

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2020

БОТУЛИНОТЕРАПИЯ ПРИ НЕВРОПАТИИ ЛИЦЕВОГО НЕРВА

Завалий Л.Б., Петриков С.С., Рамазанов Г.Р., Чехонацкая К.И.

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

Невропатия лицевого нерва приводит к грубым нарушениям, в том числе выраженному эстетическому дефекту, который болезненно воспринимается пациентом и социально его дезадаптирует. Одним из новых эффективных методов лечения невропатии лицевого нерва является применение ботулинического токсина типа А. Ботулинотерапия проводится как в остром периоде заболевания для улучшения симметрии, восстановления функции мышц пораженной стороны, профилактики развития контрактур, так и в хронической стадии — с той же целью, а также для коррекции синкинезий. Ботулинотерапия может рассматриваться и с позиции эстетической коррекции, поскольку является альтернативой пластическим операциям. С целью устранения лагофталма и препятствия развитию офтальмологических осложнений инъекции ботулинического токсина могут проводиться в мышцу, поднимающую верхнее веко, вызывая временный обратимый медикаментозный птоз. Определен круг вопросов, требующих уточнения.

Ключевые слова: невропатия лицевого нерва; паралич Белла; ботулинический токсин типа А; асимметрия лица; синкинезии.

Для цитирования: Завалий Л.Б., Петриков С.С., Рамазанов Г.Р., Чехонацкая К.И. Ботулинотерапия при невропатии лицевого нерва. *Российский неврологический журнал*. 2020;25(1):23–28. (Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2020-25-1-23-28.

Для корреспонденции: Завалий Л.Б., e-mail: ZavaliiLB@sklif.mos.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Информация об авторах

Завалий Л.Б., e-mail: ZavaliiLB@sklif.mos.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8572-7094>

Петриков С.С., e-mail: PetrikovSS@sklif.mos.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3292-8789>

Рамазанов Г.Р., e-mail: RamazanovGR@sklif.mos.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6824-4114>

Чехонацкая К.И., e-mail: k.chekchon@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-2763-0320>

BOTULINUM THERAPY IN FACIAL NERVE NEUROPATHY

Zavaliy L.B., Petrikov S.S., Ramazanov G.R., Chekhonatskaya K.I.

State budgetary health institution of Moscow «Research Institute of Emergency Care named after N.V. Sklifosovsky Moscow Board of Health», Moscow, Russia

Facial neuropathy leads to gross functional disorders, which is manifested by an aesthetic defect. Face distortion may be social disadvantage of the patient. One of the new, effective and promising methods of treatment of facial neuropathy is injections of botulinum toxin type A in the facial muscles. Therapy with botulinum toxin is used both in the acute period of the disease to improve symmetry, restore muscle functions of the affected side, prevent the development of contractures, and in the chronic period — for the same purpose, as well as for the correction of synkinesias. The method can be considered as aesthetics, because it is an alternative to plastic surgery. In order to eliminate lagophthalmos and prevent the development of ophthalmic complications, injections can be carried out in the muscle that raises the upper eyelid, causing temporary reversible drug ptosis. The range of issues for study is defined.

Keywords: facial neuropathy; Bell palsy; botulinum toxin type A; facial asymmetry; synkinesis.

For citation: Zavaliy L.B., Petrikov S.S., Ramazanov G.R., Chekhonatskaya K.I. Botulinum Therapy in Facial Nerve Neuropathy. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskij Zhurnal)*. 2020;25(1):23–28. (Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2020-25-1-23-28.

For correspondence: Zavaliy L.B., e-mail: ZavaliiLB@sklif.mos.ru

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Acknowledgements. The study had no sponsorship.

Information about authors

Zavaliy L.B., e-mail: ZavaliiLB@sklif.mos.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8572-7094>

Petrikov S.S., e-mail: PetrikovSS@sklif.mos.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3292-8789>

Ramazanov G.R., e-mail: RamazanovGR@sklif.mos.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6824-4114>

Chekhonatskaya K.I., e-mail: k.chekchon@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-2763-0320>

