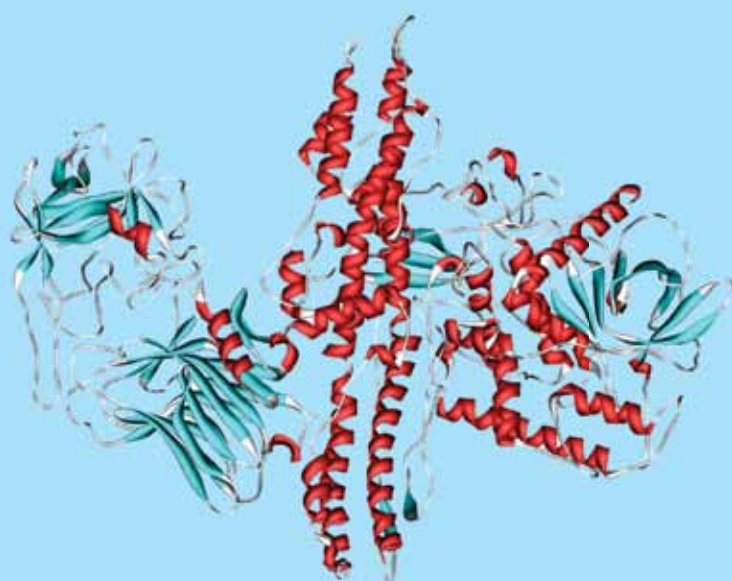


Ежеквартальное  
информационно-  
образовательное  
издание



# Вестник ботулинотерапии МООСБТ



# ПРЕДСТАВЛЯЕМ «ВЕСТНИК БОТУЛИНОТЕРАПИИ МООСБТ»

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Залялова З.А., Казань  
 Капулер О.М., Уфа  
 Костенко Е.В., Москва  
 Красавина Д.А., Санкт-Петербург  
 Наприенко М.В., Москва  
 Орлова О.Р., Москва  
 Похабов Д.В., Красноярск  
 Тимербаева С.Л., Москва  
 Хасанова Д.Р., Казань  
 Хатькова С.Е., Москва  
 Юцковская Я.А.,  
 Владивосток–Москва

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Антипенко Е.А., Нижний Новгород  
 Дутикова Е.М., Москва  
 Жабоева С.Л., Казань  
 Коренко Л.А., Санкт-Петербург  
 Котляров В.В., Пятигорск–Москва  
 Коновалова З.Н., Москва  
 Новиков Д.В., Владивосток  
 Рахимуллина О.А., Казань–Москва  
 Саксонова Е.В., Москва  
 Саромыцкая А.Н., Волгоград  
 Сойхер М.И., Москва  
 Суровых С.В., Москва  
 Фальковский И.В., Хабаровск  
 Филиппова Л.И., Нижний Новгород  
 Шперлинг Л.И., Новосибирск  
 Щелокова Е.Б., Москва

С тех пор как был открыт уникальный терапевтический эффект малых доз одного из самых сильных ядов в мире – ботулинического токсина, проведены первые клинические исследования и опубликованы поразительные результаты в лечении косоглазия, блефароспазма, цервикальной дистонии и ряда других, считавшихся ранее некурабельными, заболеваний, прошло более 30 лет. Развитие ботулинотерапии в мире идет семимильными шагами. Продолжают появляться новые препараты, открываются новые эффекты действия ботулотоксина (наряду с миорелаксирующим – ангидротический, противоболевой и др.), проводятся клинические испытания безопасности и эффективности препаратов ботулотоксина по новым показаниям. В начале 1990-х гг. в России стало известно о чудо-препарате, и благодаря интересу и энтузиазму всего лишь нескольких врачей (Тимербаева С.Л., Орлова О.Р., Яхно Н.Н., Голубев В.Л., Артемьев Д.В., Панова О.С. и др.) это направление получило огромный импульс к развитию. Прошло почти 20 лет. Методами доказательной медицины была подтверждена высокая эффективность и безопасность

препаратов ботулотоксина. С тех пор этот чрезвычайно важный, а при ряде заболеваний жизненно необходимый метод лечения приобрел в нашей стране большое количество приверженцев среди пациентов и специалистов в различных областях медицины: косметологии, неврологии, урологии, гастроэнтерологии, стоматологии, офтальмологии и др. Все эти обстоятельства привели к тому, что в последние годы сформировалось новое клиническое направление – ботулинотерапия и назрела необходимость объединения врачей различных специальностей, применяющих этот метод лечения в своей практике, для того чтобы систематизировать накопленный опыт, проанализировать позитивные и негативные результаты лечения, создать базу пациентов, нуждающихся в лечении ботулотоксином, информировать общественность о возможностях эффективного метода терапии, а также в случае необходимости проводить экспертизу спорных и сложных случаев. В августе 2008 года была создана Межрегиональная общественная организация специалистов ботулинотерапии (МООСБТ), которая объединила врачей разных специальностей: неврологов, косметологов,

офтальмологов, урологов, стоматологов, хирургов и других специалистов, использующих препараты ботулотоксина в клинической практике, а также лиц, заинтересованных в развитии нового перспективного терапевтического направления. МООСБТ сотрудничает с рядом партнеров: Национальным обществом по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений, Обществом помощи пациентам с болезнью Паркинсона, болезнью Гентингтона и другими инвалидизирующими расстройствами движений, Дальневосточной ассоциацией эстетической медицины (ДВАЭМ), Национальным альянсом дерматологов и косметологов (НАДК), Объединением специалистов эстетической медицины (ОСЭМ), Обществом эстетической медицины (ОЭМ), Росздравнадзором, Белорусским РНПЦ неврологии и нейрохирургии, а также информационными партнерами: ИД «Русский врач», профессиональными журналами «Эстетическая медицина», «Пластическая хирургия и косметология», «Вестник эстетической медицины», «Лечение нервных болезней», «Метаморфозы», газетой «Стоматология сегодня», информационным порталом по проблемам боли, где регулярно публикуются статьи и появляются самые свежие новости о применении ботулотоксина в различных сферах медицины.

С момента основания МООСБТ начала вести активную работу по включению препаратов ботулотоксина в государственные программы лечения дистоний и спастичности (такие программы работают в ряде учреждений уже не первый год), по введению ряда нозологий (в первую очередь дистоний) в перечень болезней, для которых препараты ботулотоксина следует предоставлять больным бесплатно вне связи с инвалидностью, поскольку в ряде случаев эффективная регулярная ботулинотерапия позволяет больным сохранить трудоспособность. Это привело к созданию национальных

стандартов по лечению дистоний, дало возможность зарегистрировать новые медицинские технологии по лечению фокальных дистоний, постинсультной спастичности, локальных мышечных спазмов и другие.

В течение пяти лет существования МООСБТ осуществляет активную образовательную деятельность в циклах тематического усовершенствования «Ботулинотерапия в клинической практике» в Первом МГМУ, МОНИКИ, Казанской медицинской академии и университете, Хабаровском медуниверситете и нейроклинике и в других центрах. Несомненным успехом обучающих курсов является то, что врачи могут не только получить большой объем новейшей информации от лекторов, являющихся лидерами в своих направлениях (история ботулинотерапии, структура и механизмы действия ботулотоксина, особенности применения препаратов ботулотоксина при различных нозологиях, эффективность и безопасность лечения, комплексные лечебные и реабилитационные программы, используемые совместно с ботулотоксином, новые тенденции и перспективы развития ботулинотерапии и др.), но и увидеть больных с разнообразными заболеваниями, которые успешно лечатся с помощью препаратов ботулотоксина. Благодаря этому год от года неуклонно возрастает интерес к циклам тематического усовершенствования со стороны врачей разных специальностей, растет количество курсантов. Благодаря активной деятельности МООСБТ происходит внедрение методов электромиографии и электростимуляции, ультразвуковой визуализации в рутинную клиническую практику врача, занимающегося ботулинотерапией, поскольку залогом хорошего результата в лечении является правильный выбор мышц, точек-мишеней и как следствие расчет адекватной дозы препарата.

МООСБТ активно поддерживает отечественную фирму «Нейротех», являющуюся производителем уникальных портативных приборов «МИСТ» – многофункциональных электромиографических устройств, предназначенных для регистрации биосигналов мышц накожно и при игольчатом отведении, для тренировки парализованных и ослабленных мышц с помощью метода биологической обратной связи (БОС),

а также для формирования стимулирующих электрических импульсов и проведения сеансов аппаратной физиотерапии (методом электротерапии).

Под эгидой МООСБТ регулярно проводятся лекции для врачей разных специальностей, круглые столы, телеконференции, выступления на телевидении, научно-практические конференции, размещается информация на интернет-порталах, создан и успешно функционирует сайт общества [www.botulin.ru](http://www.botulin.ru), на котором можно не только получить объективную информацию о препаратах ботулотоксина и областях его клинического применения, но и найти врача-специалиста в любом регионе России. Результатом этого стала большая информированность населения о методе ботулинотерапии. Препараты ботулотоксина находят все более широкое применение в различных областях медицины: офтальмологии и нейрохирургии (лечение косоглазия, нистагма, синдрома «сухого глаза», для получения временного лечебного эффекта у пациентов с лагофтальмом и нейротрофической кератопатией и т. д.), ведется активная совместная работа стоматологов и неврологов по лечению пациентов с гипертонусом жевательных мышц, бруксизмом, оромандибулярной дистонией, болевыми синдромами в области лица и др. При участии МООСБТ ботулинотерапия внедрена в практику урологии для лечения детрузорно-сфинктерной диссинергии, гиперактивного мочевого пузыря, а также лечения расстройств мочеиспускания у детей. В последние годы происходит создание новых направлений на стыке специальностей: эстетическая неврология, эстетическая стоматология и др. в нашей стране, что, безусловно, является заслугой членов МООСБТ.

Члены МООСБТ – неврологи и врачи других специальностей – активные участники российских и международных конгрессов, признанные международные лидеры, входящие в состав различных международных обществ и комитетов, участники международных клинических испытаний препаратов ботулотоксина.

Ботулинотерапия активно развивается в России как новое перспективное терапевтическое направление: открываются новые центры и клиники,

кабинеты ботулинотерапии. Из года в год увеличивается количество совместных с МООСБТ мероприятий, проведенных в эстетической медицине, неврологии, урологии и др. Членами МООСБТ являются не только физические лица – врачи-специалисты, но и клиники, применяющие ботулинотерапию, а также центры по обучению методикам ботулинотерапии, информацию о которых можно получить на сайте МООСБТ. Активно работают и региональные отделения МООСБТ.

Совершенствуется научно-профессиональное мастерство членов МООСБТ: успешно защищены несколько докторских и кандидатских диссертаций, в которых обобщен опыт использования ботулинотерапии в лечении фокальных и сегментарных дистоний, хронических головных болей напряжения, мигреней и болевых синдромов, применения его в реабилитационных программах при лечении детрузорно-сфинктерной диссинергии, гиперактивности мочевого пузыря, в комплексном лечении спастичности, в офтальмологии, косметологии, социологические и экономические аспекты ботулинотерапии и др.

Настало время поделиться своими знаниями и опытом с максимально широкой аудиторией – читателями журнала «Метаморфозы» – научно-популярного журнала о красоте, стиле и качестве жизни.

