

Доброкачественный эссенциальный блефароспазм: эпидемиология, клинические проявления, патофизиология, ботулинотерапия

Залялова З.А.^{1,2}

¹Кафедра неврологии и реабилитации ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань; ²Республиканский консультативно-диагностический центр экстрапирамидной патологии и ботулинотерапии Минздрава Республики Татарстан, Казань
¹Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49; ²Россия, 420061, Казань, ул. Николая Ершова, 65

Блефароспазм (БФС) — вариант фокальной дистонии, проявляющийся непроизвольным спазмом век с закрыванием глаз и/или с усиленным самопроизвольным морганием. Наряду с двигательными симптомами это состояние характеризуется сенсорными, аффективными и когнитивными нарушениями. У пациентов с БФС выявляются изменения в базальных ганглиях, мозжечке, первичных/вторичных сенсомоторных и визуальных зонах по данным функциональной магнитно-резонансной томографии. Это может отражать вовлечение указанных областей в подавление дефектного движения и сенсомоторной дезинтеграции. Ботулинотерапия — наиболее эффективный метод лечения БФС. Преимуществом Ксеомина®, который не содержит комплексообразующих белков и характеризуется низкой вероятностью образования антител, является возможность варьировать интервалы между инъекциями. Вероятно, ботулинотерапия оказывает патогенетическое и модифицирующее действие на БФС.

Ключевые слова: дистония; блефароспазм; корригирующий жест; апраксия поднимания века; фотофобия; круговая мышца глаза; сенсомоторная дезинтеграция; мигательный рефлекс; функциональная магнитно-резонансная томография; ботулинотерапия; Incobotulinumtoxin A.

Контакты: Зулейха Абдуллазяновна Залялова; z.zalyalova@gmail.com

Для ссылки: Залялова З.А. Доброкачественный эссенциальный блефароспазм: эпидемиология, клинические проявления, патофизиология, ботулинотерапия. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(1):119–125. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-1-119-125

Benign essential blepharospasm: epidemiology, clinical manifestations, pathophysiology, botulinum toxin therapy

Zalyalova Z.A.^{1,2}

¹Department of Neurology and Rehabilitation, Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kazan;
²Republican Consultative and Diagnostic Center for Extrapyraxidal Pathology and Botulinum Toxin Therapy, Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Kazan
¹49, Butlerov St., Kazan 420012, Russia; ²65, Nikolay Ershov St., Kazan 420061, Russia

Blepharospasm (BPS) is a variant of focal dystonia manifested by involuntary eyelid spasms with eye closure and/or increased spontaneous blinking. Along with motor symptoms, this condition is characterized by sensory, affective, and cognitive disorders. Patients with BPS are found to have changes in the basal ganglia, cerebellum, primary/secondary sensorimotor and visual areas according to functional magnetic resonance imaging. This may reflect the involvement of above regions in suppressing defective movement and sensorimotor disintegration. Botulinum toxin therapy is the most effective treatment for BPS. The advantage of Xeomin® that does not contain complexing proteins, is characterized by a low probability of antibody production, is the ability to vary between-injection intervals. Probably, botulinum toxin therapy has a pathogenetic and modifying impact on BPS.

Keywords: dystonia; blepharospasm; sensor tricks; eyelid opening apraxia; photophobia, musculus orbicularis oculi; sensorimotor disintegration; wink reflex; functional magnetic resonance imaging; botulinum toxin therapy; Incobotulinotoxin A.

Contact: Zuleikha Abdullazyanovna Zalyalova; z.zalyalova@gmail.com

For reference: Zalyalova Z.A. Benign essential blepharospasm: epidemiology, clinical manifestations, pathophysiology, botulinum toxin therapy. Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2021;13(1):119–125. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-1-119-125

Блефароспазм (БФС; син.: доброкачественный эссенциальный блефароспазм, первичный блефароспазм) — вариант фокальной дистонии, проявляющийся непроизвольным спазмом век с закрыванием глаз и/или с усиленным самопроизвольным морганием. Со времени первых современных описаний БФС как локальной формы мышечной дис-

тонии наши знания о нем значительно расширились. Уточняются клинические особенности, механизмы формирования гиперкинеза, совершенствуются методы лечения [1]. Имея хроническое заболевание, сопровождающееся длительным спазмом круговой мышцы глаза, пациенты могут быть функционально слепыми и не способны вести нор-

мальную профессиональную и общественную жизнь. Дополнительно БФС сочетается с большим спектром эмоциональных и поведенческих расстройств [2].

Судя по картине Питера Брейгеля Старшего, БФС был известен еще в XVI в. [1, 3]. На заре научного изучения он считался психогенным заболеванием. На основании описания 21 случая БФС в 1956 г. J.W. Хендерсоном [5], а также собственных наблюдений 39 пациентов в 1976 г. [1] С.Д. Marsden пришел к выводу, что БФС может быть одним из проявлений торсионной дистонии взрослых и связан с дисфункцией базальных ганглиев.

Эпидемиология, факторы риска

БФС — редкое заболевание, его распространенность составляет от 16 до 133 случаев на 1 млн населения. Заболевание характеризуется гиперкинезами круговой мышцы глаз и других периорбитальных мышц [5]. Существует первичный и вторичный БФС, в клинической практике чаще встречается первичный БФС. Обычно он спорадический, за исключением семейных или наследственных форм [6]. Согласно большинству исследований, БФС является менее распространенным, чем первичная цервикальная дистония, хотя в Японии и Италии наблюдается обратная тенденция [7]. БФС чаще встречается среди женщин в возрасте от 50 до 70 лет [8]. Семейный анамнез отягощен по БФС в 27–32% случаев [6, 9]. Большинство пациентов отмечают подобные симптомы у своих родственников первой степени родства, что согласуется с гипотезой аутосомно-доминантного характера заболевания с низкой пенетрантностью [10]. Четких данных об этнической предрасположенности нет, однако некоторые источники сообщают о более высокой заболеваемости среди кавказоидов [11].

