

Дистония у детей (лекция)

М.Ю. Бобылова¹, В.С. Какаулина², Е.С. Ильина³, И.В. Некрасова²,
Н.Л. Печатникова², С.В. Михайлова², М.Б. Мионов¹, К.Ю. Мухин¹

¹ООО «Институт детской неврологии и эпилепсии им. Святителя Луки», Россия,
143396, Москва, Троицк, п. Пучково, ул. Светлая, 6;

²ФГБУ «Российская детская клиническая больница» Минздрава России, Россия, 117997, Москва, Ленинский проспект, 117;

³кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики педиатрического факультета ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России,
Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Контакты: Мария Юрьевна Бобылова maria_bobylova@mail.ru

Дистония – это двигательное расстройство, связанное с дисбалансом возбуждающих нейромедиаторов и характеризующееся постоянным или эпизодическим сокращением мышц с формированием повторных стереотипных движений и/или поз. У детей младшего возраста дистонические гиперкинезы могут входить в структуру многих синдромов, которые имеют различные этиологические факторы, прогноз и лечение. Представлены различные клинические варианты дистоний: идиопатические доброкачественные с дебютом на первом году жизни; на фоне резидуального поражения нервной системы; наследственные идиопатические и симптоматические дистонии при различных синдромах и болезнях обмена; сходные состояния. Диагностика дистонии у детей требует применения широкого спектра обследований, в том числе нейровизуализации, продолженного видеоэлектроэнцефалографического мониторинга, генетических исследований. Дифференциальный диагноз дистонии у детей проводят с различными пароксизмальными состояниями детского возраста эпилептической и неэпилептической природы.

Ключевые слова: дистония, идиопатическая дистония, симптоматическая дистония, наследственные болезни обмена, эпилепсия, стереотипии, эпилептический приступ, магнитно-резонансная томография, видеоэлектроэнцефалографический мониторинг

DYSTONIA IN CHILDREN (A LECTURE)

M. Yu. Bobylova¹, V.S. Kakaulina², E.S. Ilyina³, I.V. Nekrasova²,
N.L. Pechatnikova², S.V. Mikhailova², M.B. Mironov¹, K. Yu. Mukhin¹

¹Svt. Luka's Institute of Child Neurology and Epilepsy, 6 Svetlaya St., Puchkovo Settlement, Troitsk, Moscow, 143396, Russia;

²Russian Children's Clinical Hospital, Ministry of Health of Russia, 117 Leninskiy Ave., Moscow, 117997, Russia;

³Department of Neurology, Neurosurgery, and Medical Genetics of the Pediatric Faculty N.I. Pirogov Russian National Medical Research University, Ministry of Health of Russia, 1 Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia

Dystonia is a movement disorder associated with imbalance of excitatory neurotransmitters, and it is characterized by continuous or episodic muscle contraction that forms repetitive stereotyped movements and/or postures. Dystonic hyperkinesia of younger children can be included into the structure of many syndromes that have different etiological factors, prognosis, and treatment. Different clinical variant of dystonia are represented: idiopathic benign dystonia with the onset in the first year of life; dystonia against the background of residual damage to the nervous system; hereditary idiopathic and symptomatic dystonia with various syndromes and metabolic diseases; similar conditions. Diagnostics of dystonia of children requires application of a wide range of examinations, including neuroimaging, continuous video electroencephalographic monitoring, genetic research. Differential diagnosis of dystonia of children is performed regarding various paroxysmal states of childhood of the epileptic and non-epileptic nature.

Key words: dystonia, idiopathic dystonia, symptomatic dystonia, hereditary metabolic diseases, epilepsy, stereotypes, epileptic seizure, magnetic resonance imaging, video electroencephalographic monitoring

Дистония – это двигательное расстройство, связанное с дисбалансом возбуждающих нейромедиаторов и характеризующееся постоянным или эпизодическим сокращением мышц с формированием повторных стереотипных движений и/или поз [26]. Впервые термин «дистония» был предложен Оппенгеймом в 1911 г. для обозначения «синдрома постоянных мышечных сокращений, вызывающих повторяю-

щиеся скручивающие движения либо патологические позы туловища, шеи, рук, ног и спазмы мышц лица» [12]. L. Geyer и S. Bressman (2004) внесли в определение дистонии ряд дополнительных характеристик, которые зависят от возраста, этиологии, пораженной части тела [21].

По этиологии дистонию делят на первичную (идиопатическую) и вторичную (симптоматическую) [24].

Первичная дистония — это заболевание, основным и единственным симптомом которого является дистонический гиперкинез (допускается также наличие тремора и миоклоний); лабораторные и нейрорадиологические исследования в норме, в анамнезе отсутствуют факторы, способные вызывать дистонию (инфекции, травмы, интоксикация и т. д.). Таким образом, первичная дистония — это диагноз исключения.

