

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017
УДК 617.758.1-085:615.919:579.852.13

Ефимова Е.Л.

ПРИМЕНЕНИЕ БОТУЛИНИЧЕСКОГО ТОКСИНА ТИПА А В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМИ ВИДАМИ КОСОГЛАЗИЯ

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»
Минздрава России, 194100, Санкт-Петербург, РФ

Использование ботулотоксина А (БТ-А) в лечении косоглазия впервые было предложено еще в начале 80-х годов XX века американским офтальмологом Alan Scott. В клинической практике впервые ботулотоксин был использован для лечения косоглазия и блефароспазма. Его использование может быть особенно полезно в ситуациях, когда проведение хирургического лечения косоглазия нежелательно или невозможно по ряду причин, а также инъекции ботулотоксина А позволяют избавить пациентов от тяжелой диплопии. Результаты использования ботулотоксина значительно различаются по данным разных авторов, что и послужило причиной более глубокого изучения нами этого вопроса. Распространенными осложнениями при применении данного препарата являются временный птоз и вертикальные девиации. Системных осложнений при использовании ботулотоксина А не выявлено, использование его повторно – безопасно.

Ключевые слова: косоглазие; ботулинический токсин типа А; хемоденервация; глазодвигательные нарушения.

Для цитирования: Ефимова Е.Л. Применение ботулинического токсина типа А в лечении пациентов с различными видами косоглазия. Обзор литературы. *Российская педиатрическая офтальмология*. 2017; 12(3): 153-162. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1993-1859-2017-12-3-153-162>

Для корреспонденции: Ефимова Елена Леонидовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры офтальмологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, 194100, Санкт-Петербург. E-mail: elena.efi@mail.ru

Efimova E.L.

THE APPLICATION OF TYPE A BOTULINUM TOXIN FOR THE TREATMENT OF PATIENTS PRESENTING WITH VARIOUS FORMS OF STRABISMUS

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint - Petersburg, 194100, Russian Federation

The use of type A botulinum toxin (BTX-A) for the treatment of strabismus was for the first time proposed in the early 1980s by the American ophthalmologist Alan Scott. The earliest applications of the botulinum toxin in the clinical practice included the treatment of strabismus and blepharospasm. The use of this agent can be particularly useful in the situations where the surgical treatment of strabismus is either undesirable or impracticable for one or another reasons; moreover, injections of BTX-A were successfully used to treat the patients presenting with severe diplopia. The results of the application of the botulinum toxin reported by different authors vary considerably which dictates the necessity of a deeper insight into the mechanisms underlying its action and their further investigation. The commonest complications of therapy with this medication are a temporary ptosis and vertical deviation. The systemic complications of BTX-A application have never been documented; its repeated injections are believed to be safe for the patients.

Keywords: strabismus; type A botulinum toxin; hemodenervation; oculomotor disorders.

For citation: Efimova E.L. The application of type A botulinum toxin for the treatment of patients presenting with various forms of strabismus. *Rossyskaya pediatricheskaya oftal'mologiya (Russian pediatric ophthalmology)* 2017; 12(3): 153-162. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1993-1859-2017-12-3-153-162>

For correspondence: Efimova E.L., cand. med. sci, associate professor of the Department of Ophthalmology, Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Russian Ministry of Health, Saint-Petersburg, 194100, Russian Federation. E-mail: elena.efi@mail.ru

Information about authors: <http://orcid.org/0000-0003-2381-8385>

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Acknowledgements. The study had no sponsorship.

Received 23 January 2017

Accepted 23 March 2017

Как известно, косоглазие представляет собой тяжелый функциональный и косметический дефект органа зрения, который негативно влияет на качество жизни как взрослых, так и детей. Глазодвигательные нарушения встречаются в 3–5%

случаев в структуре общей глазной патологии и до 50% – среди пациентов с детским церебральным параличом [1, 2]. В настоящее время отмечается ежегодное увеличение числа больных с косоглази- ем. При этом возникновение косоглазия в раннем

детском возрасте ведет к нарушению формирования у ребенка зрительных функций, с последующим развитием тяжелых форм амблиопии и отсутствием возможности развития бинокулярного зрения, что нередко приводит к инвалидизации пациента.

