMM2* на хромосоме). Эффективных методов лечения не разработано, проводится симптоматическая терапия.

**Нарушения обмена металлов** – включают болезнь Вильсона-Коновалова (БВК) и [14] и пантотенаткиназа-ассоциированную нейродегенерацию. При БВК имеет место нарушение метаболизма меди, приводящее к накоплению металла в ЦНС и внутренних органах. В клинике наблюдаются поражение печени, экстрапирамидные симптомы (дистония, мышечная ригидность, тремор, хореоатетоз, баллизм), психические нарушения, реже развивается эпилепсия. Диагностика основывается на выявлении снижения уровня церуллоплазмина в крови, повышения экскреции меди с мочой, патогномичным признаком является обнаружение кольца Кайзера-Флейшера при офтальмо-

скопии. Патогенетическое лечение – пожизненный прием D-пеницилламина. Пантотенаткиназа-ассоциированная нейродегенерация проявляется задержкой моторного и речевого развития, прогрессирующими нарушениями походки и мелкой моторики, дистоническими атаками. Позднее присоединяется хореоатетоз, развиваются дизартрия, пирамидная недостаточность, мышечная ригидность. В диагностике важна нейровизуализация, которая выявляет характерный признак – «глаза тигра» (накопление железа в базальных ганглиях вокруг некротизированного бледного шара). При офтальмоскопии часто встречается пигментный ретинит. Основным методом подтверждения диагноза является анализ гена *PANK2*. Специфическое лечение не разработано.

**Нарушение обмена пуриновых оснований** – синдром Леша-Нихана [15]. Характеризуется поведенческими нарушениями (агрессия и аутоагрессия, стереотипии, повреждение собственных частей тела), задержкой физического и психомоторного развития, гипотонией, дистоническими атаками. Заболеванию сопутствуют артриты, мочекаменная болезнь, уратурия, оранжевые кристаллы мочевой кислоты. В анализах крови отмечается повышенный уровень мочевой кислоты. Для диагностики проводится поиск мутаций в гене *HPRT*. В лечении используется аллопуринол, однако его применение, как правило, не уменьшает выраженность неврологического дефицита.

#### 5. Дистоническая буря (*status dystonicus*)

**Дистоническая буря** – редкое осложнение течения дистонии, является жизненно угрожающим состоянием. Характеризуется постоянными дистоническими атаками, следующими одна за другой практически без перерыва. Этиология различна: к дистонической буре склонны торсионная дистония 1 типа (*DYT1*), пантотенаткиназа-ассоциированная нейродегенерация, к данному состоянию могут приводить сбои в работе баклофеновой помпы, медикаментозные препараты, в т.ч. применяемые для лечения дистонии [21, 34, 35, 38, 44]. Характерно развитие неконтролируемой гипертермии (нередко приводящей к смерти в течение нескольких часов), метаболических нарушений и рабдомиолиза с острой почечной недостаточностью. Диагноз является клиническим. Для исключения эпилептического статуса проводят видео-ЭЭГ-мониторинг [8]. Лечение осуществляется в отделении реанимации: внутривенное введение бензодиазепинов, препаратов для общей анестезии (например, тиопентала) [34, 35]. В некурабельных случаях альтернативным методом лечения является нейрохирургическое вмешательство (установка баклофеновой помпы или глубокая стимуляция внутренней части бледного шара) [35, 44].

#### 6. Другие сходные состояния

**Синдром Сандифера** – сгибание шеи, спины, опистотонус, сочетающиеся с гастроэзофагальным рефлексом и грыжей пищевода. Заболевание часто дебютирует в возрасте

до 1 года жизни, проявляясь гиперкинезами после приема пищи. Отмечаются трудности при глотании, неврологический статус в норме. Точная распространенность неизвестна, но у детей с гастроэзофагальным рефлюксом синдром Сандифера встречается в 7,9% случаев, а по отношению ко всем неэпилептическим пароксизмам у детей до 5 лет синдром Сандифера составляет 15%. В большинстве случаев хирургическое лечение рефлюкса приводит к полному купированию пароксизмов. У остальных пациентов требуется лечение блокаторами дофаминовых рецепторов и препаратами с антикомпульсивным действием [5].