Вторичная дистония возникает при поражении скорлупы, реже — бледного шара или таламуса. К подобному изолированному поражению могут приводить инсульты, травмы, гипоксия-асфиксия (по механизму нарушения мозгового кровообращения в соответствующих бассейнах), болезни обмена и экзогенные интоксикации (по механизму накопления). При этом кроме дистонии у больных отмечаются различные неврологические симптомы [20].

Классификация

По мнению большинства ученых, не существует оптимальной классификации дистонии. Тем не менее такие классификации необходимы при диагностическом поиске: без надлежащего «путеводителя» легко заблудиться среди огромного множества дистоний. Наиболее удачную классификацию, принятую в настоящее время Международным обществом детских неврологов (International Child Neurology Association, ICNA), предложил S. Fahn в 1987 г. [25].

Идиопатические доброкачественные двигательные расстройства с дебютом на первом году жизни

Пароксизмальное тоническое заведение взора характеризуется повторными эпизодами заведения глаз вверх, реже вниз, с дебютом 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. Может выявляться мутация кальциевых каналов CACNA1A. Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга в норме, реже отмечаются 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 прекращается в возрасте 1–4 лет. Прогноз благоприятный; однако могут сохраняться атаксия, когнитивные расстройства и глазодвигательные нарушения [28, 37].

Spasmus nutans (кивательная судорога) начинается у детей в возрасте от 3 до 12 месяцев. 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 [27, 31].

Доброкачественный пароксизмальный тортиколлис возникает в возрасте от 2 до 8 месяцев жизни, выражается повторными приступами кривошеи, которые длятся от нескольких минут до нескольких недель. 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 видеоэлектроэнцефалографический (видео-ЭЭГ) мониторинг, МРТ головного и спинного мозга, генетический анализ для поиска мутаций CACNA1A и PRRT2. Дифференциальный диагноз проводят с эпилепсией, дистонией, нейролепсией, опухолями задней черепной ямки, повреждением шейного отдела спинного мозга. Специального лечения не требуется [11].

Врожденная кривошея проявляется патологическим положением головы и ограничением движений в шее. Подавляющее большинство случаев связано с нарушением течения 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 [17].

Доброкачественная идиопатическая дистония младенчества — сегментарная дистония, чаще верхней конечности. Возникает в возрасте около 6 месяцев, 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 детского церебрального паралича (ДЦП)) и ортопедических проблем необходимо проводить ЭЭГ, МРТ головного и спинного мозга [26]. Лечение не требуется.

Резидуальные двигательные расстройства

ДЦП — двигательные нарушения у детей с последствием перинатального поражения головного мозга включают: дистонические атаки, гиперкинезы, усиление позотонических рефлексов. В неврологическом статусе отмечается повышение или понижение мышечного тонуса, гиперрефлексия, задержка развития, глазодвигательные симптомы. МРТ выявляет корково-подкорковую атрофию, перивентрикулярную лейкомаляцию [14].

Гиперкинетическая форма ДЦП и гипербилирубиновая энцефалопатия. В анамнезе нередко выявляются нарушения перинатального периода (недоношенность, сепсис, ацидоз, резус-конфликт). Психомоторное развитие происходит с задержкой, отмечаются диффузная мышечная гипотония, выраженные гиперкинезы (атетоз, дистония). Может отмечаться умеренная спастика в дистальных отделах конечностей. Когда ребенок начинает ходить, становится очевидной 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 — ограды, перивентрикулярную лейкомаляцию. Часто встречается нейросенсорная тугоухость (особенно при гипербилирубиновой энцефалопатии), снижение проведения импульса по данным зрительных вызванных потенциалов [35].

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 выявляется одностороннее поражение базальных ядер. Характерна резистентность к медикаментозному лечению. Положительный эффект могут оказывать инъекции ботулинического токсина, при неэффективности показано нейрохирургическое вмешательство [16].

Двигательные расстройства наследственной этиологии

Первичная торсионная дистония. Данное заболевание диагностируется в случаях, когда дистония яв-

ляется единственным клиническим симптомом (за исключением тремора и миоклонуса), отсутствует какая-либо экзогенная причина, а также нет других наследственно-дегенеративных заболеваний нервной системы. В настоящее время общепринятой является классификация первичных дистоний по локусам мутантного гена. Нумерация локусов проводится в хронологическом порядке их открытия (DYT1, DYT2 и т.д.) и клинического значения не имеет. К сегодняшнему дню открыты 23 нозологические формы торсионных дистоний. Некоторые мутации в дальнейшем не подтверждены (например, DYT7, DYT13). Не всем мутациям при дистониях было присвоено название DYT-локусов (например, мутации SPR, CIZ1), а некоторые хорошо изученные дистонические синдромы классифицируются как паркинсонизм [1, 7].

