

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

УТВЕРЖДАЮ
Первый заместитель министра

_____ Р.А. Часнойть
18 декабря 2009 г.
Регистрационный № 135-1109

**МЕТОД ВЫЯВЛЕНИЯ ГЕНЕТИЧЕСКИХ МУТАЦИЙ У ПАЦИЕНТОВ
С МЫШЕЧНЫМИ ДИСТОНИЯМИ И ЮВЕНИЛЬНЫМ
ПАРКИНСОНИЗМОМ**

инструкция по применению

УЧРЕЖДЕНИЯ-РАЗРАБОТЧИКИ: ГУ «Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии», ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»

АВТОРЫ: д-р мед. наук, проф. С.А. Лихачев, И.В. Плешко, Т.Н. Чернуха, канд. мед. наук М.А. Щуревич, канд. биол. наук К.А. Моссэ, О.А. Якуц

Минск 2009

В инструкции представлен метод клинико-генетической диагностики ДОФА-независимой дистонии и ювенильного паркинсонизма с целью дифференциальной диагностики, выявления мутаций у пациентов и клинически здоровых лиц из группы риска, своевременного лечения и медико-генетического консультирования. Инструкция предназначена для неврологов амбулаторно-поликлинического звена, стационарных служб и медико-генетических центров.

ПЕРЕЧЕНЬ НЕОБХОДИМОГО ОБОРУДОВАНИЯ, РЕАКТИВОВ, ПРЕПАРАТОВ, ИЗДЕЛИЙ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНИКИ

1. Пластиковые пробирки 9 мл с EDTA или FTA-карты (при их отсутствии возможно использование стеклянных пробирок, содержащих 100 мкл 0,2М Na₂EDTA или 300 мкл 3% цитрата Na. Использование гепарина запрещено!)

2. Морозильные установки с температурным режимом -20 °С для хранения образцов крови.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Предложенный метод показан пациентам с различными формами мышечных дистоний и ювенильным паркинсонизмом, а также болезнью Паркинсона с ранним началом заболевания до 45 лет.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ

Отсутствуют.

**Клинико-генетическое обследование больных
мышечными дистониями и членов их семей.
Жалобы больного**

на локализованные либо распространенные непроизвольные стереотипно повторяющиеся движения, вызывающие изменение положения отдельных частей тела, формирование патологических поз

↓
Анамнез

воздействие экзогенных внешних факторов (токсических, лекарственных); перинатальные церебральные повреждения; цереброваскулярная патология; церебральные инфекции; черепно-мозговая травма; опухоли, паранеопластические синдромы; структурные аномалии ЦНС и др.

Не отягощен

↓
Наследственный анамнез

↓
не отягощен либо отягощен: по фокальным формам дистонии, статокинетическому тремору рук, заиканию вследствие дистонии оральной мускулатуры, постуральному тремору рук, паркинсонизму, атетоидному церебральному параличу, спастической параплегии, непостоянной эквиноварусной позе стоп при ходьбе

