

Динамика клинической картины спастической кривошеи на фоне длительного лечения препаратами ботулотоксина типа А *Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии*

Мышечная дистония (МД) относится к группе экстрапирамидных синдромов, получивших название «расстройства движений» (movement disorders) и характеризуется нерегулярно и неритмично повторяющимися мышечными сокращениями в различных группах мышц, чаще шеи, туловища и конечностей, с развитием произвольных движений, формированием патологических поз [1,8]. Спастическая кривошея (СК) или цервикальная дистония – самый частый вариант фокальной дистонии, проявляющийся патологическим положением головы и насильственными движениями в мышцах шеи [2,6]. Начинается заболевание в трудоспособном возрасте (30-40 лет) и приводит к значительной временной нетрудоспособности, раннему выходу на инвалидность [3]. Как правило, клиническая симптоматика нарастает в течение 1-1,5 лет, затем течение приобретает стационарный характер. У 10-25% больных впервые 3 года начала заболевания возникают ремиссии, но у большинства пациентов через какое-то время симптомы болезни вновь возвращаются [2,4,12]. Вынужденное положение головы сопровождается ассиметричным повышением тонуса мышц шеи и плечевого пояса (трапециевидной, ременной, кивательных), часто вовлекается в процесс передняя лестничная мышца, мышца, поднимающая лопатку. СК является одной из наиболее распространенных форм фокальных мышечных дистоний. Заболеваемость СК в Республике Беларусь в 2007 года составила 4,12 на 100 000 населения, что несколько ниже европейского уровня – 5,7 на 100 000 человек [11]. На начало 2008 года в Республике Беларусь насчитывается не менее 370 больных со СК.

Для терапии СК применяются различные методы. На первых этапах лечения назначается консервативная медикаментозная терапия, она направлена на коррекцию нейротрансмиттерного баланса в подкорковых ганглиях, включает назначение лекарственных препаратов из различных групп: транквилизаторов (производных бензодиазепаина), миорелаксантов центрального действия, препаратов L-ДОПА, противосудорожных средств и других. Данный вид лечения требует длительного приема пероральных препаратов, что сопровождается частыми побочными реакциями. К сожалению, медикаментозная терапия недостаточно эффективна, лишь в незначительной степени уменьшает выраженность дистонического синдрома [2,4,6,15].

Хирургическое лечение СК используется в настоящее время все реже. Это связано со значительной частотой осложнений и их тяжестью. Тем не менее, в случаях, которые не поддаются медикаментозной коррекции и сопровождаются выраженной тяжестью заболевания, прибегают к этому виду лечения [6,12,15]. На сегодняшний день во всем мире наиболее эффективным методом лечения СК признаны локальные инъекции ботулотоксина. Лечение мышечных дистоний препаратами ботулотоксина типа А (БТА) за рубежом проводится уже не менее 20 лет. В сборнике официальных рекомендаций Европейской федерации неврологических обществ (European Federation of Neurological Societies, EFNS,

2006) препараты БТА рекомендованы, как первая линия лечения при СК, блефароспазме, лицевом гемиспазме [8].

Ботулинистический нейротоксин является сильнодействующим нервно-паралитическим ядом, который вырабатывается в продуктах анаэробным микроорганизмом *Clostridium botulinum*. В основе действия препарата лежит нарушение нервно-мышечной передачи, вызванное ингибированием транспорта ацетилхолина к пресинаптической мембране, с развитием пареза или паралича мышцы. При локальном введении в терапевтических дозах БТ не проникает через гематоэнцефалический барьер и не вызывает существенных системных эффектов. Процесс пресинаптического расщепления транспортных белков БТ является необратимым и занимает в среднем 30-60 минут. Несмотря на то, что клеточные эффекты развиваются очень быстро и необратимо, клинически действие препарата проявляется через несколько дней, при СК – на 5-7 сутки. Через 1-2 месяца после инъекции начинается процесс образования новых нервных терминалей от аксонов, где был прежде блокирован транспорт ацетилхолина, с образованием новых функционально активных нервно-мышечных синапсов (так называемый спрутинг). Это приводит к восстановлению мышечных сокращений через 3-6 месяцев после инъекции, и следовательно возвращению клинических симптомов болезни, но иногда длительность эффекта сохраняется до 1 года и более [4,5,9,10] (рис. 1).