**Стереотипии** – механические повторения одних и тех же движений, жестов, поз, слов и оборотов речи, наблюдаемые преимущественно при психических заболеваниях. Стереотипии могут быть очень разнообразны: гримасы (вытягивание рта в хоботок, наморщивание лба и бровей, беспричинная улыбка), различные движения руками (поглаживание по лицу, махание, похлопывание и др.), своеобразные позы и походка (покачивание туловища, кружение на одном месте), стереотипное повторение бессмысленных слов и фраз. Психологическим условием возникновения стереотипий, по мнению Е. Блейлера, является «понижение внимания и психической активности, когда бессознательное выходит из-под контроля сознания и воли». Стереотипии могут наблюдаться и у здоровых людей во время задумчивости или при волнении, а также у здоровых детей до 1 года как этап формирования моторики. Стереотипии длятся несколько минут, повторяясь неоднократно в течение дня, однотипны (что отражено в названиях), провоцируются стрессом, волнением, раздражением и возбуждением. Часто сочетаются с аутизмом, синдромом гиперактивности, обсессивно-компульсивным расстройством и тиками [3]. *Первичные (транзиторные) стереотипии* возникают у детей от 6 мес до 2–3 лет. Неврологический статус и развитие в норме. Лечение не требуется. *Вторичные стереотипии* характерны для таких состояний, как аутизм, синдром Аспергера, первазивное расстройство, синдром Ретта, умственная отсталость, сенсорная депривация, глухота/слепота, наследственные болезни обмена (болезнь Леша-Нихана), генетические синдромы, опухоли, прием психостимуляторов, нейролептиков, последствие нейроинфекции, травмы, психические расстройства (шизофрения, кататония, истерия).

#### Заключение

У детей младшего возраста дистонические гиперкинезы могут входить в структуру многих синдромов, которые имеют различные этиологические факторы, прогноз и лечение. Это требует применения всего спектра обследований, включающего проведение методов нейровизуализации, продолженного видео-ЭЭГ мониторинга, генетических исследований с целью уточнения диагноза [8]. Для правильной диагностики надо также помнить о других различных пароксизмальных состояниях детского возраста, клинически отличать их в зависимости от сопутствующих неврологических симптомов с учетом возрастных особенностей.