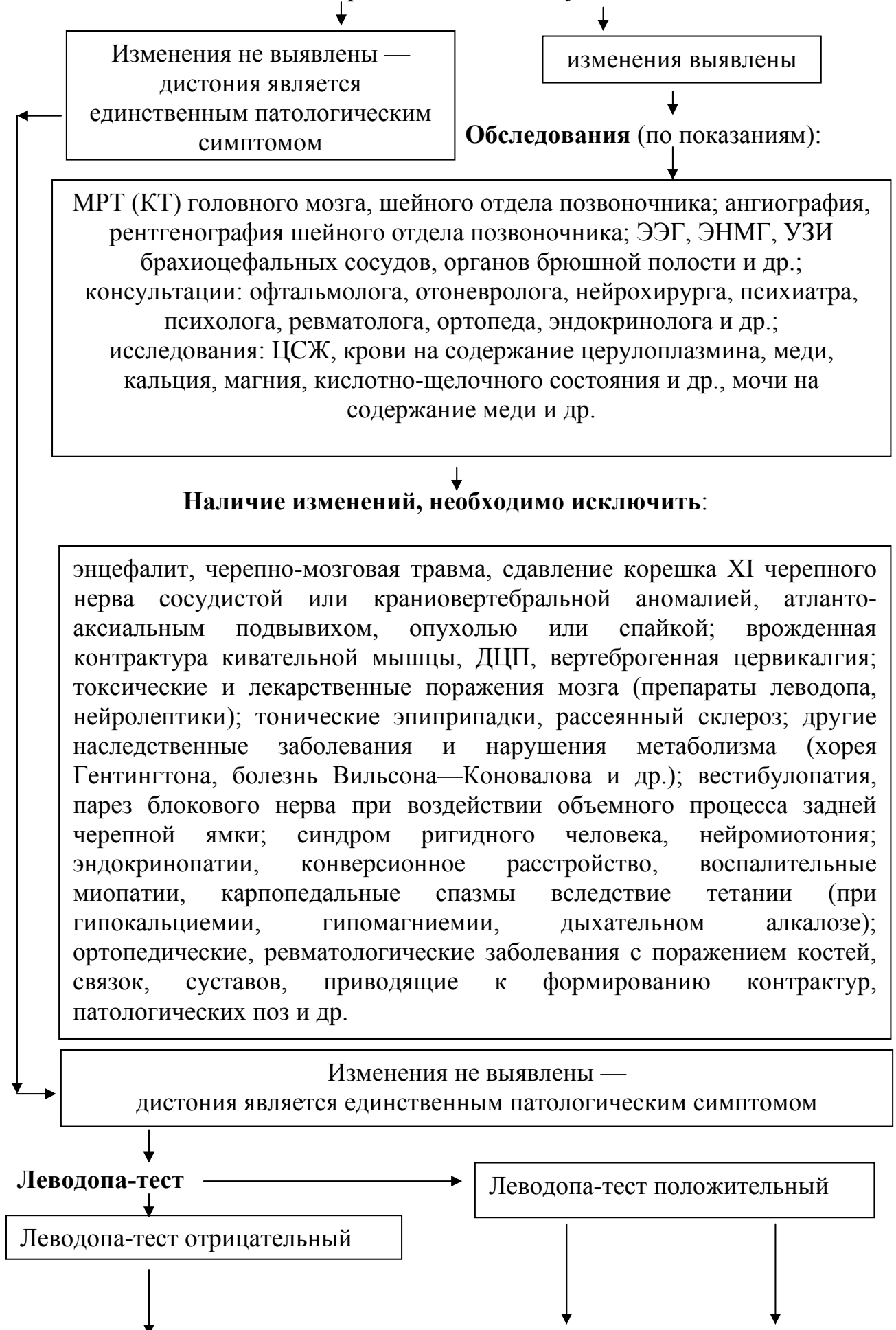
↘
не отягощен
либо
отягощен
по другим
наследственным
заболеваниям

