

Толмачева В.А.

Кафедра нервных болезней и нейрохирургии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, Москва, Россия
119021, Москва, ул. Россолимо, 11

Краниальная дистония

Краниальная дистония — распространенное заболевание экстрапирамидной нервной системы. Клинические проявления дистонии крайне вариабельны, многие ее формы часто не диагностируются. Дистония представляет собой сенсомоторное нарушение нервной системы. Повреждение затрагивает не одну структуру, а сеть взаимодействующих друг с другом узлов, расположенных в соматосенсорной коре и ассоциативных сенсорных и моторных полях, которые играют роль в интеграции различных сенсорных модальностей, поступающих как извне, так и от рецепторов внутри организма. При краниальной дистонии максимальной эффективностью отличаются препараты ботулотоксина. Если при их применении не удается достигнуть положительного результата, используют пероральные лекарственные средства и хирургические методы лечения.

Ключевые слова: краниальная дистония; эпидемиология; патогенез; клинические проявления; лечение.

Контакты: Виолетта Александровна Толмачева; vtolmacheva@yandex.ru

Для ссылки: Толмачева В.А. Краниальная дистония. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(1):90–95.

Cranial dystonia Tolmacheva V.A.

*Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University),
Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
111, Rossolimo St., Moscow 119021*

Cranial dystonia is a common disease of the extrapyramidal nervous system. The clinical manifestations of dystonia are extremely variable; many of its forms are often undiagnosed. Dystonia is a sensorimotor disorder of the nervous system. Damage affects not only one structure, but also a network of the nodes interacting with each other in the somatosensory cortex and associative sensory and motor fields, which play a role in the integration of various sensory modalities coming from both outside the body and from the receptors within it. Botulinum toxin preparations show the highest efficacy in treating cranial dystonia. If their administration cannot achieve a positive result, oral drugs and surgical treatments should be used.

Keywords: *cranial dystonia; epidemiology; pathogenesis; clinical manifestations; treatment.*

Contact: *Violetta Aleksandrovna Tolmacheva; vtolmacheva@yandex.ru*

For reference: *Tolmacheva V.A. Cranial dystonia. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2018;10(1):90–95.*

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2018-1-90-95>

Дистония — это неврологический синдром, обусловленный дисфункцией сенсомоторных нейронных связей и характеризующийся непроизвольными длительными неритмическими мышечными сокращениями, которые приводят к скручиванию, сгибанию или разгибанию и формированию патологических поз. Дистония занимает третье место по распространенности среди заболеваний экстрапирамидной системы после эссенциального тремора и болезни Паркинсона [1].

Краниальная дистония — одна из форм сегментарной дистонии, при которой в патологический процесс вовлекаются мышцы лица. Это заболевание часто не диагностируется, особенно у пожилых пациентов, возможно, в связи с тем, что оно может протекать без грубых нарушений и не вызывать значимой инвалидизации, ограничиваясь лишь эстетическим дефектом. И только те пациенты, у которых избыточные движения в области лица приводят к выраженным расстройствам (потеря зрительного контроля, невозможность пережевывания пищи, артикуляции и др.), попадают в поле зрения врача.

Среди форм краниальной дистонии — блефароспазм, оромандибулярная дистония, тризм, ларингеальная дистония, спастическая дисфагия, лингвальная дистония и их со-

четания. Нередко заболевание, начинаясь в одной группе мышц, распространяется на другие. Впервые блефароспазм и иные формы краниальной дистонии описал в 1887 г. американский врач Н.С. Wood. Он предположил, что сокращение мышц в нижней половине лица возникает вследствие противодействия спазму в круговой мышце глаз.

История вопроса

В 1910 г. французский невролог Н. Meige сообщил о 10 пациентах с двусторонними сокращениями мышц лица и назвал это состояние «срединный лицевой спазм». При этом он отметил сокращения не только мышц лица, но и глотки, челюсти, дна ротовой полости и языка. Поскольку гиперкинезы могут самостоятельно уменьшаться и исчезают во время сна, Н. Meige пришел к выводу, что они носят психогенный характер и одновременно предположил, что мышечные спазмы, за исключением мышц лица, могут быть результатом раздражения в стволовой области.

В 1925 г. Henderson описал 135 пациентов с блефароспазмом, который, как он считал, является следствием органических изменений в базальных ганглиях. В 1972 г. G. Paulson привел 3 случая сочетания блефароспазма и оромандибулярной дистонии и назвал его «синдром Мейжа». Чуть поз-

же, в 1976 г., С. D. Marsden сообщил еще о 39 подобных наблюдениях, но дал этому состоянию другое наименование — «синдром Брейгеля». Это была его дань доктору R. E. Kelly, который первым обратил внимание на то, что мужчина изображенный на картине «Зевака» Питера Брейгеля Старшего, страдает краниальной дистонией.