У детей дебютируют DYT1 и DYT6, причем в 25 % случаев — до 2 лет, заболевания начинаются с дистонии дистального отдела одной из конечностей. После дебюта болезнь медленно прогрессирует до генерализованной формы. Для данных форм первичной дистонии патогномонично отсутствие эффекта от леводопы. При проведении МРТ головного мозга структурных нарушений не выявляется [18].

Синдром миоклонус-дистонии (DYT11). Дебют с нарушениями походки в 12–18 мес. Развивается спонтанный миоклонус на фоне дистонии туловища и верхнего плечевого пояса. Симптомы исчезают к подростковому возрасту или остаются до конца жизни. Отмечаются коморбидные нарушения поведения, умеренная интеллектуальная недостаточность. В неврологическом статусе часто встречаются тремор и мышечная гипотония. МРТ и ЭЭГ в норме. Заболевание вызвано мутацией в гене *SGCE* [18].

ДОФА-зависимая дистония (DYT5, синдром Сегавы, дистония-паркинсонизм). Дистония сначала развивается в одной конечности, затем захватывает другую конечность. Характерны дневные колебания двигательных нарушений, улучшение от низких доз леводопы. Неврологический статус включает грубые двигательные нарушения, гипокинезию, ригидность. 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. В гене *DYT5* у 60 % детей обнаруживается гетерозиготная мутация GTP-циклогидролазы [6].

Инфантильная дистония-паркинсонизм. В периоде новорожденности у детей проявляются возбудимость и срыгивание, задержка психомоторного развития. К 4 месяцам отмечаются гипомимия, брадикинезия, гипотония, глазодвигательные и пирамидные симптомы.

МРТ в норме, в цереброспинальной жидкости выраженное повышение гомованилиновой кислоты [9].

Пароксизмальные дискинезии — это неврологические состояния с разнообразной клинической картиной, характеризующиеся внезапными атаками патологической произвольной двигательной активности в мышцах конечностей, туловища, лица, шеи. Различают пароксизмальную кинезиогенную дискинезию и пароксизмальную некинезиогенную дискинезию.

Первичная пароксизмальная кинезиогенная дискинезия (DYT9, DYT18) проявляется короткими атаками произвольного хореоатетоза, которые возникают при физической нагрузке и не сопровождаются потерей сознания.

Первичная пароксизмальная некинезиогенная 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. Заболевание очень трудно заподозрить и диагностировать. МРТ обычно не выявляет нарушений. Метаболические тесты не изменены. Единственным диагностическим методом, позволяющим отличить атаку пароксизмальной дискинезии от фокального моторного эпилептического приступа, является запись иктальной ЭЭГ [15]. Медикаментозное лечение подобрать сложно. Поскольку дискинезии являются каналопатиями, могут быть эффективны карбамазепин, нейролептики, леводопа или ацетазоламид [4]. Описана форма **пароксизмальной дискинезии со спастичностью (DYT10)**, которая обычно протекает под маской спастико-гиперкинетической формы ДЦП.

Пароксизмальная кинезиогенная дискинезия (GLUT1). 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, проходят после приема пищи. Характерны очаговые неврологические симптомы, выражен хореоатетоз, вегетативные нарушения, альтернирующая гемиплегия. Дети отстают в психоречевом развитии. МРТ в норме, на ЭЭГ выявляется генерализованная эпилептиформная активность. Характерна умеренная гипогликемия. Диагноз устанавливается с помощью исследования глюкозы в биологических жидкостях: нормальная концентрация в крови и низкая концентрация в спинномозговой жидкости (< 60 мг/дл — 100 % клиническая картина; < 40 мг/дл — заболевание развивается в 90 % случаев; 41–52 мг/дл — заболевание развивается в 10 % случаев). У детей с GLUT1 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 [18].

Вторичная пароксизмальная дискинезия развивается у детей, перенесших травму, гипоксию-ишемию, нарушение мозгового кровообращения, болезни щитовидной и паращитовидной желез, гипогликемию, гипокальциемию. Помимо атак хореоатетоза могут отмечаться фокальные эпилептические приступы (чаще — фокальные моторные). В неврологическом статусе характерны очаговые неврологические симптомы, в частности гемипарез. На ЭЭГ обнаруживается региональная эпилептиформная активность или замедление. Изменения на МРТ зависят от этиологии [2, 4].