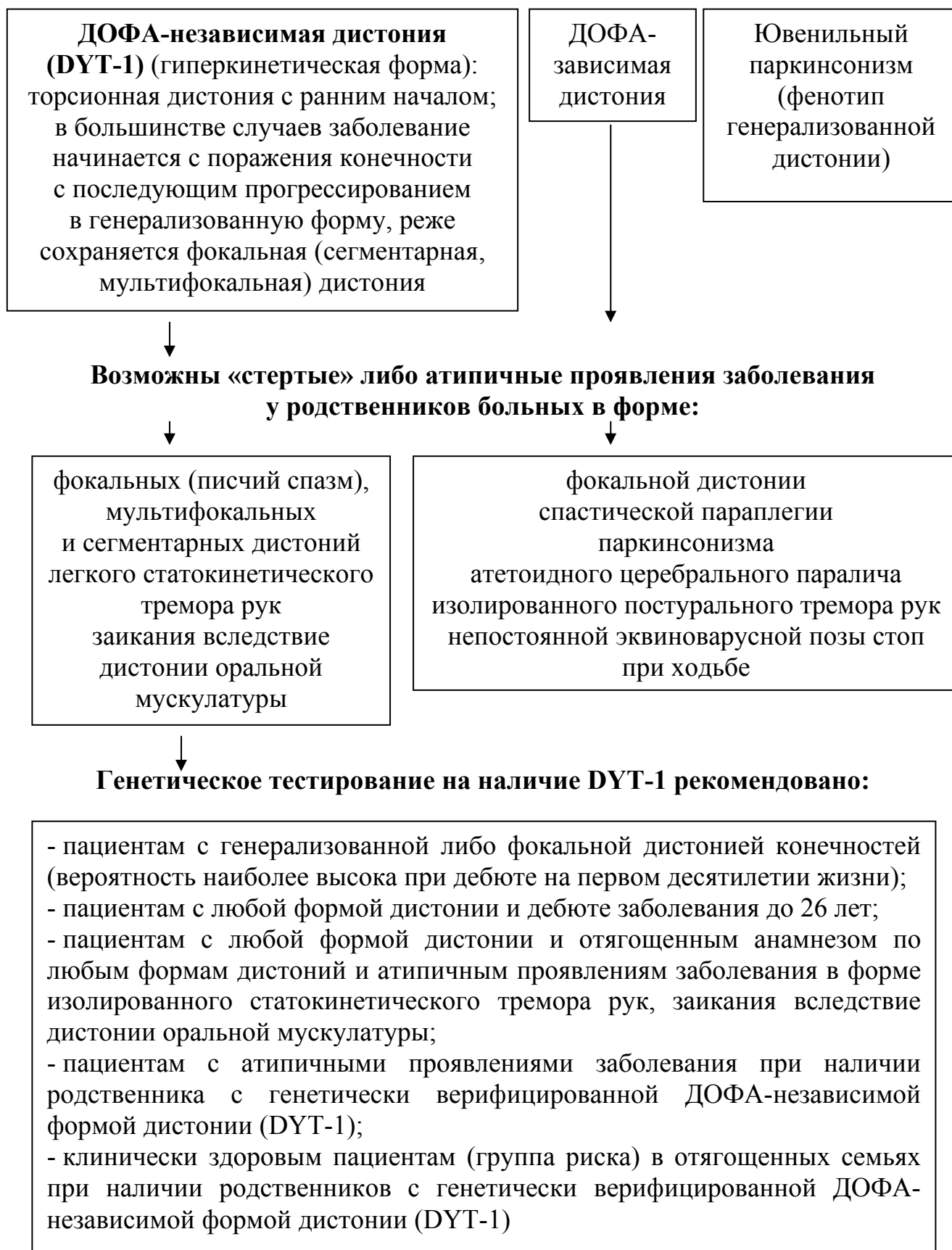
↓
Определение патологических движений как дистонических

положительный корригирующий жест; дистонический тремор характеризуется преобладанием движения определенного направления, сменяющегося более медленным движением в обратном направлении, увеличение (появление) насильственных движений в положении стоя, во время ходьбы, эмоциональных нагрузок, письма (для писчего спазма), уменьшение (исчезновение) насильственных движений при расслаблении, в положении лежа, во сне, при парадоксальных кинезиях (необычных действиях, позах: ходьбе спиной вперед, во время танцев, беге, и т. д.), возможны инверсии (смена локализации либо направления дистонического гиперкинеза) и ремиссии в течение заболевания

↓

Неврологический статус





Клинико-генетическое обследование больных ювенильным паркинсонизмом и членов их семей

Клинические особенности

В дебюте заболевания



начало болезни на 2–4-м десятилетии жизни, реже — более ранний возраст; двухстороннее проявление симптомов, частое сочетание акинетико-ригидного и дистонического синдромов