Рис. 1. Механизм действия ботулотоксина.

Целью данного исследования было изучение динамики клинической картины при длительном лечении больных СК препаратами БТА.

Материал и методы

Проанализированы данные наблюдения за 89 больными со СК, получавших лечение БТА с 2001 по 2007 годы. Из исследуемой группы были исключены случаи с неполной информацией. Первые локальные инъекции препарата БТА при СК в Белоруссии выполнялись в Республиканском специализированном кабинете по введению препаратов ботулотоксина А на базе НИИ неврологии, нейрохирургии и физиотерапии. Был создан реестр данной категории больных, проводились инъекции препарата, осуществлялось наблюдение за пролеченными больными, были усовершенствованы методики введения препарата при СК [2,3]. Далее наблюдение за больными было продолжено в Республиканском научно-практическом центре неврологии и нейрохирургии и кабинета по лечению

мышечных дистоний г. Минска на базе на базе Минского городского центра медицинской реабилитации детей с психоневрологическими заболеваниями. Средний возраст начала заболевания составил $36,81 \pm 1,03$ года, без достоверной разницы у мужчин и женщин (соответственно $36,75 \pm 1,31$ и $37,39 \pm 1,29$; $P > 0,05$). Соотношение женщин и мужчин в группе составило 1,12:1, женщины составили 52,8% всех больных (47 человек).

На момент первичного осмотра по степени тяжести заболевания пациенты распределились следующим образом: 2-й степень зарегистрирована у 48 (53,93%) человек, 3-я степень – у 40 (44,95%) больных, 4-я – у 1 (1,12%). В исследуемую группу не вошли пациенты с 1-ой степенью тяжести заболевания, так данная категория больных не имела показаний к введению препаратов БТА. Группу инвалидности в связи со СК имели 26 (29,2%) больных: II группу – 12 (13,48%), III группу – 14 (15,7%), группу инвалидности не связанную с неврологическим заболеванием имели 3 (3,37%) пациентов.

С целью объективизации и стандартизации клинической симптоматики использовались общепринятая шкала Tsui, позволяющая оценить выраженность дистонических проявлений при СК и болевого синдрома (визуально-аналоговая шкала ВАШ) [3,4,12]. Всех больных осматривали до инъекции БТА и через 5 недель после лечения.

Наиболее универсальной и удобной для практического использования признана шкала Tsui, тяжесть состояния оценивается в баллах от 1 до 25 [3]. Общая балльная оценка по шкале Tsui рассчитывалась при помощи уравнения: $(A \times B) + C + D$, где: А – амплитуда непрерывных движений: общая оценка состояла из оценки амплитуды вращения, латероколлеса, антероколлеса, ретроколлеса, которые оценивали в баллах от 0 до 3 (0 – отсутствует, 1 < 15 гр., 2-25-30 гр., 3 > 30 гр.) В – длительность непрерывных движений (0 – отсутствие, 1 – непостоянные, 2 – постоянные).

С – поднятие плеча (0 – отсутствие, 1 – легкое и непостоянное, 2 – легкое и постоянное или тяжелое и непостоянное, 3 – тяжелое и постоянное).

Д – дрожание, которое оценивалось путем умножения интенсивности дрожания (0 – отсутствие, 1 – легкое, 2 – тяжелое) на его продолжительность (0 – отсутствие, 1 – временное, 2 – постоянное).

Для проведения локальных инъекций БТА использовался препарат диспорт, во флаконах по 500 ЕД БТА. Мышцы, вовлеченные в дистонический процесс, выявлялись при визуальном осмотре и пальпации, детально изучалась девиация головы в состоянии покоя и при физических нагрузках. Дозу препарата определяли индивидуально, она зависела от тяжести симптоматики, степени развития мышц, их напряжения, результатов предыдущих инъекций.