Received 25.10.19

Accepted 08.12.19

Невропатия лицевого нерва (ЛН) является заболеванием, значительно изменяющим лицо, вызывающим функциональные, эстетические, психологические расстройства, болезненно воспринимается пациентом [1, 2]. При развитии острой невропатии ЛН появляется асимметрия лица из-за пареза и/или плегии мимических мышц вовлеченной (ипсилатеральной, пораженной, «парализованной») стороны. Условно здоровая (контралатеральная) сторона компенсаторно включается в работу, с течением времени становится гиперактивной, мимические мышцы находятся в состоянии постоянного напряжения, сокращения, укорачиваются, гипертрофируются, развиваются контрактуры, что ухудшает состояние пораженной стороны, усиливает перерастяжение мимических мышц. Асимметрия лица усугубляется. Выраженный парез мышц приводит к нарушению артикуляции, речи, а также не смыкается глазная щель, появляется слезоточивость или сухость глаза. При определенном уровне поражения ЛН развиваются расстройства вкуса, слуха и другие симптомы. Со временем при неправильном восстановлении нерва могут появиться произвольные движения разной степени выраженности (синкинезии), а спазм мышц и контрактуры приводят к развитию болевого синдрома [3–9]. Невропатия ЛН может быть идиопатической (паралич Белла) или являться следствием травм, объемных образований, инфекций, метаболических нарушений, генетических заболеваний и т.д. Патология чаще развивается у лиц молодого возраста в среднем у 20–32 на 100 000 человек в год в общей популяции [7, 10, 11]. Современное лечение невропатии ЛН включает медикаментозные, немедикаментозные и хирургические способы. Одним из новых, эффективных и перспективных направлений является ботулинотерапия.

Ботулинотерапия при острой и хронической невропатии ЛН. R.P. Clark и С.Е. Berris в 1987 г. впервые ввели ботулинический токсин типа А (БТА) в контралатеральную сторону пациенту с травматическим повреждением лобной ветви ЛН, полученным во время ринопластики, с целью коррекции симметрии лица и отметили положительный эффект [12, 13]. В последующих исследованиях было показано, что применение БТА у пациентов с невропатией ЛН при введении в условно здоровую сторону в хроническом периоде безопасно и эффективно. Асимметрия лица уменьшается не только благодаря расслаблению гиперактивных гипертрофированных мышц контралатеральной стороны, но и некоторому повышению силы мышц ипсилатеральной стороны [2–4, 6, 8, 9, 14]. Была выдвинута гипотеза, что после проведения ботулинотерапии кора головного мозга подвергается некоторой реорганизации [15, 16]; это явление назвали «феноменом перераспределения силы». Однако К.Н. Choi и соавт. призывают подробнее изучить данный феномен [17]. М. de Maio и соавт. показали, что ботулинотерапия не только способствует уменьшению асимметрии, но и позволяет купировать развившийся гиперкинез на контралатеральной стороне [18]. В этой работе пациентам с не-

вропатией ЛН давностью более одного года (в том числе после оперативных вмешательств) выполнялись инъекции БТА (AbobotulinumtoxinA) в здоровую сторону. В период действия препарата значительно уменьшались асимметрия лица и повышенная мышечная активность, пациенты были удовлетворены процедурой. Развившиеся побочные явления (трудности при питье, питании и разговоре) были связаны с более высокой дозой препарата и более сильным расслаблением мышц, поэтому авторы рекомендовали начинать лечение с минимальных доз. A.G. Salles и соавт. провели исследование, в котором также с целью коррекции асимметрии лица выполняли инъекции БТА (OnabotulinumtoxinA) в здоровую сторону пациентам с невропатией ЛН давностью уже более двух лет. Получены статистически достоверные данные об уменьшении степени асимметрии лица. На здоровой стороне через 1 мес. после процедуры была выражена слабость мимических мышц, однако через 6 мес. сила мышц восстанавливалась, в то время как на пораженной стороне в течение 1-го месяца после процедуры сила мышц нарастала и сохранялась до 6-го месяца (улучшение на 18%, $p = 0,001$). Оценка эффективности ботулинотерапии проводилась не только клинически, но и посредством электромиографии — на пораженной стороне нарастал потенциал действия, однако статистически достоверные результаты по данным инструментального метода исследования не были получены, отмечены только тенденции. Нежелательные явления, связанные исключительно со слабостью мышц, были минимальными и проходили через 2–3 нед. На основании полученного опыта авторы рекомендовали проводить инъекции БТА каждые 6 мес. В работе высказано предположение, что ботулинотерапия эффективна и при острой идиопатической невропатии ЛН, однако не может быть заменой оперативного лечения [14]. Некоторые исследователи изучали действие БТА при начале терапии в более поздние сроки заболевания. S.A. Sadiq и соавт. ретроспективно провели обзор случаев лечения невропатии ЛН давностью в среднем 8 лет с помощью введения БТА (AbobotulinumtoxinA) с целью уменьшить нижнюю асимметрию лица; препарат вводился только в нижнюю треть лица здоровой стороны. Авторы работы сделали вывод, что любой пациент с неполным восстановлением функции ЛН может быть направлен на инъекции БТА, поскольку процедура значительно улучшает симметрию лица, улыбку и артикуляцию. Необходимо отметить, что если операция на лице может ухудшить остаточную функцию лицевого нерва, то ботулинотерапия, наоборот, сопровождается ее улучшением [19].