В 1996 г. G. J. Gilbert опубликовал описание изолированной оромандибулярной дистонии открывательного типа без блефароспазма и предложил называть это заболевание синдромом Брейгеля. Он подчеркивал, что данный синдром отличается от синдрома Мейжа, при котором наблюдается сочетание блефароспазма и оромандибулярной дистонии. В 1983 г. J. Jankovic и J. Ford использовали термин «синдром Мейжа» для характеристики сочетания блефароспазма и орофациоцервикальной дистонии у 100 пациентов. В 1994 г. Casala и G. Deuschl,

проанализировали различные типы фокальной дистонии, при которых затронуты мышцы, иннервируемые краниальными нервами: блефароспазм, оромандибулярная дистония, лингвальная дистония, фарингеальная дистония, ларингеальная дистония и спастический тортиколлис. На основании общего патогенетического механизма авторы объединили их в одну группу под названием «сегментарная краниоцервикальная дистония», при этом термин «синдром Мейжа» используется как синоним.

Современные консенсусные положения по проблеме дистонии, опубликованные в 2013 г., разработаны большим коллективом специалистов во главе с A. Albanese. Была создана классификация дистонии по двум направлениям: клинические характеристики и этиология. Оценка по клиническим характеристикам включает возраст возникновения дистонии, заинтересованность определенной части тела, временной паттерн, сочетание с другими двигательными нарушениями или неврологическими заболеваниями. Синдром Мейжа по этой классификации отнесен к сегментарным краниальным дистониям, что соответствует его локализации.

Второе направление касается этиологии. Различают первичную и вторичную дистонию. В большинстве случаев наблюдается первичная дистония, этиология которой остается неясной. Вторичная дистония является следствием других заболеваний или воздействий на ЦНС. Дополнительными характеристиками в классификации могут быть выявленные структурные изменения мозга и наследственные формы.

Эпидемиология

Точных данных о распространенности краниальной дистонии нет. Это связано с большим фенотипическим разнообразием заболевания и его недостаточной диагностикой. Сведения о представленности краниальной дистонии крайне занижены. Эпидемиологические исследования часто выполнены методологически некорректно, как правило, в них объединены фокальная, генерализованная и вторичная дистония. В исследованиях фокальной дисто-



Питер Брейгель Старший.
«Зевака». XVI в.

нии также не проведено деления на конкретные формы. Распространенность первичной дистонии, по разным данным, варьируется от 30 до 7320 случаев на 1 млн [2–6]. Такой широкий разброс данных можно объяснить генетической гетерогенностью и влиянием условий окружающей среды [7, 8]. Пациенты с блефароспазмом, например, чаще встречаются в южных регионах с высоким уровнем инсоляции [7, 9–15].

Возраст является независимым фактором риска развития краниальной дистонии, средний возраст начала заболевания — 50–60 лет [16–18]. S. O’Riordan и соавт. [19] обследовали 14 пациентов с первичной дистонией и провели метаанализ 83 опубликованных случаев. Средний возраст дебюта блефароспазма и оромандибулярной дистонии был самый высокий (55,7 года), далее идут спастическая дисфония (43 года), цервикальная дистония (40,8 года) и писчий спазм (38,4 года). Авторы исследования предположили, что именно возраст появления дистонии и определяет ее клиническую картину независимо от генотипа. Краниальная дистония, по разным данным, приблизительно в два раза чаще встречается у женщин [17, 18, 20, 21].

Патогенез

Патофизиология синдрома Мейжа до конца не изучена. При аутопсии мозга таких пациентов не выявлено дегенеративных изменений или других структурных нарушений, хотя используемые методики нельзя считать достаточно точными для исключения микроструктурных аномалий. Недавние исследования с использованием воксель-базированной морфометрии показали изменения серого вещества в базальных ганглиях, таламусе, мозжечке, коре и стволе мозга у пациентов с блефароспазмом [22]. При магнитно-резонансной томографии в диффузионно-взвешенном режиме не отмечается изменений в базальных ганглиях [23].

Появляется все больше данных о том, что у пациентов с дистонией сочетание определенных условий окружающей среды и генетической предрасположенности приводит к пластическим изменениям в ЦНС и снижению тормозного влияния коры [24].

Современные исследования подтверждают гипотезу, в соответствии с которой первичная дистония — это нарушение не одной структуры, а целой сети, состоящей из важных узлов, расположенных в соматосенсорной коре и ассоциативных сенсорных и моторных полях, которая способствует интеграции различных сенсорных модальностей, поступающих как извне, так и от рецепторов внутри организма, и позволяет создать когнитивное представление определенного движения для моторного планирования и понимания. Предполагаемая сеть включает также и субкортикальные структуры, такие как базальные ганглии и мозжечок, и координирует работу с корой мозга. Таким образом, дистония — не столько двигательное расстройство, сколько сенсорное и сенсомоторное заболевание.