Для статистической обработки полученных данных использовались общепринятые методы, достоверность разности сравниваемых величин определялась по t-критерию Стьюдента. Различия показателей считались достоверными при величине ошибки менее 0,05.

Результаты и обсуждение

Больные отмечали начало улучшения в среднем через 4,6 дней (от 1 до 15 дней) после первой инъекции и через 5,7 дней при повторных инъекциях БТА (от 2 до 19

дней). Согласно опросу пациентов пик-эффект наблюдался через 23 дня после введения БТА (от 7 до 35 дней).

В целом 89 пациентов получили 228 инъекций БТА, что составило по 3,24 инъекций на каждого больного (от 1 до 6). Средний период наблюдения за больными после первой инъекции составил – 4,1 года. Интервалы между инъекциями в среднем составили 7,8 месяцев (от 6 до 24 месяцев).

Клиническую эффективность лечения оценивали при помощи анализа динамики показателей шкалы Tsui, результат лечения оценивался следующим образом [4]:

- ремиссия – полное исчезновение симптомов заболевания,
- значительное улучшение – при уменьшении данных показателей на 50% и более,
- умеренное улучшение – уменьшение показателей на 25-49%,
- незначительное улучшение – уменьшение показателей менее чем 25%,
- отсутствие эффекта, в данную группу включены пациенты при отсутствии динамики по шкале Tsui или при наличии улучшения на 1 балл.

После выполнения первой инъекции БТА значительное улучшение наблюдалось у 55 человек (61,80% случаев), в течение 5 недель после инъекции ремиссия развилась у 2 (2,25%) пациентов, умеренное улучшение зафиксировано у 22 (24,72%), незначительное улучшение имелось у 7 (7,86%), эффект после первой инъекции БТА отсутствовал у 3 (3,37%) больных. Достаточно эффективным данный метод лечения был у 88,74% больных, в данную группу включены пациенты со значительным и умеренным улучшением, а так же ремиссией.

У 6 пациентов улучшение состояния наблюдалось после 2-й инъекции, при малоудовлетворительном результате после выполнения первого введения БТА. Эффекта после выполнения второй инъекции не наблюдалось у 1 пациента, что было расценено, как первичная резистентность к БТА. У 5 больных после проведения 3-4 инъекций отмечалось продолжительное улучшение, в течение 2-х лет последующего наблюдения повторные инъекции БТА не понадобились.

Случаев возникновения вторичной резистентности к терапии БТА не зарегистрировано.

Степень тяжести СК по шкале Tsui составила $12,15 \pm 0,32$ балла. Разница при оценке по шкале Tsui до и после проведения первой инъекции БТА составила $5,59 \pm 0,49$ балла ($P < 0,001$). При проведении повторных инъекций уменьшение показателей колебалось от 5,0 до 4,2 баллов ($P < 0,001$).

Одним из симптомов СК является болевой синдром, который существенно влияет на трудоспособность и качество жизни больных. Шкалы по оценке тяжести СК включают только объективные критерии. Боль, имеющаяся у большинства больных СК, не внесена в эти шкалы с целью избежания смешивания объективных и субъективных показателей в одной оценке. Для оценки выраженности болевого синдрома использовалась визуально-аналоговая шкала ВАШ.

При оценке интенсивности боли по шкале ВАШ отмечалась статистически значимое уменьшение показателя после первых 3-х инъекций. Средняя оценка по шкале ВАШ до начала лечения БТА составила $4,22 \pm 0,27$ балла, после инъекции показатель ВАШ составил $2,07 \pm 0,35$ балла ($P < 0,001$). После проведения 4-6-ой инъекций статистически достоверных колебаний показателей по шкале ВАШ не выявлено. Перед проведением 4-ой инъекции БТА, они были значительно ниже, чем до начала лечения БТА, что составило $1,94 \pm 0,28$ балла. Интенсивность боли

значительно уменьшается на фоне первой инъекции БТА, а перед проведением повторных инъекций имеет низкие значения.