Альтернирующая гемиплегия детского возраста (АГД) характеризуется повторными приступами транзиторной геми- или тетраплегии. Заболевание дебютирует в интервале от рождения до 4 лет жизни (в среднем в 3–5 месяцев) [38]. АГД является каналопатией; 75 % случаев обусловлено мутацией в гене *ATP1A3*, кодирующем субъединицу Na^+/K^+ -насоса [29]. Данный ген отвечает также за развитие дистонии-паркинсонизма с ранним дебютом. Остальные случаи приходятся на мутации в гене *ATP1A2*, кодирующем альфа-2-субъединицу Na^+/K^+ -аденозинтрифосфатазы [30], и гене кальциевого ионного канала *CACNA1A*. С мутацией гена *ATP1A2* связана гемиплегическая мигрень 2-го типа. Мутация гена *CACNA1A* вызывает семейную гемиплегическую мигрень 1-го типа [23]. Первыми симптомами, как правило, являются пароксизмальные движения глаз — нистагм и периодическое косоглазие. Позже появляются 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 1 нед. Частота их варьирует от одного эпизода за несколько месяцев до нескольких в день. Сторона гемиплегии может меняться во время одного приступа, также может отмечаться тетраплегия. Примерно у 50 % пациентов наряду с приступами гемиплегии отмечаются эпилептические приступы [38]. В течении АГД выделяют 3 стадии. Для I стадии (1–3 месяца жизни) характерны патологические движения глаз и дистония; во II стадии (4 месяца — 6 лет) происходит дебют гемиплегических атак, утрата психомоторных навыков, дебютируют эпилептические приступы; III стадия (после 6 лет) характеризуется стойким неврологическим дефицитом, снижением частоты приступов гемиплегии и дистонических атак [34, 41]. Диагностика основана на критериях Ж. Айкарди (1993):

- 1) пароксизмальные эпизоды гемиплегии;
- 2) пароксизмы двойной гемиплегии (тетрапареза);

3) другие пароксизмальные нарушения (гиперкинезы глазных яблок, дистонические атаки, нистагм, косоглазие, дыхательные и вегетативные нарушения) как во время гемиплегии, так и интериктально;

4) очаговая неврологическая симптоматика (атаксия, хореоатетоз, нижний спастический паразетоз, тетрапарез, гипотония), задержка психоречевого развития; эпилепсия;

5) исчезновение симптомов во сне;

6) дебют до 18 месяцев жизни;

7) исключение других заболеваний [22].

При данной нозологии 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. Следует помнить, что у пациентов с АГД нередко отмечаются эпилептические приступы, поэтому видео-ЭЭГ-мониторинг является обязательным методом обследования [22]. Препаратом выбора для лечения АГД является блокатор кальциевых каналов флунаризин, который снижает частоту, тяжесть и продолжительность гемиплегических атак у большинства пациентов [22, 34, 39]. Топирамат и нейролептики неэффективны [41].

Наследственные X-сцепленные синдромы

Болезнь Пелицеуса—Мерицбахера. Заболевание дебютирует на первом году жизни с опсоклонуса. Позже проявляются задержка психомоторного развития, диффузная мышечная гипотония, интенционный тремор. С прогрессией заболевания нарастает спастика, 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 [12].

Синдром Ретта. Отмечаются патогномичные стереотипии («мытьё рук»), аутизм с умственной отсталостью, туловищная атаксия и апраксия, дистонические гиперкинезы, приобретенная микроцефалия. Характерны неэпилептические эпизоды апноэ продолжительностью 1–2 мин, сопровождающиеся цианозом и иногда обмяканием. Возможно развитие эпилепсии с генерализованными тонико-клоническими, фокальными, миоклоническими приступами, часто имеющей фармакорезистентное течение. Заболевание протекает с медленным неуклонным регрессом психических функций с постепенным нарастанием двигательных нарушений. На ЭЭГ характерна эпилептиформная активность, усиливающаяся во время ночного сна. При нейровизуализации выявляется лобно-височная атрофия. К заболеванию приводят мутации в гене *MECP2*, проводится ДНК-диагностика [18].

Наследственные болезни обмена, протекающие с двигательными нарушениями и эпилепсией

Органические ацидурии и аминокацидурии сопровождаются повышенной экскрецией органических кислот с мочой из-за нарушения катаболизма. Характерен нормальный перинатальный анамнез. Манифестация от 1 недели до 1 года жизни в виде метаболического криза, нарушений вскармливания и сознания, рвоты, судорог, изменения мышечного тонуса. После кризов крайне часто отмечается регресс приобретенных навыков, развитие клиники ДЦП. При дебюте у детей старше 1 года клиническая картина характеризуется явлениями аутизма, туловищной атаксией, дистонией, эпилепсией. Диагностика: уровень органических кислот мочи, тандемная масс-спектрометрия крови. Специфическое лечение: диета с ограничением аминокислот (низкобелковая диета), метаболические препараты, витаминотерапия [10, 40].