Клиническая картина

Краниальная дистония характеризуется вариабельностью манифестации. В начале заболевания могут наблюдаться изолированный блефароспазм, изолированная оромандибулярная дистония или сразу их сочетание (синдром Мейжа). Возможно вовлечение мышц лица вслед за поражением ларингеальной или цервикальной мускулатуры [18, 20]. Наиболее часто краниальная дистония манифестирует с блефароспазма. Приблизительно у четверти пациентов отмечается одностороннее начало, затем заболевание распространяется на второй глаз [16].

Спонтанные ремиссии нехарактерны и возникают менее чем в 10% случаев, как правило, в первый год заболевания [20]. Блефароспазм может быть представлен несколькими фенотипическими формами. Самый распространенный вариант – тоническое сокращение круговой мышцы глаза, приводящее к длительному закрыванию глаза, или клонические сокращения, выражающиеся частым зажмуриванием глаз [25]. Реже блефароспазм может напоминать апраксию открывания век, когда без зажмуривания отмечается опускание век с невозможностью их поднять. Для пациентов с блефароспазмом характерны разнообразные жесты-антагонисты: это может быть разговор, пение, жевание, всасывающие движения, выраженное зажмуривание, надавливание на какую-то область лица или шеи, на область глаз, надувание щек, использование зубной палочки, холодной воды и т. д. E. L. Peckham и соавт. [26] отметили наличие жестов-антагонистов у 87% пациентов с блефароспазмом, большинство из них использовали более одного приема. Самыми же распространенными были прикосновение к надглазничной области, пение, жевание и разговор.

При развитии синдрома Мейжа происходит прогрессирующее усиление блефароспазма с вовлечением оромандибулярной мускулатуры. Возможно последующее распространение процесса на мышцы шеи и верхней конечности, хотя клинически наиболее выражены проявления в нижней половине лица [27, 28].

Вероятность возникновения дистонических сокращений смежных мышц у пациентов с блефароспазмом составляет 50% и максимальна в первые 3–5 лет заболевания, причем у половины из них вовлечение смежных мышц происходит в первый год. Описаны редкие случаи поражения других мышц через 10 лет и более после начала заболевания [29–32].

G. Defazio и соавт. [29], обследовав 155 пациентов с блефароспазмом, выявили следующие предикторы дальнейшего распространения заболевания: наличие в анамнезе черепно-мозговой травмы с нарушением сознания, возраст возникновения блефароспазма и женский пол. В другом исследовании значительных различий между мужчинами и женщинами в вероятности распространения дистонического гиперкинеза не отмечено [28].

Вторичный синдром Мейжа может быть проявлением поздней (тардивной) дистонии или другого неврологического заболевания [25]. Использование нейролептиков ассоциировано с развитием тардивной дистонии с вовлечением краниоцервикальной мускулатуры в 10–20% случаев. Вероятность ее возникновения увеличивается при применении этих препаратов более года [33]. Предполагается, что в основе развития вторичного синдрома Мейжа лежит повреждение функции дофаминовых рецепторов с формированием их гиперчувствительности [25, 33].

T. Kimura и соавт. [34] наблюдали мать и дочь, которые длительно принимали нейролептики и у которых в последующем развился синдром Мейжа. Авторы полагают, что в возникновении индуцированных нейролептиками двигательных расстройств могут играть роль генетические факторы.

Провоцировать развитие краниоцервикальной дистонии могут и другие препараты. К ним относятся противорвотные средства (метоклопрамид), агонисты дофамина (леводопа, бромокриптин), редко – атипичные антипсихотики (оланзапин) [20, 25, 35]. В ряде исследований показано, что вызывать развитие лицевых дискинезий способны антидепрессанты и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, а также антигистаминные препараты, влияющие на центральную дофаминергическую и холинергическую передачу [25, 36].

Встречаются указания на взаимосвязь синдрома Мейжа с травмой головы, гипербилирубинемией, инсультом или демиелинизацией в области ствола, нормотензивной гидроцефалией, билатеральной таламатомией, опухолью, энцефалитом и церебральной гипоксией [37–42].

Синдром Мейжа описан в структуре многих неврологических заболеваний, сопровождающихся двигательными расстройствами. J. Jankovic и J. Ford [43], обследовав 100 пациентов с блефароспазмом и оромандибулярной дистонией, выявили эссенциальный тремор у 33 из них, симптомы паркинсонизма присутствовали у 9, нёбным миоклонусом, хореей, рассеянным склерозом и акатизией страдали по 2 пациента. В литературе нередко встречаются описания фокальной и сегментарной краниоцервикальной дистонии у пациентов с наследственным эссенциальным тремором, болезнью Паркинсона, прогрессирующим надъядерным параличом, мультисистемной атрофией, кортико-базальной дегенерацией, болезнью Вильсона–Коновалова и оливопонтocerebellарной атрофией [44–56].