Доля вторичного БФС составляет менее 10% от числа всех случаев; он встречается после очагового поражения ствола мозга, таламуса, базальных ганглиев, мозжечка или даже кортикального повреждения. БФС также может возникать при болезни Паркинсона, прогрессирующем надъядерном параличе, поздней дискинезии, параличе Белла, глазной форме миастении или при заболеваниях, приводящих к раздражению роговицы [5, 9].

БФС имеет тенденцию к распространению на соседние части тела (обычно в течение первых 5 лет) чаще, чем при цервикальной дистонии или дистонии верхних конечностей [12]. У пациентов с БФС может наблюдаться тремор головы или рук [13–15].

В одном из масштабных исследований обобщаются и расширяются эпидемиологические сведения о 240 пациентах с БФС [9]. По его результатам, БФС чаще встречается у женщин (соотношение женщины:мужчины — 2,8:1), 93% из которых — кавказоиды. Половина (50%) имеют изолированный БФС, 31% — синдром Мейжа, у 4% БФС сочетается с апраксией открывания век. О предшествующей светобоязни сообщили 25% пациентов, о других заболеваниях глаз — 22%. Большинство обследованных не курят, не принимают антимиотики или антипсихотические препараты, у них отсутствует отягощенный перинатальный анамнез или черепно-мозговая травма. Ассоциировали дебют БФС со стрессом, непосредственно предшествовавшим появлению симптомов, 72% больных. У 32% пациентов отмечен семейный характер дистонии различной локализации, наиболее часто отмечался БФС [9].

По другим сведениям, факторами риска развития симптомов БФС могут служить прием противорвотных или антипсихотических препаратов, травмы головы [16]. По некоторым данным, для пациентов с БФС было характерно высокое потребление кофеина. От 24 до 72% больных сообщают об одном или нескольких стрессовых событиях, предшествующих развитию симптомов [17].

Фотобоязнь и заболевания глаз предшествуют появлению БФС соответственно в 25–57 и 22–50% случаев [9, 18].

Клинические проявления

Клиническая феноменология БФС включает как моторные, так и немоторные проявления. Моторные симптомы вызваны произвольным движением, возникающим в одной из трех функционально различных частей круговой мышцы глаза (КМГ) — орбитальной, пресептальной или претарзальной. В небольшой степени в патологический процесс вовлекается мышца, опускающая верхнее веко. Характерная моторная особенность БФС — короткий или устойчивый спазм, приводящий к сужению глазной щели или закрытию века, который в течение нескольких месяцев прогрессирует до стереотипного синхронного двустороннего сокращения [5]. Опускание бровей обусловлено преимущественно орбитальной и пресептальной порций КМГ. Частота и продолжительность спазма могут варьировать при выполнении задач, требующих повышенного внимания [11].

БФС почти исключительно двусторонний, хотя есть несколько сообщений о случаях монокулярного заболевания, которое в конечном итоге становится двусторонним в течение нескольких месяцев [19].

Апраксия поднимания века (АПВ) — еще одно распространенное проявление БФС. Она характеризуется временной потерей произвольного открывания глаз после спазма, несмотря на устойчивую активность лобной мышцы [20]. При сочетании БФС и АПВ произвольное закрытие глаз сопровождается трудностями их открывания и удержания открытыми. В этом случае сокращение КМГ выступает в роли триггерного фактора, вызывая расслабление мышцы, поднимающей верхнее веко [21].

Патофизиологические механизмы АПВ до конца не изучены. Предположительный «виновник» апраксии — активность претарзальной порции круговой мышцы и/или временное произвольное ингибирование мышцы, поднимающей верхнее веко, которое препятствует открыванию века. Вероятно, АПВ возникает вследствие нарушения надъядерного контроля произвольного поднятия век, заключающегося в активации мышцы, поднимающей верхнее веко, и параллельной ингибиции функции КМГ. По данным электронейромиографии было установлено, что АПВ могут вызывать следующие факторы: интермиттирующее или постоянное торможение мышцы, поднимающей верхнее веко, постоянное сокращение претарзальной части КМГ или их сочетание.

Сенсорный трюк (СТ), или *корригирующий жест*, — хорошо известное явление, которое может уменьшить тяжесть дистонии [22, 23]. Не у всех пациентов с БФС СТ влияют на интенсивность спазма, а многие пациенты могут не знать об их наличии [24]. Описано множество различных сенсорных маневров; одним из наиболее распространенных является надавливание на периокулярную и периорбитальную об-

ласть или прикосновение к ней [25]. Предположительно, пациенты могут временно уменьшать спазм давлением на периорбитальную или височно-лицевую область, управляя проприоцептивным сенсорным входом, модулируя сенсомоторную интеграцию, которая уменьшает патологический дистонический ответ. Среди других подавляющих БФС маневров – жужжание, свист, зевание, кашель, поправление очков, закрывание одного глаза. При более тяжелых формах БФС применяется силовое воздействие на периокулярные мышцы [26]. Возможно, при БФС СТ могут устранять нарушение центральной обработки информации и изменять несоответствие между сенсорным входом и моторным выходом сигнала [25, 26].