Поскольку в мире используется много видов БТА, а единицы препаратов не взаимозаменяемы, требуется проведение исследований с целью выбрать лучший препарат или оптимальные дозы в случае введения каждого из препаратов. A.F. do Nascimento Remigio и соавт. провели рандомизированное исследование по сравнению действия двух препаратов — OnabotulinumtoxinA и AbobotulinumtoxinA. Паци-

ентам с невропатией ЛН давностью более 2 лет (в том числе после оперативных вмешательств) выполнялись инъекции БТА в здоровую сторону с целью коррекции симметрии лица. В индивидуальных дозах, рассчитанных на основании разработанного ранее протокола клиники, вводились препараты OnabotulinumtoxinA и AbobotulinumtoxinA, поскольку их дозы неэквивалентны, эффекты сравнивались с конверсией в соотношении 1:3 соответственно. Оба препарата эффективно уменьшали асимметрию лица, однако частота нежелательных явлений была выше при применении AbobotulinumtoxinA (93,3% против 64,0%, $p = 0,007$). Нежелательные явления были связаны только с чрезмерной слабостью инъецированных мышц и проявлялись легким затруднением при разговоре, приеме пищи или питье. С учетом полученных данных авторы предложили использовать препараты с конверсией единиц OnabotulinumtoxinA к AbobotulinumtoxinA в соотношении 1:2,5 [20]. Российские ученые — О.Р. Орлова и соавт. — также считают, что необходимо принимать во внимание конверсию единиц разных препаратов БТА [21]. Таким образом, во всех проанализированных исследованиях показано, что при хронической невропатии ЛН инъекции БТА в здоровую сторону улучшают симметрию лица, являются методом профилактики и лечения гиперкинезов и мышечных гипертрофий.

После повреждения ЛН даже при его оптимальной реконструкции нарушается иннервация по причине неправильной ориентации аксонального спрутинга и полииннервации концевых пластинок мышц лица. На пораженной стороне со временем развиваются патологические движения — синкинезии [22, 23]. Лицевые синкинезии описываются как «ненормальная синхронизация движения, происходящая при произвольной или рефлекторной деятельности мышц, которые в норме вместе не сокращаются» [24]. Непроизвольные сокращения влияют на симметрию лица, сложно контролируются медикаментозно и немедикаментозно. Феномен развития синкинезий объясняют несколько гипотез: корковая пластическая реорганизация после нарушения афферентации [25], ядерная перестройка и др. [26]. Много исследований посвящено введению БТА пациентам с хронической невропатией именно в пораженную сторону с целью профилактики и/или лечения синкинезий. Например, в многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании G. Borodic и соавт. изучали синдром aberrантной регенерации у пациентов с невропатией ЛН давностью 6 мес. Как известно, у данной группы больных развивается орокулярная синкинезия. С помощью инъекций БТА в пораженную сторону осуществлялась эффективная коррекция расстройств [27]. S.W. van Landingham и соавт. рекомендуют всем пациентам с тяжелыми стойкими синкинезиями назначать инъекции БТА. Инъекции проводятся в мышцы верхней и нижней трети лица. Мышцы средней трети лица (малая и большая скуловые) инъецируются редко, чтобы избежать провисания средней трети лица, протекания слюны и нечленораздельной речи [28]. Необходимо отметить, что

некоторые авторы настаивают на более агрессивных хирургических методиках лечения синкинезий (миктомии разных мышц лица), но это скорее исключение [29].

При лечении синкинезий и введении нейротропина только в мышцы пораженной стороны лицо пациента будет оставаться асимметричным. Поскольку невропатия ЛН может быть осложнена развитием контралатеральных гиперкинезов и ипсилатеральных синкинезий, а одна из задач терапии — восстановить симметрию лица, то в хроническом периоде невропатии ЛН оправдано введение БТА в мимические мышцы и пораженной, и условно здоровой половин лица. К.Н. Choi и соавт. [17] провели проспективное клиническое исследование по лечению пациентов с хронической невропатией ЛН давностью в среднем 16,9 мес. различного генеза с частичным восстановлением, однако степенью асимметрии не ниже 0,9, с развившимися синкинезиями на пораженной и гипертрофиями на здоровой стороне. Контрольная группа состояла из 100 здоровых добровольцев, у которых также проводились измерения и рассчитывалась степень лицевой асимметрии. Вводили препарат OnabotulinumtoxinA в одинарной дозе в пораженную сторону и в двойной дозе — в здоровую. Через месяц после процедуры у всех пациентов наблюдалось значительное уменьшение синкинезий и улучшение симметрии лица, что привело к улучшению внешнего вида, социального взаимодействия, приема пищи, к повышению качества жизни. Из осложнений — у 9% пациентов наблюдался преходящий птоз, который объяснили слишком высокими дозами препарата для очень маленькой мышцы (пальпебральная часть круговой мышцы глаза) — происходит диффузия на мышцу, поднимающую верхнее веко. Для профилактики данного осложнения авторы рекомендовали при выполнении инъекции в пальпебральную часть круговой мышцы глаза уменьшить дозу препарата.