Средняя доза препарата при выполнении первой инъекции БТА составила $518 \pm 17,6$ (диапазон от 250 до 1000). Дозу уменьшали у больных с хорошим эффектом от первой инъекции и увеличивали в случае недостаточной эффективности. Доза БТА увеличивалась при второй инъекции, затем имела тенденция к уменьшению дозы ботулотоксина. Средние дозы БТА (диспорт) представлены на рисунке 2.

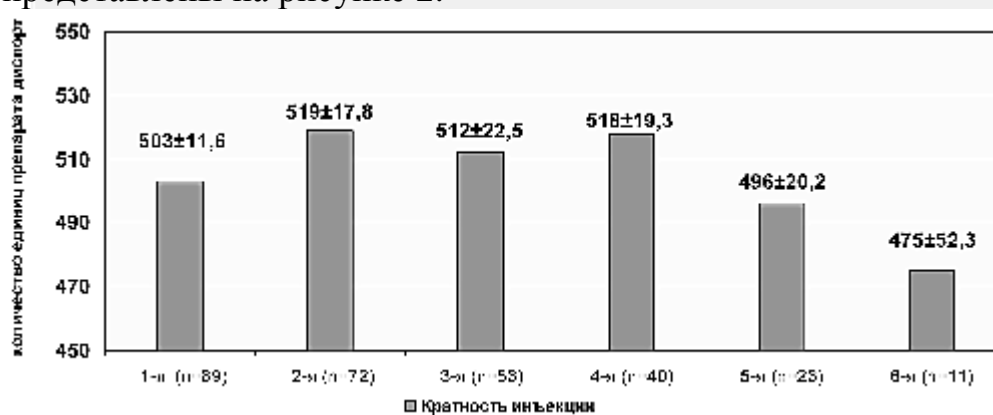


Рис. 2. Средние дозы ботулотоксина типа А (диспорт) при повторных инъекциях у больных СК.

Проведен сравнительный анализ динамики формы СК в зависимости от вида вынужденного положения головы до начала лечения БТА и после 4-ой инъекции БТА. До начала лечения БТА тортиколлис (ротация головы) встречался наиболее часто и зафиксирован у 56 (62,92%) больных, произвольный наклон головы к плечу (латероколлис) отмечен у 3 (3,37%) пациентов, насильственное запрокидывание головы назад (ретроколлис) – 2 (2,25%). Комбинированные формы, отличающиеся более сложным рисунком насильственных движений, когда голова отклоняется от средней линии в нескольких плоскостях, выявлены в 28 (31,46%) случаев.

Группа больных, получивших 4 введения препарата, составила 40 человек. При проведении повторных инъекций БТА наблюдалось изменение характера дистонического рисунка СК. Значительно возросло количество комбинированных форм СК в 1,75 раза, таковые были выявлены у 22 (55,0%) больных. Увеличилось количество пациентов с такими редкими формами поздней установки головы, как латероколлис в 3,7 раза, что составило 5 (12,5%) человек, ретроколлисом – в 3,3 раза, что составило 3 (7,5%) пациентов. Изолированный тортиколлис на фоне повторных инъекций БТА встречался реже у 10 (25,0%) больных. У 7 (17,5%) больных с изолированным латероколлисом или комбинацией латероколлеса и тортиколлеса наблюдалась позиция «штыка» (отведение головы в сторону), чего не зафиксировано при первичном осмотре пациентов. Позиция «штыка» характеризуется смещением головы и шеи относительно туловища, т. е. если условно провести одну срединную линию в области лица, а другую в области грудной клетки, то наблюдается смещение головы и шеи в сторону.

Возникновение позиции «штыка» связано с вовлечением в дистонический процесс более глубоких мышц шеи.

Наличие динамики позной установки головы при СК потребовало уточнения и изменения мышц-мишеней при повторных введениях препарата. У пациентов с латероколлизом и наличием позиции «штыка» БГА вводился в лестничные мышцы шеи. Более часто понадобилось введение препарата с двух сторон в ременные мышцы шеи, при наличии ретроколлиса, при этом инъекции в сосцевидно-ключичную мышцу при проведении повторных инъекций не осуществлялась.