Светобоязнь (фотофобия). Термин «светобоязнь» определяется К. Digre и К. Brennan [27] как сенсорное состояние, при котором свет вызывает дискомфорт в глазу или голове либо реакцию избегания без явной боли.

В исследовании W. Adams и соавт. [28] продемонстрировано, что пациенты с БФС имели такую же чувствительность к свету, как пациенты с мигренью, но отличались по этому показателю от группы контроля. При опросе 316 пациентов с БФС 94% сообщили о повышенной светочувствительности; обычное освещение вызывало спазм примерно в половине случаев, в то время как яркий свет приводил к почти постоянному зажмуриванию [29]. Светобоязнь предшествует дебюту спазма у 25% пациентов, и до 74% больных отметили одновременное появление БФС и светобоязни [9].

Обсуждаются как минимум три механизма развития фотофобии. Согласно первому, свет через фоторецепторы сетчатки активирует нейроны тройничного нерва ствола мозга, вызывая вазодилатацию и активацию ноцицепторов кровеносных сосудов [30, 31]. Второй путь – прямая связь между фотосенситивными ретинальными ганглионарными клетками (ipRGC) и таламическими сенсорными ядрами [32]. Предполагается, что третий путь не задействует зрительный нерв, а ipRGCs и/или ipRGC-подобные меланопсин-содержащие нейроны радужной оболочки имеют афферентные связи с системой тройничного нерва в обход зрительного нерва [33, 34]. Открытие второго пути особенно важно для понимания сущности БФС, так как таламус является значимым звеном сенсорной интеграции и имеет обширные связи с соматосенсорными центрами коры.

Светобоязнь – второй по значимости (после дистонического спазма) фактор, отрицательно влияющий на качество повседневной жизни пациентов с БФС. Понимание механизмов фотофобии важно для создания методов лечения БФС.

Нарушения со стороны сенсорной системы (жжение и ощущение инородного тела в глазу, СТ, светобоязнь) могут иметь фундаментальное значение в патофизиологии первичной дистонии с поздним началом. Факторы, вызывающие перегрузку сенсорной системы в определенной области тела, могут объяснить возникновение топографически связанной локальной дистонии [7].

Помимо сенсорных, немоторные проявления включают психические расстройства, нарушения сна и когнитивные нарушения [9].

Для БФС разработан диагностический алгоритм, основанный на клинических проявлениях заболевания: на-

личии стереотипных, двусторонних и синхронных спазмов КМГ, идентификации СТ, наличии облегчающих БФС факторов или, напротив, факторов, усиливающих моргание [11, 22]. Данные критерии имеют чувствительность 93% и специфичность 90%. Разработана шкала тяжести БФС (Jankovic Rating Scale, JRS), основанная на шести клинических аспектах, включая степень и продолжительность закрывания век, частоту спазмов, наличие АПВ, возникновение БФС во время письма и увеличение частоты мигания [11, 22].

Применение клинических оценочных шкал (JRS, Функциональная шкала оценки повседневной активности при блефароспазме – BSDI) позволяет также объективизировать состояние пациента и эффективность лечения [35, 36].

Патогенез

Патогенез БФС до сих пор не ясен. У пациентов с БФС, как и при дистонии любой другой локализации, нарушается сенсорная временная и пространственная дискриминация [36, 37]. Исследования на животных моделях позволяют предположить вклад раздражения роговицы и дисфункции базальных ганглиев, приводящих к потере надъядерного контроля рефлекса моргания при БФС [38].

Мигательный рефлекс. Предполагается, что возбудимость мигательного рефлекса находится под контролем ретинальных структур, включая базальные ганглии, и патологически повышена при БФС [23]. У пациентов с БФС определяется недостаточное ингибирование подпорогового стимула вызывания мигательного рефлекса, особенно у тех, у кого не эффективны корректирующие жесты [39]. Возможная причина этого – предрасположенность субъектов к неадаптивным пластическим изменениям в контроле возбудимости ствола мозга, которые могут привести к клинически выраженной дистонии [40].

Гипервозбудимость интернейронов ствола мозга поддерживает усиление R2-компонента мигательного рефлекса. Выраженность усиления коррелирует с интенсивностью спазма [41]. Установлено, что усиление R2-компонента встречается при мышечной дистонии другой локализации (например, цервикальной) [42, 43]. Данный факт, вероятно, отражает отсутствие тормозного влияния базальных ганглиев в понтомедулярном круге, ответственном за рефлекс моргания при дистонии в целом.

Предполагается, что БФС представляет собой гиперактивность рефлекторного, а не спонтанного моргания, особенно провоцируемого светом [44].

Психогенный и эссенциальный БФС и мигательный рефлекс. Психогенный БФС считается относительно редким состоянием. В серии наблюдений пациентов с психогенными расстройствами движения (n=131) БФС или другие гиперкинезы лица составляли только 0,3% [45]. Среди прочих конверсионных гиперкинезов психогенный БФС встречался у 2–7% пациентов [46]. Такие различия в распространенности обусловлены сложностью клинической дифференциации истинного и психогенного БФС. В исследовании P. Schwingschuh и соавт. [47] 22% всех пациентов с БФС имели нетипичные черты и клинические признаки, позволяющие заподозрить психогенное расстройство движения. Однако у 7 из 9 пациентов уровень диагностической достоверности расценивался как «возможно психогенный».

Существует немного клинических признаков, позволяющих отличить нетипичный БФС от истинного дистонического. К наиболее значимым клиническим особенностям БФС психогенного характера можно отнести внезапность начала заболевания. Ответ на инъекции ботулинического токсина может быть положительным лишь отчасти.