Вопрос использования БТА в остром периоде невропатии ЛН является особенно интересным [14, 30, 31]. Инъекции выполняются исключительно в здоровую сторону. Проведено исследование, посвященное применению ботулинотерапии в остром периоде невропатии ЛН различного генеза (идиопатического, вирусного, травматического) в случаях, когда хирургическое лечение было не показано или противопоказано [32]. БТА (OnabotulinumtoxinA) вводился пациентам в здоровую половину лица. В течение 6 мес. от момента проведения процедуры у пациентов улучшалась функция мимических мышц на пораженной стороне, уменьшалась степень асимметрии. Причем, у 44% пациентов значимое улучшение наблюдалось уже в первый месяц после лечения. O. Guntinas-Lichius и соавт. провели экспериментальное исследование на взрослых крысах, показавшее эффективность ботулинотерапии совместно с оперативным лечением (наложением анастомоза) [33]. Получены данные, доказывающие, что временная химическая денервация с помощью БТА контралатеральной стороны улучшает морфологическую и функциональную ре-

генерацию лицевого нерва после его повреждения. Крыс разделили на четыре группы в зависимости от вида лечения. Первой группе накладывали анастомоз между щечными ветвями лицевого нерва. Второй группе выполняли анастомоз и инъекции БТА (*AbobotulinumtoxinA*) в пораженную сторону. Третьей группе накладывали анастомоз и выполняли инъекции в здоровую сторону. Четвертая группа получала только инъекцию БТА без оперативного вмешательства. Далее сформировали три группы в зависимости от цели эксперимента: подбор дозы препарата, анализ качества аксональной реиннервации (наносились флуоресцентные метки на ЛН), функциональное исследование реиннервации ЛН. Наилучшая морфологическая и функциональная реиннервация наблюдалась у крыс с анастомозом и инъекциями БТА в здоровую сторону, на втором месте по эффективности лечения была ботулинотерапия без хирургического вмешательства.

Известно, что невропатия ЛН может развиваться после хирургических операций. Например, у пациентов после удаления невриномы VIII пары черепно-мозговых нервов, что может быть связано со сложным анатомическим расположением нерва у передне-нижнего полюса опухоли, при спаянности опухоли с ЛН, при росте опухоли в оральном направлении, при опухоли с нечеткими границами и с размером от 11 до 30 мм. Традиционно при развитии невропатии ЛН после нейрохирургических операций пациентам назначаются кортикостероиды по аналогии с параличом Белла, однако в ряде случаев гормональная терапия противопоказана. М.А. Акулов и соавт. провели исследование с участием пациентов с «отсроченной невропатией» ЛН после удаления невриномы слухового нерва (более 11 сут) [34]. Пациентам с противопоказаниями к назначению кортикостероидов проводили инъекции БТА (*IncobotulinumtoxinA*) в мимические мышцы здоровой половины лица. Пациенты группы сравнения получали стандартную терапию (преднизолон в дозе 1 мг/кг/сут в течение 5–7 дней). Через 3 мес. после лечения выявлена значимая положительная динамика в виде полного регресса асимметрии лица по шкале House–Brackmann в 83,3 и 93,3% случаев у пациентов основной группы и группы сравнения соответственно. Ботулинотерапия может быть рекомендована в качестве альтернативной терапии пациентам с «отсроченной» невропатией ЛН, развившейся после удаления невриномы VIII пары черепно-мозговых нервов, или с последствиями других нейрохирургических вмешательств [30, 34].

Ботулинотерапия при лагофтальме. Одним из опасных симптомов невропатии ЛН нерва является лагофтальм — неполное смыкание глазной щели по причине слабости круговой мышцы глаза. В зарубежных клинических рекомендациях по лечению невропатии ЛН определено, что всем пациентам с лагофтальмом необходимо как можно раньше обеспечить протекцию роговицы с целью профилактики образования язв [35, 36]. Однако при выраженном расстройстве проведение кератопротекции может быть

недостаточно и требуется искусственное закрытие глаза оперативным путем. Хирургические методы коррекции паралитического лагофтальма описаны в монографии Я.О. Груши и соавт. [37]. В качестве альтернативы ушиванию глазной щели все чаще используется ботулинотерапия. Выполняются инъекции БТА в мышцу, поднимающую верхнее веко, что приводит к ее временному спазму [37, 38].