У 25% пациентов с синдромом Мейжа при аутопсии обнаружены тельца Леви. Авторы исследования полагают, что в части случаев краниальную дистонию можно включить в спектр заболеваний с тельцами Леви [57].

Есть мнение, что блефароспазм и оромандибулярная дистония могут развиваться в болезнь Паркинсона, так как в основе этих заболеваний лежит дисфункция базальных ганглиев. F. Micheli и соавт. [58] сравнивали группы пациентов с краниальной дистонией и здоровых испытуемых, в каждой группе было по 105 человек. Болезнь Паркинсона развилась у 11 пациентов из первой группы и только у 2 из второй. Согласно данным другого исследования, основанного на опросе 99 пациентов с блефароспазмом, болезнь Паркинсона возникла лишь в 2 случаях [59].

Лечение

Несмотря на прогресс в изучении патогенетических основ дистонии, лечение заболевания остается симптоматическим. Терапия дистонии включает три направления: пероральные лекарственные средства, ботулинотерапия и хирургическое лечение. При выборе методики учитывают возраст пациента, этиологию гиперкинеза, распространенность и тяжесть симптоматики, влияние на повседневную активность и качество жизни [60].

Ботулинотерапия относится к первой линии лечения дистонии благодаря высокой эффективности и безопасности по сравнению с другими методами. Впервые ее приме-

нил А. Scott в 1977 г. у пациента со страбизмом. Использование ботулотоксина для терапевтических целей произвело революцию в лечении фокальной дистонии. В 1981 г. J. Jankovic впервые ввел ботулотоксин пациенту с блефароспазмом. В 1986 г. были опубликованы результаты первого двойного слепого контролируемого исследования ботулотоксина при краниоцервикальной дистонии, в частности при блефароспазме и цервикальной дистонии. В 1989 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (U.S. Food and Drug Administration, FDA) одобрило использование ботулотоксина для лечения страбизма, блефароспазма и гемифациального спазма. В дальнейшем в показания были включены цервикальная дистония, спастичность и другие двигательные расстройства [61–64].

Ботулинический токсин продуцируется анаэробной бактерией *Clostridium botulinum*, в настоящее время известно семь его серотипов: А–G. Нейротоксин состоит из тяжелой (100 kDa) и легкой (50 kDa) цепей, соединенных дисульфидным мостиком. После попадания в пресинаптическую терминаль происходит диссоциация двух цепей. Легкая цепь нарушает процесс высвобождения ацетилхолина в синаптическую щель, в результате чего возникает химическая денервация.

Ботулинический токсин не проникает через гематоэнцефалический барьер и не оказывает токсического действия при введении непосредственно в ткань мозга [65]. Одни исследователи указывают на прямое влияние ботулотоксина на ЦНС путем антероградного и ретроградного транспорта в дорзальные и вентральные рога спинного мозга [66, 67], однако другие специалисты не подтверждают данные о ретроградном транспорте после внутримышечного введения [68]. Рассматривается возможность участия ботулотоксина в процессах нейропластичности путем воздействия на интрафузальные мышечные волокна: после введения препарата происходит снижение афферентации от мышцы и ингибирование клеток Реншоу, что приводит к снижению активности альфа-мотонейронов.

С 2007 г. в России появился препарат ботулинического токсина второго поколения incobotulinumtoxin A (ксеомин). Эффективность и безопасность ксеомина в лечении краниоцервикальных дистоний доказана в рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых исследованиях. Благодаря высокой степени очистки в препарате отсутствует гемагглютининовый комплекс, что значительно снижает иммунную нагрузку и, соответственно, вероятность развития аллергической реакции и иммунорезистентности. Возможность использования гибких интервалов между инъекциями позволяет учитывать индивидуальные потребности пациента. Особая технология изготовления препарата позволяет хранить и перевозить его при комнатной температуре, не опасаясь нарушения температурного режима и снижения активности действующего вещества. Ксеомин выпускается в дозе 50 и 100 ЕД, что чрезвычайно удобно для точного подбора дозы у пациентов с краниальной дистонией.

Пероральные препараты для лечения синдрома Мейжа применяются, как правило, в качестве дополнительной терапии при недостаточном эффекте ботулинотерапии. Используются несколько групп препаратов: антихолинергические средства, бензодиазепины, леводопа, нейролептики, блокаторы дофаминовых рецепторов, агонисты гамма-ами-

номасляных рецепторов и атипичные антипсихотические препараты.

Эффективность лечения этими препаратами невысока, данных в пользу применения многих из них недостаточно. Наиболее часто используют антихолинергические препараты и клоназепам для лечения блефароспазма. Описано улучшение у пациентов при назначении тетрабеназина (26%), тригексифенидила (37%), препаратов лития (26%) и леводопы (16%) [17].