В течение заболевания



часто постурально-кинетический тремор вместо тремора покоя; частое определение пирамидных знаков; отсутствие когнитивных и вегетативных нарушений; суточная флюктуация симптомов; длительно высокая чувствительность к низким или средним дозам леводопы; частое и раннее развитие дискинезий; медленное прогрессирование



Возможны атипичные признаки заболевания



острое начало, дебют с дистонического синдрома, наличие стадии гемипаркинсонизма, фенотип генерализованной ДОФА-чувствительной дистонии или болезни Паркинсона в развернутую стадию, выраженные вегетативные проявления, позднее начало, неуклонное прогрессирование с тяжелой инвалидизацией



Наследственный анамнез

не отягощен либо отягощен по ювенильному паркинсонизму, ДОФА-чувствительной дистонии, болезни Паркинсона

Неврологический статус



сочетание акинетико-ригидного и дистонического синдромов, постурально-кинетический тремор рук либо тремора покоя, возможно наличие пирамидных знаков или повышения сухожильно-периостальных рефлексов, сохранность когнитивных функций, частое и раннее развитие дискинезий, постуральная неустойчивость, пропульсии



Дифференциальный диагноз

вторичный паркинсонизм (сосудистый, лекарственный, токсический и др.), дегенеративные заболевания: болезнь Вильсона—Коновалова, болезнь Гентингтона по ювенильному варианту, спиноцеребеллярные дегенерации, мультисистемные атрофии, прогрессирующий надъядерный паралич, болезнь Сегавы и др.

↓
Отсутствие изменений
↓

Диагноз: ювенильный паркинсонизм

↓
Молекулярно-генетическое исследование рекомендовано:

- пациентам с клинической картиной ювенильного паркинсонизма;
- пациентам с клинической картиной болезни Паркинсона и отягощенным семейным анамнезом по данному заболеванию, при раннем дебюте в возрасте до 45 лет;
- пациентам с клинической картиной болезни Паркинсона при отягощенном семейном анамнезе по ювенильному паркинсонизму или атипичным проявлениям в форме ДОФА-чувствительной дистонии;
- пациентам с генерализованной формой ДОФА-чувствительной дистонии;
- пациентам с любой формой ДОФА-чувствительной дистонии при наличии родственника с генетически верифицированным ювенильным паркинсонизмом;
- клинически здоровым пациентам из группы риска при наличии родственника с генетически верифицированным ювенильным паркинсонизмом

Диагноз «дистония» и «ювенильный паркинсонизм» не может быть установлен клинически здоровым лицам из группы риска при положительном результате генетического тестирования.

Правила забора и транспортировки образцов крови для исследования

1. Перед исследованием необходимо получить согласие пациента.
2. Подписать пробирку, указав фамилию, имя, отчество, год рождения пациента, дату взятия крови.
3. Забор периферической венозной крови (5–8 мл) осуществляется в пластиковые пробирки 9 мл с EDTA. Пробирку плотно закрыть и

перевернуть 5–8 раз.

4. Образцы необходимо хранить при +4 °С не более 4-х сут; при хранении дольше 4-х сут их следует поместить в морозильную установку с температурой -20 °С;

5. Забор крови на ФТА-карты. Карту необходимо подписать. Несколько капель капиллярной крови нанести на бланк в специально напечатанный круг. Образец не нагревать, не растирать и не размазывать. Сушить в течение 1 ч, затем поместить в конверт и хранить при комнатной температуре.

6. Транспортировка образцов крови проводится в изолированном контейнере или ФТА-картах в течение 4-х сут.

7. ДНК-тестирование на наличие мутаций у пациентов с мышечными дистониями и ювенильным паркинсонизмом осуществляется в генетических лабораториях.

Порядок направления пациентов для клинико-генетического обследования

Пациенты с мышечными дистониями и ювенильным паркинсонизмом, в т. ч. паркинсонизмом с ранним началом и наличием показаний для генетического тестирования, направляются в ГУ «РНПЦ неврологии и нейрохирургии» для необходимого обследования, организации молекулярно-генетических исследований и медико-генетического консультирования.