Сочетание ботулинотерапии с другими методами физической реабилитации. Высокая эффективность лечения невропатии ЛН достигается сочетанием методов ботулинотерапии и физической реабилитации [31]. Особенно эффективно совместное назначение ботулинотерапии и нейромышечного переобучения (НМП), в том числе с использованием биологической обратной связи (БОС). Однако требуются дальнейшие рандомизированные испытания, поскольку до настоящего времени нет единого мнения и стандарта [28]. S. Monini и соавт. проводили работу по лечению хронической невропатии ЛН давностью более 2 лет [40]. На первом этапе пациенты на протяжении не менее года выполняли упражнения НМП по методике Kabat — зарегистрировано частичное улучшение по шкале House–Brackmann с IV–V до II–III степени, но наблюдалось развитие синкинезий и гиперкинезов. Целью исследования являлось определение влияния на синкинезии профилактических инъекций БТА в пораженную сторону, что необходимо при планировании физической реабилитации. Группе пациентов провели ботулинотерапию и через неделю продолжили занятия по методике Kabat, а остальным только продолжили занятия. Реабилитация была эффективна в обеих группах пациентов с синкинезиями, но в большей степени — у пациентов, у которых реабилитации предшествовало лечение БТА [39]. S. Mandrini и соавт. провели исследование совместного применения БТА и лечебной физкультуры (ЛФК) при невропатии ЛН и синкинезиях [43], уточнив данные двух предыдущих исследований [41, 42]. Пациенты с невропатией ЛН разного генеза (от идиопатического до постоперационного) проходили НМП с использованием БОС, а также минимум 3 раза с интервалом в 5 мес. и более получили инъекции БТА (*OnabotulinumtoxinA*) на ипсилатеральной стороне преимущественно в круговую мышцу глаза и подкожную мышцу шеи с целью уменьшения синкинезий и на контралатеральной стороне в лобную мышцу с целью уменьшения асимметрии. НМП заключалось в выполнении трех действий перед зеркалом — рычать, улыбаться, сморщивать губы. Рекомендовано было контролировать симметричность, стараться не закрывать глаза, а упражнения выполнять в субмаксимальной амплитуде с периодичностью три раза в день, самостоятельно регулировать продолжительность занятия — останавливаться при появлении слабости мышц. По результатам исследования, восстановление работы мышц продолжалось до четвертой инъекции БТА, а эффект сохранялся, даже когда препарат прекращал свое действие. Более того, восстанавливались мышцы нижней трети лица, которые

не были инъецированы. Авторы делают вывод, что в хронической стадии невропатии ЛН повторные инъекции БТА и курс ЛФК приводят к правильной работе мышц, однако настаивают на ограничениях при проведении исследования и рекомендуют увеличивать количество пациентов и делать контрольные группы, чтобы доказать реальную эффективность комбинированного лечения [43].

Л. Соорег и соавт. провели систематический обзор по использованию БТА при лечении невропатии ЛН [31]. Однако из 47 проанализированных работ авторы в обзор включили только три рандомизированных исследования [20, 27, 39], причем все они посвящены лечению хронической невропатии ЛН. Нет сомнений в том, что при усилении доказательной базы ботулинотерапия может быть стандартизированной и рекомендованной методикой при невропатии ЛН.