Показаниями к хирургическому лечению являются нечувствительность к пероральным лекарственным препаратам и ботулотоксину, а также выраженное влияние гиперкинеза на повседневную активность и качество жизни. Используя ранее таламотомия и палидотомия в настоящее время вытеснены новым методом – глубокой стимуляцией мозга (Deep Brain Stimulation, DBS). Реже выполняют периферическую денервацию, миозектомию и другие пластические операции в лицевой области. В 2003 г. FDA было одобрено применение глубокой стимуляции мозга. Интерес к хирургическому лечению дистонии растет, однако количество пациентов в исследуемых группах невелико и, следовательно, пока нельзя экстраполировать результаты на популяцию в целом. Главной мишенью стимуляции чаще всего является внутренний сегмент бледного шара. Впервые о положительном эффекте DBS у пациентов с синдромом Мейжа сообщили D. Muta и соавт. [69]. В ряде исследований описано улучшение после DBS у пациентов с цервикальной и краниоцервикальной дистонией с незначительным влиянием непосредственно на блефароспазм. Н.Н. Capelle и соавт. [70] отметили положительный эффект двусторонней DBS бледного шара у пациентов с синдромом Мейжа, но в отношении мышц гортани он был минимальным. В другом исследовании продемонстрировано постепенное, в течение 6 мес, уменьшение выраженности дистонии после правосторонней глубокой стимуляции бледного шара [71]. Результаты применения DBS более значимы при первичной дистонии, чем при вторичной.

Предикторами хорошего ответа на хирургическое лечение являются ранний возраст возникновения дистонии, ее небольшая длительность, форма DYT1 и незначительная выраженность симптоматики на момент операции [72–74]. Использование глубокой стимуляции мозга может вызывать побочные эффекты, к которым относятся нарушения речи (дизартрия, дисфония, заикание), парестезии, развитие гипокинезии в незатронутых дистонией частях тела, расстройства координации [75]. Кроме того, возможны такие нежелательные явления, как инфицирование, нарушение работы имплантируемого генератора, повреждение электродов.

Таким образом, краниальная дистония – вариант сегментарной дистонии, чаще представлена первичной или идиопатической формой. Вторичная краниальная дистония, как правило, развивается вследствие длительного использования нейролептиков или локального повреждения головного мозга. По современным представлениям, в патогенезе заболевания играет роль нарушение возбудимости сенсомоторной коры и межнейронных взаимодействий. Наиболее эффективным и безопасным методом лечения у таких пациентов является ботулинотерапия с учетом ее возможного патогенетического воздействия на процессы нейропластичности.