В качестве примера приводится история пациента З., 1959 г. р., проживающего в г. Минске, который наблюдался в Республиканском специализированном кабинете по введению препаратов БГА, затем в городском кабинете по лечению мышечных дистоний г. Минска. Считает себя больным в течение 12 лет, когда без видимой причины появился и начал нарастать насильственный поворот вправо и запрокидывание головы назад. Течение заболевания медленно-прогрессирующее, ремиссий не наблюдалось. Заболеваний нервной системы у родственников не отмечает. Принимал с 1999 по 2001 годы медикаментозное лечение: баклофен, клоназепам с улучшением. С 2002 года состояние постепенно начало ухудшаться, эффект от медикаментозной терапии уменьшился, стал испытывать затруднения при выполнении повседневной работы, на момент обращения в Республиканский специализированный кабинет временная нетрудоспособность составила 103 дня. При осмотре до введения препарата предъявлял жалобы на насильственный поворот головы вправо и запрокидывание назад, усиливающийся при физической нагрузке, боли в шейном отделе позвоночника. В неврологическом статусе, до введения препарата БГА, отмечался насильственный поворот головы вправо, запрокидывание головы кзади. Голову вывести в срединное положение мог, только прибегая к корригирующим жестам (прикосновение правой рукой к области одноименной щеки позволяло на время уменьшить выраженность гиперкинеза). Были ограничены движения в шейном отделе позвоночника: поворот влево до 150, наклоны в влево до 100, вперед до 250. Наблюдалась гипертрофия левой сосцевидно-ключичной мышцы, напряжение обеих ременных мышц, правой трапециевидной мышцы, правое плечо было приподнято, наблюдалось сочетание тортиколлиса и ретроколлиса. Степень выраженности дистонического рисунка по шкале Tsui составила 14 баллов, по шкале TWSTRS – 21 балл. Выполнена компьютерная томография головного мозга, заключение: патологических изменения головного мозга не выявлено. Проведена рентгенография шейного отдела позвоночника в 2 проекциях, отмечался левосторонний сколиоз II степени. Сглажен лордоз. Остеохондроз дисков С4-С5, С6-С7 1 степени. Унковертебральный артроз С5-С7. Выставлен диагноз: фокальная мышечная дистония в форме СК, 3 степени тяжести, тоническая форма. Выполнены инъекции БГА в дозе 500 ЕД препарата диспорт. Введение осуществлялось в левую сосцевидно-ключичную мышцу и правую трапециевидную и обе ременные мышцы. В течение 3-х суток отмечал болезненность в мышцах шеи, боли исчезли самостоятельно без медикаментозного лечения. Начало улучшения после введения препарата отмечалось на 5-е сутки, значительное улучшение в конце 3-й недели. При осмотре голова находилась в срединном положении, значительно уменьшилось напряжение мышц, увеличился объем движений в шейном отделе позвоночника,

наблюдалось легкое ограничение поворота головы влево до 45°. По шкале Tsui тяжесть СК составила 6 баллов, TWSTRS – 12 баллов. После лечения ботулотоксином приступил к работе, в последующем медикаментозное лечение не принимал. С 2001 по 2008 годы было проведено 7 инъекций в дозе 400-500 ЕД. При повторных введениях выраженность СК не достигала первоначальной, оценка по шкале Tsui до инъекции колебалась от 7 до 9 баллов, после инъекции от 3 до 4 баллов, по шкале TWSTRS – от 10 до 17 баллов, после инъекции от 6 до 9 баллов. В неврологическом статусе перед проведением 5-ой инъекции наблюдался тортиколатероколлиз, отмечалась позиция «штыка». Изменение позной установки головы потребовало изменения мышц-мишеней для введения препарата. Дополнительно введение осуществлялось в переднюю лестничную мышцу. На рис 3. представлена фотография пациента после проведения 5-ой инъекции, сохраняется позиция «штыка».