Глутаровая ацидурия 1-го типа — выделяют два основных типа течения болезни: с острым/энцефалитоподобным началом и подострым/доброкачественным течением, которое «маскирует» клинику спастико-гиперкинетической формой ДЦП. В неврологическом статусе характерны макроцефалия, диффузная мышечная гипотония, торсионная дистония, хореоатетоз, эпилепсия. В биологических жидкостях (моча и кровь) повышаются концентрации глутаровой, 3-ОН-глутаровой кислот и глутарилкарнитина. МРТ/компьютерная томография (КТ): увеличение субарахноидальных пространств в виде лобно-височной атрофии «крылья бабочки», гиподенсивность (КТ)/гиперинтенсивность (МРТ) хвостатого ядра и скорлупы, хроническая субдуральная гематома. Патогенетическая терапия включает специализированное лечебное питание, диетотерапию, назначение L-карнитина и рибофлавина. Для лечения эпилепсии крайне осторожно применяют препараты вальпроевой кислоты, 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 обнаруживается 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, 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 с отказа от еды, повторных рвот, судорог, летаргии, характерны регресс психомоторного развития, мышечная дистония, стереотипии по типу педалирования или боксирования. В некоторых случаях болезнь манифестирует позже с периодической атаксии. 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 острых нарушений мозгового кровообращения, поведенческие расстройства, эпилепсия, торсионная дистония. Диагностика проводится путем определения повышения уровня гомоцистеина и метионина в крови. В лечении используют пиридоксин, бетаин, диету со снижением метионина.

Митохондриальные энцефаломиопатии. Характерны гипотония, задержка развития, системные нарушения, повышение лактата и пирувата в крови и цереброспинальной жидкости. 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. Слуховые вызванные потенциалы ствола диагностируют нейросенсорную тугоухость. Генетические анализы выявляют мутации митохондриальной ДНК [10, 40].

Синдром Ли. В большинстве случаев начало заболевания приходится на первые годы жизни. Заболевание проявляется синдромом мальабсорбции (рвота, недостаточная прибавка в весе, слабость сосания, нарушения глотания) и ДЦП-подобной клинической картиной 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 и спинного мозга. Электромиография определяет снижение скорости проведения по периферическим нервам.

Лизосомные болезни накопления (нарушение внутрилизосомного гидролиза) [10]

GM1-ганглиозидоз. В первые месяцы жизни отмечаются плохой аппетит и недостаточная прибавка в ве-

се, мышечная гипотония и малая активность ребенка, повышенная сонливость, отечность лица и конечностей, гепатоспленомегалия. Часто встречаются кардиомиопатия, миопатия, мальабсорбция, дорсолюмбальный сколиоз, бронхопневмония. Характерно постепенное формирование спастического тетрапареза, дистонии, стартл-рефлексов, бульбарно-псевдобульбарного синдрома, корковой глухоты и слепоты. Развивается эпилепсия. В терминальной стадии формируется децеребрационная 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 так называемые пенистые клетки. Лечение симптоматическое.

Инфантальный GM2-ганглиозидоз (болезнь Тея–Сакса и болезнь Сандхоффа). В клинической картине характерна утрата приобретенных навыков и интереса к окружающему, усиление рефлекса Моро. Появляются нарушения зрения, гипотония мышц туловища, спастика в конечностях, гиперрефлексия, фармакорезистентная эпилепсия. В соматическом статусе отмечается гепатоспленомегалия и деформация костей. Диагностика: при офтальмоскопии выявляют макулодистрофию по типу вишневой косточки; на МРТ наблюдается 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 мембранозных 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, нарушения поведения, дистонические атаки. Диагностика основывается на характерных изменениях МРТ в виде очаговых изменений перивентрикулярного белого вещества с последующим формированием «тигроидного паттерна». В цереброспинальной жидкости выявляют высокий уровень белка, на миографии отмечается снижение скорости проведения импульса по периферическим нервам. Основным методом подтверждения диагноза является определение активности арилсульфатазы в лейкоцитах крови. В настоящее время не разработано эффективного лечения заболевания. Проводится трансплантация гемопоэтических клеток.

Болезнь Ниманна–Пика, типы С и D. Заболевание проявляется затяжной желтухой новорожденных, гепатоспленомегалией. В неврологическом статусе является туловищная атаксия, гипердинамический синдром, задержка психоречевого развития, ранняя деменция, мышечная дистония, гиперкинезы. Патогномоничны 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 типа С разработано специфическое лечение – препарат завеска (ингибитор синтеза гликофинголипидов).

Нейрональные цероидные липофуцинозы проявляются фармакорезистентными миклонус-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 веретен сна, высокоамплитудные затылочные спайки при фотостимуляции на низких частотах (2–4 Гц). Для подтверждения диагноза определяют активность фермента пальмитоилпротеинтиоэстеразы в лейкоцитах крови или культуре клеток кожных фибробластов, также проводят молекулярно-генетическое исследование. Лечение только симптоматическое.

Нарушения гликозилирования [10, 40]

Синдром Жакена. Для заболевания характерен мультисистемный характер поражения (вовлечение печени, почек, костно-мышечной системы, перикарда, нервной системы). Выявляются краниофациальные дизморфии (изменение кожи по типу «талового сала» или шагренево́й 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 миографии. Для заболевания характерны изменения в гормональном профиле: повышение пролактина, инсулина, соматотропного и фолликулостимулирующего гормо-

нов. Основными методами подтверждения диагноза являются анализ сывороточного трансферрина (изофокусирование) и методы ДНК-анализа (мутации гена *PMM2* на хромосоме 16p13). Эффективных методов лечения не разработано, проводится симптоматическая терапия.

Нарушение обмена металлов [12]

Болезнь Вильсона–Коновалова (гепатоленцикулярная дегенерация) – нарушение метаболизма меди, приводящее к накоплению металла в центральной нервной системе и внутренних органах. В клинике наблюдаются поражение печени, экстрапирамидные симптомы, в том числе торсионная дистония, мышечная ригидность, тремор, хореоатетоз, баллизм, также встречаются психические нарушения, реже развивается эпилепсия. Диагностика основывается на выявлении снижения уровня церулоплазмينا в крови, повышения экскреции меди с мочой; по данным МРТ: атрофия большого мозга и мозжечка, некроз базальных ядер. Патогномоничным признаком является определение кольца Кайзера–Флейшера при офтальмоскопии. Патогенетическое лечение: пожизненный прием пенициллина (купренила).

Пантотенаткиназа-ассоциированная нейродегенерация (болезнь Галлервордена–Шпата) проявляется задержкой моторного и речевого развития, прогрессирующими нарушениями походки и мелкой моторики, дистоническими атаками. Позднее присоединяется хореоатетоз, развиваются дизартрия, пирамидная недостаточность, 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 ДНК-анализ гена *PANK2*. Специфического лечения не разработано.

Нарушение обмена пуриновых оснований [13]

Синдром Леша–Найхана характеризуется поведенческими нарушениями (агрессия и аутоагрессия, стереотипии, повреждение собственных частей тела), задержкой физического и психомоторного развития, гипотонией, дистоническими атаками. Заболевание сопутствуют артриты, мочекаменная болезнь, уратурия, оранжевые кристаллы мочевой кислоты. В анализах крови отмечается повышенный уровень мочевой кислоты. Для заболевания проводится ДНК-диагностика – ген *HPRT* локализован на участке q26 X-хромосомы. В лечении используется аллопуринол, однако его применение, как правило, не уменьшает выраженность неврологического дефицита.

Дистоническая буря (Status Dystonicus) – редкое осложнение при дистонии, является жизнеугрожаю-

щим состоянием. Характеризуется постоянными дистоническими атаками, следующими одна за другой практически без перерыва. Этиология различна: к дистонической буре склонны торсионная дистония 1-го типа (DYT1), болезнь Галлервордена—Шпатца, к данному состоянию могут приводить сбои в работе баклофеновой помпы, медикаментозные препараты, в том числе применяемые для лечения дистонии [19, 32, 33, 36, 42]. 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. Лечение осуществляется в отделении реанимации: внутривенное введение бензодиазепинов, препаратов для общей анестезии (например, тиопентала) [32, 33]. В некурабельных случаях альтернативным методом лечения является нейрохирургическое вмешательство (установка баклофеновой помпы или глубокая стимуляция внутренней части бледного шара) [33, 42].

Другие сходные с дистониями состояния

Синдром Сандифера — сгибание шеи, спины, опистотонус, сочетающиеся с гастроэзофагеальным рефлюксом 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 гастроэзофагеальным рефлюксом синдром Сандифера встречается в 7,9 % случаев, а по отношению ко всем неэпилептическим пароксизмам у детей до 5 лет он 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 как одно из проявлений кататонии. Стереотипии могут быть очень разнообразны: гримасы (вытягивание рта в хоботок, наморщивание лба и бровей, беспричинная улыбка и т. д.), различные движения руками (поглаживание по лицу, махание, похлопывание и т. д.), своеобразные позы и походка (покачивание туловища, кружение на одном месте и т. д.), 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 названии), 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 месяцев до 2–3 лет. Неврологический статус и развитие в норме. Лечение не требуется. **Вторичные стереотипии** характерны для таких состояний, как аутизм, синдром Аспергера, pervasive расстройство, синдром Ретта, умственная отсталость, сенсорная депривация, глухота/слепота, наследственные болезни обмена (болезнь Леша—Найхана), генетические синдромы, опухоли, прием психостимуляторов, нейролептиков, последствие нейроинфекции, травмы, психические расстройства (шизофрения, кататония, истерия).

Инфантильная мастурбация у детей младшего возраста сопровождается необычными позами, которые ошибочно принимают за боли в животе и судороги. При мастурбации у девочек происходит сведение бедер, как при пароксизмальной дистонии или эпилептическом педалировании. Критерии инфантильной мастурбации у девочек:

- 1) начало от 2 месяцев до 3 лет;
- 2) стереотипные движения тазом;
- 3) покраснение лица;
- 4) длительность эпизодов от 1 мин до нескольких часов;
- 5) отсутствует нарушение сознания;
- 6) нормальный неврологический статус;
- 7) можно прекратить эпизод переключением внимания.

Лечение не требуется, важна просветительская беседа с родителями [8].

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 в целях уточнения диагноза. 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.

ЛИТЕРАТУРА

1. Артемьев Д.В. Лечение болезни Паркинсона в молодом возрасте. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика 2010;(3): 6–11. [Artemiyev D.V. Treatment of parkinson's disease at a young age. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics* 2010;(3):6–11. (In Russ.)].
2. Белоусова Е.Д. Пароксизмальные дискинезии – актуальная проблема детской неврологии. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2006;51(4):47–52. [Belousova E.D. Paroxysmal dyskinesia as an actual problem of children's neurology. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics* 2006;51(4):47–52. (In Russ.)].
3. Блейлер Е. Руководство по психиатрии. М.: Изд-во Независимой психиатрической ассоциации, 1993. 573 с. [Bleiler E. *Manual in Psychiatry*. Moscow: Publishing House of the Independent Psychiatric Association, 1993. 573 p. (In Russ.)].
4. Бобылова М.Ю., Ильина Е.С., Пилия С.В. и др. Пароксизмальные дискинезии: дифференциальный диагноз с эпилепсиями. Лечащий врач 2006;(5):22–7. [Bobylova M.Yu., Ilyina E.S., Piliya S.V. et al. Paroxysmal dyskinesia: differential diagnosis with epilepsies. *Lechashchiy Vrach (Attending physician)* 2006;(5):22–7. (In Russ.)].
5. Бобылова М.Ю., Козловский А.С., Полюдов С.А. и др. Синдром Сандифера под «маской» кривошеи: клиническое наблюдение. Педиатрия 2009;87(3):144–7. [Bobylova M.Yu., Kozlovskiy A.S., Polyudov S.A. et al. Sandifer syndrome under the “mask” of torticollis: clinical observation. *Pediatrics* 2009;87(3):144–7. (In Russ.)].
6. Бобылова М.Ю., Михайлова С.В., Гринио Л.П. Дофа-зависимая дистония (болезнь Сегавы). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2009;109(8):73–6. [Bobylova M.Yu., Mikhailova S.V., Grinio L.P. Dopamine-sensitive dystonia (Segawa disease). *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry* 2009;109(8):73–6. (In Russ.)].
7. Залялова З.А. Современные классификации мышечных дистоний, стратегия лечения. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2013;113(3):85–9. [Zalyalova Z.A. Modern classifications of muscular dystonia, treatment strategy. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry* 2013;113(3):85–9. (In Russ.)].
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. С. 145–51. [Zykov V.P., Aivazyan S.O., Begasheva O.I.,
9. Краснов М.Ю., Тимербаева С.Л., Иллариошкин С.Н. Генетика наследственных форм дистонии. *Анналы неврологии* 2013;(2):55–62. [Krasnov M.Yu., Timerbayeva S.L., Illarioshkin S.N. Genetics of hereditary forms of dystonia. *Annals of Neurology* 2013;(2):55–62. (In Russ.)].
10. Михайлова С.В., Захарова Е.Ю., Петрухин А.С. Нейрометаболические заболевания у детей и подростков. Диагностика и подходы к лечению. М.: Литтерра, 2011. 241 с. [Mikhailova S.V., Zakharova E.Yu., Petrukhin A.S. Neurometabolic diseases of children and adolescents. *Diagnostics and approaches to therapy*. Moscow: Litterra, 2011. 241 p. (In Russ.)].
11. Окунева И.В., Бобылова М.Ю., Какаулина В.С., Нестеровский Ю.Е. Доброчастный пароксизмальный тортисколиз младенчества. *Русский журнал детской неврологии* 2013;8(2):41–6. [Okuneva I.V., Bobylova M.Yu., Kakaulina V.S., Nesterovskiy Yu.E. Benign paroxysmal torticollis of early infancy. *Russian Journal of Child Neurology* 2013;8(2):41–6. (In Russ.)].
12. Петрухин А.С. Неврология детского возраста. М.: Медицина, 2004. С. 646–8. [Petrukhin A.S. *Neurology of childhood*. Moscow: Medicine, 2004. Pp. 646–8. (In Russ.)].
13. Руденская Г.Е., Захарова Е.Ю., Бессонова Л.Ю. и др. Синдром Леша–Найхана: фенотипическое разнообразие и ДНК-диагностика. *Медицинская генетика* 2010;(9):41–8. [Rudenskaya G.E., Zakharova E.Yu., Bessonova L.Yu. et al. Lesch–Nyhan syndrome: phenotypic diversity and DNA diagnostics. *Medical Genetics* 2010;(9):41–8. (In Russ.)].
14. Семенова К.А. Восстановительное лечение детей с перинатальным поражением нервной системы и с детским церебральным параличом. М.: Закон и порядок, 2007. 616 с. [Semyonova K.A. *Rehabilitation therapy of children with perinatal lesions of the nervous system and infantile cerebral paralysis*. Moscow: Zakon i Poryadok, 2007. 616 p. (In Russ.)].
15. Столбова Е.А. Использование пролонгированной записи электроэнцефалографии в диагностике пароксизмальной дистонии. *Вятский медицинский вестник* 2012;(2):35–8. [Stolbova E.A. Use of prolonged EEG recording for diagnostics of paroxysmal dystonia. *Vyatka Medical Herald* 2012;(2):35–8. (In Russ.)].
16. 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. С. 230–5. [Tomskiy A.A., Shabalov V.A., Dekopov A.V. et al. Results of bilateral electrical stimulation of the medial segment of the globus pallidus with torsion dystonia. In: *Parkinson's disease and movement disorders*. S.N. Illarioshkin, N.N. Yakhno (eds.). Moscow: Dialog LLC, 2008. Pp. 230–5. (In Russ.)].
17. Ходжаева Л.Ю., Ходжаева С.Б. Дифференциальная диагностика кривошеи у детей первого года жизни. *Травматология и ортопедия России* 2011;3(61):68–72. [Khodjayeva L.Yu., Khodjayeva S.B. Differential diagnostics of torticollis of infants. *Traumatology and Orthopedics in Russia* 2011;3(61):68–72. (In Russ.)].
18. Albanese A., Jankovic J. *Hyperkinetic movement disorders: differential diagnosis and treatment*. Oxford: Wiley-Blackwell, 2012. 402 p.
19. 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(9–10):522–5.
20. Breakefield X.O., Blood A.J., Li Y. et al. The pathophysiological basis of dystonias. *Nat Rev Neurosci* 2008;9(3):222–34.
21. Bressman S.B. Dystonia genotypes, phenotypes, and classification. *Adv Neurol* 2004;(94):101–7.
22. Bourgeois M., Aicardi J., Goutieres F. Alternating hemiplegia of childhood. *J Pediatr* 1993;122(5 Pt 1):673–9.
23. de Vries B., Stam A.H., Beker F. et al. CACNA1A mutation linking hemiplegic migraine and alternating hemiplegia of childhood. *Cephalalgia* 2008;28(8):887–91.
24. Fahn S. Concept and classification of dystonia. *Adv Neurol* 1988;(50):1–8.
25. 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. Pp. 332–58.
26. Fernandez-Alvarez E., Aicardi J. Movement disorders in children. *ICNA*, 2001. Pp. 79–129.
27. Gottlob I., Wizov S.S., Reinecke R.D. Spasmus Nutans. A Long-term Follow-up. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995;36(13):2768–71.
28. Guerrini R., Belmonte A., Carrozzo R. Paroxysmal tonic upgaze of childhood with ataxia: a benign transient dystonia with autosomal dominant inheritance. *Brain Dev* 1998;20(2):116–8.