1. Williams L, McGovern E, Kimmich O, et al. Epidemiological, clinical and genetic aspects of adult onset isolated focal dystonia in Ireland. *Eur J Neurol.* 2017 Jan;24(1):73-81.
2. doi: 10.1111/ene.13133. Epub 2016 Sep 19.
3. Defazio G, Abbruzzese G, Livrea P, Berardelli A. Epidemiology of primary dystonia. *Lancet Neurol.* 2004 Nov;3(11):673-8.
4. Asgeirsson H, Jakobsson F, Hjaltason H, et al. Prevalence study of primary dystonia in Iceland. *Mov Disord.* 2006 Mar;21(3):293-8.
5. Nutt JG, Muenter MD, Aronson A, et al. Epidemiology of focal and generalized dystonia in Rochester, Minnesota. *Mov Disord.* 1988; 3(3):188-94.
6. Fukuda H, Kusumi M, Nakashima K. Epidemiology of primary focal dystonias in the western area of Tottori Prefecture in Japan: comparison with prevalence evaluated in 1993. *Mov Disord.* 2006 Sep;21(9):1503-6.
7. Müller J, Kiechl S, Wenning GK, et al. The prevalence of primary dystonia in the general community. *Neurology.* 2002 Sep 24;59(6):941-3.
8. Molloy A, Williams L, Kimmich O, et al. Sun exposure is an environmental factor for the development of blepharospasm. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2016 Apr;87(4):420-4. doi: 10.1136/jnnp-2014-310266. Epub 2015 Apr 22.
9. Petrucci S, Valente EM. Genetic issues in the diagnosis of dystonias. *Front Neurol.* 2013 Apr 10; 4:34. doi: 10.3389/fneur.2013.00034. eCollection 2013.
10. Papantonio AM, Beghi E, Fogli D, et al. Prevalence of primary focal or segmental dystonia in adults in the district of Foggia, southern Italy: a service-based study. *Neuroepidemiology.* 2009;33(2):117-23. doi: 10.1159/000226124. Epub 2009 Jun 26.
11. Defazio G, Gigante AF, Abbruzzese G, et al. Tremor in primary adult-onset dystonia: prevalence and associated clinical features. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2013 Apr; 84(4):404-8. doi: 10.1136/jnnp-2012-303782. Epub 2012 Nov 10.
12. Sugawara M, Watanabe S, Toyoshima I. Prevalence of dystonia in Akita Prefecture in Northern Japan. *Mov Disord.* 2006 Jul;21(7): 1047-9.
13. Groen JL, Kallen MC, van de Warrenburg BP, et al. Phenotypes and genetic architecture of focal primary torsion dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2012 Oct;83(10):1006-11. doi: 10.1136/jnnp-2012-302729. Epub 2012 Jul 8.
14. Butler AG, Duffey PO, Hawthorne MR, Barnes MP. An epidemiologic survey of dystonia within the entire population of northeast England over the past nine years. *Adv Neurol.* 2004;94:95-9.
15. Soland VL, Bhatia KP, Marsden CD. Sex prevalence of focal dystonias. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1996 Feb;60(2):204-5.
16. Duffey PO, Butler AG, Hawthorne MR, Barnes MP. The epidemiology of the primary dystonias in the north of England. *Adv Neurol.* 1998;78:121-5.
17. Tolosa ES, Klawans HL. Meige's disease. A clinical form of facial convulsion bilateral and medial. *Arch Neurol.* 1979 Oct;36(10):635-7.
18. Jankovic J, Orman J. Blepharospasm: demographic and clinical survey of 250 patients. *Ann Ophthalmol.* 1984 Apr;16(4):371-6.
19. LeDoux MS. Meige's syndrome: what's in a name? *Parkinsonism Relat Disord.* 2009 Aug;15(7): 483-9. doi: 10.1016/j.parkreldis.2009.04.006. Epub 2009 May 19.
20. O'Riordan S, Raymond D, Lynch T, et al. Age of onset as a factor in determining the phenotype of primary torsion dystonia. *Neurology.* 2004 Oct 26;63(8):1423-6.
21. Tolosa ES. Clinical features of Meige's disease (idiopathic orofacial dystonia): a report of 17 cases. *Arch Neurol.* 1981 Mar;38(3):147-51.
22. Marsden CD. Blepharospasm-oro-mandibular dystonia syndrome (Brueghel's syndrome). A variant of adult-onset torsion dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1976 Dec;39(12):1204-9.
23. Allam N, Frank JE, Pereira C, Tomaz C. Sustained attention in cranial dystonia patients treated with botulinum toxin. *Acta Neurol Scand.* 2007 Sep;116(3):196-200.