С этого номера МООСБТ начинает издание «Вестника ботулинотерапии МООСБТ», который станет неотъемлемой, но самостоятельной частью «Метаморфоз». Вестник будет информационно-образовательным изданием, на страницах которого можно будет узнать последние новости ботулинотерапии, получить ответы на сложные вопросы, поделиться своим опытом, найти нужные контакты, почерпнуть новые идеи и реализовать свои возможности.

Президиум МООСБТ, редколлегия и редсовет «Вестника» будут стараться сделать это новое издание полезным и интересным и приглашает врачей – специалистов в области ботулинотерапии и специализированные клиники и учебные центры к расширению активного сотрудничества на благо здоровья наших пациентов. ■

# ЧТО МЫ ЗНАЕМ О БОТУЛИНИЧЕСКОМ ТОКСИНЕ

Оригинальная статья была опубликована в журнале «Нервно-мышечные болезни», №2/2013. Издательский дом «АБВ-пресс»

Артеменко  
Ада  
Равильевна

д.м.н.,  
ГБОУ ВПО  
Первый МГМУ  
им. И.М. Сеченова



Куренков  
Алексей  
Львович

д.м.н.,  
ФГБУ  
«Национальный  
центр здоровья  
детей» РАМН



**Б**отулинический токсин (БТ) – бактериальный нейротоксин, представленный семью серотипами, тормозящими высвобождение нейромедиаторов из нервных окончаний. Серотипы БТ антигенно разнородны и действуют, используя разные, но взаимосвязанные механизмы и не являются взаимозаменяемыми. Механизм действия БТ связан с нарушением нейроэктоцитоза, происходящим в несколько этапов: от связывания БТ на мембране на терминалях аксона со специфическим рецептором до протеолитического ферментного расщепления SNARE-субстрата. Считается, что действие БТ ограничено периферической нервной системой, но в последние годы показано, что БТ, особенно в высоких дозах, влияет на состояние отдельных структур головного мозга. Кроме того, модулируя периферическую афферентацию, БТ может влиять на возбудимость центральных нейронных структур как на спинальном, так и на корковом уровнях.

В клинической практике и эстетической медицине используется БТ только серотипов А и В. Наибольшее распространение в качестве терапевтического средства получил БТ типа А – для лечения более 100 патологических состояний, проявляющихся мышечной гиперактивностью, гиперфункцией экзокринных желез и хронической болью. Действие препаратов БТ начинается через 2–5 дней после инъекции, длится 3 месяца или дольше и постепенно прекращается в результате

фармакокинетических и внутриклеточных репаративных процессов.

Достижения и возможности биотехнологии сегодня позволяют целенаправленно модифицировать белковую молекулярную структуру БТ, что расширяет сферу применения и повышает эффективность терапии с использованием нейротоксинов. Рекомбинантные технологии обеспечивают сочетание основных терапевтических свойств каждого из используемых серотипов БТ и расширяют показания для применения химерных рекомбинантных токсинов.

## Эукариоты и прокариоты

\* Эукариоты (лат. *eukaryota* от греч. *εὖ* «хорошо» и *κάρυον* «ядро»), или ядерные, – домен (надцарство) живых организмов, клетки которых содержат ядра. Все организмы, кроме бактерий и архей, являются ядерными (вирусы и вироиды также не относятся к эукариотам, но не все биологи считают их живыми организмами).

\*\* Прокариоты (лат. *prokaryota*, от др.-греч. про «перед» и *κάρυον* «ядро»), или доядерные/предядерные, – одноклеточные живые организмы, не обладающие (в отличие от эукариот) оформленным клеточным ядром.

Токсины – биологически активные вещества природного (микробного, растительного или животного) происхождения, поражающие чужеродную эукариотическую\* клетку и не действующие на клетки прокариот\*\*, или синтетические (искусственно созданные человеком) вещества, которые поражают клетки хозяина в исключительно низких концентрациях.

## Токсины

Токсины при многих инфекционных болезнях определяют основные симптомы (например, при ботулизме, дифтерии, коклюше, холере, сибирской язве, столбняке, гемолитико-уремическом синдроме и др.). Однако сегодня накоплены данные, свидетельствующие о возможности выполнения бактериальными токсинами и других функций, таких как защита хозяина от хищников в почвенных/водных сообществах (токсины сине-зеленых водорослей защищают их от поедания беспозвоночными животными и рыбами), использование токсинов как антагонистов в микробных сообществах (холерный токсин ингибирует действие ряда бактерий), участие токсинов в ауторегуляторных процессах в бактериальных популяциях (энтеротоксин *C. perfringens*) и др. [1].

*Таким образом, полезные свойства токсинов могут быть использованы в медицине. (Здесь и далее комментарии редакции)*

В зависимости от вида поражаемой ткани токсины делят на несколько групп: энтеротоксины, поражающие клетки тканей желудочно-кишечного тракта; лейкотоксины, поражающие клетки иммунной системы; пневмотоксины, поражающие клетки легочной ткани; кардиотоксины, поражающие клетки сердечной мышцы; нейротоксины, поражающие клетки нервной системы [2]. Нейротоксины представляют собой природные соединения, которые производятся в процессе жизнедеятельности различных организмов, таких как бактерии, грибы, пауки, морские животные, человек, или синтетические.

Среди всех видов токсинов выделяются два особых супертоксина – ботулинический и столбнячный, которые считаются последней ступенькой природной эволюции токсинов и представляют собой крупномолекулярные токсины, состоящие из тяжелых и легких цепей, объединенных ковалентными связями. Эти токсины имеют максимально возможную для белков молекулярную массу и токсичность, которая достигнута за счет предельного увеличения размера и сложности молекулы [3] (рис. 1).

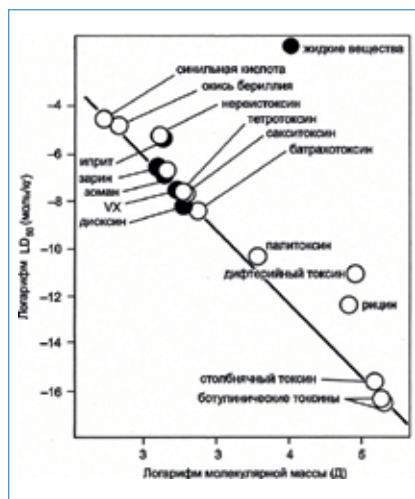


Рис. 1. График токсиды. Максимальная токсичность супертоксинов достигается за счет предельного увеличения размеров и сложности их молекул [3]

Ботулинический токсин (БТ) представляет собой уникальное природное соединение. Во-первых, в результате воздействия БТ развивается особая инфекционная болезнь, вызванная не живым возбудителем, а продуктом его жизнедеятельности, накопленным вне организма в различных субстратах (например, БТ в продуктах питания). Именно поэтому БТ издавна ассоциируется с пищевым отравлением, известным как ботулизм, с типичными проявлениями в виде вялых параличей мышц. В патогенезе этого состояния нет инфекционного процесса, а присутствует лишь его составная часть – процесс интоксикации, тяжесть которого определяется подвидом/серотипом БТ и количеством токсина [4]. Во-вторых, БТ – единственный, но исключительный по силе фактор патогенности возбудителя ботулизма *Clostridium*



Рис. 2. Фотография микропрепарата *Clostridium botulinum*, окраска генциановым фиолетом [5]

*botulinum*, анаэробной грамположительной бактерии [5] (рис. 2).

В-третьих, требуется ничтожное количество БТ для развития тяжелого отравления, поскольку он действует как ферментный яд [6]. Так, относительная токсичность для человека при попадании через дыхательные пути ЛД<sub>50</sub> = 0,00002 мг х мин/л, при попадании в организм с пищей ЛД<sub>50</sub> = 0,000057 мг/кг. Таким образом, БТ – наиболее токсичное из всех известных на сегодняшний день веществ природного и синтетического происхождения [7]. В-четвертых, несмотря на тысячелетнюю историю борьбы человечества с БТ, до сих пор не найдено эффективного средства борьбы с ним. В мире ежегодно регистрируется около 1000 случаев ботулизма – отравления людей БТ. Но при всех возможностях современной медицины неблагоприятный прогноз при тяжелых формах заболевания может достигать 50–80% [8]. В-пятых, БТ – высокоустойчивое к повреждающим воздействиям соединение, приспособленное к самосохранению. Так, при обычных условиях во внешней среде он сохраняет свои свойства до одного года, выдерживая морозы и жару, а в консервированных продуктах – в течение нескольких лет. БТ устойчив в кислой и нейтральной средах, не инактивируется пищеварительными ферментами в желудке и кишечнике при попадании с пищей, а токсические свойства БТ типа Е под влиянием трипсина в желудке могут усиливаться в сотни раз. БТ выдерживает высокие концентрации поваренной соли (до 18%), не разрушается в продуктах, содержащих

различные специ. Разрушить БТ могут щелочи, кипячение в течение получаса или воздействие калия перманганата, хлора или йода в течение 15–20 минут, формалина – в течение нескольких минут [6].

*«Природа и эволюция «предназначили», чтобы ботулинический токсин стал незаменимым для человека лекарством»*

Выделено 7 серотипов БТ (А, В, С, D, Е, F, G), которые продуцируются анаэробной грамположительной бактерией *Clostridium botulinum* и другими видами клостридий. Все серотипы БТ являются металлопротеиназами, которые блокируют освобождение ацетилхолина (АХ) из нервных терминалей, однако их внутриклеточные субстраты, внутриклеточные мишени воздействия и их эффективность существенно различаются.

Серотип А (БТ-А) – наиболее широко изученный и наиболее широко применяемый в клинической практике. Сегодня ботулинический нейротоксин в качестве лекарственного средства широко используется для лечения неврологических и других расстройств, а также с целью эстетической коррекции. В основном БТ применяется по показаниям, связанным с механизмом действия, который был открыт первым более 60 лет назад, – хемоденервацией в результате блокирования холинергической передачи в нервно-мышечных и вегетативных постганглионарных синапсах. Парентеральное применение БТ с лечебной целью приводит к релаксации мышц или уменьшению секреции желез в зоне инъекций; клинические эффекты проявляются в течение 2–5 дней и сохраняются в течение многих месяцев.