Существует ряд вопросов, которые остались без ответа: оптимальные дозы, техники и точки, интервалы введения препаратов; эффект ботулинотерапии при использовании различных методов реабилитации; отдаленные исходы. Требуется объективизация динамики лечения, перевод качественных признаков в количественные, использование математической статистики. Необходимо проводить работы, включающие субъективную оценку пациентом своего состояния и анализ качества жизни.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Клинический протокол медицинской помощи пациентам с нейропатией лицевого нерва. Москва: Ассоциация челюстно-лицевых хирургов и хирургов-стоматологов; 2014:39. [Klinicheskij protokol medicinskoj pomoshhi pacientam s nejropatij licevogo nerva. Moskva: Associacija cheljjustno-licevyh hirurgov i hirurgov-stomatologov; 2014:39. (In Russian)]. https://chlgvv.ru/media/media/documents/2018/10/12/kl_prot_neir_lic_nerva.pdf.
2. Саксонова Е.В. Функциональная асимметрия нейро-моторного аппарата лица при невропатии лицевого нерва и методы ее коррекции: дис. ... канд. мед. наук. М., 2013:128. [Funkcional'naja asimmetrija nejro-motornogo apparata lica pri nevropatii licevogo nerva i metody ee korrekcii: dis. ... kand. med. nauk. M., 2013:128. (In Russian)]. <http://medical-diss.com/medicina/funktsionalnaya-asimmetriya-neyro-motornogo-apparata-litsa-pri-nevropatii-litsevogo-nerva-i-metody-eyo-korreksii>.
3. Орлова О.Р., Мозолевский Ю.В., Саксонова Е.В. Невропатия лицевого нерва (паралич Бэлла). *Лечение заболеваний нервной системы*. 2011;7(2):13–21. [Orlova O.R., Mozolevskij Ju.V., Saksonova E.V. Facial neuropathy (Bell's palsy). *Lechenie zabolovanij nervnoj sistemy*. 2011;7(2):13–21. (In Russian)]. <http://nevrolog.su/stati/41-stati-dlja-vrachej/85-nejropatija-litsevogo-nerva-paralich-bella-.html?showall=1>.
4. Саксонова Е.В., Орлова О.Р. Применение ботулотоксина типа А при поражении лицевого нерва. *Вестник эстетической медицины*. 2013;12(3):35–42. [Saksonova E.V., Orlova O.R. The use of botulinum toxin type A with damage to the facial nerve. *Vestnik jesteticheskoy mediciny*. 2013;12(3):35–42. (In Russian)]. <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiat-rii-im-s-s-korsakova/2013/10/031997-72982013105/annotation>.
5. Kleiss I.J., Beurskens C.H., Stalmeier P.F., Ingels K.J., Marres H.A. Quality of life assessment in facial palsy: validation of the Dutch Facial Clinimetric Evaluation Scale. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2015;272(8):2055–2061. <https://doi.org/10.1007/s00405-015-3508-x>.
6. Свистушкин В.М., Славский А.Н. Невропатия лицевого нерва: современные подходы к диагностике и лечению. *Русский медицинский журнал*. 2016;24(4):280–285. [Svistushkin V.M., Slavskij A.N. Facial neuropathy: modern approaches to diagnosis and treatment. *Russkij medicinskij zhurnal*. 2016;24(4):280–285. (In Russian)]. https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Nevropatiya_licevogo_nerva_sovremennye_podhodyk_diagnostike_i_lecheniyu/.
7. Spencer C.R., Irving R.M. Causes and management of facial nerve palsy. *Br. J. Hosp. Med.* 2016;77(12):686–691. <https://doi.org/10.12968/hmed.2016.77.12.686>.
8. Игрунова Н.А., Куташов В.А. Невропатия лицевого нерва. *Центральный научный вестник*. 2016;1(2):9–10. [Igrunova N.A., Kutashov V.A. Facial neuropathy. *Central'nyj nauchnyj vestnik*. 2016;1(2):9–10. (In Russian)]. <https://elibrary.ru/item.asp?id=26342325>.
9. Красавина Д.А. Лечение ботулотоксином пациентов с параличом лицевого нерва. *Русский медицинский журнал*. 2017;24:1767–1770. [Krasavina D.A. Botulinum toxin treatment for patients with facial paralysis. *Russkij medicinskij zhurnal*. 2017;24:1767–1770. (In Russian)]. https://www.rmj.ru/articles/bolevoj_sindrom/Lechenie_botulotoksinom_pacientov_s_paralichom_licevogo_nerva/.
10. Lorch M., Teach S.J. Facial nerve palsy: etiology and approach to diagnosis and treatment. *Pediatr. Emerg. Care.* 2010;26(10):763–769. <https://doi.org/10.1097/PEC.0b013e3181f3bd4a>.
11. Finkensieper M., Volk G.F., Guntinas-Lichius O. Facial nerve disorders. *Laryngorhinootologie*. 2012;91(2):121–141. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1300965>.
12. Clark R.P., Berris C.E. Botulinum toxin: A treatment for facial asymmetry caused by facial nerve paralysis. *Plast. Reconstr. Surg.* 1989;84(2):353–355. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2748749>.
13. Clark R.P., Berris C.E. Botulinum toxin: A treatment for facial asymmetry caused by facial nerve paralysis. *Plast. Reconstr. Surg.* 2005;115(2):573–574. <https://doi.org/10.1097/01.prs.0000150149.74749.55>.
14. Salles A.G., Toledo P.N., Ferreira M.C. Botulinum toxin injection in long-standing facial paralysis patients: Improvement of facial symmetry observed up to 6 months. *Aesthetic. Plast. Surg.* 2009;33(4):582–590. <https://doi.org/10.1007/s00266-009-9337-9>.
15. Oge A.E., Yayla V., Demir G.A., Eraksoy M. Excitability of facial nucleus and related brain-stem reflexes in hemifacial spasm, post-facial palsy synkinesis and facial myokymia. *Clin. Neurophysiol.* 2005;116(7):1542–1554. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2005.02.021>.
16. Choi D., Raisman G. Disorganization of the facial nucleus after nerve lesioning and regeneration in the rat: effects of transplanting candidate reparative cells to the site of injury. *Neurosurgery*. 2005;56(5):1093–1100. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15854259>.
17. Choi K.H., Rho S.H., Lee J.M., Jeon J.H., Park S.Y., Kim J. Botulinumtoxin injection of both sides of the face to treat post-paralytic facial synkinesis. *J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg.* 2013;66(8):1058–1063. <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2013.04.012>.
18. de Maio M., Bento R.F. Botulinum Toxin in Facial Palsy: An Effective Treatment for Contralateral Hyperkinesis. *Plast. Reconstr. Surg.* 2007;120(4):917–927. <https://doi.org/10.1097/01.prs.0000244311.72941.9a>.
19. Sadiq S.A., Khwaja S., Saeed S.R. Botulinum toxin to improve lower facial symmetry in facial nerve palsy. *Eye (Lond)*. 2012;26(11):1431–1436. <https://doi.org/10.1038/eye.2012.189>.