Методом дифференциации может служить мигательный рефлекс. Усиление R2-компонента рефлекса мигания отмечается только у пациентов с эссенциальным БФС. У пациентов с атипичным (предположительно психогенным) БФС кривая R2 не меняется. Патологический индекс R2 позволяет идентифицировать пациентов с клинически типичным БФС со специфичностью 90% и чувствительностью 100% [48].

Нейровизуализация

Пациенты с БФС демонстрируют изменения в базальных ганглиях, мозжечке, первичной/вторичной сенсомоторных и визуальных зонах по данным *функциональной магнитно-резонансной томографии*. Это может отражать вовлечение указанных областей в подавление дефектного движения и сенсомоторной дезинтеграции.

В исследованиях с применением *воксельной морфометрии* (voxel-based morphometry, VBM) установлено увеличение объема серого вещества хвостатого ядра и мозжечка с обеих сторон в сочетании с уменьшением скорлупы и таламуса, а также обнаружено двустороннее изменение толщины сенсомоторной коры по сравнению с гемифациальным спазмом [49].

Патофизиология БФС связана с изменениями в первичной моторной коре. В частности, было описано уменьшение серого вещества первичной моторной и премоторной коры, отвечающей за область лица, при БФС [50]. Премоторная кора напрямую участвует в контроле произвольных движений [51]. Структурные изменения в этих областях могут быть связаны с изменением процесса инициации произвольного движения и адаптации к новому порядку движений [52].

У пациентов с БФС были обнаружены снижение *фракционной анизотропии* в левом красном ядре и в правом бледном шаре и увеличение ее в субталамическом ядре по сравнению с контролем. Стимуляция красного ядра на животных моделях вызвала реакцию моргания и была исследована в качестве модели БФС на животных [53]. Поскольку красное ядро является ключевым звеном в передаче информации от мозжечка, растущий объем научных знаний подтверждает ключевую патофизиологическую роль мозжечково-таламо-кортикальных сетей при дистонии.

Причина изменения диффузии в базальных ганглиях, стволе мозга и мозжечке у пациентов с БФС и цервикальной дистонией не известна. Одним из возможных объяснений является изменение морфологии клеток в структурах серого вещества мозга из-за гиперактивности нейронов (вследствие потери ингибирования) и/или патологической нейропластичности [54–56]. Другое возможное объяснение микроструктурных изменений – накопление железа, которое влияет на показатели анизотропии *диффузионной тензорной магнитно-резонансной томографии* и коэффициент диффузии [57]. При БФС и цервикальной дистонии гомеостаз железа может быть регионарно изменен патофизиологическим процессом нейропластичности и гиперактивно-

сти нейронов из-за потери нормальных ингибирующих механизмов.

Снижение *метаболизма глюкозы* в зрительной (особенно задней) коре, может отражать функциональную потерю зрения у пациентов с БФС. Обычно у таких пациентов частота мигания увеличивается, а в тяжелых случаях мигание подавляется чрезмерным произвольным закрытием век, что влечет за собой недостаточную стимуляцию зрительной коры и снижение метаболизма глюкозы [58].

Ботулинотерапия

Еще в 1998 г. R.L. Anderson и соавт. [59] обнаружили, что инъекции ботулинического токсина типа А (БТА) эффективны у 86% пациентов с БФС. Установлено, что введение БТА в КМГ и мышцы межбровья является наиболее эффективным средством лечения БФС [35]. Считается, что инъекция в претарзальную часть КМГ особенно важна для хорошего результата. M. Agarideh и соавт. [60] показали, что комбинированные претарзальные и орбитальные инъекции БТА могут привести к усилению ответа на лечение БТА по сравнению с одними только орбитальными инъекциями. Сообщалось также, что претарзальные инъекции БТА эффективны при лечении пациентов с БФС, у которых не наблюдается улучшения при увеличении дозы стандартных подкожных орбитальных инъекций [61]. Авторы обнаружили, что при инъекциях в претарзальную часть общая необходимая доза БТА может быть снижена. При прямом сравнительном исследовании между инъекциями в претарзальную и пресептальную части КМГ при лечении БФС и гемифациального спазма отмечено, что у претарзальных инъекций выраженность и длительность ответа значительно выше [62].

В настоящее время существует три наиболее изученных и одобренных Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) препарата БТА: IncobotulinumtoxinA, AbobotulinumtoxinA и OnabotulinumtoxinA. Все они имеют одну и ту же активную молекулу нейротоксина. Продукты различаются процедурами очистки и наличием или отсутствием вспомогательных белков. Клинические испытания не показали существенных различий в терапевтическом ответе или продолжительности эффекта среди трех токсинов типа А при использовании соответствующей эквивалентной дозы [63].

Ботулинический токсин Ксеомин® (IncobotulinumtoxinA) – первый БТА, который не содержит комплексообразующих белков и, как следствие, имеет низкую вероятность образования антител. Еще одним преимуществом данного препарата является сохранение стабильности при комнатной температуре, что упрощает условия транспортировки и хранения препарата [64].

Эффективность Ксеомина® при лечении БФС и цервикальной дистонии исследовалась неоднократно. D. Dressler [65] обобщил мировой опыт применения Ксеомина при краниоцервикальной дистонии за 5 лет. В обзоре указывается, что его эффективность была подтверждена в крупных рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях. Наряду с сопоставимыми с Ботоксом® (OnabotulinumtoxinA) лечебными эффектами, переносимостью и продолжительностью действия, в силу своей малой молекулярной массы (150 кДа) и отсутствия

комплекса белков нетоксичной части, Ксеолин® демонстрирует аналогичный Ботоксу® уровень диффузии [65].