### Зарегистрированные показания БТ-А

Только 2 серотипа БТ – А и В – были одобрены для клинического применения в США Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA). Только 4 продукта на основе данных серотипов БТ утверждены FDA (табл. 1): **onabotulinumtoxinA** (Botox<sup>®</sup>, Botox<sup>®</sup> Cosmetic), **abobotulinumtoxinA**

**Таблица 1. Препараты ботулинических нейротоксинов, одобренные FDA для клинического применения в США**

БТ	Препарат	Одобренные FDA показания
<b>OnabotulinumtoxinA</b>  1989	Botox <sup>®</sup>	Лечение страбизма у пациентов в возрасте $\geq 12$ лет*
		Лечение блефароспазма, ассоциированного с дистонией у пациентов в возрасте $\geq 12$ лет*
		Лечение цервикальной дистонии у взрослых пациентов, для уменьшения выраженности патологической установки головы и боли в шее
		Лечение тяжелого первичного аксиллярного гипергидроза (избыточной потливости), не поддающегося лечению местными средствами у взрослых пациентов
		Лечение спастичности руки у взрослых пациентов
		Профилактическое лечение головных болей у взрослых пациентов с хронической мигренью ( $\geq 15$ дней в месяц присутствует головная боль, длящаяся $\geq 4$ ч в день)
		Лечение гиперактивного мочевого пузыря с симптомами ургентного недержания мочи, ургентностью и учащенным мочеиспусканием у взрослых, имеющих неадекватный ответ или непереносимость антихолинергических препаратов
Лечение недержания мочи вследствие гиперактивности детрузора, ассоциированного с неврологической патологией (такой, как повреждение спинного мозга, рассеянный склероз) у взрослых, имеющих неадекватный ответ или непереносимость антихолинергических препаратов		
<b>OnabotulinumtoxinA</b>  2002	Botox <sup>®</sup> Cosmetic	Временное улучшение при появлении умеренных или выраженных морщин в области glabella у взрослых пациентов в возрасте $\leq 65$ лет*
<b>AbobotulinumtoxinA</b>  2009	Dysport <sup>®</sup>	Цервикальная дистония у взрослых, для уменьшения выраженности патологической установки головы и боли в шее у пациентов как получавших, так и не получавших ранее лечение БТ*
		Временное улучшение внешних проявлений умеренных или выраженных морщин в области glabella у взрослых пациентов в возрасте $< 65$ лет*
<b>IncobotulinumtoxinA</b>  2010	Xeomin <sup>®</sup>	Цервикальная дистония у взрослых, для уменьшения выраженности патологической установки головы и боли в шее у пациентов как получавших, так и не получавших ранее лечение БТ*
		Блефароспазм у взрослых, ранее получавших лечение onabotulinumtoxinA*
		Временное улучшение внешних проявлений умеренных или выраженных глабеллярных морщин или морщин «хмурого взгляда» между бровями у взрослых пациентов
<b>RimabotulinumtoxinB</b>  2010	Myobloc <sup>®</sup>	Цервикальная дистония у взрослых, для уменьшения выраженности патологической установки головы и боли в шее*

\* Первоначальное одобрение FDA

(Dysport®), **incobotulinumtoxinA** (Xeomin®), и **rimabotulinumtoxinB** (Myobloc®). В дополнение к официально зарегистрированным показаниям, перечисленным в **таблице 1**, в клинических исследованиях показана эффективность препаратов

БТ при лечении урологических, скелетно-мышечных, дерматологических и секреторных расстройств, а также болевых расстройств, в том числе хронической мигрени. Исследования в этих и других областях продолжаются.

*Ботулинический токсин ждёт ещё большее будущее*

В России официально зарегистрированы пять продуктов на основе одного серотипа БТ – БТ-А: ботокс, диспорт, лантокс, ксеомин и релатокс (**табл. 2**).

**Таблица 2. Препараты ботулинического нейротоксина типа А, одобренные МЗ РФ для клинического применения в России**

Препарат	Дата одобрения	Показания
БОТОКС®	1994	Блефароспазм
	1994	Гемифациальный спазм
	1994	Цервикальная дистония
	1994	Страбизм
	1999	Фокальная спастичность, ассоциированная с динамической деформацией стопы по типу «конская стопа» вследствие спастичности у пациентов 2 лет и старше с детским церебральным параличом, находящихся на амбулаторном лечении
	2006	Временная коррекция внешнего вида морщин верхней трети лица (межбровных, лобных морщин и периорбитальных морщин типа «гусиные лапки») у взрослых
	2009	Фокальная спастичность запястья и кисти у взрослых пациентов, перенесших инсульт
	2012	Облегчение симптомов мигрени, отвечающей критериям хронической мигрени (головные боли присутствуют 15 дней в месяц или более, из них не менее 8 дней – мигрень) при неадекватном ответе на применение профилактических противомигренозных препаратов или их непереносимости
	2012	Дисфункция мочевого пузыря: недержание мочи у пациентов с нейрогенной гиперактивностью детрузора (нейрогенный мочевой пузырь) в результате хронического субцервикального повреждения спинного мозга или рассеянного склероза
2013	Дисфункция мочевого пузыря: идиопатическая гиперактивность мочевого пузыря с недержанием мочи, императивными позывами к мочеиспусканию и частым мочеиспусканием у взрослых в случае недостаточной эффективности или непереносимости антихолинергической терапии	
ДИСПОРТ®	1999	Блефароспазм
	1999	Цервикальная дистония
	1999	Гемифациальный спазм
	2000	Динамическая деформация стопы, вызванная спастичностью, у детей с церебральным параличом с 2-летнего возраста
	2001	Спастичность руки после инсульта
	2004	Гиперкинетические складки (мимические морщины) лица у взрослых
	2010	Гипергидроз подмышечной области
ЛАНТОКС®	2008	Локальные мышечные спазмы:
		– блефароспазм
		– цервикальная дистония
		– спастичность мышц верхней конечности
		– спастичность мышц нижней конечности
		– гемифациальный спазм
		– гиперактивный мочевой пузырь
		– детрузорно-сфинктерная диссинергия
	– гиперфункциональные мимические морщины	
	– косоглазие	
2008	Гипергидроз локальный	
2008	Болевые синдромы: миофасциальные болевые синдромы, хронические головные боли	
КСЕОМИН®	2008	Блефароспазм
	2008	Идиопатическая цервикальная дистония (спастическая кривошея) преимущественно ротационной формы
	2010	Спастичность руки после инсульта
	2010	Гиперкинетические складки (мимические морщины) лица
РЕЛАТОКС®	2013	Блефароспазм
		Коррекция гиперкинетических складок лица (мимических морщин) у взрослых

## Структура молекулы ботулинических нейротоксинов

Серотипы БТ являются антигенно разнородными, используют разные, но взаимосвязанные механизмы действия и не могут быть взаимозаменяемыми. Все 7 серотипов БТ продуцируются бактериальной клеткой в виде неактивной одиночной белковой цепочки – неактивного предшественника, для перевода которого в активное состояние требуется стадия активации. Активация осуществляется при участии протеолитических ферментов, которые в условиях мягкого (ограниченного) протеолиза фрагментируют полипептидную цепь с образованием двух пептидов (субъединиц А и В), выполняющих при взаимодействии токсина с клеткой-мишенью различные функции. Таким образом,

фрагментирование, сопровождающееся активацией, приводит к возникновению бифункциональной (или бинарной) молекулярной структуры.

Протеолитическая активация БТ приводит к образованию структуры, состоящей из тяжелой (100 кД) и легкой (50 кД) цепей, соединенных одним дисульфидным мостиком и нековалентными связями [9, 10]. Тяжелая и легкая цепи в целом содержат 3 функциональных фрагмента. Тяжелая цепь содержит домены, предназначенные для связывания со специфическими ганглиозидами и протеиновыми рецепторами пресинаптических терминалей нервов (С-фрагмент) и транслокации (N-фрагмент).

В 1998 г. группа ученых под руководством R.C. Stevens расшифровала кристаллическую структуру нейротоксина (рис. 3), в целом состоящего

из 1285 аминокислот [11] (рис. 3А). Примерно 10 лет спустя была опубликована уточненная кристаллическая структура связывающего домена БТ-А в комплексе с его липидным рецептором [12] (рис. 3Б).

*Молекула ботулотоксина – крупная белковая молекула со сложной объемной структурой, сохранность которой в процессе изготовления лекарственного препарата необходима для сохранения биологической активности*

## Влияние БТ на нервно-мышечную передачу

Потенциал действия приводит к деполаризации терминали мотонейрона, стимулирует высвобождение АХ (посредством экзоцитоза) из синаптических везикул в синаптическую щель нервно-мышечного синапса. Когда АХ достигает постсинаптической мембраны мышцы и связывается с никотиновыми холинэргическими рецепторами, происходит открытие трансмембранного канала, приток ионов натрия ( $\text{Na}^+$ ) в мышечное волокно и выход ионов калия ( $\text{K}^+$ ). Это начальное понижение мембранного потенциала мышечного волокна генерирует потенциал концевой пластинки, который создает потенциал действия в мышце, вызывая ее сокращение. Никотиновые рецепторы находятся в различных тканях, включая вегетативную нервную систему, нервно-мышечное соединение, мозг у позвоночных. Никотиновые эффекты являются возбуждающими, с быстрым началом и короткой длительностью.

*Известны Н- и М-холинорецепторы (никотиновые и мускариновые), ботулотоксин влияет на Н-холинорецепторы, реагирующие на никотин*

Нейроэзоцитоз представляет собой многоступенчатый процесс, который приводит к слиянию синаптических везикул с плазматической клеточной мембраной, и происходит при обязательном участии группы белков, называемых SNARE (от англ. soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor [NSF]

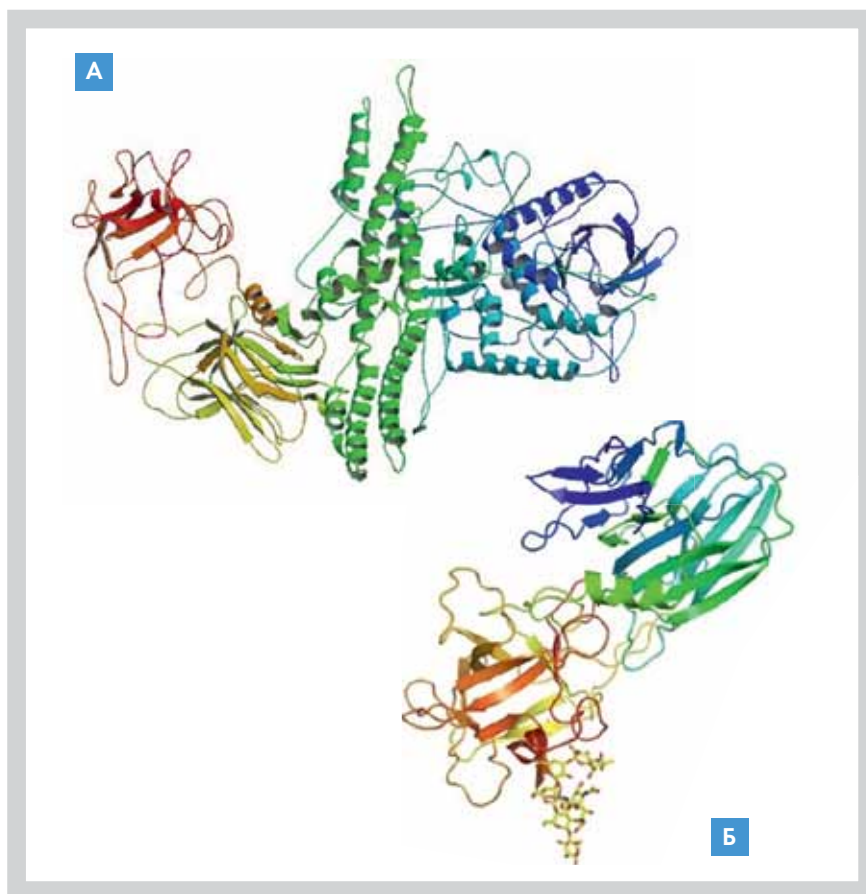


Рис. 3. Кристаллическая структура БТ-А: А – рентгеновская структура всей молекулы нейротоксина БТ-А по резолюции 3.3А группы R.C. Stevens Калифорнийского университета [11]; Б – кристаллическая структура связывающего домена БТ-А в комплексе с полисахаридным фрагментом ганглиозида GT1b. Связывающий домен БТ-А изображен в виде ленты, раскрашенной в цвета радуги, от синего (N-фрагмент) до красного (С-фрагмент). GT1b полисахарид представлен в виде желтых палочек [12]



attachment protein receptor) [9] (рис. 4). В нейроэктоцитоз вовлекаются 3 основных SNARE-белка: синаптобrevин I/II, также известный как везикулоассоциированный мембранный белок (vesicle-associated membrane protein / VAMP), синтаксин 1A/B и синаптосомальный белок 25 (SNAP-25) [9]. После поступления ионов кальция ( $Ca^{2+}$ ) в нервную терминаль через активированные деполяризацией  $Ca^{2+}$  каналы эти три SNARE-белка формируют высокостабильный SNARE-комплекс, который необходим для слияния мембран синаптических везикул с внутренней поверхностью плазматической мембраны. Слияние мембран дает возможность освободиться АХ из синаптических везикул [9, 13] (рис. 4А).