Современные методы лечения детей с косоглазием весьма разнообразны и имеют как консервативную, так и хирургическую направленность.

Консервативные методы включают в себя использование призматической коррекции и проведение ортоптического лечения с целью развития или восстановления нарушенного бинокулярного зрения.

К хирургическим методам относятся: пластические оперативное вмешательство и использование ботулинического токсина типа А (БТ-А). Задачей первого является изменение места прикрепления мышцы к склере с ее ослаблением или усилением на постоянной основе, а второго – временное снижение функциональной активности мышцы. Общей же целью указанных вмешательств является достижение ортотропии.

Вместе с тем, несмотря на достаточно значительные успехи в области пластической хирургии глазодвигательных мышц при косоглазии у детей, в ряде случаев традиционные хирургические методы его устранения все же оказываются не эффективными. В частности, это касается косоглазия с малым и, наоборот, чрезмерно большим углом отклонения. В первом случае традиционные хирургические методы лечения не приемлемы из-за отсутствия возможности точно рассчитать необходимый объем вмешательства, а во втором, несмотря на проведение хирургического лечения в максимально возможном объеме, часто сохраняется остаточный угол девиации.

Причем даже успешно выполненные традиционные оперативные вмешательства на глазодвигательных мышцах не лишены недостатков. В частности, подобные вмешательства, выполненные при косоглазии в раннем детском возрасте, спустя несколько лет у некоторых детей могут приводить к развитию вторичного косоглазия и необходимости повторного хирургического вмешательства. Это может быть обусловлено отсутствием полноценного бинокулярного зрения у детей, а также наличием гиперметропической рефракции, с возрастом переходящей не только в эметропию, но зачастую и в миопию, что приводит к ослаблению стимула к конвергенции.

И, наконец, операция у детей обязательно выполняется в условиях достаточно продолжительной общей анестезии, что в раннем возрасте не всегда благоприятно сказывается на общем состоянии ребенка.

Указанные обстоятельства, с одной стороны, требуют совершенствования традиционных методов пластической хирургии косоглазия и определения рациональной схемы их применения, а с

другой – поиска альтернативных методов лечения рассматриваемой патологии у детей.

Рассматриваемую проблему призвано решить медикаментозное лечение косоглазия, путем хемоденервации экстраокулярных мышц с помощью периодических инъекций ботулинического токсина А.

К настоящему времени накоплен значительный опыт успешного клинического применения ботулотоксина А в офтальмологической практике для лечения блефароспазма, косоглазия, нистагма, синдрома «сухого глаза» и неустраняемого слезотечения [3, 4].

Использование БТ-А в лечении косоглазия было впервые предложено еще в начале 80-х годов XX века американским офтальмологом Alan Scott [5, 6]. Токсин временно парализует глазодвигательные мышцы, что приводит к изменению положения глазного яблока, в среднем на протяжении 2–3-х месяцев. При этом, воспользовавшись достигнутым в результате хемоденервации «сильной» глазодвигательной мышцей правильным положением зрительных осей, зачастую в течение этого времени удается ортоптическими методами сформировать у ребенка бинокулярное зрение. В таких случаях, в дальнейшем, даже несмотря на окончание парализующего эффекта препарата, ортофория сохраняется.

В силу изложенных обстоятельств, инъекции БТ-А составляют достойную конкуренцию традиционному пластическому хирургическому лечению и в последнее время достаточно активно применяются в лечении косоглазия у взрослых.

Безусловно, в детской офтальмологии ботулотоксин применяется закономерно с большей осторожностью, чем у взрослых. Однако, несмотря на определенные ограничения, связанные с необходимостью общей (хоть и кратковременной) анестезии и, отчасти, более частым развитием у детей птоза верхнего века [7], потребность в исследовании эффективности ботулотоксина А в лечении косоглазия у детей сохраняется.