24. Fabbrini G, Pantano P, Totaro P, et al. Diffusion tensor imaging in patients with primary cervical dystonia and in patients with blepharospasm. *Eur J Neurol.* 2008 Feb;15(2): 185-9. doi: 10.1111/j.1468-1331.2007.02034.x.
25. Hallett M. Blepharospasm: recent advances. *Neurology.* 2002 Nov 12;59(9):1306-12.
26. Tolosa E, Marti MJ. Blepharospasm-oro-mandibular dystonia syndrome (Meige's syndrome): clinical aspects. *Adv Neurol.* 1988; 49:73-84.
27. 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.
28. 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. Epub 2007 Jul 17.
29. Weiss EM, Hershey T, Karimi M, et al. Relative risk of spread of symptoms among the focal onset primary dystonias. *Mov Disord.* 2006 Aug;21(8):1175-81.
30. Defazio G, Berardelli A, Abbruzzese G, et al. Risk factors for spread of primary adult onset blepharospasm: a multicentre investigation of the Italian movement disorders study group. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1999 Nov;67(5):613-9.
31. Martino D, Berardelli A, Abbruzzese G, et al. Age at onset and symptom spread in primary adult-onset blepharospasm and cervical dystonia. *Mov Disord.* 2012 Sep 15;27(11):1447-50. doi: 10.1002/mds.25088. Epub 2012 Aug 13.
32. Svetel M, Pekmezovic T, Tomic A, et al. The spread of primary late-onset focal dystonia in a long-term follow up study. *Clin. Neurol Neurosurg.* 132 (May 2015) 41-43.
33. Svetel M., Pekmezovic T., Jovic J., Ivanovic N., Dragasevic N., Maric J., Kostic V.S., Spread of primary dystonia in relation to initially affected region, *J. Neurol.* 254 (7) (Jul 2007) 879-883.
34. DeVeugh-Geiss J., Clinical changes in tardive dyskinesia during long term follow up, in: Wolf M.E., Mosina A.D. (Eds.), *Tardive Dyskinesia: Biological Mechanisms and Clinical Aspects*, American Psychiatric Press, Washington, DC 1988, pp. 89-105.
35. Kimura T., Deshimaru M., Inukai K., Matsunaga T., Hisano T., Watanabe K., Miyakawa T., Schizophrenic mother and daughter with Meige's syndrome, Rinsho Scishin Igaku (*Clin. Psychiatry Med.*) 21 (1992) 1213-1220.
36. Jankovic J., Drug-induced and other orofacial-cervical dyskinesias, *Ann. Intern. Med.* 94 (1981) 788-793.
37. Mauriello J.A., Carbonaro P., Dhillon S., Leone T., Franklin M., Drug-associated facialedyskinesias—a study of 238 patients, *J. Neuroophthalmol.* 18 (2) (1998 Jun) 153-157
38. Jankovic J., Patel S.C., Blepharospasm associated with brainstem lesions, *Neurology* 33 (1983) 1237-1240.
39. Keane JR., Young JA. Blepharospasm with bilateral basal ganglia infarction, *Arch. Neurol.* 42 (12) (Dec 1, 1985) 1206-1208.
40. Sandyk R, Gillman MA. Blepharospasm associated with communicating hydrocephalus, *Neurology* 34 (1984) 1522-1523.
41. Lang AE, Sharpe JA. Blepharospasm associated with palatal myoclonus and communicating hydrocephalus, *Neurology* 34 (11) (Nov 1, 1984) 1522.
42. Jankovic J. Blepharospasm with basal ganglia lesions, *Arch. Neurol.* 43 (9) (Sep 1, 1986) 866-868.
43. O'Rourke K, O'Riordan S, Gallagher J, Hutchinson M. Paroxysmal torticollis and blepharospasm following bilateral cerebellar infarction. *J Neurol.* 2006 Dec;253(12):1644-5.
44. Jankovic J, Ford J. Blepharospasm and orofacial-cervical dystonia clinical and pharmacological findings in 100 patients. *Ann Neurol.* 1983 Apr;13(4):402-11.
45. Machado A, Chien HF, Deguti MM, et al. Neurological manifestations in Wilson's disease: report of 119 cases. *Mov Disord.* 2006 Dec;21(12):2192-6.
46. Lou JS, Jankovic J. Essential tremor: clinical correlates in 350 patients. *Neurology.* 1991 Feb;41(2 (Pt 1)):234-8.
47. Hedera P, Phibbs FT, Fang JY, et al. Clustering of dystonia in some pedigrees with autosomal dominant essential tremor suggests the existence of a distinct subtype of essential tremor. *BMC Neurol.* 2010 Jul 29;10:66. doi: 10.1186/1471-2377-10-66.
48. Martinelli P, Gabellini AS, Gulli MR, Lugaresi E. Different clinical features of essential tremor: a 200-patient study. *Acta Neurol Scand.* 1987 Feb;75(2):106-11.
49. Koller WC, Busenbark K, Miner K. The relationship of essential tremor to other