Рис. 3. Фотография пациента со спастической кривошеей после проведения 5-ой инъекции, сохраняется позиция «штыка».

За период наблюдения побочные эффекты были зарегистрированы в 19,1% случаев, причем их сочетание отмечено лишь в 2 случаях. Сроки появления нежелательных реакций варьировали с 1 по 10 день. Большинство побочных эффектов были легкими и преходящими, продолжаясь не более 1-4 недель. Наиболее часто встречалась локальная боль в месте введения препарата в течение 2-4 суток у 5,62% пациентов, микрогематомы в месте инъекции у 2,25% больных, легкая слабость разгибателей мышц шеи зафиксирована у 1,12% человек, повышенную утомляемость и снижение работоспособности (без объективной симптоматики) отмечалась у 4,49% пациентов, несистемное головокружение без объективной симптоматики – 2,25%, сухость во рту – 1,12%, подъемы артериального давления – 2,25%, синкопальное состояния на фоне введения препарата – 1,12%, гриппоподобное состояние – 1,12%. Таких редких побочных эффектов, как миастеническая реакция и случаев дисфагии в исследуемой группе больных зарегистрировано не было. Средний срок появления побочных эффектов составил $5,5 \pm 0,6$ дня. Длительность нежелательных реакций сохранялась в течение $7,4 \pm 1,5$ дней.

Согласно полученным данным, самыми распространенными были побочные эффекты, которые реализовывались различными вегетативными реакциями в виде: эпизодов несистемного головокружения, сухости во рту, подъемов артериального давления, синкопальных состояний на фоне введения препарата, утомляемости,

снижения работоспособности. Подобные реакции отмечались у женщин с повышенным уровнем тревожности. Удельный вес этой группы среди всех побочных эффектов составил почти половину всех нежелательных реакций-57,15%. Признаки вегетативной неустойчивости подтверждались исследованиями вегетативного статуса пациенток. Стоит отметить, что наибольшая выраженность вегетативных проявлений наблюдалась при первом введении БТА, когда больные находились в состоянии ожидания инъекции, со значительным снижением частоты описанных жалоб или их полным отсутствием при повторных введениях. Таким образом, лечение спастической кривошеи ботулотоксином типа А является высокоэффективным и безопасным методом лечения. Не претендуя на роль панацеи БТА, тем не менее, дает возможность длительной успешной терапии этого заболевания.

Повторные введения препарата позволяют не только предотвратить прогрессирование болезни, но и контролировать ее течение. Регулярные инъекции БТА отчетливо уменьшают тяжесть заболевания, которая не возвращается к исходному уровню даже в период окончания клинического действия ботулотоксина.

Срок повторного введения и доза препарата должна определяться индивидуально и зависит от клинической картины, эффекта от предыдущих инъекций.

Использование шкал для оценки тяжести СК, фото и видеосъемка пациентов до и после инъекции помогает оценить эффективность терапии.

На фоне повторных инъекций БТА отмечается изменение характера дистонического рисунка СК. При этом значительно возрастает количество комбинированных форм положения головы относительно туловища, увеличивается количество таких относительно редких форм, как ретроколлис и латероколлис, у части больных появляется симптом «штыка». Динамика положения головы при повторных инъекциях требует изменений в выборе мышечных мишеней для введения препарата. Тщательный выбор мышц при повторных инъекциях БТА позволяет добиться максимального эффекта.

Побочные реакции при ботулотерапии СК были незначительными и не требовали никакой корригирующей терапии. Наибольший удельный вес заняли реакции с проявлениями вегетативной неустойчивости, которые отмечались у женщин с повышенным уровнем тревожности. Побочные реакции, связанные с локальным воздействием препарата, такие как болезненность в месте введения препарата, микрогематомы, легкая слабость мышц шеи были обратимыми и не потребовали лечения. Таких наиболее серьезных побочных эффектов, как миастеническая реакция и случаев дисфагии в исследуемой группе больных зарегистрировано не было. При повторных инъекциях БТА уменьшается количество побочных эффектов, особенно связанных с проявлениями вегетативной неустойчивости, что связано с отсутствием у пациентов страха перед ожиданием инъекции.