Несмотря на высокую эффективность БТА в лечении БФС, также установлено, что у 13% респондентов эффект длится менее 4 нед [59]. Поэтому было предпринято исследование, в дизайне которого была предусмотрена оценка эффективности и переносимости Ксеолина® при БФС с гибким графиком частоты инъекций [66]. Повторные инъекции Ксеолина®, введенного с интервалами от 6 до 20 нед в соответствии с потребностями пациентов, обеспечили стойкую эффективность лечения. Наиболее частыми побочными эффектами были птоз века (31,4%) и сухой глаз (17,6%). При укорочении интервала между инъекциями менее чем до 12 нед частота нежелательных явлений и титр нейтрализующих антител в крови не возрастали [66]. Еще одно исследование подтверждает эти же данные и содержит рекомендации, позволяющие провести повторную инъекцию ранее 12 нед, если лечебный эффект закончился, не опасаясь вторичной резистентности [67].

В результате более ранних рандомизированных контролируемых исследований в 2013 г. на основе фактических данных был определен уровень А рекомендации для лечения БФС с помощью IncobotulinumtoxinA и OnabotulinumtoxinA [68], что отменяло предыдущую рекомендацию уровня В для ботулинических нейротоксинов при блефароспазме [69].

Таким образом, клинические симптоматические эффекты БТА (в том числе Ксеолина®) абсолютно доказаны, что позволяет оказывать помощь пациентам с БФС с хорошей переносимостью и безопасностью.

Изучение эффектов БТА привело исследователей к потребности анализа влияния БТА на патофизиологические процессы формирования дистонического гиперкинеза. Безусловно, точные функциональные и структурные изменения, которые происходят наряду с улучшением симптомов после терапии БТА, пока не ясны. В то же время исследование с применением транскраниальной магнитной стимуляции показывают, что долгосрочный потенциал действия, увеличенный у пациентов с БФС (признак патологической нейропластичности), восстанавливается после лечения БТА [70]. После ботулинотерапии пациенты с БФС демонстрируют уменьшение объема патологически гипертрофированной вследствие дистонии сенсомоторной коры (левой нижней височной, левой премоторной, правой лобно-ростральной и первичной моторной коры) [71, 72]. Вероятно, использование БТА при БФС, наряду с клиническим улучшением, нормализует реструктурированный информационный поток через кортико-кортикальные и ганглио-кортикальные связи, что позволяет предположить модифицирующие и патогенетические эффекты ботулинотерапии при БФС и требует дальнейшего изучения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Marsden CD. Blepharospasm- oromandibular dystonia syndrome (Brueghel's syndrome). A variant of adult-onset torsion dystonia? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1976;39:1204-9. doi: 10.1136/jnnp.39.12.1204
- Digre KB. Benign essential blepharospasm – there is more to it than just blinking. *J Neuroophthalmol*. 2015 Dec;35(4):379-81. doi: 10.1097/wno.0000000000000316
- Хаятова ЗГ, Залялова ЗА. Исторические аспекты изучения краниоцервикальной дистонии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2019;13(4):91-6. doi: 10.25692/ACEN.2019.4.12 [Khayatova ZG, Zalyalova ZA. Historical aspects of studying craniocervical dystonia. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy neurologii = Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2019;13(4):91-6. doi: 10.25692/ACEN.2019.4.12 (In Russ.)].
- Henderson JW. Essential blepharospasm. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1956;54:453-520.
- Defazio G, Hallett M, Jinnah HA, et al. Blepharospasm 40 years later. *Mov Disord*. 2017 Apr;32(4):498-509. doi: 10.1002/mds.26934. Epub 2017 Feb 10.
- Defazio G, Martino D, Aniello MS, et al. A family study on primary blepharospasm. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006 Feb;77(2):252-4. doi: 10.1136/jnnp.2005.068007
- Defazio G, Abbruzzese G, Livrea P, Berardelli A. Epidemiology of primary dystonia. *Lancet Neurol*. 2004 Nov;3(11):673-8. doi: 10.1016/S1474-4422(04)00907-X
- Steeves TD, Day L, Dykeman J, et al. The prevalence of primary dystonia: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord*. 2012 Dec;27(14):1789-96. doi: 10.1002/mds.25244. Epub 2012 Oct 31.
- Peckham EL, Lopez G, Shamim EA, et al. Clinical features of patients with blepharospasm: a report of 240 patients. *Eur J Neurol*. 2011 Mar;18(3):382-6. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03161.x
- Hallett M, Evinger C, Jankovic J, Stacy M; BEBRF International Workshop. Update on blepharospasm: report from the BEBRF International Workshop. *Neurology*. 2008 Oct 14;71(16):1275-82. doi: 10.1212/01.wnl.0000327601.46315.85
- Defazio G, Hallett M, Jinnah HA, et al. Development and validation of a clinical guideline for diagnosing blepharospasm. *Neurology*. 2013 Jul 16;81(3):236-40. doi: 10.1212/WNL.0b013e31829b6fd6. Epub 2013 Jun 14.
- Abbruzzese G, Berardelli A, Girlanda P, et al. Long-term assessment of the risk of spread in primary late-onset focal dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008 Apr;79(4):392-6. doi: 10.1136/jnnp.2007.124594. Epub 2007 Jul 17.
- Defazio G, Conte A, Gigante AF, et al. Is tremor in dystonia a phenotypic feature of dystonia? *Neurology*. 2015 Mar 10;84(10):1053-9. doi: 10.1212/WNL.0000000000001341. Epub 2015 Feb 6.
- Weiss EM, Hershey T, Karimi M, et al. Relative risk of spread of symptoms among the focal onset primary dystonias. *Movement Disord*. 2006 Aug;21(8):1175-81. doi: 10.1002/mds.20919
- Залялова ЗА. Синдром Мейжа или сегментарная краниоцервикальная дистония: терминология, история изучения и современный взгляд. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015;12:133-6. doi: 10.17116/jnevro2015115112133-136 [Zalyalova ZA. Meige's syndrome or segmental craniocervical dystonia: terminology, history and contemporary view. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2015;115(12):133-6. doi: 10.17116/jnevro2015115112133-136 (In Russ.)].
- Jankovic J, Orman J. Blepharospasm: demographic and clinical survey of 250 patients. *Ann Ophthalmol*. 1984 Apr;16(4):371-6.
- Martino D, Defazio G, Abbruzzese G, et al. Head trauma in primary cranial dystonias: a multicentre case-control study [published correction appears in: *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007 Apr;78(4):440. Majorana, Giuseppe [corrected to Majorana, Giovanni]]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007 Mar;78(3):260-3. doi: 10.1136/jnnp.2006.103713. Epub 2006 Oct 20.
- Defazio G, Livrea P. Epidemiology of primary blepharospasm. *Mov Disord*. 2002 Jan;17(1):7-12. doi: 10.1002/mds.1275

19. Grandas F, Elston J, Quinn N, Marsden CD. Blepharospasm: a review of 264 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1988 Jun;51(6):767-72. doi: 10.1136/jnnp.51.6.767
20. Lamberti P, De Mari M, Zenzola A, et al. Frequency of apraxia of eyelid opening in the general population and in patients with extrapyramidal disorders. *Neurol Sci*. 2002 Sep;23 Suppl 2:S81-2. doi: 10.1007/s100720200080
21. Лихачев СА, Аленикова ОА. Двигательная функция век: анатомо-физиологические основы и клиническое значение. *Неврологический журнал*. 2012;(1):4-9. [Likhachev SA, Alenikova OA. The motor function of eyelids: the anatomic and physiological foundations and clinical relevance. *Nevrologicheskii zhurnal = Journal of Neurology*. 2012;(1):4-9 (In Russ.)].
22. Albanese A. The clinical expression of primary dystonia. *J Neurol*. 2003;250(10):1145-51. doi: 10.1007/s00415-003-0236-8
23. Залялова ЗА. Современные классификации мышечных дистоний, стратегия лечения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2013;13:85-9. [Zaljalova ZA. Modern classifications of muscular dystonia, treatment strategy. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2013;13:85-9 (In Russ.)].
24. Loyola DP, Camargos S, Maia D, et al. Sensory tricks in focal dystonia and hemifacial spasm. *Eur J Neurol*. 2013 Apr;20(4):704-7. doi: 10.1111/ene.12054. Epub 2012 Dec 7.
25. Lorenzano D, Tansley S, Ezra DG. Sensory Trick Frames: A New Device for Blepharospasm Patients. *J Mov Disord*. 2019 Jan;12(1):22-6. doi: 10.14802/jmd.18010. Epub 2019 Jan 16.
26. Martino D, Liuzzi D, Macerollo A, et al. The phenomenology of the geste antagoniste in primary blepharospasm and cervical dystonia. *Movement Disord*. 2010 Mar;25(4):407-12. doi: 10.1002/mds.23011
27. Digre KB, Brennan KC. Shedding light on photophobia. *J Neuroophthalmol*. 2012;32(1):68-81. doi: 10.1097/WNO.0b013e3182474548
28. Adams WH, Digre KB, Patel BC, et al. The evaluation of light sensitivity in benign essential blepharospasm. *Am J Ophthalmol*. 2006;142(1):82-7. doi: 10.1016/j.ajo.2006.02.020
29. Judd RA, Digre KB, Warner JE, et al. Shedding Light on Blepharospasm: A Patient-Researcher Partnership Approach to Assessment of Photophobia and Impact on Activities of Daily Living. *Neuro-Ophthalmology*. 2007;31(3):49-54. doi: 10.1080/01658100701247646
30. Okamoto K, Thompson R, Tashiro A, et al. Bright light produces Fos-positive neurons in caudal trigeminal brainstem. *Neuroscience*. 2009;160(4):858-64. doi: 10.1016/j.neuroscience.2009.03.003
31. Wu Y, Hallett M. Photophobia in neurologic disorders. *Transl Neurodegener*. 2017 Sep 20;6:26. doi: 10.1186/s40035-017-0095-3. eCollection 2017.
32. Nosedà R, Constandil L, Bourgeois L, et al. Changes of meningeal excitability mediated by corticotrigeminal networks: a link for the endogenous modulation of migraine pain. *J Neurosci*. 2010 Oct 27;30(43):14420-9. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3025-10.2010
33. Dolgonos S, Ayyala H, Evinger C. Light-induced trigeminal sensitization without central visual pathways: another mechanism for photophobia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(11):7852-8. doi: 10.1167/iovs.11-7604
34. Xue T, Do MT, Riccio A, et al. Melanopsin signalling in mammalian iris and retina. *Nature*. 2011;479(7371):67-73. doi:10.1038/nature10567. Epub 2011 Nov 2.
35. Чернуха ТН, Лихачев СА, Навоша СА. Орофациальные двигательные расстройства: подходы к диагностике и лечению. *Медицинские новости*. 2016;1(256):9-12. [Chernuha TN, Lihachev SA, Navosha SA. Orofacial movement disorders: approaches to diagnosis and treatment. *Meditsinskie novosti*. 2016;1(256):9-12 (In Russ.)].
36. Артеменко АР, Шавловская ОА, Мхитарян ЭР. Актуальные вопросы применения ботулинического токсина типа А при лечении блефароспазма. *Клиницист*. 2019;13(3-4):43-52. doi: 10.17650/1818-8338-2019-13-3-4-43-52 [Artemenko AR, Shavlovskaya OA, Mkhitarayan ER. Specificity of using botulinic toxin type A for blepharospasm treatment. *Klinitsist = The Clinician*. 2019;13(3-4):43-52. doi: 10.17650/1818-8338-2019-13-3-4-43-52 (In Russ.)].