## Список литературы

1. *Артемьев Д.В.* Лечение болезни Паркинсона в молодом возрасте. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2010; 3: 6–11.
2. *Белоусова Е.Д.* Пароксизмальные дискинезии – актуальная проблема детской неврологии. Росс. вестник перинатол. и педиатр. 2006; 4: 47–52.
3. *Блейлер Е.* Руководство по психиатрии. М.: Изд-во Независимой психиатрической ассоциации, 1993.
4. *Бобылова М.Ю., Ильина Е.С., Пилюя С.В. и др.* Пароксизмальные дискинезии. Леч. врач. 2006; 5: 22–27.
5. *Бобылова М.Ю., Козловский А.С., Полюдов С.А. и др.* Синдром Сандифера под «маской» кривошеи: клиническое наблюдение. Педиатрия. 2009; 3: 144–147.
6. *Бобылова М.Ю., Михайлова С.В., Гриню Л.П.* Дофа-зависимая дистония (болезнь Сегавы). Журн. неврол. психиатр. им. С.С. Корсакова. 2009; 8: 73–76.
7. *Залылова З.А.* Современные классификации мышечных дистоний, стратегия лечения. Журн. неврол. психиатр. им. С.С. Корсакова. 2013; 3: 85–89.
8. *Зыков В.П., Айвазян С.О., Бегашева О.И., Зыков Е.В.* Дифференциальная диагностика гиперкинезов с эпилептическими приступами у детей. В кн.: Эпилептология в медицине XXI века (под ред. Е.И. Гусева, А.Б. Гехт). М.: Изд-во ЗАО «Светлица», 2009: 145–151.
9. *Иллариошкин С.Н., Маркова Е.Д., Миклина Н.И., Иванова-Смоленская И.А.* Молекулярная генетика наследственных дистонических синдромов. Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова 2000; 8: 60–66.
10. *Иллариошкин С.Н., Иванова-Смоленская И.А.* Дрожательные гиперкинезы. М.: Атмосфера, 2011.
11. *Краснов М.Ю., Тимербаева С.Л., Иллариошкин С.Н.* Генетика наследственных форм дистонии. Анн. клинич и эксперим. неврол. 2013; 2: 55–62.
12. *Михайлова С.В., Захарова Е.Ю., Петрухин А.С.* Нейрометаболические заболевания у детей и подростков. Диагностика и подходы к лечению. М.: Литтера, 2011.
13. *Окунева И.В., Бобылова М.Ю., Какаулина В.С., Нестеровский Ю.Е.* Доброкачественный пароксизмальный тортиколис младенчества. Русский журн. детской неврол. 2013; 2: 41–46.
14. *Петрухин А.С.* Неврология детского возраста. М.: Медицина, 2004.
15. *Руденская Г.Е., Захарова Е.Ю., Бессонова Л.Ю. и др.* Синдром Леша-Найхана: фенотипическое разнообразие и ДНК-диагностика. Мед. генетика. 2010; 9: 41–48.
16. *Семенова К.А.* Восстановительное лечение детей с перинатальным поражением нервной системы и с детским церебральным параличом. М.: Закон и порядок, 2007.
17. *Столбова Е.А.* Использование пролонгированной записи электроэнцефалографии в диагностике пароксизмальной дистонии. Вятский мед. вестн. 2012; 2: 35–38.
18. *Томский А.А., Шабалов В.А., Декопов А.В. и др.* Результаты двусторонней электростимуляции медиального сегмента бледного шара при торсионной дистонии. В кн.: Болезнь Паркинсона и расстройства движений (под ред. С.Н. Иллариошкина, Н.Н. Яхно). М.: ООО Диалог, 2008: 230–235.
19. *Ходжаева Л.Ю., Ходжаева С.Б.* Дифференциальная диагностика кривошеи у детей первого года жизни. Травматол. и ортопед. России. 2011; 3: 68–72.
20. *Albanese A., Jankovic J.* Hyperkinetic movement disorders: differential diagnosis and treatment. Wiley-Blackwell, 2012.
21. *Alden T.D., Lytle R.A., Park T.S. et al.* Intrathecal baclofen withdrawal: a case report and review of the literature. Childs Nerv. Syst. 2002; 18: 522–525.
22. *Breakefield X.O., Blood A.J., Li Y. et al.* The pathophysiological basis of dystonias. Nat. Rev. Neurosci. 2008; 9: 222–234.
23. *Bressman S.B.* Dystonia genotypes, phenotypes, and classification. Adv. Neurol. 2004; 94: 101–107.
24. *Bourgeois M., Aicardi J., Goutieres F.* Alternating hemiplegia of childhood. J. Pediatr. 1993; 122: 673–679.
25. *de Vries B., Stam A.H., Beker F. et al.* CACNA1A mutation linking hemiplegic migraine and alternating hemiplegia of childhood. Cephalalgia. 2008; 28: 887–891.
26. *Fahn S.* Concept and classification of dystonia. Adv. Neurol. 1988; 50: 1–8.
27. *Fahn S., Marsden C.D., Calne D.B.* Classification and investigation of dystonia. In: Marsden C.D., Fahn S. (eds.) Movement Disorders 2. London: Butterworths. 1987: 332–358.
28. *Fernandez-Alvarez E., Aicardi J.* Movement disorders in children. ICNA, 2001.
29. *Guerrini R., Belmonte A., Carrozzo R.* Paroxysmal tonic upgaze of childhood with ataxia: a benign transient dystonia with autosomal dominant. Brain Dev. 1998; 20: 116–118.
30. *Gottlob I., Wizov S.S., Reinecke R.D.* Spasmus nutans. A long-term follow-up. Invest. Ophthalmol. & Visual Science. 1995; 36: 2768–2771.
31. *Heinzen E.L., Swoboda K.J., Hitomi Y. et al.* De novo mutations in ATP1A3 cause alternating hemiplegia of childhood. Nat. Genet. 2012; 44: 1030–1034.
32. *Kanavakis E., Xaidara A., Papathanasiou-Klontza D. et al.* Alternating hemiplegia of childhood: a syndrome inherited with an autosomal dominant trait. Dev. Med. Child Neurol. 2003; 45: 833–836.
33. *Leigh R.J., Zee D.S.* The neurology of eye movements. 3rd ed. Oxford Univ. Press, 1999.
34. *Manji H., Howard R.S., Miller D.H. et al.* Status dystonicus: the syndrome and its management. Brain. 1998; 121: 243–252.
35. *Mariotti P., Fasano A., Contarino M.F. et al.* Management of status dystonicus: our experience and review of the literature. Mov. Disord. 2007; 22: 963–968.
36. *Mikati M.A., Kramer U., Zupanc M.L. et al.* Alternating hemiplegia of childhood: clinical manifestations and longterm outcome. Pediatr. Neurol. 2000; 23: 134–141.
37. *Nickisch A., Massinger C., Ertl-Wagner B., von Voss H.* Pedaudiologic findings after severe neonatal hyperbilirubinemia. Eur. Arch. Otorhinolaryngol. 2009; 266: 207–212.
38. *Opal P., Tintner R., Jankovic J. et al.* Intrafamilial phenotypic variability of the DYT1 dystonia: from asymptomatic TOR1A gene carrier status to dystonic storm. Mov. Disord. 2002; 17: 339–345.
39. *Ouvrier R.A., Billson F.* Benign paroxysmal tonic upgaze of childhood. J. Child Neurol. 1988; 3: 177–180.
40. *Panagiotakaki E., Gobbi G., Neville B. et al.* Evidence of a non-progressive course of alternating hemiplegia of childhood: study of a large cohort of children and adults. Brain. 2010; 133: 3598–3610.
41. *Silver K., Andermann F.* Alternating hemiplegia of childhood: a study of 10 patients and results of flunarizine treatment. Neurology. 1993; 43: 36–41.
42. *Singer H.S., Mink J.W., Gilbert D.L., Jankovic J.* Movement disorders in children. Saunders Elsevier, 2010.