Механизм действия ботулотоксина на сегодняшний день хорошо изучен. Как известно, ботулотоксин – самый сильный природный яд. Бактерии *Clostridium botulinum* продуцируют токсины семи разных серотипов (А, В, С, D, Е, F и G). Для создания терапевтических препаратов используют только токсины серотипов А и В, среди которых наиболее широкое применение получил БТ-А.

Ботулинический токсин типа А имеет высокую тропность к нервно-мышечной передаче: попадая в синаптическое окончание, он вызывает нарушение транспорта и высвобождение ацетилхолина в синаптическую щель, что, в свою очередь, приводит к локальному временному мышечному параличу.

Снижение амплитуды действия мышцы и ее паралич наступают в течение нескольких часов. Однако окончательный процесс внедрения ботулотоксина в пресинаптическое окончание и кли-

ническое ослабление мышечных сокращений занимают от 1-х до 3-х суток. Поэтому клинический эффект начинает проявляться не сразу, а через несколько дней после инъекции, достигая максимума на 7-10-14-е сутки, в зависимости от конкретного фармпрепарата ботулотоксина, его дозы и индивидуальной чувствительности к нему пациента.

После того, как произошло блокирование синапса, постепенно образуются новые более мелкие нервные окончания, которые впоследствии формируют новые нервно-мышечные синапсы (это явление получило название «спрутинг»), что предотвращает, тем самым, развитие полной атрофии мышцы (в том числе на микроскопическом уровне) даже после многократных повторных инъекций БТ-А [8]. Процесс образования новых нервно-мышечных синапсов занимает от 3-х месяцев до 1 года и соответствует срокам действия препарата. Соответственно, его эффект сохраняется в течение 3–6–8 месяцев, постепенно ослабевая, после чего требуется повторная инъекция. Количество вновь образованных нервно-мышечных синапсов всегда несколько меньше исходного, именно поэтому сократительная способность гипертрофированной мышцы никогда не восстанавливается полностью.

В настоящее время для инъекционного применения в разных странах используются следующие препараты ботулотоксина типа А:

1. Ботокс (Botox – США), производитель – Allergan Pharmaceuticals.
2. Диспорт (Dysport – Франция), производитель – Ipsen Biopharm Ltd.
3. Ксеомин (Xeomin – Германия), производитель – Merz Pharma GmbH & Co. KGaA.
4. Лантокс (Lantox – Китай), производитель – Lanzhou Institute of Biological Products.

Они различаются количеством БТ-А во флаконе, способом дозировки на одну процедуру, условиями хранения, технологией производства, наличием и количеством вспомогательных веществ, входящих в состав препарата. В частности, Ботокс и Диспорт содержат ботулинический токсин типа А в сочетании с гемагглютинином, а в Ксеомине и Лантоксе – БТ-А в чистом виде.

БТ-А хранится в замороженном виде и сохраняет свою активность в течение 3–4-х лет. Разведенный для инъекции БТ-А сохраняет активность в течение 6 часов, однако ряд исследователей свидетельствуют о возможности сохранения высокой активности БТ-А в течение 15 суток при хранении в морозильной камере [9, 10]. Вместе с тем, исследования других авторов доказывают прогрессивное уменьшение активности БТ-А через 12 часов после разведения, а к концу второй недели — до 68,9% [11].

В принятых международных единицах (IU) Ботокс в 3–5 раз активнее, чем Диспорт. Поэтому при расчете вводимой дозы Диспорта, рекомендуемая дозировка Ботокса должна быть увеличена в 3–5 раз [9, 12].

Летальная доза ботулотоксина-А (LD 50) для человека массой 70 кг при парентеральном введении по мнению разных авторов составляет от 3000 ЕД [10, 13].

На сегодняшний день БТ-А активно применяется с диагностической и лечебной целями.

Диагностическое применение включает в себя определение риска развития послеоперационной диплопии, послеоперационных остаточных эзо- и экзодевииаций, вторичного косоглазия, а также исследование остаточной функции наружной прямой мышцы в ходе дифференциальной диагностики между ее парезом и параличом.

Вызываемая БТ-А химическая денервация во многом решает проблему **лечения** ряда заболеваний, сопровождающихся избыточной мышечной активностью. В первую очередь это касается двигательных расстройств: дистонии, тремора и спастичности (при рассеянном склерозе, инсульте и детском церебральном параличе). В офтальмологии БТ-А оказался эффективным в лечении блефароспазма, косоглазия, нистагма, торпидных кератитов и изъязвлений роговицы (индуцируя развитие временного птоза верхнего века) и, разумеется, при нарушениях движения глазного яблока, включая косоглазие и нистагм. Причем при сложных видах нистагма возможно введение препарата в ретробульбарное пространство.

Применение ботулотоксина при косоглазии

Именно в рассматриваемой области офтальмологии препараты БТ-А получили наиболее широкое использование. Его инъекция в более сильную мышцу, «перетягивающую» глаз из правильного положения, закономерно вызывает ее паралич. В первое время после инъекции возникает временная гиперкоррекция косоглазия за счет того, что мышца-антагонист пересиливает парализованную ботулотоксином А мышцу, которая при этом растягивается. В дальнейшем, по мере уменьшения эффекта БТ-А, тонус мышц постепенно возвращается к исходному, что приводит к достаточно продолжительной ортотропии и, наконец, к возврату начального угла девиации, если, конечно, не удалось сформировать бинокулярное зрение на этапе ортотропии или выполнить повторную инъекцию препарата.

Методика инъекций БТ-А несложна. Взрослым пациентам их можно выполнить под местной анестезией, маленьким – необходима седация. Некоторые авторы предпочитают вводить препарат под прямым визуальным контролем во время хирургического вмешательства [14, 15]. Трансконъюнктивальную инъекцию можно выполнять в том числе и под контролем электромиографии (ЭМГ).

Методика трансконъюнктивального введения БТ-А состоит в следующем. Предварительно приготавливают стерильный раствор ботулинического токсина А в физиологическом растворе (100

Показания для инъекций ботулотоксина в глазодвигательные мышцы

У взрослых	У детей
1. Лечение послеоперационных или вторичных девиаций в случаях, когда повторная операция невозможна или нецелесообразна (например, у пациентов с высоким анестезиологическим риском или перенесших множественные вмешательства) 2. Паралич VI пары ЧМН. У пациентов с параличами III и IV пары ЧМН, БТ-А применяется значительно реже 3. Миастения gravis 4. Косоглазие, развившееся после (вследствие) отслойки сетчатки	1. Резко развившаяся содружественная эзотропия 2. Инфантильная эзотропия с малым углом отклонения 3. Периодическая экзотропия 4. Послеоперационная гипер- и гипокоррекция, в том числе рецидивы косоглазия после традиционной хирургии 5. Паралич VI пары ЧМН. В данном случае введение БТ-А в ипсилатеральную внутреннюю прямую мышцу сочетают с попеременной окклюзией пораженного и здорового глаза (через день), чтобы предотвратить развитие амблиопии в послеоперационном периоде с последующей потерей бинокулярного зрения

ЕД/1мл). После анестезии и установки векорасширителя, глазное яблоко конъюнктивальным пинцетом поворачивают в сторону, противоположную мышце, в которую планируется выполнить инъекцию. Определяют место прикрепления мышцы и жестко фиксируют ее зубчатым зажимом. Через зафиксированное сухожилие проводят иглу 25- или 27G срезом к склере на инсулиновом шприце. Затем глаз поворачивают в первичную позицию, и в толщу мышцы по ходу ее волокон вводят иглу до канюли и через нее инъецируют необходимую дозу препарата, а иглу извлекают.

При ЭМГ-контроле монополярную иглу-электрод, соединенную с электромиографом через усилитель, вкалывают в экстраокулярную мышцу трансконъюнктивально. Усилитель увеличивает электрические импульсы и трансформирует их в звуковые сигналы. Пациента просят перевести взгляд в противоположенную сторону от мышцы, в которую производят инъекцию. После этого хирург вводит иглу в мышцу. Затем пациента просят перевести взгляд в сторону мышцы, в которую введена игла: это активизирует моторные волокна мышцы. Если игла правильно введена в мышцу, электромиограф звуком сигнализирует о повышении мышечной активности, пока игла не достигает наибольшей части мышцы. Звуковой сигнал помогает хирургу быть уверенным, что кончик иглы правильно ориентирован в толще мышцы [16].