37. Peller M, Zeuner KE, Munchau A, et al. The basal ganglia are hyperactive during the discrimination of tactile stimuli in writer's cramp. *Brain*. 2006 Oct;129(Pt 10):2697-708. doi: 10.1093/brain/aw1181. Epub 2006 Jul 19.
38. Evinger C. Benign Essential blepharospasm is a disorder of neuroplasticity: lessons from animal models. *J Neuroophthalmol*. 2015 Dec;35(4):374-9. doi: 10.1097/WNO.0000000000000317
39. Osaki MH, Osaki TH, Garcia DM, et al. Analysis of blink activity and anomalous eyelid movements in patients with hemifacial spasm. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2020 Mar;258(3):669-74. doi: 10.1007/s00417-019-04567-w. Epub 2019 Dec 20.
40. Basso MA, Evinger C. An explanation for reflex blink hyperexcitability in Parkinson's disease. II. Nucleus raphe magnus. *J Neurosci*. 1996 Nov 15;16(22):7318-30. doi: 10.1523/JNEUROSCI.16-22-07318.1996
41. Gomez-Wong E, Marti MJ, Tolosa E, et al. Sensory modulation of the blink reflex in patients with blepharospasm. *Arch Neurol*. 1998 Sep;55(9):1233-7. doi: 10.1001/archneur.55.9.1233
42. Conte A, Defazio G, Ferrazzano G, et al. Is increased blinking a form of blepharospasm? *Neurology*. 2013 Jun 11;80(24):2236-41. doi: 10.1212/WNL.0b013e318296e99d
43. Pauletti G, Berardelli A, Cruccu G, et al. Blink reflex and the masseter inhibitory reflex in patients with dystonia. *Mov Disord*. 1993 Oct;8(4):495-500. doi: 10.1002/mds.870080414
44. Defazio G, Berardelli A, Hallett M. Do primary adult-onset focal dystonias share aetiological factors? *Brain*. 2007;130(Pt 5):1183-93. doi: 10.1093/brain/aw1355
45. Katz BJ, Digre KB. Diagnosis, pathophysiology, and treatment of photophobia. *Surv Ophthalmol*. Jul-Aug 2016;61(4):466-77. doi: 10.1016/j.survophthal.2016.02.001. Epub 2016 Feb 12.
46. Williams DT, Ford B, Fahn S. Phenomenology and psychopathology related to psychogenic movement disorders. *Adv Neurol*. 1995;65:231-57.
47. Schwingenschuh P, Katschnig P, Edwards MJ, et al. The blink reflex recovery cycle differs between essential and presumed psychogenic blepharospasm. *Neurology*. 2011;76(7):610-4. doi: 10.1212/WNL.0b013e31820c3074
48. Espay AJ, Morgante F, Purzner J, et al. Cortical and spinal abnormalities in psychogenic dystonia. *Ann Neurol*. 2006 May;59(5):825-34. doi: 10.1002/ana.20837
49. Sohn YH, Voller B, Dimyan M, et al. Cortical control of voluntary blinking: a transcranial magnetic stimulation study. *Clin Neurophysiol*. 2004 Feb;115(2):341-7. doi: 10.1016/j.clinph.2003.10.035
50. Horovitz S, Ford A, Najee-Ullah M, et al. Anatomical correlates of blepharospasm. *Transl Neurodegener*. 2012 Jun 15;1(1):12. doi: 10.1186/2047-9158-1-12
51. Wolpe N, Moore JW, Rae CL, et al. The medial frontal-prefrontal network for altered awareness and control of action in corticobasal syndrome. *Brain*. 2014 Jan;137(Pt 1):208-20. doi: 10.1093/brain/awt302. Epub 2013 Nov 29.
52. Nachev P, Kennard C, Husain M. Functional role of the supplementary and pre-supplementary motor areas. *Nat Rev Neurosci*. 2008 Nov;9(11):856-69. doi: 10.1038/nrn2478. Epub 2008 Oct 9.
53. Morcuende S, Delgado-Garcia JM, Ugolini G. Neuronal premotor networks involved in eyelid responses: retrograde transneuronal tracing with rabies virus from the orbicularis oculi muscle in the rat. *J Neurosci*. 2002;22(20):8808-18. doi: 10.1523/JNEUROSCI.22-20-08808.2002
54. Kaji R, Bhatia K, Graybiel AM. Pathogenesis of dystonia: is it of cerebellar or basal ganglia origin? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018 May;89(5):488-92. doi: 10.1136/jnnp-2017-316250. Epub 2017 Oct 31.
55. Tournier JD, Mori S, Leemans A. Diffusion tensor imaging and beyond. *Magn Reson Med*. 2011 Jun;65(6):1532-56. doi: 10.1002/mrm.22924. Epub 2011 Apr 5.