Таким образом, нейроэктоцитоз, служащий для выделения в синапс нейромедиаторов из накопившихся в клетке транспортных везикул, запускается по определенному сигналу, опосредованному быстрым повышением концентрации ионов кальция в цитозоли клетки. Поэтому данный тип экзоцитоза называется кальцийзависимым экзоцитозом, а SNARE считается специальным кальцийзависимым белковым комплексом.

*Ключевым для синаптической передачи нервного импульса является процесс образования комплекса транспортных белков на пресинаптической мембране нервной терминали*

Механизм, участвующий в связывании БТ с мембраной нервной клетки, включает модель двойного рецептора, в которой корецептор включает ганглиозид и белковый компонент [14]. Связывание БТ с периферическим нервно-мышечным соединением включает жесткие связи между БТ и комплексными полисиалоганглиозидами, которыми, как известно, богаты нейроны [10].

Уникальность БТ состоит в том, что для каждого серотипа существует свой специфический рецептор, расположенный на мембране нервной терминали. Диссиалоганглиозиды (GD1b) и трисиалоганглиозиды (GT1b) обладают аффинитетом (сродством) к структуре связывающего домена в пределах нанометра и устанавливают начальную

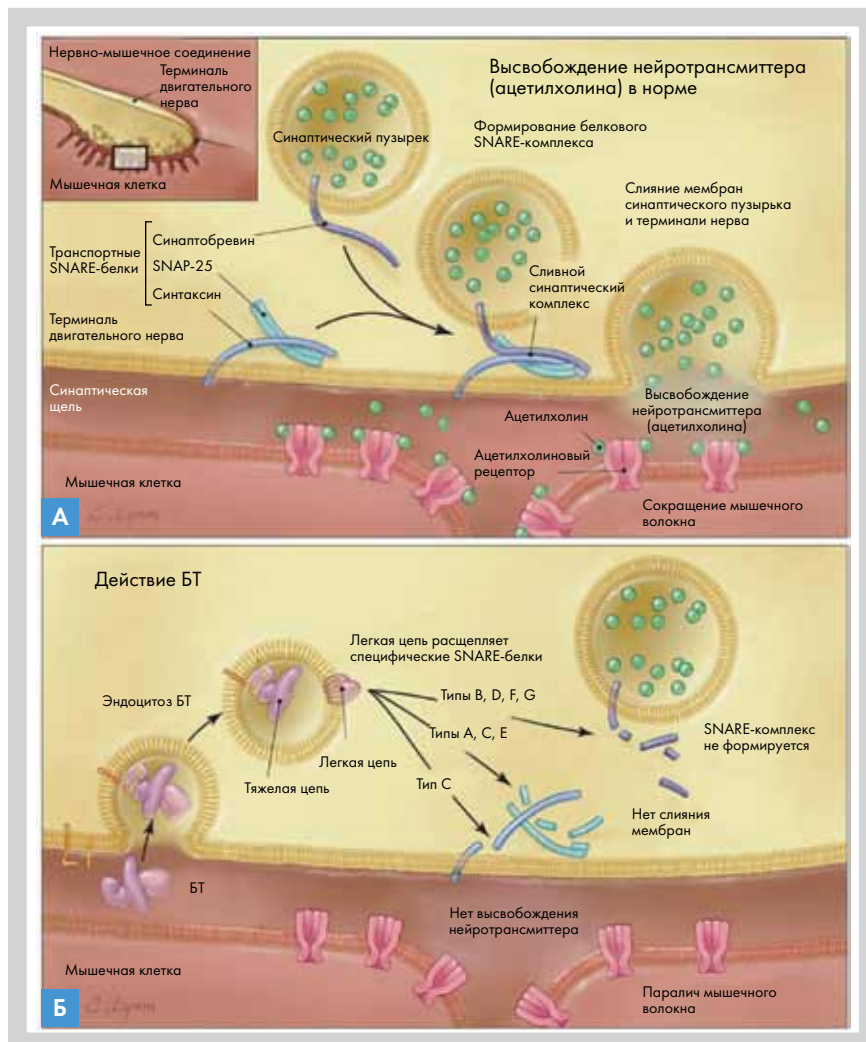


Рис. 4. Нервно-мышечная передача в норме (А) и нарушенная под действием БТ (Б) [13]

фиксацию на нейрональной мембране. Серотипы БТ А, В, С и F связывают GT1b (рис. 3Б), GD1b и GD1a, серотип Е связывает GT1b и GD1a, серотип D – фосфатидилэтаноламин, а серотип G распознает все ганглиозиды [10]. Таким образом, каждый человек потенциально восприимчив к БТ вследствие филогенетически обусловленного наличия специфических рецепторов, входящих в структуру рецепторных «полей» поверхностей терминалей периферических нервов.

Использование методов точечного мутагенеза для модификации структуры бактериальных токсинов выявило удивительно точную «пригнанность» их структур к выполняемой ими функции. Оказалось, что токсины построены настолько точно, что даже замена одной аминокислоты может привести к катастрофическим изменениям функции. Так, одиночные замены в субъединицах

токсина снижают его ферментативную активность и токсичность в 1000 раз, множественные — в  $10^6$  раз. Одновременно резко снижается его иммуногенность, нарушается пространственная структура и способность взаимодействовать с субстратом [15]. Поэтому чрезвычайно важны технология производства и контроль качества каждой серии лекарственного препарата на основе биологического продукта, содержащего ботулинический нейротоксин.

*Для сохранения структуры молекулы ботулотоксина в процессе производства лекарства необходимо использовать стабилизаторы (альбумин, желатин, лактоза и др.)*

БТ «входит» в клетку через рецептор на ее поверхности, для чего использует тяжелую цепь [13] (рис. 4Б).

При попадании БТ в ткани-мишени тяжелая цепь БТ селективно связывается с люминальным доменом белков везикул, которые становятся незащищенными (открытыми, видимыми на поверхности пресинаптических холинергических нервных терминалей). БТ-А связывается с синаптическим везикулярным протеином 2 (SV2) [16], БТ-В – с синаптотагмином [17]. Из серотипов БТ, проявляющих наибольшую долю сходства последовательностей одного и того же белкового рецептора, серотипы А, Е и F связывают SV2, серотипы В и G – Syt I и II [10]. Р. Stenmark и соавт. недавно описали связывание на поверхности клетки БТ-G со своим рецептором [18]. Белковый рецептор (или рецепторы) для БТ-С и БТ-D пока остаются неизвестными [10].

После связывания БТ со своим рецептором весь нейротоксин интернализуется в нервную терминаль через эндоцитоз синаптической везикулы. Р. Zhang и соавт. представили некоторые доказательства того, что тяжелая цепь БТ-А после интернализации в нейроны остается локализованной в эндосомах [19]. В этом исследовании авторы использовали 2 различные флуоресцентные метки для тяжелой цепи и присоединенного декстрана и выявили при микроскопии, что отмечалась лишь цитозольная транслокация груза, но не тяжелой цепи.

Оказавшись внутри клетки, легкая цепь отделяется от тяжелой цепи (диссоциация). Далее легкая цепь с высокой специфичностью связывается со SNARE-субстратом и протеолитически расщепляет его, полностью нарушая его функции (как связывание SNARE-белков с партнерами, так и обеспечение слияния мембран) [13, 20] (рис. 4Б и 5).

*Частицы молекулы ботулотоксина остаются в нервной терминали и не воздействуют на внутренние органы, поэтому ботулотоксин в лечебных дозах безопасен для организма в целом*

Соответственно блокируется нейроэксцитоз АХ из синаптических везикул [21]. Расщепление SNARE делает невозможным слияние везикул и соответственно синаптическую

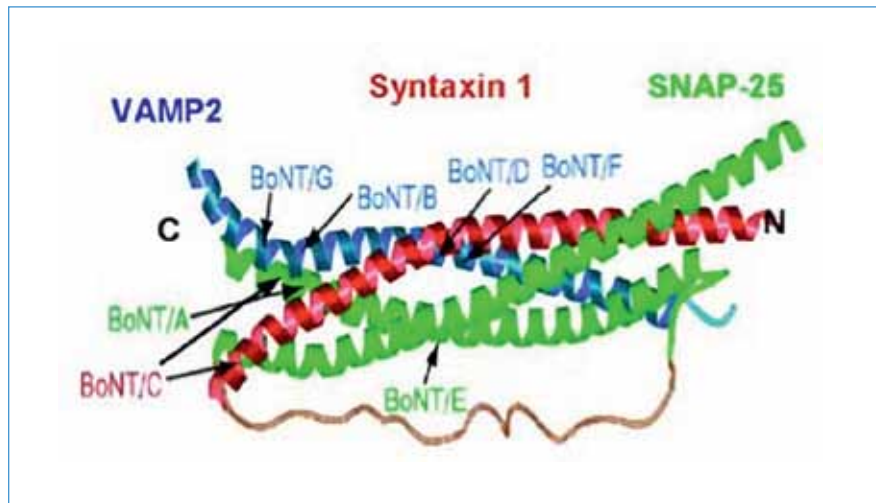


Рис. 5. Тройная параллельная биспиральная структура, образованная синаптобrevином, SNAP-25 и синтаксином, выявленная при рентгеновской кристаллографии. Указана локализация мест воздействия разных серотипов БТ, хотя формирование SNARE-комплекса защищает SNARE от протеолиза. Синаптобrevин изображен синим цветом, синтаксин – зеленым. Два фрагмента SNAP-25 представлены красным и зеленым и соединены бесформенным /неструктурированным сегментом, не представленным в оригинальной кристаллографической структуре [20]

трансмиссию, что приводит к тяжелым параличам при ботулизме [10]. В случае же применения БТ как лекарственного средства развиваются дозозависимые временные эффекты, преимущественно ограниченные областью введения, в виде миорелаксации, снижения секреторной активности экзокринных желез, антиноцицептивные влияния. Кроме того, в регуляции активности БТ могут играть роль свойственная нейронам динамика концентрации  $Ca^{2+}$ , так же как наличие и активность рецепторов

на поверхности клетки, и внутриклеточные субстраты [22].

Белки-мишени различаются в зависимости от серотипа БТ (табл. 3, рис. 5).  $Zn^{2+}$ -зависимая эндопротеазная активность легкой цепи БТ-А вызывает необратимую блокаду экзоцитоза АХ путем специфического расщепления SNAP-25, в то время как БТ серотипов В, D, F и G расщепляют VAMP [10]. Серотип С является уникальным среди БТ, поскольку расщепляет и SNAP-25, и синтаксин [9].

Таблица 3. Внутриклеточные мишени серотипов БТ\*

Серотип БТ	Расщепляемые белки
A	SNAP-25
B	VAMP (синаптобrevин)
C	SNAP-25, синтаксин 1
D	VAMP
E	SNAP-25
F	VAMP
G	VAMP

\* Серотипы БТ А, С и Е расщепляют SNAP-25 на разные пептидные соединения в его карбоксил-терминальном отделе; серотип С дополнительно расщепляет синтаксин; серотипы В, D, F и G расщепляют VAMP/синаптобrevин специфично – на отдельные, но разные пептидные соединения

## Эффекты БТ

Предполагаемая трехмерная структура БТ также варьирует среди серотипов, что может объяснять различие в их долговременных эффектах [23]. Эффекты БТ начинают проявляться через 2–5 дней после инъекции, могут длиться 3 месяца или дольше, но постепенно ослабевают в результате фармакокинетических и внутриклеточных каталитических процессов. Развивающиеся аксональный спраунтинг и расширение концевой пластинки также являются транзиторными феноменами [24]. Способность мотонейронов спинного мозга к спраунтингу после введения в мышцу БТ зависит от нескольких факторов: гистохимического состава мышцы (быстрые или медленные волокна),

серотипа БТ, дозы введенного препарата, возраста пациента (у молодых развивается быстрее). Большая длительность эффектов БТ-А по сравнению с другими серотипами БТ может быть связана с длительным периодом сохранения БТ-А своей протеазной активности [24].

---

*📌 Локальная инъекция ботулотоксина оказывает долговременный, дозозависимый, но преходящий эффект*

---

БТ оказывает различные влияния на систему мышечного веретена. Инъекция БТ в мышцу приводит к редукции  $\alpha$ -мотонейрональной активности на экстрафузальных мышечных волокнах [25]. Мышечные веретена одновременно ингибируются за счет блокады токсином  $\gamma$ -мотонейронального контроля интрафузальных волокон и за счет его последующей редукции афферентного сигнала  $\alpha$ I [25, 26].

OnabotulinumtoxinA вызывает атрофию как экстрафузальных, так и интрафузальных мышечных волокон, что было выявлено при инъекции препарата в двуглавую мышцу бедра у лабораторных крыс линии Вистар [26]. Электрическая стимуляция не приводила к возникновению мышечных потенциалов действия ни в экстрафузальных, ни в интрафузальных волокнах; также отмечалось прогрессивное уменьшение разрядов афферентов мышечного веретена. Но необходимо отметить, что процесс атрофии мышечных волокон носит обратимый характер и полностью нивелируется по мере окончания действия БТ и восстановления нервно-мышечной передачи. Инъекции onabotulinumtoxinA продемонстрировали, что терминалы  $\gamma$ -мотонейрона в изолированных жевательных мышцах крыс могут быть заблокированы, в силу этого снижается афферентный сигнал  $\alpha$ I и II от системы мышечного веретена и мышечный тонус из-за торможения/ингибирования рефлекса без нарушения силы мышцы [27]. Следовательно, эффект БТ вызван как парезом мышцы, так и торможением спинального рефлекса.

---

*📌 Моторные эффекты ботулотоксина обратимы*

---

## Влияние ботулинического нейротоксина на центральную нервную систему

БТ, вводимый при инъекциях в периферические ткани, не оказывает явных эффектов на активность центральной нервной системы (ЦНС), но существуют не прямые (косвенные) влияния на ЦНС вследствие изменения состояния периферических структур: нервно-мышечного соединения и системы мышечных веретен. Полученные данные свидетельствуют о способности БТ, модулируя периферические сенсорные входы, изменять возбудимость центральных нейрональных структур как на кортикальном, так и на спинальном уровнях.

У людей onabotulinumtoxinA изменяет сенсорные потоки к ЦНС посредством хемоденервации экстрафузальных и интрафузальных волокон, что было доказано недавними исследованиями [28]. Исследование индуцированной вибрацией фасилитации моторных вызванных потенциалов при регистрации с *m. sternocleidomastoideus* у 20 здоровых лиц и 10 пациентов с ротационной формой идиопатической цервикальной дистонии, получавших лечение abobotulinumtoxinA или onabotulinumtoxinA, подтвердило факт денервации под воздействием БТ как экстрафузальных, так и интрафузальных волокон. Более того, эти результаты подчеркивают значение редукции исходного афферентного потока от мышечного веретена после инъекции БТ, что имеет прямое отношение к клинической эффективности при лечении цервикальной дистонии.

В преclinical исследованиях лечение БТ также приводило к изменению афферентного потока в ЦНС, что являлось результатом влияния на мышечные веретена.

---

*📌 Инъекция ботулотоксина является наиболее физиологичным способом временного воздействия на мышечный тонус*

---

БТ-А также блокирует формирование SNARE-комплекса, необходимого для высвобождения субстанции

P – нейропептида, играющего важную роль в процессах вазодилатации, нейrogenного воспаления и генерации боли [25]. Исследованиями убедительно показано, что индуцированная нейротоксином супрессия субстанции P, выявляемая в нейронах заднего рога эмбрионов крыс, связана с onabotulinumtoxinA в ингибиторной/блокирующей концентрации, которая существенно ниже, чем для других серотипов; так, ингибиторные концентрации [IC<sub>50</sub>] для серотипа A 0,05 nM, серотипа B ~ 60 nM, серотипа C 0,3 nM, серотипа F 30 nM [29]. Связь этой ингибиции с убыванием SNAP-25 подтверждает прямое влияние БТ.

Имеются пока не подтвержденные наблюдения о ретроградном аксональном транспорте БТ в центральных нейронах и мотонейронах, транзитозе к афферентным синапсам, об обнаружении БТ в гиппокампе мышей [30]. Однако, как отмечается в недавних клинических исследованиях, у больных людей, получавших лечение БТ, ретроградный транспорт БТ не был выявлен. Инъекции onabotulinumtoxinA в мышцы верхней половины лица у взрослых пациентов с крапильной дистонией приводили к уменьшению мышечных спазмов, однако не оказывали значимого влияния на кортикальный период молчания, который в норме выявляется при транскраниальной магнитной стимуляции [31]. В то же время при введении onabotulinumtoxinA в нижние и верхние конечности у детей с детским церебральным параличом не было выявлено достоверного изменения параметров корковых соматосенсорных вызванных потенциалов, в то время как спастичность мышц значительно уменьшалась [32].

При исследовании терапевтического эффекта БТ при мышечной дистонии было обнаружено влияние на белое вещество головного мозга. Так, часто отмечаемая у пациентов с цервикальной дистонией асимметрия белого вещества полушарий головного мозга после инъекций БТ уменьшалась (восстанавливалась симметрия). Это дало основание авторам утверждать, что двигательные расстройства приводят к отклонениям в белом веществе и что коррекция двигательного расстройства может положительно влиять на эти отклонения в головном мозге [33].

*Молекула ботулотоксина не проникает в мозг, но лечебная инъекция изменяет импульсацию от патологически спазмированных мышц, и это приводит к изменению состояния определенных зон мозга*

При попадании БТ в ткань-мишень при инъекции БТ почти полностью связывается с терминалью аксона. Несмотря на это, когда БТ-В применяется при лечении цервикальной дистонии, небольшие фракции введенного БТ распределяются симметрично, и может отмечаться клинически значимый системный антихолинергический побочный эффект [34]. Вегетативные побочные эффекты наблюдаются более часто после инъекций rimabotulinumtoxinB по сравнению с onabotulinumtoxinA. Среди частых побочных эффектов описываются сухость во рту, нарушения аккомодации, ирритация конъюнктивы, уменьшение потоотделения, затруднения при глотании, изжога, запоры, затруднения при мочеиспускании, сухость слизистой носа, молочница (кандидозное поражение).

Однако, несмотря на некоторое системное распределение БТ в организме пациентов, получавших инъекции БТ с лечебной целью, не отмечено прямого влияния БТ на ЦНС. Возможно, это частично определяется размером нейротоксина (150 кДа не может проникнуть через гематоэнцефалический барьер человека).

Хотя принято считать, что сфера влияний БТ ограничена периферической нервной системой, но имеются некоторые доказательства воздействия БТ на высшие структуры в головном мозге, особенно при попадании в организм в высоких дозах [35]. Так, исследования на кошках показали дозозависимый эффект БТ-А на некоторые структуры ствола мозга [36, 37]. Кроме того, некоторые данные позволяют считать основой прямых центральных эффектов БТ-А «дальнодействующий» аксональный транспорт в мотонейронах. F. Antonucci и соавт. показали, что при высоких дозах каталитически активного БТ-А, но не БТ-Е регистрируется ретроградный аксональный транспорт и транзитоз БТ в различные нейроны [30].

В недавнем экспериментальном исследовании, выполненном на культуре тканей, показано, что БТ-А и БТ-Е подвергаются быстрому аксональному ретроградному транспорту. Этот транспорт обеспечивается многофункциональными транспортными органеллами, которые осуществляют одновременное перемещение различных «грузов» от терминалей нерва к соме нейрона, что является воротами для доставки вирулентных факторов и патогенных микроорганизмов в ЦНС [38].

Хотя большинство эффектов БТ-А ограничено местом инъекции, выявлены признаки активности БТ-А и в отдаленных синапсах. Например, после инъекции БТ-А в мышцы усов (в области подушечки усов) у крыс расщепление SNAP-25 было обнаружено в ядрах лицевых нервов [30].

В недавнем исследовании было показано, что инъекции БТ-А в камбаловидную мышцу крысы приводят к билатеральному расслаблению мышц, имеющему дозозависимый эффект. При этом расслабление контралатеральной мышцы следовало за полным торможением ипсилатеральных мышц, в которые вводили БТ-А. В ходе этого исследования использовали 2 типа нейротоксина A1LL (ботокс) и A2NTX. При использовании A2NTX релаксация ипсилатеральной мышцы крысы развивалась быстрее и была более выражена, чем при применении A1LL. Было обнаружено, что транспорт A1LL в контралатеральные мышцы осуществлялся через невральные пути и через кровь, а транспорт A2NTX происходил только через кровь. Также было продемонстрировано, что и A2NTX, и A1LL были доставлены из периферического нерва в ЦНС посредством антеро- и ретроградного аксонального транспорта [39].

БТ-А может временно изменять возбудимость кортикальных областей, что показано в клинических исследованиях [35]. Так, у пациентов с дистонией выявляются измененные моторные карты, показатели для которых получают методом транскраниальной магнитной стимуляции. У пациентов с дистонией руки после лечения БТ-А отмечено восстановление нормальных кортикальных карт [40].

У пациентов с дистонией руки также обнаружен дефект внутрикорового торможения, при этом клинический эффект БТ-А коррелировал с восстановлением коркового торможения до уровня показателей здоровых лиц [41]. Эти кортикальные изменения были полностью обратимыми и исчезали с окончанием эффектов БТ-А.

В недавней работе японских исследователей было показано, что ботулинический нейротоксин типа А (A2NTX) тормозит мембранную активность ионных Na-каналов в ЦНС и в спинномозговых ганглиях. Эти результаты свидетельствуют о том, что некоторые подгруппы БТ-А (A2NTX) высокоперспективны для клинического применения в будущем как лечебные средства при эпилепсии и при некоторых типах боли [42].

Возможность комплексного антиноцицептивного механизма БТ-А (на периферическом и центральном уровнях) при лечении болевых синдромов была показана на экспериментальной модели нейропатической боли (хроническое сдавление седалищного нерва у мышей CD1). При периферическом интраплантарном введении БТ-А расщепленный SNAP-25 был обнаружен методом иммунодетекции в терминали периферического нерва, вдоль всего седалищного нерва, в спинномозговом ганглии, в задних рогах спинного мозга. Также было выявлено, что БТ-А модулирует пролиферацию шванновских клеток и тормозит высвобождение ацетилхолина из шванновских клеток, что подтверждает наличие ретроградного транспорта БТ-А вдоль нерва и показывает возможность его влияния на регенеративные процессы. Полученные данные говорят в пользу использования БТ-А при труднокурабельных болевых синдромах, которые значительно снижают качество жизни пациентов [43]. ■

*Возможно, имеются еще неизвестные нам способы проявления ботулотоксином своих двигательных и противоболевых эффектов*

Продолжение статьи будет опубликовано в журнале «Метаморфозы», №6/2014

- [1] Бухарин О.В., Литвин В.Ю. Патогенные бактерии в природных экосистемах. – Екатеринбург, 1997. – 128 с.
- [2] Руководство по инфекционным болезням / под ред. Ю.В. Лобзина. – СПб., 2000. – 932 с.
- [3] Антонов Н.С. Химическое оружие на рубеже двух столетий. – М., 1994. – 174 с.
- [4] Никифоров В.Н., Никифоров В.В. Ботулизм. – Л., 1985. – 200 с.
- [5] Супотницкий М.В. Микроорганизмы, токсины и эпидемии. – М., 2000. – 376 с.
- [6] Покровский В.И., Авербах М.М., Литвинов В.И. Приобретенный иммунитет и инфекционный процесс. – М.: Медицина, 1979. – 280 с.
- [7] Александров В.Н., Емельянов В.И. Отравляющие вещества. – М.: Воениздат, 1990. – 271 с.
- [8] Chalk C., Benstead T.J., Keezer M. Medical treatment for botulism. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (3): CD008123. doi:10.1002/14651858. CD008123.pub 2. Review
- [9] Dolly J.O., Lawrence G.W., Meng J. et al. Neuro-exocytosis: botulinum toxins as inhibitory probes and versatile therapeutics. *Curr Opin Pharmacol* 2009; 9: 326–35.
- [10] Montal M. Botulinum neurotoxin: a marvel of protein design. *Annu Rev Biochem* 2010; 79: 591–617.
- [11] Lacy D.B., Tepp W., Cohen A.C. et al. Crystal structure of botulinum neurotoxin type A and implications for toxicity. *Nat Struct Biol* 1998; 5 (10): 898–902.
- [12] Stenmark P., Dupuy J., Imamura A., Kiso M. et al. Crystal structure of botulinum neurotoxin type A in complex with the cell surface co-receptor GT1b-insight into the toxin-neuron interaction. *PLoS Pathog* 2008; 4 (8): e1000129.
- [13] Arnon S.S., Schechter R., Inglesby T.V. et al. Working Group on Civilian Biodefense. Botulinum toxin as a biological weapon. Medical and public health management. [Consensus statement] *JAMA* 2001; 285 (8): 1059–70.
- [14] Aoki K.R., Smith L.A., Atassi M.Z. Mode of action of botulinum neurotoxins: current vaccination strategies and molecular immune recognition. *Crit Rev Immunol* 2010; 30 (2): 167–87.
- [15] Lobet Y., Cieplak W. Jr., Smith S.G., Keith J.M. Effects of mutations on enzyme activity and immunoreactivity of the S1 subunit of pertussis toxin. *Infect Immun* 1989; 57 (11): 3660–2.
- [16] Dong M., Yeh F., Tepp W.H. et al. SV2 is the protein receptor for botulinum neurotoxin A. *Science* 2006; 312 (5773): 540–1.
- [17] Dong M., Richards D.A., Goodnough M.C. et al. Synaptotagmins I and II mediate entry of botulinum neurotoxin B into cells. *J Cell Biol* 2003; 162: 1293–303.
- [18] Stenmark P., Dong M., Dupuy J. et al. Crystal structure of the botulinum neurotoxin type G binding domain: insight into cell surface binding. *J Mol Biol* 2010; 397: 1287–97.
- [19] Zhang P., Ray R., Singh B.R. et al. An efficient drug delivery vehicle for botulism countermeasure. *BMC Pharmacology* 2009; 9: 12.
- [20] Sutton R.B., Fasshauer D., Jahn R., Brunger A.T. Crystal structure of a SNARE complex involved in synaptic exocytosis at 2.4 Å resolution. *Nature* 1998; 395: 347–53.
- [21] Dolly J.O., Black J., Williams R.S., Melling J. Acceptors for botulinum neurotoxin reside on motor nerve terminals and mediate its internalization. *Nature* 1984; 307: 457–60.
- [22] Meng J., Ovsepian S.V., Wang J. et al. Activation of TRPV1 mediates calcitonin gene-related peptide release, which excites trigeminal sensory neurons and is attenuated by a retargeted botulinum toxin with anti-nociceptive potential. *J Neurosci* 2009; 29: 4981–92.
- [23] Kumaran D., Eswaramoorthy S., Furey W. et al. Domain organization in Clostridium botulinum neurotoxin type E is unique: its implication in faster translocation. *J Mol Biol* 2009; 386: 233–45.
- [24] De Paiva A., Meunier F.A., Molgo J. et al. Functional repair of motor endplates after botulinum neurotoxin type A poisoning. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96 (6): 3200–5.
- [25] Aoki K.R., Guyer B. Botulinum toxin type A and other botulinum toxin serotypes: a comparative review of biochemical and pharmacological actions. *Eur J Neurol* 2001; 8 (Suppl 5): 21–9.
- [26] Aoki K.R. Botulinum toxin: a successful therapeutic protein. *Curr Med Chem* 2004; 11: 3085–92.
- [27] Filippi G.M., Errico P., Santarelli R. et al. Botulinum A toxin effects on rat jaw muscle spindles. *Acta Otolaryngol* 1993; 113: 400–4.
- [28] Urban P.P., Rolke R. Effects of botulinum toxin type A on vibration induced facilitation of motor evoked potentials in spasmodic torticollis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 1541–6.
- [29] Welch M.J., Purkiss J.R., Foster K.A. Sensitivity of embryonic rat dorsal root ganglia neurons to Clostridium botulinum neurotoxins. *Toxicon* 2000; 38: 245–58.
- [30] Antonucci F., Rossi C., Gianfranceschi L. et al. Long-distance retrograde effects of botulinum neurotoxin A. *J Neurosci* 2008; 28 (14): 3689–96.
- [31] Allam N., Fonte-Boa P.M., Tomaz C.A., Brasil-Neto J.P. Lack of effect of botulinum toxin on cortical excitability in patients with cranial dystonia. *Clin Neuropharmacol* 2005; 28: 1–5.
- [32] Bockowski L., Okurowska-Zawada B., Sobaniec W. et al. Cortical somatosensory evoked potentials and spasticity assessment after botulinum toxin type A injection in children with cerebral palsy. *Adv Med Sci* 2007; 52 (Suppl 1): 171–5.
- [33] Blood A.J., Tuch D.S., Makris N. et al. White matter abnormalities in dystonia normalize after botulinum toxin treatment. *Neuroreport* 2006; 17: 1251–5.
- [34] Dressler D., Benecke R. Autonomic side effects of botulinum toxin type B treatment of cervical dystonia and hyperhidrosis. *Eur Neurol* 2003; 49: 34–8.
- [35] Caleo M., Schiavo G. General effects of tetanus and botulinum neurotoxins. *Toxicon* 2009; 54: 593–9.
- [36] Moreno-Lopez B., de la Cruz R.R., Pastor A.M., Delgado-Garcia J.M. Botulinum neurotoxin alters the discharge characteristics of abducens motoneurons in the alert cat. *J Neurophysiol* 1994; 72 (4): 2041–4.
- [37] Moreno-Lopez B., de la Cruz R.R., Pastor A.M., Delgado-Garcia J.M. Effects of botulinum neurotoxin type A on abducens motoneurons in the cat: alterations of the discharge pattern. *Neuroscience* 1997; 81 (2): 437–55.
- [38] Restani L., Giribaldi F., Manich M. et al. Botulinum neurotoxins a and e undergo retrograde axonal transport in primary motor neurons. *PLoS Pathog* 2012; 8 (12): e1003087.
- [39] Akaike N., Shin M.C., Wakita M. et al. Transynaptic inhibition of spinal transmission by A2 botulinum toxin. *J Physiol* 2013; 591 (Pt 4): 1031–43.
- [40] Byrnes M.L., Thickbroom G.W., Wilson S.A. et al. The corticomotor representation of upper limb muscles in writer's cramp and changes following botulinum toxin injection. *Brain* 1998; 121 (Pt 5): 977–88.
- [41] Gilio F., Curra A., Lorenzano C. et al. Effects of botulinum toxin A on intracortical inhibition in patients with dystonia. *Ann Neurol* 2000; 48: 20–6.
- [42] Shin M.C., Wakita M., Xie D.J. et al. Inhibition of membrane Na<sup>+</sup> channels by A type botulinum toxin at femtomolar concentrations in central and peripheral neurons. *J Pharmacol Sci* 2012; 118 (1): 33–42.
- [43] Marinelli S., Vacca V., Ricordy R. et al. The analgesic effect on neuropathic pain of retrogradely transported botulinum neurotoxin A involves Schwann cells and astrocytes. *PLoS One* 2012; 7 (10): e47977.

# БОТУЛИНИЧЕСКИЙ ТОКСИН НА СТЫКЕ ДИСЦИПЛИН

**Орлова  
Ольга  
Ратмировна**

д.м.н.,  
президент  
МООСБТ,  
профессор  
кафедры нервных  
болезней ИПО  
Первый МГМУ  
им. И.М. Сеченова



**И**нъекции препаратов на основе ботулинического токсина типа А для временного устранения мимических морщин лица в косметологии очень распространены. Гиперфункциональные морщины возникают в результате постоянного непроизвольного сокращения мимических мышц, которое довольно часто появляется в юности как следствие эмоционального напряжения или наследственной предрасположенности, постепенно усиливаясь с возрастом. Мимические мышцы верхней половины лица, имеющие большое «терапевтическое окно», являются областями оптимальной коррекции ботулотоксином. Типичные морщины в этой зоне — горизонтальные складки на лбу, вертикальные складки на переносице («морщины гнева») и радиальные морщины вокруг глаз («гусиные лапки»). Избыточное напряжение мимических мышц приводит не только к появлению выраженных морщин, но и нередко — к возникновению головных болей и является фактором риска инициации некоторых неврологических заболеваний, проявляющихся спазмами мышц лица (например, блефароспазма).

Напряжение мимических и шейных мышц часто вызывает головные боли. В регуляции тонуса этих мышц принимают участие структуры лимбической системы, поэтому напряжение мимических и перикраниальных мышц часто

сопровождается тревожным состоянием пациента.

Мышцы нижней половины лица по сравнению с верхней имеют меньшее «терапевтическое окно» для ботулотоксина, поэтому коррекция мимических складок нижней половины лица нередко сопряжена с риском развития нежелательной слабости мышц, нарушения улыбки и артикуляции и на практике применяется гораздо реже, чем коррекция верхней половины лица. Добиться полной коррекции носогубных складок ботулотоксином не удастся, поэтому предпочтительнее для эстетических целей без риска возникновения асимметрии углов рта заполнять носогубные морщины имплантатами.

Стойкое, длительностью около 6 месяцев, расслабление напряженных мимических мышц, с одной стороны, приводит к разглаживанию кожных складок, с другой — дает возможность пациенту научиться контролировать свое выражение лица. Как правило, для достижения устойчивого эффекта желательно сделать 3–4 процедуры с интервалом в 4–6–8 месяцев. При этом в мышцах не наблюдается атрофии, так как сохраняется их кровоснабжение и постепенно восстанавливается иннервация. Противопоказания к ботулинотерапии редки и выявляются во время сбора анамнеза квалифицированным специалистом, который

точно определяет показания к процедуре, дозу препарата, точки для инъекций. Для выполнения этой серьезной врачебной процедуры необходимы базовые знания в анатомии и иннервации мышц лица, также – определенный клинический опыт. Перед проведением инъекций врач должен проинформировать пациента о механизме действия препарата и возможных побочных эффектах, необходимой дозе, после чего пациент в письменной форме дает согласие на проведение процедуры. Обсуждение всех деталей информированного согласия и подписание его врачом и пациентом являются неотъемлемой частью проведения любой медицинской манипуляции. После процедуры в течение 15–20 минут пациенту рекомендуется совершать активные мимические движения теми мышцами, в которые вводился препарат, в течение 3–4 часов сохранять вертикальное положение тела, а также не растирать и не массировать места инъекций. Охлаждение области инъекции не рекомендуется, так как локальное охлаждение снижает интернализацию токсина в нейрон. Выполнение этих рекомендаций позволяет достичь максимально эффективного и равномерного миорелаксирующего действия препарата.

## Первичная диагностика

Первое, чем должен обладать косметолог, – это умение «неврологическим взглядом» смотреть на пациента. Как уже было отмечено ранее, мимические морщины могут быть характерным проявлением головных болей. И врач-косметолог, прежде всего, должен выяснить, не страдает ли ими пациент, какой они носят характер, какова их продолжительность и т. д. В этом случае без консультации или лечения у невролога, только косметологическими методами, добиться эффективной коррекции мимических морщин будет невозможно. С другой стороны, если пациент страдает первичной формой хронической головной боли и неврологом ранее уже были исключены вторичные ее причины (опухоль, травма и др.), то лечение мимических морщин ботулотоксином может стать

дополнительным лечебным воздействием для таких пациентов.

**Асимметрия лица.** Асимметрия лица присуща каждому человеку. Считается, что у большинства праворуких людей эмоциональная экспрессия левой половины лица богаче, чем правой, левая половина лица выше и уже, чем правая, а правая половина лица больше чувствительна к боли, чем левая. Эти различия должны обязательно учитываться при выявлении тех мышц, которые в дальнейшем будут выбраны для инъекции. Во время осмотра следует обращать особое внимание на состояние мимических мышц, симметричность их функционирования. Так, мимика «по команде» отличается от эмоциональной мимики, и это следует учитывать при выбо-

сокращения мимических мышц, но и естественную произвольную эмоциональную экспрессию лица, для чего иногда необходимо бывает рассмешить, удивить, озадачить или даже огорчить пациента.

Еще один важный аспект в оценке асимметрии лица – это выявление ее причин. Наличие мимической асимметрии иногда является следствием нарушения иннервации лицевых мышц. Для решения вопроса о том, имеее ли вы дело с асимметрией исходной (физиологической) или приобретенной вследствие травм, операций, поражения лицевого нерва при манипуляциях на лице, невротии лицевого нерва, герпетического поражения и других причин, необходимо проверить силу мимических мышц и симметричность их сокращения во время выполнения

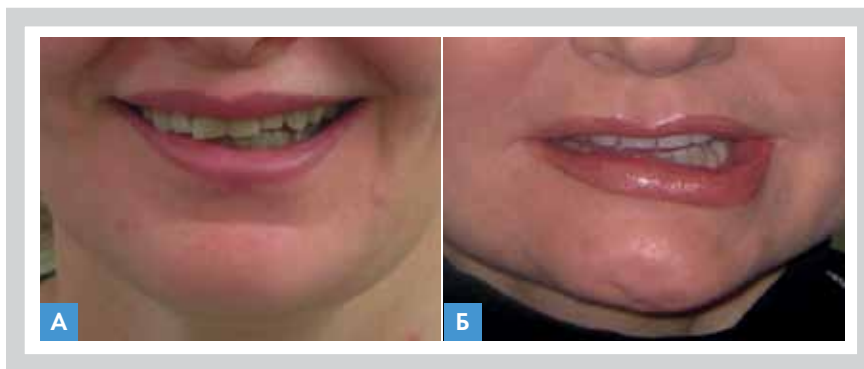


Рис. 1. Примеры асимметричной улыбки

ре мышц для введения ботулотоксина по эстетическим показаниям. У большинства пациентов еще до посещения врача складывается собственное представление о том, какие морщины следует «заморозить» в первую очередь. Однако это представление может быть ошибочным, так как пациенты выявляют морщины при произвольной мимике перед зеркалом, а эмоциональная произвольная экспрессия может существенно отличаться от произвольной. Поэтому врач, с одной стороны, должен ориентироваться на пожелания пациента, с другой – рекомендуется понаблюдать за его мимикой во время непринужденной беседы и предложить воздействие на те морщины, о которых пациент может даже и не подозревать. При видеозаписи, проводимой до и после процедуры, также следует фиксировать не только произвольные

стандартных мимических проб (наморщивание лба, нахмуривание, зажмуривание глаз, оскалывание зубов, надувание щек). Также целесообразно проверить рефлекс с переносицы и надбровные рефлексы. Проверка симптома Хвостека (удар молоточком по щеке: если возбудимость нормальная, то подергивания мышц не возникает) полезна для выявления повышенной нервно-мышечной возбудимости, что является следствием дефицита кальция, влияющего на эффективность инъекций ботулотоксина. При положительном симптоме Хвостека перед проведением инъекций целесообразно прописать пациенту 2–3-недельный курс препаратов кальция в сочетании с витамином D. Для пациентов с выраженной асимметрией лица требуется обследование у невролога.

*Основными причинами асимметрии лица могут быть:*

- морфофункциональная асимметрия;
  - межполушарная асимметрия;
  - невралгия лицевого нерва (паралич Белла);
- врожденная гемигипоплазия лица;
- асимметрия в рамках текущего нервно-мышечного заболевания;
  - односторонняя гипертрофия/ гипотрофия жевательной мышцы;
  - патология околоушной железы;
  - травмы и посттравматические осложнения;
  - осложнения косметических операций;
  - очаговое поражение головного мозга (ОНМК, опухоли)

**Коррекция овала и нижней половины лица.** Эстетические особенности в этой зоне, как правило, отражают состояние зубочелюстной системы: различных аномалий окклюзии, гипертонуса жевательных мышц и дисфункции височно-нижнечелюстного сустава, причем все это может быть, в свою очередь, проявлением таких неврологических расстройств, как бруксизм, оромандибулярная дистония. На это необходимо обратить внимание сразу же, при первой встрече с пациентом.

Косметолог, осматривая пациента, может заметить определенные изменения кожи и ее придатков, которые дают основания предполагать наличие у пациента поражения нервной системы или системного заболевания (например, полинейропатии, системной склеродермии, болезни Реклинггаузена, туннельных синдромов и других расстройств).

Примеров неврологических расстройств, в диагностике, предупреждении и коррекции которых врач эстетической практики может играть значительную роль, множество. Зачастую неврологические расстройства носят скрытый характер, и пациент даже не подозревает об их развитии. Человек обращается в косметологическую клинику, чтобы устранить какие-то внешние недостатки, и именно врач-косметолог может заподозрить самые ранние проявления того или иного заболевания и вовремя направить пациента на консультацию к нужному специалисту. В этом смысле новая

медицинская специальность – косметология – несет очень важные функции профилактической медицины.

Что должен, прежде всего, проверить косметолог перед проведением лечебно-эстетической манипуляции в области лица, например, ботулинотерапии или контурной пластики?

Определить силу и симметричность активности мышц лица, чтобы исключить поражение лицевого нерва или первичное поражение мимических мышц, например, при миопатии или миастении. Последняя проявляется патологической утомляемостью мышц, которая начинается как раз с мышц лица, с эпизодов слабости верхнего века, «мерцающего» птоза.

Далее необходимо обратить внимание на возможные признаки герпетической инфекции, помня о взаимосвязи герпетического поражения нервной системы с кожными проявлениями этой распространенной вирусной па-



**Рис. 2.** Пример асимметричного гипертонуса жевательных мышц

тологии. Если установлены частые рецидивы вируса простого герпеса (более двух раз в год), то такой пациент нуждается в специфическом лечении. Никакие косметологические инъекции в период рецидива герпеса не выполняются ни в коем случае.

Косметологу нужно проверить, нет ли у пациента проявлений повышенной нервно-мышечной возбудимости (тест Хвостека).

Наконец, очень важно определить чувствительность пациента к боли. Если болевой порог низкий, то процедура, при проведении которой есть вероятность болезненных ощущений, должна проходить только с обезболиванием. Надо обязательно поинтересоваться, как вообще пациент переносит лечебные процедуры, чтобы избежать панической атаки, обморока и вследствие этого – падения и травмирования.

*Сбор анамнеза перед процедурой ботулинотерапии должен включать:*

- ФИО;
- возраст;
- профессия;
- хронические заболевания;
- перенесенные травмы лица и головы;
- перенесенные операции в области лица и головы;
- предыдущие процедуры ботулинотерапии, их результат;
- наличие и частота герпетических высыпаний;
- прием за последние 2 недели лекарственных препаратов;
  - аллергические реакции;
  - день менструального цикла;
  - переносимость врачебных процедур и боли

При беседе с пациентом необходимо обращать внимание на мимическую экспрессию. Гипомимия может свидетельствовать о гипотиреозе, депрессии, болезни Паркинсона. Учащенное моргание или непроизвольное зажмуривание могут быть начальными признаками блефароспазма; гиперактивность мимических мышц нижней половины лица – оромандибулярной дистонии. Медицинская помощь таким пациентам с лицевыми гиперкинезами служит ярким примером тех ситуаций, когда косметолог (безусловно, после консультации с неврологом) может с помощью ботулинотерапии дополнительно облегчить их проявления.

*Поводы для временного отказа от эстетической инъекции ботулотоксина и рекомендации консультации невролога:*

- асимметрия лица неясной этиологии;
- гипертрофия/гипотрофия жевательных и височных мышц;
- наличие избыточных насильственных движений в лице и туловище;
- избыточная активность периоральной мускулатуры в покое и при действиях;
- учащенное моргание;
- неестественно приподнятые брови;
- птоз/полуптоз верхнего века;
- дисфония (изменение голоса);
  - боли в лице;
  - головные боли



## Коррекция эстетических осложнений неврологических расстройств

Очень значима и другая сфера взаимодействия врачей эстетической медицины и неврологов – дополнительные способы терапии неврологических заболеваний и коррекция эстетических осложнений неврологических расстройств.

Например, в лечении блефароспазма – частой формы фокальной мышечной дистонии – неврологи успешно применяют инъекции ботулотоксина в круговую мышцу глаза. Однако известно, что одним из наиболее частых временных нежелательных явлений при ботулинотерапии блефароспазма является опущение верхнего века. При этом у пациентов со значительным избытком кожи верхних век данное состояние, как и сам блефароспазм, серьезно снижает качество жизни. Таким пациентам имеет смысл порекомендовать сделать классическую эстетическую верхнюю блефаропластику, которая будет выполнять вспомогательную лечебную роль. Сочетание ботулинотерапии и хирургического лечения блефароспазма доказало свою эффективность. При этом применение препаратов БТА пожизненное, но оно дает таким пациентам возможность вести нормальный образ жизни. Причем на фоне такой хронической терапии происходит довольно стабильное улучшение состояния пациента, во многих случаях уменьшается необходимая

дозировка, увеличивается продолжительность эффекта.

Другим примером является синдром «сухого глаза», который успешно лечится введением БТА. Введение препарата ботулотоксина в область внутреннего угла глаза позволяет расслаблять мышцу-насос слезы и сохранять глаз влажным.

В рамках статьи хотелось бы подробнее остановиться на поражении лицевого нерва, проблемы лечения которого привлекают все большее внимание ввиду роста количества случаев развития этого заболевания.

### Патология лицевого нерва

Лечение патологии лицевого нерва – это пример работы содружества врачей: пластических хирургов, неврологов, стоматологов, косметологов. Нейропатия лицевого нерва – это классическое неврологическое заболевание. Но к сожалению, врач-невролог может оказать помощь такому пациенту только в острый период. После поражения лицевого нерва остается стойкий эстетический дефект, проявляющийся в слабости мышц на пораженной стороне, дискинезии, контрактуре мимических мышц, гипертонусе мышц здоровой стороны и в конечном счете – в асимметрии лица. Косметолог, применяя инъекции БТА, проводит и эстетическую, и функциональную коррекцию, тем самым оказывая действенную медицинскую помощь таким больным. Другой классический

эстетический дефект неврологической этиологии: вследствие поражения лицевого нерва возникает асимметрия носогубных складок, уменьшение объема мягких тканей, асимметрия верхней и нижней губы, уголков рта – все то, что можно устранить методами инъекционной контурной пластики, то есть путем эстетической коррекции последствий неврологических расстройств.

Поражение лицевого нерва может являться самостоятельным неврологическим заболеванием, а может быть и осложнением после пластических операций, то есть носить ятрогенный характер.

В первом случае это классическое поражение лицевого нерва – паралич Белла, идиопатическое поражение лицевого нерва в результате компрессии ствола нерва в Фаллопиевом канале. Кроме того, лицевой нерв может быть травмирован вследствие удаления опухоли околоушной железы, невриномы мосто-мозжечкового угла. Здесь может применяться как консервативное, так и хирургическое лечение. В острой стадии этого заболевания рекомендовано введение препаратов БТА в мимические мышцы непораженной стороны с целью профилактики «перекоса» лица. Хирургические вмешательства на лицевом нерве проводят с целью восстановления его проводимости и произвольной двигательной функции мимических мышц. Для улучшения результатов применяются пластические операции, чтобы уменьшить асимметрию лица, заместить функцию парализованных мышц.

Очень важный вопрос – о сохранности проводимости по лицевому нерву в случае его поражения из-за травмы при пластической операции, сдавливания тугой повязкой и т. п. Прежде всего, нужно выяснить, произошла ли полная перерезка нерва или его проводимость сохранена и снижена вследствие, например, отека. Если результаты электронейромиографического исследования показывают, что нерв «жив», можно проводить консервативные мероприятия, если же нерв пострадал totally, то нужно ставить вопрос об операции (например, пластики нерва). В этой экспертной оценке квалификация нейрофизиолога может сыграть решающую роль. Если восстановить проводимость нерва не удастся, то методом выбора в лечении становится введение

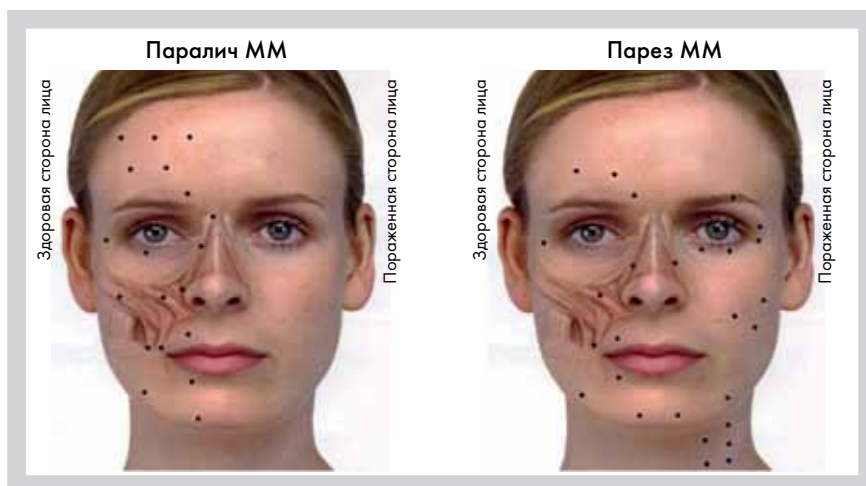


Рис. 3. Схемы инъекций БТА при параличе и парезе мимических мышц (Саксонова Е.В., канд. дисс., 2013. Для иллюстрации точек инъекции использован рис. из издания В. Йост «Иллюстрированный атлас использования ботулинического токсина»)

БТА в активные зоны. Например, если не поднимается бровь на одной стороне лица, то заставить ее активно подниматься мы не сможем, и в этом случае корректирующее лечение направлено на уменьшение активности лобной мышцы на противоположной стороне лица, тем самым устраняется асимметрия. Методы лечения поражений лицевого нерва хорошо известны, но с годами меняются подходы к оценке параметров электрофизиологических данных. Раньше пораженная сторона лица считалась «больной», а противоположная – «здоровой», и проводилось сравнение параметров между ними. Сегодня уже ясно, что непораженную сторону лица нельзя считать здоровой, она тоже страдает, со временем развивается ее гиперактивность (гипертонус мышц), и в комплексной реабилитации последствий поражения лицевого нерва необходимо вводить ботулотоксин как в мышцы пораженной стороны (в зоны синкинезий и контрактур), так и в мышцы непораженной – для снижения их гипертонуса.

Поражение лицевого нерва, как первичное, так и вторичное, – проблема чрезвычайно актуальная. С одной стороны, растет количество первичных поражений, все чаще вирус простого герпеса является этиологическим фактором нейропатии лицевого нерва. Наблюдается рост числа опухолей околоушной железы, которые сдавливают лицевой нерв. А с другой стороны, неуклонно растет количество пластических операций, и вместе с этим увеличивается и количество осложнений, возникающих в ходе таких операций, связанных с травмированием конечных ветвей и ствола лицевого нерва, что приводит к параличу и парезу мимических мышц.

#### *Цели введения ботулотоксина при нейропатии лицевого нерва:*

- *уменьшение выраженности синкинезий на пораженной стороне;*
- *уменьшение контрактур в мимических мышцах на пораженной стороне;*
- *уменьшение гипертонуса мимических мышц на «здоровой» стороне;*
- *воздействие на мышечный антагонизм;*
- *эстетическая коррекция*

## Гиперкинезы и их провокация

Манипуляции на лице и в полости рта могут стать провокаторами развития некоторых форм лицевых гиперкинезов. Так, у некоторых пациентов, генетически предрасположенных к мышечной дистонии, до поры до времени она никак не проявляется, но после травмирующих хирургических, стоматологических или косметологических манипуляций, которые становятся в этих случаях периферическими провокаторами, у них может развиваться лицевой гиперкинез. Какие признаки говорят о присутствии генов дистонии? Это, например, учащенное моргание, блефароспазм, неудобство при удержании головы в прямом положении, писчий спазм. И врачам эстетической медицины приходится обращать внимание на активность мышц лица, частоту моргания, позу головы, наличие тремора головы и рук, почерк пациента.

Нейропатические осложнения на лице могут развиваться даже после процедуры контурной пластики: вследствие раздражения, сдавления конечных ветвей тройничного нерва у пациента возникают зоны гиперестезий, гипостезии, дизестезии на коже лица в зоне введения филлера.

При поражении нервных волокон, как двигательных (лицевой нерв), так и чувствительных (тройничный нерв), всегда следует учитывать фактор времени: при малейших признаках осложнения после процедуры контурной пластики или пластической операции нужно обратиться к неврологу и после консультации провести лечение в соответствии с выявленной патологией. Принципы этой терапии косметолог должен знать и уметь применить эти знания, если нет возможности получить неврологическую помощь специалиста. Эти принципы мы изложим в следующих выпусках «Вестника».

## Заключение

Косметолог – это врач, который имеет дело с пациентом, не считающим себя больным, не считающим, что он пришел лечиться. Это, пожалуй, единственный доктор, к которому пациенты идут с удовольствием. Самая важная профессиональная характеристика врача-косметолога – он должен быть абсолютно грамотным

клиницистом: обладать знаниями в различных областях медицины – терапии, эндокринологии, неврологии, психологии, стоматологии, терапии, а также этики, физики, химии и мн. др. Работа современного косметолога (врача эстетической медицины) не мыслится без тесного контакта со специалистами самых разных областей медицины.

Если говорить об уже существующем поле взаимодействия косметолога и невролога, то это, с одной стороны, их совместная работа по решению косметологических задач: лечение асимметрии лица, коррекция овала лица и других эстетических нарушений, а с другой стороны – участие косметолога в лечении неврологических расстройств. На наш взгляд, косметологи должны занимать не столь боязливую позицию в лечении стойких остаточных явлений неврологических расстройств. Например, при поражении лицевого нерва после консультации с неврологом такого пациента может успешно вести косметолог.

И здесь следует сказать еще об одном крайне важном моменте – о непосредственных контактах косметологов с неврологами. Речь должна идти о консультациях не с любым неврологом, а с врачом, специализирующимся в неврологии лица и ботулинотерапии. Соответствующие вопросы эстетической медицины должны входить в круг его профессиональных интересов.

Что касается профессиональной подготовки косметологов и пластических хирургов, то общий курс неврологии, который преподается им в медицинских вузах страны, должен быть обязательно дополнен спецкурсом по эстетической неврологии в рамках последипломного образования. Ведь в силу того что в нашей стране косметологическая неврология – сравнительно молодая область медицины, то ее специальные вопросы просто никогда не входили в учебные программы.

В заключение подчеркнем, что косметологи – это врачи, которые находятся на форпостах медицины. Диапазон эстетических методов лечения и коррекции дает пациентам со многими трудно излечимыми заболеваниями реальную возможность вновь вернуться к высокому качеству жизни, жить без боли и дискомфорта, физического и эмоционального. ■