Если учесть, что СК начинается в трудоспособном возрасте и быстро инвалидизирует больного, затрудняя профессиональную деятельность, и значительно осложняет социально-бытовую жизнь значимость терапии БТА трудно переоценить.

Литература

1. Иллариошкин С.Н., Маркова Е.Д., Миклина Н.И. и др. Молекулярная генетика наследственных дистонических синдромов//Журнал неврологии и психиатрии.-2000.-№8.-С.60-66.
2. Лихачев С.А., Рушкевич Ю.Н. Клиническая характеристика больных спастической кривошеей и результаты лечения их в Белоруссии//Неврологический журнал.-2006.-№1.-С.18-21.
3. Лихачев С.А., Рушкевич Ю.Н., Веевник Е.В. и др. Фокальная мышечная дистония: этиология, патогенез, диагностика, лечение: Методическое пособие/-Минск, 2005.-36с.
4. Орлова О.Р., Яхно Н.Н. Применение Ботокса (БТА) в клинической практике. Руководство для врачей.-М.: Каталог, 2000.-208с.
5. Тимербаева С.Л. Ботулинистический токсин типа А (диспорт) – новое слово в клинической нейрофармакологии//Фарматека.-2007.-№17.-С.40-46.
6. Тюрников В.М., Маркова Е.Д., Добжанский Н.В. Хирургическое лечение краниальной и цервикальной дистонии//Атмосфера. Нервные болезни.-2007.-№3.-С.27-32.
7. Шток В. Н. Экстрапирамидные расстройства: Руководство по диагностике и лечению/Под ред. В.Н.Шток, И.А.Ивановой-Смоленской, О.С.Левин.-М.: МЕДпресс-информ, 2002.-608с.
8. Albanese A. Update on dystonia. Teaching course 1.2. 10th Congress of the European Federation of Neurological Societies (Glasgow Sept 2 – 5, 2006).-P.1 – 17.
9. Aoki K., Guyer B. Botulinum toxin type A and other botulinum toxin serotypes: a comparative review of biochemical and pharmacological actions//J. Neurol.-2001.-Vol.8 (Suppl 5).-P.21-29.
10. Brin M.F., Hallett M., Jankovic J. Scientific and therapeutic aspects of botulinum toxic/NY: Wilkins, 2002.-507p.
11. Collaborative Group. The Epidemiological Study of Dystonia in Europe (ESDE). A prevalence study of primary dystonia in eight European countries//J. Neurol 2000-Vol.247.-P.787 – 792.
12. Dressier D. Botulinum Toxin Therapy/Stuttgart: Thieme-Verlag,-2000.-192p.
13. Dressler D., Eleopra R. Clinical use of non-A botulinum toxins: botulinum toxin type B// Neurotox Res.-2006.-Vol.9.-P.121-125.
14. Gelb D.J., Yoshimura D.M., Olney R.K. et al. Change in pattern of muscle activity following botulinum toxin injections for torticollis//Ann. Neurol.-1991.-Vol.29-P.370-376.
15. Haussermann P., Marczoch S., Klinger C. et al. Long-term follow-up of cervical dystonia patients treated with botulinum toxin A//Mov Disord.-2004.-Vol.19.-P.303-308.
16. Homann C.N., Suppan K., Wenzel K. et al. East-west differences in the organization of botulinum toxin use in nine Central European countries//Eur. J. Neurol.-2003.-Vol. 10, №3.-P.213 – 219.
17. Kessler K.R., Skutta M., Benecke R. Long-term treatment of cervical dystonia with botulinum toxin A: efficacy, safety and antibody frequency//J. Neurol.-1999.-Vol.6.-P.74-76.

18. Zuber M., Sebald M., Bathien N. et al. Botulinum antibodies in dystonic patients treated with type A botulinum toxin: frequency and significance//Neurology.-1993.-Vol.43.-P.1715-1718.