56. Quartarone A, Pisani A. Abnormal plasticity in dystonia: Disruption of synaptic homeostasis. *Neurobiol Dis.* 2011 May;42(2):162-70. doi: 10.1016/j.nbd.2010.12.011. Epub 2010 Dec 16.
57. Codazzi F, Pelizzoni I, Zacchetti D, et al. Iron entry in neurons and astrocytes: a link with synaptic activity. *Front Mol Neurosci.* 2015;8:18. doi: 10.3389/fnfmol.2015.00018. Epub 2015 Jun 3.
58. Murai H, Suzuki Y, Kiyosawa M, et al. Positive correlation between severity of blepharospasm and thalamic glucose metabolism. *Case Rep Ophthalmol.* 2011 Jan;2(1):50-4. doi: 10.1159/000324459. Epub 2011 Feb 5.
59. Anderson RL, Patel BC, Holds JB, Jordan DR. Blepharospasm: past, present, and future. *Ophthalm Plast Reconstr Surg.* 1998 Sep;14(5):305-17.
60. Aramideh M, Ongerboer de Visser BW, Brans JW, et al. Pretarsal application of botulinum toxin for treatment of blepharospasm. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1995;59(3):309-11. doi: 10.1136/jnnp.59.3.309
61. Albanese A, Bentivoglio AR, Colosimo C, et al. Pretarsal injections of botulinum toxin improve blepharospasm in previously unresponsive patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1996;60(6):693-4. doi:10.1136/jnnp.60.6.693-a
62. Kenney C, Jankovic J. Botulinum toxin in the treatment of blepharospasm and hemifacial spasm. *J Neural Transm (Vienna).* 2008;115(4):585-91. doi: 10.1007/s00702-007-0768-7. Epub 2007 Jun 11.
63. Ozzello DJ, Giacometti JN. Botulinum toxins for treating essential blepharospasm and hemifacial spasm. *Int Ophthalmol Clin.* 2018;58(1):49-61. doi:10.1097/IIO.0000000000000203
64. Pagan FL, Harrison A. A guide to dosing in the treatment of cervical dystonia and blepharospasm with Xeomin®: a new botulinum neurotoxin A. *Parkinsonism Relat Disord.* 2012;18(5):441-5. doi: 10.1016/j.parkrel-dis.2012.02.008
65. Dressler D. Five-year experience with incobotulinumtoxin A (Xeomin): the first botulinum toxin drug free of complexing proteins. *Eur J Neurol.* 2012;19(3):385-9. doi: 10.1111/j.1468-1331.2011.03559.x
66. Truong DD, Gollomp SM, Jankovic J, et al. Sustained efficacy and safety of repeated incobotulinumtoxinA (Xeomin®) injections in blepharospasm. *J Neural Transm (Vienna).* 2013;120(9):1345-53. doi: 10.1007/s00702-013-0998-9
67. Wabfels B, Roggenkämper P. Essenzieller Blepharospasmus: Praxisnahe Therapie mit Botulinumtoxin unter Verwendung verkürzter Behandlungsintervalle [Essential blepharospasm: Practice-oriented therapy with botulinum toxin employing reduced treatment intervals]. *Ophthalmologe.* 2012;109(1):45-53. doi: 10.1007/s00347-011-2457-z
68. Hallett M, Albanese A, Dressler D, et al. Evidence-based review and assessment of botulinum neurotoxin for the treatment of movement disorders. *Toxicon.* 2013 Jun 1;67:94-114. doi: 10.1016/j.toxicon.2012.12.004. Epub 2013 Feb 4.
69. Jost WH, Benecke R, Hauschke D, et al. Clinical and pharmacological properties of incobotulinumtoxinA and its use in neurological disorders. *Drug Des Devel Ther.* 2015 Apr 1;9:1913-26. doi: 10.2147/DDDT.S79193. eCollection 2015.
70. Quartarone A, Sant'Angelo A, Battaglia F, et al. Enhanced long-term potentiation-like plasticity of the trigeminal blink reflex circuit in blepharospasm. *J Neurosci.* 2006 Jan 11;26(2):716-21. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3948-05.2006
71. Dresel C, Bayer F, Castrop F, et al. Botulinum toxin modulates basal ganglia but not deficient somatosensory activation in orofacial dystonia. *Mov Disord.* 2011 Jul;26(8):1496-502. doi: 10.1002/mds.23497. Epub 2011 May 20.
72. Alexandru H, Muthuraman M, Chirumamilla VC, et al. Grey Matter Microstructural Integrity Alterations in Blepharospasm Are Partially Reversed by Botulinum Neurotoxin Therapy [published correction appears in: *PLoS One.* 2017 Feb 13;12(2):e0172374]. *PLoS One.* 2016 Dec 16;11(12):e0168652. doi: 10.1371/journal.pone.0168652. eCollection 2016.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

22.10.2020/10.12.2020/14.12.2020

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией Merz. Спонсор участвовал в разработке проекта исследования и поддержке исследовательской программы, а также принятии решения о представлении статьи для публикации. Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Автор принимал участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.

This article has been supported by Merz. The sponsor has participated in the development of the investigation project and supported the investigation program, as well as in the decision to submit the article for publication. The conflict of interest has not affected the results of the investigation. The author is solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. The author has participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by the author.

Залялова З.А. <https://orcid.org/0000-0001-8718-7266>