20. do Nascimento Remigio A.F., Salles A.G., de Faria J.C., Ferreira M.C. Comparison of the Efficacy of OnabotulinumtoxinA and AbobotulinumtoxinA at the 1:3 Conversion Ratio for the Treatment of Asymmetry after Long-Term Facial Paralysis. *Plast. Reconstr. Surg.* 2015;135(1):239–249. <https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000000800>.
21. Орлова О.Р., Тимербаева С.Л., Хатькова С.Е., Костенко Е.В., Красавина Д.А., Захаров Д.В. Соотношение единиц действия различных препаратов ботулинического нейропротеина при использовании в неврологической практике. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2017;9:132–141. [Orlova O.R., Timerbaeva S.L., Hat'kova S.E., Kostenko E.V., Krasavina D.A., Zaharov D.V. The ratio of the units of action of various preparations of botulinum neuroprotein when used in neurological practice. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova.* 2017;9:132–141. (In Russian)]. <https://doi.org/10.17116/jnevro201711791132-141>.
22. Lieberman A.R. The axon reaction: a review of the principal features of perikaryal responses to axon injury. *Int. Rev. Neurobiol.* 1971;14:49–124. [https://doi.org/10.1016/s0074-7742\(08\)60183-x](https://doi.org/10.1016/s0074-7742(08)60183-x).
23. Guntinas-Lichius O., Streppel M., Stennert E. Postoperative functional evaluation of different reanimation techniques for facial nerve repair. *Am. J. Surg.* 2006;191(1):61–67. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2005.05.054>.
24. Armstrong M.W., Mountain R.E., Murray J.A. Treatment of facial synkinesis and facial asymmetry with botulinum toxin type A following facial nerve palsy. *Clin. Otolaryngol.* 1996;21(1):15–20. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2273.1996.tb01018.x>.
25. Bach-y-Rita P., Lazarus J.V., Boyeson M.G. Neural aspects of motor function as a basis of early and post-acute rehabilitation. In: De Lisa J.A., editor. *Principles and practice of rehabilitation medicine.* Philadelphia: JB Lippincott. 1988:175–185. <https://doi.org/10.1177/136140968700100202>.
26. Stennert E. Synkineses and the autoparalytic syndrome. In: Beurskens C.H.G., van Gelder R.S., Heymans P.G., Manni J.J., Nicolai J.-P.A., eds. *The Facial Palsies.* Utrecht: Lemma Publishers. 2005:117–133. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2005.05.054>.
27. Borodic G., Bartley M., Slatery W., Glasscock M., Johnson E., Malazio C. et al. Botulinum toxin for aberrant facial nerve regeneration: double-blind, placebocontrolled trial using subjective endpoints. *Plast. Reconstr. Surg.* 2005;116:36–43. <https://doi.org/10.1097/01.prs.0000169689.27829.c4>.
28. van Lindingham S.W., Diels J., Lucarelli M.J. Lucarelli Physical therapy for facial nerve palsy: applications for the physician. *Curr. Opin. Ophthalmol.* 2018;29(5):469–475. <https://doi.org/10.1097/ICU.0000000000000503>.
29. Chuang D.C. Commentary to «Botulinum toxin injection of both sides of the face to treat post-paralytic facial synkinesis». *J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg.* 2013;66(8):1064–1065. <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2013.04.055>.
30. Орлова О.Р., Акулов М.А., Усачев Д.Ю., Тяншин С.В., Захаров В.О., Саксонова Е.В. и др. Применение ботулинического токсина типа А в остром периоде поражения лицевого нерва после нейрохирургических операций. *Журнал Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко.* 2014;6:50–54. [Orlova O.R., Akulov M.A., Usachev D.Ju., Tanjashin S.V., Zaharov V.O., Saksonova E.V. et al. The use of botulinum toxin type A in the acute period of facial nerve damage after neurosurgical surgery. *Zhurnal voprosy nejrohirurgii im. N.N. Burdenko.* 2014;6:50–54. (In Russian)]. <https://doi.org/10.1503/cmaj.13180>.