29. Heinzen E.L., Swoboda K.J., Hitomi Y. et al. De novo mutations in ATP1A3 cause alternating hemiplegia of childhood. *Nat Genet* 2012;44(9):1030–4.
30. 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(12):833–6.
31. Leigh R.J., Zee D.S. The neurology of eye movements. 3rd ed. Oxford University Press, 1999. 646 p.
32. Manji H., Howard R.S., Miller D.H. et al. Status dystonicus: the syndrome and its management. *Brain* 1998;121(Pt 2):243–52.
33. Mariotti P., Fasano A., Contarino M.F. et al. Management of status dystonicus: our experience and review of the literature. *Mov Disord* 2007;22(7):963–8.
34. Mikati M.A., Kramer U., Zupanc M.L. et al. Alternating hemiplegia of childhood: clinical manifestations and long-term outcome. *Pediatr Neurol* 2000;23(2):134–41.
35. Nickisch A., Massinger C., Ertl-Wagner B., von Voss H. Pedaudiologic findings after severe neonatal hyperbilirubinemia. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2009;266(2):207–12.
36. 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(25):339–45.
37. Ouvrier R.A., Billson F. Benign paroxysmal tonic upgaze of childhood. *J Child Neurol* 1988;3(3):177–80.
38. 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(Pt 12):3598–610.
39. Silver K., Andermann F. Alternating hemiplegia of childhood: a study of 10 patients and results of flunarizine treatment. *Neurology* 1993;43(1):36–41.
40. Singer H.S., Mink J.W., Gilbert D.L., Jankovic J. *Movement disorders in children*. Saunders Elsevier, 2010. 288 p.
41. Sweny M.T., Silver K., Gerard-Blanluet M. et al. Alternating hemiplegia of childhood: early characteristics and evolution of a neurodevelopmental syndrome. *Pediatrics* 2009;123(3):534–41.
42. Zorzi G., Marras C., Nardocci N. et al. Stimulation of the globus pallidus internus for childhood-onset dystonia. *Mov Disord* 2005;20(9):1194–200.