- movement disorders: report on 678 patients. Essential Tremor Study Group. *Ann Neurol*. 1994 Jun;35(6):717-23.
49. Boesch SM, Wenning GK, Ransmayr G, Poewe W. Dystonia in multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002 Mar;72(3):300-3.
50. Louis ED, Hernandez N, Alcalay RN, et al. Prevalence and features of unreported dystonia in a family study of «pure» essential tremor. *Parkinsonism Relat Disord*. 2013 Mar;19(3):359-62. doi: 10.1016/j.parkreldis.2012.09.015. Epub 2012 Oct 23.
51. Rana AQ, Kabir A, Dogu O, et al. Prevalence of blepharospasm and apraxia of eyelid opening in patients with parkinsonism, cervical dystonia and essential tremor. *Eur Neurol*. 2012;68(5):318-21. doi: 10.1159/000341621. Epub 2012 Oct 11.
52. Barclay CL, Lang AE. Dystonia in progressive supranuclear palsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1997 Apr;62(4):352-6.
53. Yoon WT, Chung EJ, Lee SH, et al. Clinical analysis of blepharospasm and apraxia of eyelid opening in patients with parkinsonism. *J Clin Neurol*. 2005 Oct;1(2):159-65. doi: 10.3988/jcn.2005.1.2.159. Epub 2005 Oct 20.
54. Godeiro-Junior C, Felicio AC, Barsottini OG, et al. Clinical features of dystonia in atypical parkinsonism. *Arq Neuropsiquiatr*. 2008 Dec;66(4):800-4.
55. Tallon-Barranco A, Vazquez A, Javier Jimenez-Jimenez F, et al. Clinical features of essential tremor seen in neurology practice: a study of 357 patients. *Parkinsonism Relat Disord*. 1997 Dec;3(4):187-90.
56. Jankovic J, Beach J, Pandolfo M, Patel PI. Familial essential tremor in 4 kindreds. Prospects for genetic mapping. *Arch Neurol*. 1997 Mar;54(3):289-94.
57. Mark MH, Sage JI, Dickson DW. Meige's syndrome in the spectrum of Lewy body disease. *Neurology*. 1994 Aug;44(8):1432-6.
58. Micheli F, Scorticati M, Folgar S, Gatto E. Development of Parkinson's Disease in Patients With Blepharospasm. *Mov Disord*. 2004 Sep;19(9):1069-1072.
59. Soonawala N, Bhatia KP, Yeung JH, et al. Idiopathic blepharospasm does not lead to a parkinsonian syndrome: results of a questionnaire-based follow-up study. *J Neurol*. 1999 Apr;246(4):283-6.
60. Jankovic J. Medical treatment of dystonia. *Mov Disord*. 2013 Jun 15;28(7):1001-12. doi: 10.1002/mds.25552.
61. Jankovic J, Hallett M, editors. *Therapy With Botulinum Toxin*. New York: Marcel Dekker; 1994. 608 p.
62. Brin MF, Hallett M, Jankovic J. *Scientific and Therapeutic Aspects of Botulinum Toxin*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002. 507 p.
63. Jankovic J, Albanese A, Atassi MZ, et al. *Botulinum Toxin. Therapeutic Clinical Practice and Science*. Philadelphia: Saunders (Elsevier); 2009. 492 p.
64. Simpson DM, Blitzer A, Brashear A, et al. Assessment: Botulinum neurotoxin in the treatment of autonomic disorders and pain (an evidence-based review): Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2008 May 6;70(19):1699-706. doi: 10.1212/01.wnl.0000311389.26145.95.
65. Mehlan J, Brosig H, Schmitt O, et al. Intrastriatal injection of botulinum neurotoxin-A is not cytotoxic in rat brain — a histological and stereological analysis. *Brain Res*. 2016 Jan 1;1630:18-24. doi: 10.1016/j.brainres.2015.10.056. Epub 2015 Nov 10.
66. Restani L, Antonucci F, Gianfranceschi L, et al. Evidence for anterograde transport and transcytosis of botulinum neurotoxin A (BoNT/A). *J Neurosci*. 2011 Nov 2;31(44):15650-9. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2618-11.2011.
67. Mazzocchio R, Caleo M. More than at the neuromuscular synapse: actions of botulinum neurotoxin A in the central nervous system. *Neuroscientist*. 2015 Feb;21(1):44-61. doi: 10.1177/1073858414524633. Epub 2014 Feb 26.
68. Cai BB, Francis J, Brin MF, Broide RS. Botulinum neurotoxin type A-cleaved SNAP25 is confined to primary motor neurons and localized on the plasma membrane following intramuscular toxin injection. *Neuroscience*. 2017 Jun 3;352:155-169. doi: 10.1016/j.neuroscience.2017.03.049. Epub 2017 Apr 5.
69. Muta D, Goto S, Nishikawa S, et al. Bilateral pallidal stimulation for idiopathic segmental axial dystonia advanced from Meige syndrome refractory to bilateral thalamotomy. *Mov Disord*. 2001 Jul;16(4):774-7.
70. Capelle HH, Weigel R, Krauss JK. Bilateral pallidal stimulation for blepharospasm- oromandibular dystonia (Meige syndrome). *Neurology*. 2003 Jun 24;60(12):2017-8.
71. Speelman JD, Contarino MF, Schuurman PR, et al. Deep brain stimulation for dystonia: patient selection and outcomes. *Eur J Neurol*. 2010 Jul;17 Suppl 1:102-6. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03060.x.
72. Andrews C, Aviles-Olmos I, Hariz M, Foltynie T. Which patients with dystonia benefit from deep brain stimulation? A meta-regression of individual patient outcomes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010 Dec;81(12):1383-9. doi: 10.1136/jnnp.2010.207993. Epub 2010 Sep 14.
73. Markun LC, Starr PA, Air EL, et al. Shorter disease duration correlates with improved long-term deep brain stimulation outcomes in young-onset DYT1 dystonia. *Neurosurgery*. 2012 Aug;71(2):325-30. doi: 10.1227/NEU.0b013e318258e21b.
74. Isaias IU, Volkmann J, Kupsch A, et al. Factors predicting protracted improvement after pallidal DBS for primary dystonia: the role of age and disease duration. *J Neurol*. 2011 Aug;258(8):1469-76. doi: 10.1007/s00415-011-5961-9. Epub 2011 Mar 2.
75. Tagliati M, Krack P, Volkmann J, et al. Long-Term management of DBS in dystonia: response to stimulation, adverse events, battery changes, and special considerations. *Mov Disord*. 2011 Jun;26 Suppl 1:S54-62. doi: 10.1002/mds.23535.

Поступила 10.02.2018

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Исследование поддержано ООО «Мерц Фарма». Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.