31. Cooper L., Lui M., Nduka C. Botulinum toxin treatment for facial palsy: A systematic review. *J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg.* 2017;70(6):833–841. <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2017.01.009>.
32. Kim J. Contralateral botulinum toxin injection to improve facial asymmetry after acute facial paralysis. *Otol. Neurotol.* 2013;34(2):319–324. <https://doi.org/10.1097/MAO.0b013e31827c9f58>.
33. Guntinas-Lichius O., Glowka T.R., Angelov D.N., Irintchev A., Neiss W.F. Improved functional recovery after facial nerve reconstruction by temporary denervation of the contralateral mimic musculature with botulinum toxin in rats. *Neurorehabil. Neural. Repair.* 2011;25(1):15–23. <https://doi.org/10.1177/1545968310376058>.
34. Акулов М.А., Тяньшин С.В., Шиманский В.Н., Усачев Д.Ю., Орлова О.Р., Захаров В.О. и др. Эффективность ботулинотерапии в лечении отсроченного паралича лицевого нерва после резекции шванномы. *Журнал Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко.* 2018;82(5):81–87. [Akulov M.A., Tanyashin S.V., Shimansky V.N., Usachev D.Y., Orlova O.R., Zakharov V.O. et al. The efficacy of botulinum therapy in treatment of delayed facial palsy after resection of vestibular schwannoma. *Zh. Vopr. Neurohir. im N.N. Burdenko.* 2018;82(5):81–87. (In Russian)]. <https://headneckfdr.ru/files/HM2018002p.pdf>.
35. de Almeida J.R., Guyatt G.H., Sud S., Dorion J., Hill M.D., Kolber M.R. et al. Bell Palsy Working Group, Canadian Society of Otolaryngology — Head and Neck Surgery and Canadian Neurological Sciences Federation. Management of Bell palsy: clinical practice guideline. *CMAJ.* 2014;186(12):917–922. <https://doi.org/10.1503/cmaj.131801>.
36. Garro A., Nigrovic L.E. Managing Peripheral Facial Palsy. *Ann. Emerg. Med.* 2018;71(5):618–624. <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2017.08.039>.
37. Груша А.О., Фетцер Е.И., Федоров А.А. Паралитический лагофтальм. — М., ГЭОТАР-Медиа; 2019:224. [Grusha Ya.O., Fetzer E.I., Fedorov A.A. Paralytic lagophthalm. М., GEOTAR-Media; 2019:224. (In Russian)].
38. Portelinha J., Passarinho M.P., Costa J.M. Neuro-ophthalmological approach to facial nerve palsy. *Saudi. J. Ophthalmol.* 2015;29(1):39–47. <https://doi.org/10.1016/j.sjopt.2014.09.009>.
39. Rahman I., Sadiq S.A. Ophthalmic management of facial nerve palsy: a revive. *Surv. Ophthalmol.* 2007;52(2):121–144. <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2006.12.009>.
40. Monini S., De Carlo A., Biagini M., Buffoni A., Volpini L., Lazzarino A.I. et al. Combined protocol for treatment of secondary effects from facial nerve palsy. *Acta Otolaryngol.* 2011;131(8):882–886. <https://doi.org/10.3109/00016489.2011.577447>.
41. Azuma T., Nakamura K., Takahashi M., Ohya S., Toda N., Iwasaki H. et al. Mirror biofeedback rehabilitation after administration of single-dose botulinum toxin for treatment of facial synkinesis. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2012;146(1):40–45. <https://doi.org/10.1177/0194599811424125>.
42. Lee J.M., Choi K.H., Lim B.W., Kim M.W., Kim J. Half-mirror biofeedback exercise in combination with three botulinum toxin A injections for long-lasting treatment of facial sequelae after facial paralysis. *J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg.* 2015;68(1):71–78. <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2014.08.067>.
43. Mandrini S., Comelli M., Dall'angelo A., Togni R., Cecini M., Pavese C. et al. Long-term facial improvement after repeated BoNTA injections and mirror biofeedback exercises for chronic facial synkinesis: a case-series study. *Eur. J. Phys. Rehabil. Med.* 2016;52(6):810–818. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27164539>.