43. Sweney M.T., Silver K., Gerard-Blanluet M. et al. Alternating hemiplegia of childhood: early characteristics and evolution of a neurodevelopmental syndrome. *Pediatrics*. 2009; 123: 534–541.

44. Zorzi G., Marras C., Nardocci N. et al. Stimulation of the globus pallidus internus for childhood-onset dystonia. *Mov Disord*. 2005; 20:1194–1200.

## Dystonic hyperkinesias in children of early childhood

М.Ю. Бобылова, В.С. Какаулина, Е.С. Илина, И.В. Некрасова, Н.Л. Печатникова, С.В. Михайлова, М.Б. Миронов, К.Ю. Мухин

*Svt. Luka's Institute of Child Neurology and Epilepsy (Moscow, Russia);*

*Russian Children's Clinical Hospital, the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia);*

*N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia)*

**Keywords:** dystonia, early childhood, genetic heterogeneity, diagnosis, MRI, video EEG monitoring.

Dystonic hyperkinesias in children of early childhood may be involved in the structure of many syndromes that have different etiological factors, prognosis, and treatment. This review presents various clinical types of dystonias: benign idiopathic forms of dystonia with onset in the first year of life, dystonic syndromes associated with residual damage to the nervous system, hereditary idiopathic dystonias, symptomatic dystonias, and also some

similar conditions. Diagnosing of dystonia in children requires the use of a wide range of examinations, including neuroimaging, continuous video EEG monitoring, and genetic studies. The differential diagnosis of dystonias in children is carried out with different paroxysmal conditions of childhood that can be of epileptic and non-epileptic nature.

**Контактный адрес:** Бобылова Мария Юрьевна – канд. мед. наук, врач-невролог ООО «Институт детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки». 115211, Москва, Борисовские пруды, д. 13, корп. 2. Тел./факс: +7 (495) 983-09-03; e-mail: Mariya\_bobylova@mail.ru;

Какаулина В.С. – врач-невролог ООО «Институт детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки»;

Илина Е.С. – врач-невролог ФГБУ РДКБ Минздрава России;

Некрасова И.В. – врач-невролог ФГБУ РДКБ Минздрава России;

Печатникова Н.Л. – асс. каф. нервных болезней ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России;

Михайлова С.В. – врач-невролог ФГБУ РДКБ Минздрава России;

Миронов М.Б. – врач-невролог ООО «Институт детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки»;

Мухин К.Ю. – рук. клиники ООО «Институт детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки».