

СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ В ИСПОЛЬЗОВАНИИ БОТУЛОТОКСИНА В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

CURRENT TRENDS IN THE USE OF BOTULINUM TOXIN IN CLINICAL PRACTICE

**E. Zakharyan
G. Kasaeva**

Summary. Currently, botulinum toxin (BT) preparations are widely used in cosmetology, plastic and reconstructive surgery, mainly for aesthetic reasons. BT injections are the most frequently performed cosmetic procedure all over the world, as they have the ability to quickly cope with the most common problem of a million women — age and expression wrinkles. However, the frequency of “unaesthetic” use of this drug has grown steadily over the past two decades and covers many specialties, including therapy, urology, dermatology, ophthalmology, otolaryngology, gynecology, general surgery and neurology. But, despite all the diversity of its application and effectiveness, the possibilities of BT in these areas, unfortunately, remain in the shadows, which is primarily associated with the active popularization of aesthetic medicine in general. That is why the purpose of this review was to consider the latest, unaesthetic indications for the use of BT with an emphasis on evidence-based medicine data. The German physician Justin Kerner (1786–1862) was the first to develop the idea of a possible therapeutic use of BT. In 1973, Scott first used botulinum toxin to treat strabismus at the Smith Kettewell Eye Research Center. In 2001, the UK approved BT for the treatment of axillary hyperhidrosis and Canada for the treatment of axillary hyperhidrosis and focal muscle spasticity. Since July 2004, BT has been approved by the US Food and Drug Administration for the treatment of severe primary axillary hyperhidrosis and chronic migraine [6].

Keywords: botox, botulinum toxin A, neurogenic detrusor hyperactivity, achalasia of the cardia, diabetic mononeuropathy, Covid-19.

Захарьян Елена Аркадьевна

*К.м.н., доцент, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского (структурное подразделение ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского»)
locren@yandex.ru*

Касаева Гульзара Рустемовна

*Медицинская академия имени С.И. Георгиевского (структурное подразделение ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского»)
gulzara.kasaeva@mail.ru*

Аннотация. В настоящее время препараты ботулотоксина (БТ) нашли широкое применение в косметологии, пластической и реконструктивной хирургии преимущественно по эстетическим показаниям. Инъекции БТ являются наиболее часто выполняемой косметологической процедурой во всем мире, так как имеют свойство быстро справляться с самой распространенной проблемой миллиона женщин — возрастными и мимическими морщинами. Однако, частота «неэстетические» использования данного препарата в течение последних двух десятилетий неуклонно растет и охватывает множество специальностей, включая терапию, урологию, дерматологию, офтальмологию, отоларингологию, гинекологию, общую хирургию и неврологию. Но, несмотря на все разнообразие его применения и эффективность, возможности БТ в данных направлениях, к сожалению, остаются в тени, что в первую очередь связано с активной популяризацией эстетической медицины в целом. Именно поэтому целью данного обзора явилось рассмотрение новейших, неэстетических показаний к применению БТ с акцентом на данные доказательной медицины. Немецкий врач Юстин Кернер (1786–1862) первым развил идею о возможном терапевтическом применении БТ. В 1973 году Скотт в глазном исследовательском центре Смита Кеттевелла впервые применил ботулинотоксин для лечения косоглазия. В 2001 году Великобритания одобрила БТ для лечения подмышечного гипергидроза, а Канада — для лечения подмышечного гипергидроза и фокальной мышечной спастичности. С июля 2004 года БТ одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США для лечения тяжелого первичного подмышечного гипергидроза и хронической мигрени [6].

Ключевые слова: ботокс, ботулотоксин А, нейрогенная детрузорная гиперактивность, ахалазия кардии, диабетическая мононевропатия, Covid-19.

Введение

Ботулинический токсин — это мощный нейротоксиновый белок, полученный из бактерии *Clostridium botulinum*, который подавляет высвобождение ацетилхолина в нервно-мышечном соединении.

Семь его основных серотипов были охарактеризованы и обозначены как типы от А до G [1, 4]. Среди них типы А, В, Е, F были непосредственно связаны с индуцированием смертельных заболеваний человека [1, 5]. Структурно БТ состоит из легкой и тяжелой полипептидных цепей размером около 50–100 кДа, соединенных дисульфидным мостиком [3]. Тяжелая цепь связывается

со своими рецепторами на пресинаптических окончаниях холинергических нейронов и входит в цитоплазму путем рецептор-опосредованного эндоцитоза, где дисульфидная связь между двумя полипептидными цепями диссоциирует и приобретает активную форму [2, 3]. Легкая цепь связана с инактивацией белков, таких как синаптосомно-ассоциированный белок (SNAP-25), мембранный белок VAMP и синтаксин, которые отвечают за слияние нейромедиатора, содержащего везикулы, с липидным бислоем в синаптической щели, тем самым предотвращая высвобождение ацетилхолина (ACh) в холинергических, парасимпатических и постганглионарных симпатических нервных окончаниях. Считается, что БТ-опосредованная блокада высвобождения АХ и последующая остановка холинергического сигнального пути в синаптических соединениях вызывают сильнейший мышечный паралич и смерть [3]. Также известно, что БТ вызывает такие симптомы, как сухость во рту и глазах, задержка мочи, колебания кровяного давления, ненормальное сердцебиение, усталость и одышка [4]. Однако умеренное введение препарата в определенные мышцы в настоящее время используют в различных косметологических и терапевтических целях. Воздействие на целевые мышцы со временем уменьшается по мере регенерации SNAP-25, а нервно-мышечная сигнализация и сократительная способность мышц восстанавливаются [3]. Инъекция небольших количеств БТ в определенные мышцы вызывает их локальное расслабление, эффект которого развивается в течение двух недель и длится примерно около четырех месяцев [1].

Литературный обзор

Нейрогенная детрузорная гиперактивность.

Ботулотоксин обладает способностью избирательно нарушать и модулировать нейромедиацию, сенсорную функцию и активность желез, подавляет гиперактивность детрузора. В дополнение к моторным эффектам, БТ обладает сенсорными ингибирующими и противовоспалительными эффектами [9, 10]. После десятилетий клинических и фундаментальных научных исследований, клиническое применение ботулинического токсина А в урологии было распространено на нейрогенную детрузорную гиперактивность (НДО), идиопатическую детрузорную гиперактивность (ИДГ), рефрактерный гиперактивный мочевой пузырь (ГМП), интерстициальный цистит (ИЦ), болевой синдром мочевого пузыря (БСМП), доброкачественную гиперплазию предстательной железы и дисфункцию нижних мочевых путей у детей [7,8].

С 2004 года ботулотоксин используется для лечения ИЦ и БСМП на экспериментальном и практическом

уровнях [12]. Симптоматическое улучшение может быть достигнуто путем инъекции 100–200 ЕД онаботулинумтоксина в 25–30 мест в основании мочевого пузыря. По данным исследования, проведенного Smith et al. (2004 г.), обнаружено, что введение препарата облегчает боль в мочевом пузыре у пациентов, не имевшим положительного результата от медикаментозного лечения [12]. Позже, Giannantoni et al. [13, 14] сообщили о субъективном улучшении у 80% пациентов после подслизистого введения 200 ЕД БТ в мочевой пузырь. Также, Ramsay et al. [15] сообщили об удовлетворительных результатах у пациентов, получавших от 200 до 300 ЕД препарата, сопровождавшихся значительным снижением уровня тревожности, депрессии и улучшением качества жизни при длительности терапии 3 месяца.

В рандомизированном контролируемом исследовании с участием пациентов с рефрактерной ИЦ/БСМП было обнаружено, что пациенты, получавшие субуретериальную инъекцию ботулотоксином (200 ЕД или 100 ЕД) вместе с цистоскопической гидродистензией, показали значительное улучшение в отношении функциональной оценки и снижении боли в мочевом пузыре через 3 месяца после лечения по сравнению с результатами у пациентов, получавших только цистоскопическую гидродистензию [16].

Таким образом, в настоящее время БТ одобрен для лечения НДО и ГМП. Результаты клинических исследований лечения ИЦ/БСМП сообщили о многообещающих эффектах, включая уменьшение боли в мочевом пузыре. Кроме того, обнаружена большая терапевтическая продолжительность при повторных инъекциях препарата в сравнении с его однократной инъекцией [11].

Ахалазия кардии

Положительные результаты применения ботулинического токсина типа А гемагглютинина доказаны в лечении больных с нервно-мышечными заболеваниями пищевода спастического характера. Введение препарата интрамурально является малотравматичной процедурой, которая не сопровождается серьезными осложнениями с существенным уменьшением выраженности или полной ликвидацией симптомов дисфагии и регургитации у 65–95% больных [17, 18].

Так, в исследование 2015 года вошли 144 пациентов с кардиоспазмом и длительностью заболевания от 2 до 6 лет, имеющих показания для эндоскопической терапии препаратами ботулинического токсина типа А.

Ботулотоксин вводился интрамурально в нижний пищеводный сфинктер с помощью гастродуоденоско-

па через инъектор, введенный в биопсийный канал. Действие токсина заключалось в расслаблении спазмированной кардии с последующим уменьшением симптомов дисфагии и регургитации. Введение разведенного в 4 мл физиологического раствора препарата проводилось интрасфинктерно, симметрично в четыре точки в зоне сужения области нижнего пищеводного сфинктера.

Суммарная доза препарата на один курс составила 60–100 Ед. Эффект от инъекции отмечался в течение первых суток с максимальным нарастанием в течение 4–7 суток. У 50 (36%) пациентов интрасфинктерное введение ботокса выполнено в виде первичной терапии без предшествующего лечения с хорошим результатом. У одного больного введение ботокса позволило отложить операцию и продолжить динамическое наблюдение с планированием очередных сеансов эндоскопической инъекционной терапии при появлении синдрома дисфагии.

При этом, пациенты отмечали: полное исчезновение симптомов дисфагии, эзофагита; удлинение безрецидивного периода с каждым повторным курсом терапии; отсутствие местных и системных побочных эффектов.

Использование эндоскопической инъекционной терапии ботоксом целесообразно в лечении нервно-мышечных заболеваний пищевода: в большинстве случаев достигается эффективная ремиссия, замедляется процесс формирования рубцовых изменений в зоне нижнего пищеводного сфинктера. При 2-й и 3-й стадии заболевания введение ботокса может стать ведущим способом лечения [19].

Диабетическая мононевропатия

Одной из причин изолированного паралича VI черепного нерва является диабетическая мононевропатия. Острое начало диплопии вызывает потерю производительности труда и требует, при благоприятном течении, до 4–6 месяцев для полного разрешения симптомов. Введение ботулинического токсина А в медиальную прямую мышцу антагониста предотвращает контрактуру и позволяет быстрее восстановить парализованную латеральную прямую мышцу [20]. Несмотря на долгую историю применения ботулинического токсина при параличе глазных мышц, доказательной базы, свидетельствующей о его эффективности и безопасности при диабетической мононевропатии, опубликовано крайне мало.

Так, в исследование, проведенное в высшей офтальмологической больнице в Коимбатуре, Южной Индии, и одобренное Институциональным комитетом по эти-

ке, вошел 131 пациент с острым началом паралича VI черепно-мозгового нерва, которым был введен ботулинический токсин А. Пациенты наблюдались в период с августа 2015 года по февраль 2018 года. Средняя доза инъекции составила 5 Ед (диапазон 3–6 Ед).

Пациенты были разделены на группы в зависимости от дозы препарата: 2,5–4 Ед (группа 1) и 4,1–6 Ед (группа 2). В соответствии с определенными критериями успешности (отклонение — $\leq 10\%$ D, отсутствие диплопии и улучшение на 2 балла в отведении на 60-е сутки наблюдения) у 83% пациентов лечение было успешным.

Таким образом, применение ботулотоксина в лечении изолированного паралича VI черепного нерва показывает хорошие результаты в динамическом наблюдении и применимо для лечения при диабетической мононевропатии [21, 24].

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19)

Вспышка новой коронавирусной инфекции (COVID-19), вызванная SARS-CoV-2, продолжает активно прогрессировать во многих странах и создает опасные для жизни клинические проблемы для глобального общественного здравоохранения. Помимо респираторных симптомов, у пациентов имеют место неврологический дефицит и нейродегенерация, что может повлечь за собой тяжелые и, порой, непредсказуемые осложнения [22, 23, 26].

Экспериментальные данные, полученные из образцов тканей как пациентов с COVID-19, так и соответствующих животных моделей, показали, что SARS-CoV-2 также может индуцировать невропатологические исходы, характерные и другим нейроинвазивным вирусам [25, 27, 29]. На основе данного исследования, в ходе анализа переболевших COVID-19 было выявлено большое количество неврологических нарушений, в особенности нарушение функционирования ствола мозга. Именно поэтому внедрение инъекций БТ является выдающейся клинической практикой для лечения двигательных расстройств при широком спектре неврологических нарушений [30, 31, 32]. Примечательно, что ботулотоксин также обеспечивает нейропротекцию против церебральных ишемических инсультов [36].

У значительной части пациентов с COVID-19 наблюдается лимфопения [33, 34, 35]. Терапевтические инъекции БТ повышают количество иммунных клеток, что способствует активации защитных сил организма в борьбе с SARS-CoV-2 за счет усиления презентации антигена и опосредованного макрофагами фагоцитоза [34, 36]. Особенности введения, диагностические меры и ожидаемые результаты у различных пациентов

с COVID-19 должны быть очерчены и обозначены в соответствии с установленными данными экспериментов и доклинических исследований в этой области для дальнейшей оптимизации подбора терапевтической дозы и разработки протоколов терапии на основе БТ, что является крайне актуальным в настоящее время [37, 39, 40].

Ботулинотерапия спастичности

Локальные инъекции БТА для лечения спастичности способны улучшать положение конечности, пассивные и активные движения, уменьшать спазмы, повысить качество жизни пациентов.

Современные тенденции назначения ботулинотерапии при спастичности включают: случаи развившейся спастичности; резистентность к другим методам лечения; раннее прогрессирование спастичности;

применение БТА с диагностическими целями (отличия истинной спастичности от анкилоза или мышечно-сухожильной контрактуры).

Так, целью исследования ULIS (Upper Limb International Survey) явился анализ терапевтического эффекта инъекций 500–800 ЕД ботулотоксина у 973 пациентов из 31 страны со спастичностью руки. К целям лечения относились улучшение активной функции в первые 3 месяца от начала спастичности и пассивной функции в хронической стадии (>3–3,5 месяцев) заболевания. Восстановление пассивной функции способствовало предотвращению контрактур, облегчению соблюдения гигиены и одевания. Улучшение активной функции проявлялось в сжатии кисти, освобождении «руки-помощника». Основная сопутствующая терапия была представлена физиотерапией, оккупационной терапией и шинированием. Для оценки ответа на лечение применялась пациент-ориентированная шкала достижения индивидуальных целей (Goal Attachment Scale).

В международном многоцентровом наблюдательном исследовании ULIS-II с российским участием был продемонстрирован высокий процент успешного ответа на терапию ботулинотоксином в лечении спастичности верхней конечности в повседневной реальной клинической практике [42, 43]. Результаты международного исследования позволили обобщить информацию о клинической практике применения БТА в лечении постинсультной спастичности руки и подтвердили эффективность данного вида терапии.

Таким образом, современная клиническая практика доказательно демонстрирует высокий терапевтиче-

ский потенциал БТА в виде отчетливого уменьшения уровня спастичности, улучшения функциональных возможностей и повышения качества жизни больных с благоприятным профилем безопасности.

Ботулинический токсин для лечения трудноизлечимого феномена Рейно

Феномен Рейно (ФР) — это состояние, характеризующееся вазоспазмом в пальцах конечностей, которое может оказать значительное негативное влияние на качество жизни. Это может привести к боли, изъязвлению и возможной потере пальцев. Существуют различные терапевтические подходы, однако ФР часто может быть рефрактерным к традиционным методам лечения, заставляя рассматривать альтернативные подходы (хирургия, инъекционная терапия).

Ботулинический токсин А считается эффективным методом лечения благодаря механизму его действия. Взаимодействие токсина со скелетной мышцей включает связывание белков SNAP-25 (25kDa), ответственных за везикулярный транспорт ацетилхолина и его высвобождение на пресинаптическом конце нервно-мышечного перехода, что приводит к временному мышечному параличу, а также предотвращает увеличение альфа-2 рецепторов гладкой мускулатуры, вызывающих сужение сосудов [44].

Начало паралича обычно наступает через 1–4 дня после воздействия и продолжается в течение 2–4 месяцев, что составляет время, необходимое для ресинтеза инактивированных белков SNAP-25. Этот процесс принимает непосредственное участие в облегчении симптомов ФР.

Многообещающие результаты терапии ботулиническим токсином А наблюдались у пациентов с ФР различной этиологии, в том числе с его рефрактерными формами [45].

Доказано, что пациенты с интенсивной болевой синдромом и уже имеющимися трофическими расстройствами лучше всего реагируют на введение БТ. Каждую инъекцию 2 мл (10 Ед Онаботулиnum-токсина или 30 Ед Аботулиnum-токсина) следует проводить на ладонной стороне руки.

Применение препарата для лечения ФР, рефрактерного к медикаментозному лечению, показало благоприятные исходы, основанные на современных исследованиях. Терапия ботулиническим токсином А является безусловной альтернативой в ситуациях, когда показано проведение симпатэктомии. Клинические решения должны приниматься в каждом конкретном случае

с учетом различных факторов, включая предшествующее лечение, этиологию ФР, потенциальные побочные эффекты и противопоказания, а также влияние симптомов заболевания на качество жизни пациента [45, 46].

Исследования применения ботулотоксина в России

Первое российское рандомизированное клиническое исследование, посвященное безопасности и эффективности препарата ботулотоксина А «Релатокс» при спастичности руки после ишемического инсульта занимает особое место в ряду проведенных исследований препаратов ботулотоксина у пациентов со спастичностью верхней конечности. В шести крупных медицинских центрах РФ (от 15 до 35–40 пациентов в каждом) проведено мультицентровое рандомизированное исследование, в которое было включено 160 пациентов со спастичностью верхней конечности вследствие ишемического инсульта. Все пациенты завершили участие в исследовании.

Среди пациентов было 107 (66%) мужчин и 53 (34%) женщины в возрасте от 27 до 73 лет (средний возраст — $55,9 \pm 10,2$ года). Все пациенты методом рандомизации были распределены на две группы: 1-я группа — 80 пациентов: 50 (62,5%) мужчин и 30 (37,5%) женщин, средний возраст — $54,2 \pm 9,6$ года, получали инъекции «Релатокса»; 2-я группа — 80 пациентов: 57 (71%) мужчин и 23 (29%) женщины, средний возраст — $57,3 \pm 10,6$ года получали инъекции Ботулотоксина «Ботокс». После инъекции при оценке по шкале Эшворта в обеих группах отмечалось достоверное снижение спастичности.

Опыт, полученный в первом мультицентровом исследовании на территории РФ, будет успешно рекомендован в практическое здравоохранение и внедрен в схемы реабилитации больных со спастичностью верхней конечности после ишемического инсульта [47].

Заключение

Перечисленные патологические состояния, при которых эффективно применение ботулинического токсина, являются лишь небольшой частью широкого спектра его применения. Все исследования, изучающие целесообразность назначения препарата при различных заболеваниях, доказывают результативность как монотерапии, так и ее сочетания с основной терапией. Это доказывает тот факт, что ботулотоксин является не только всем известным косметологическим, но и эффективным терапевтическим препаратом, применяемом в неврологии, общей хирургии, терапии, урологии и других областях медицины. Развитие применения ботулотоксина особенно актуально в России. Это связано с тем, что во многих зарубежных странах ботулотоксин уже применяют в практической медицине, тогда как в России разностороннее применение БТ находится на стадии экспериментальных исследований. Для разработки методических рекомендаций и внедрения в практическую медицину терапии ботулотоксином необходимо дальнейшее изучение данного вопроса, и проведение более объемных исследований, что может привести к совершенствованию терапевтических подходов заболеваний, устойчивых к традиционным методам лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Rebecca Small, M.D., University of California—San Francisco, San Francisco, California Botulinum Toxin Injection for Facial Wrinkles *Am Fam Physician*. 2014 Aug 1;90(3):168–175.
2. Hema Sundaram, M.D., Massimo Signorini, M.D., Steven Liew, M.B.B.S., M.D., Ada R. Trindade de Almeida, M.D., Yan Wu, M.D., André Vieira Braz, M.D., Steven Fagien, M.D., Greg J. Goodman, M.D., Gary Monheit, M.D., and Hervé Raspaldo, M.D. Global Aesthetics Consensus: Botulinum Toxin Type A — Evidence-Based Review, Emerging Concepts, and Consensus Recommendations for Aesthetic Use, Including Updates on Complications *Plast Reconstr Surg*. 2016 Mar; 137(3): 518–529.
3. Pirazzini M., Rossetto O., Eleopra R., Montecucco C. Botulinum Neurotoxins: Biology, Pharmacology, and Toxicology. *Pharmacol Rev*. 2017;69:200–235
4. Zhang S., Masuyer G., Zhang J., Shen Y., Lundin D., Henriksson L. Identification and characterization of a novel botulinum neurotoxin. *Nat Commun*. 2017;8:14130
5. Bagus Komang Satriyasa, A for reducing the appearance of facial wrinkles: a literature review of clinical use and pharmacological aspect 2019; 12: 223–228.
6. Abdolreza Rouientan, Hamidreza Alizadeh Otaghvar, Hossein Mahmoudvand, and Adnan Tizmaghz Rare Complication of Botox Injection: A Case Report *World J Plast Surg*. 2019 Jan; 8(1): 116–119.
7. Clinical application of intravesical botulinum toxin type A for overactive bladder and interstitial cystitis Jing-Liang Chen and Hann-Chorng Kuo *Investig Clin Urol*. 2020 Feb; 61(Suppl 1): S33–S42
8. Yoshida M., Miyamae K., Iwashita H., Otani M., Inadome A. Management of detrusor dysfunction in the elderly: changes in acetylcholine and adenosine triphosphate release during aging. *Urology*. 2004;63 (3 Suppl 1):17–23.
9. Sun Y., Chai T.C. Up-regulation of P2X3 receptor during stretch of bladder urothelial cells from patients with interstitial cystitis. *J Urol*. 2004;171:448–452.
10. Apostolidis A., Brady C.M., Yiangou Y., Davis J., Fowler C.J., Anand P. Capsaicin receptor TRPV1 in urothelium of neurogenic human bladders and effect of intravesical resiniferatoxin. *Urology*. 2005;65:400–405.

11. Sahai A., Khan M.S., Dasgupta P. Efficacy of botulinum toxin-A for treating idiopathic detrusor overactivity: results from a single center, randomized, double-blind, placebo controlled trial. *J Urol.* 2007;177:2231–2236.
12. Smith C.P., Radziszewski P., Borkowski A., Somogyi G.T., Boone T.B., Chancellor M.B. Botulinum toxin a has antinociceptive effects in treating interstitial cystitis. *Urology.* 2004;64:871–875.
13. Kuo H.C. Preliminary results of suburothelial injection of botulinum A toxin in the treatment of chronic interstitial cystitis. *Urol Int.* 2005;75:170–174.
14. Giannantoni A., Costantini E., Di Stasi S.M., Tascini M.C., Bini V., Porena M. Botulinum A toxin intravesical injections in the treatment of painful bladder syndrome: a pilot study. *Eur Urol.* 2006;49:704–709.
15. Ramsay A.K., Small D.R., Conn I.G. Intravesical botulinum toxin type A in chronic interstitial cystitis: results of a pilot study. *Surgeon.* 2007;5:331–333
16. Kuo H.C., Chancellor M.B. Comparison of intravesical botulinum toxin type A injections plus hydrodistention with hydrodistention alone for the treatment of refractory interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *BJU Int.* 2009;104:657–661.
17. Sigal E.I., Burmistrov M.V., Ivanov A.I., Haziev R.A. Rezul'taty jendohirurgicheskogo lechenija ahalazii kardii. *Prakticheskaja medicina.* 2013. № 2 (67). S. 38–41.
18. Murav'ev V. Ju., Burmistrov M.V., Ivanov A.I. Jendoskopicheskoe lechenie ahalazii kardii. *Jendoskopija.* 2013. № 2. S. 2–6.
19. В.И. Давыдкин, Л.В. Квашнина, О.М. Кияйкина, Эндоскопическая инъекционная терапия ахалазии кардии препаратами комплекса ботулинического токсина типа а — гемагглютина. 2015 № 3 (17) 139–141.
20. Patel S.V., Mutyala S., Leske D.A., Hodge D.O. Incidence, associations, and evaluation of sixth nerve palsy using a population-based method. *Ophthalmology.* 2004;111:369–75.
21. Sandra Ganesh, Sasikala Elizabeth Anilkumar, and Kalpana Narendran. Botulinum toxin A in the early treatment of sixth nerve palsy in type 2 diabetes. *Indian J Ophthalmol.* 2019 Jul; 67(7): 1133–1136.
22. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol.* 2020;5:536–544.
23. Zhou P., Yang X.-L., Wang X.-G., Hu B., Zhang L., Zhang W. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 2020; 579:270–273.
24. Park J., Park H.J. Botulinum Toxin for the Treatment of Neuropathic Pain. *Toxins (Basel).* 2017 Aug 24;9(9).
25. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395:497–506. doi: 10.1016/S0140–6736(20)30183–5.
26. Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J. China; *JAMA:* 2020. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan.
27. Chen T., Wu D., Chen H., Yan W., Yang D., Chen G. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ.* 2020;368: m1091. doi: 10.1136/bmj.m1091.
28. Bergmann C.C., Lane T.E., Stohlman S.A. Coronavirus infection of the central nervous system: host-virus stand-off. 2006;4:121–132. doi: 10.1038/nrmicro1343.
29. Herd C.P., Tomlinson C.L., Rick C., Scotton W.J., Edwards J., Ives N., Clarke C.E., Sinclair A. Botulinum toxins for the prevention of migraine in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Jun 25;6: CD011616.
30. C.H.F. Camargo, H.A.G. Teive, Use of botulinum toxin for movement disorders, *Drugs Context.* 8 (2019)10.
31. He F., Deng Y., Li W. Coronavirus disease 2019: What we know? *J Med Virol.* 2020
32. Poyiadji N., Shahin G., Noujaim D., Stone M., Patel S., Griffith B. COVID-19-associated Acute Hemorrhagic Necrotizing Encephalopathy: CT and MRI Features. *Radiology.* 2020;201187
33. Patel A.B., Verma A. 2020. COVID-19 and Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers: What Is the Evidence?
34. L. Tan, Q. Wang, D. Zhang, J. Ding, Q. Huang, Y.-Q. Tang, Q. Wang, H. Miao, Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study, *Signal Transduct Target Ther.* 5 (2020)10.1038/s41392–020–0148–4.
35. Antonucci F., Cerri C., Maya Vetencourt J.F., Caleo M. Acute neuroprotection by the synaptic blocker botulinum neurotoxin E in a rat model of focal cerebral ischaemia. *Neuroscience.* 2010;169:395–401.
36. S.Y. Chiu, B. Patel, M.R. Burns, J. Legacy, A.W. Shukla, A. Ramirez-Zamora, W. Deeb, I.A. Malaty, High-dose Botulinum Toxin Therapy: Safety, Benefit, and Endurance of Efficacy, *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y).* 10 (2020)10.7916/tohm.v0.749.
37. Mahesh Kandasamy Perspectives for the use of therapeutic Botulinum toxin as a multifaceted candidate drug to attenuate COVID-19. *Med Drug Discov.* 2020 Jun; 6: 100042. Published online 2020 Apr 29.
38. P. Keith, M. Day, L. Perkins, L. Moyer, K. Hewitt, A. Wells, A novel treatment approach to the novel coronavirus: an argument for the use of therapeutic plasma exchange for fulminant COVID-19, *Crit Care.* 24 (2020)10.1186/s13054–020–2836–4.
39. Caly L., Druce J.D., Catton M.G., Jans D.A., Wagstaff K.M. The FDA-approved Drug Ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Res.* 2020;104787
40. S.Y. Chiu, B. Patel, M.R. Burns, J. Legacy, A.W. Shukla, A. Ramirez-Zamora, W. Deeb, I.A. Malaty, High-dose Botulinum Toxin Therapy: Safety, Benefit, and Endurance of Efficacy, *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y).* 10 (2020)10.
41. Bakheit A.M., Zakine B., Maisonobe P. et al. The profile of patients and current practice of treatment of upper limb muscle spasticity with botulinum toxin type A: an international survey // *Int. J. Rehabil. Res.* 2010. Vol. 33 (3). P. 199–204.
42. Хатькова С.Е., Хасанова Д.Р., Коренко Л.А. и соавт. Результаты исследования эффективности одного курса инъекций ботулинического токсина типа А у пациентов с постинсультной спастичностью верхней конечности ULIS-II: анализ российской подгруппы пациентов // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2015. Т. 115. № 7. С. 89–97.

43. Theodoroff K., Ashford S., Jacinto J. et al. Factors influencing goal attainment in patients with post-stroke upper limb spasticity following treatment with botulinum toxin A in real-life clinical practice: sub-analyses from the Upper Limb International Spasticity (ULIS)-II Study // *Toxins*. 2015. Vol. 7 (4). P. 1192–1205.
44. Neumeister M.W. Botulinum toxin type a in the treatment of Raynaud's phenomenon. *J Hand Surg Am*. 2010; 35: 2085–2092
45. Merritt W.H. Role and rationale for extended periarterial sympathectomy in the management of severe Raynaud syndrome: techniques and results. *Hand Clin*. 2015; 31: 101–120
46. Jose E. Gallegos, BS, Dani C. Inglesby, BS, Zachary T. Young, MD, Fernando A. Herrera, MD. Botulinum Toxin for the Treatment of Intractable Raynaud Phenomenon Volume 46, Issue 1, P54–59, January 01, 2021.
47. Хатькова Светлана Евгеньевна, Костенко Е.В., Похабов Д.В., Густов А.В., Калягин А.Н., Жукова Н.Г. Оценка безопасности и эффективности российского препарата ботулотоксина А Релатокс в сравнении с Ботоксом при спастичности руки после ишемического инсульта (мультицентровое рандомизированное исследование). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017;9(1):71–77

© Захарьян Елена Аркадьевна (losren@yandex.ru), Касаева Гульзара Рустемовна (gulzara.kasaeva@mail.ru).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»



Медицинская академия имени С.И. Георгиевского