Показания для использования ботулотоксина у больных с различными формами косоглазия довольно разнообразны. В общем виде они представлены в табл.1 [17].

Прежде всего, инъекции БТ-А используют в лечении горизонтальных форм косоглазия. При эзотропии препарат вводят во внутренние прямые мышцы, при экзотропии – в наружные прямые. Так, по данным Т. О. Paul и соавт. [18], в лечении 236 пациентов с малыми и средними углами косоглазия ($< 15^\circ$) инъекции БТ-А оказались столь же эффективны, как и традиционное хирургическое лечение.

Рассматриваемая методика оказалась достаточно эффективной и в детской офтальмологической

практике: успешные результаты лечения детей со сходящимся косоглазием путем введения БТ-А во внутренние прямые мышцы отмечены у 58–89% таких пациентов [19, 20].

Вместе с тем, результаты хемоденервации глазодвигательных мышц у детей зависели от величины угла косоглазия. Так, проведенное A.G. de Albe Campomanes и соавт. [21] исследование показало, что у детей с инфантильной эзотропией не превышающей 30 пр.дптр, положительный результат как от традиционного хирургического лечения, так и от введения БТ-А был достигнут в одинаковом проценте случаев (60,4% и 58,8% соответственно). В то же время, у детей с эзотропией в 30 пр.дптр и выше, эффективность традиционного хирургического лечения все же оказалась практически в 2 раза выше, чем терапии БТ-А (69,4% и 35,6%).

Хотя эффективность рассматриваемого метода при расходящемся косоглазии у детей изучена и менее широко, тем не менее она составляет порядка 45% [22, 23].

Так, М.Е. Razavi и соавт. [24] оценили эффективность БТ-А при прогрессирующем периодическом расходящемся косоглазии у детей в возрасте от 5 до 18 лет. Всем пациентам с углом косоглазия менее 40 пр. дптр вводили в обе наружные прямые мышцы Диспорт по 10ЕД. При исследовании с помощью четырехточечного цветотеста Worth, 10,5% пациентов с косоглазием до операции демонстрировали слияние объектов, а уже через 6 месяцев после инъекции их количество возросло до 61,5%. Оценка фузионных способностей осуществлялась по величине индекса NCS (Newcastle Control Score), который до инъекции БТ-А составлял $4,47 \pm 0,8$ SD, а после – $1,43 \pm 0,45$ SD. Угол девиации при этом уменьшился с $30,95 \pm 7,18$ пр.дптр до $11,80 \pm 14,44$ пр.дптр – при фиксации объекта вдаль и с $26,43 \pm 0,14$ пр.дптр до $1,80 \pm 10,33$ пр.дптр, – вблизи [24].

В литературе также описан случай успешного применения БТ-А у трехлетнего ребенка с косоглазием, возникающем циклично, через определенные временные промежутки. В обе внутрен-

ние прямые мышцы ребенка было введено по 2,5 ЕД БТ-А, а спустя 6 мес отметили значительное уменьшение угла девиации, исчезновение диплопии и отсутствие цикличности [25].

Как оказалось, эффект лечения больных с косоглазием с углом более 30° возрастает при одновременном использовании традиционных хирургических операций на глазодвигательных мышцах в комбинации с их хемоденервацией. Так, ряд авторов опубликовали результаты успешного лечения пациентов со сходящимся косоглазием с большим углом отклонения, выполняя максимально возможное хирургическое вмешательство на мышцах с одномоментным интраоперационным введением БТ-А. Эти результаты свидетельствуют, в частности, о том, что двусторонняя рецессия внутренних прямых мышц в комбинации с одновременным введением в них БТ-А – является безопасным и эффективным методом лечения тяжелой эзотропии [26–28].

На сегодняшний день публикаций, касающихся использования ботулинического токсина А при **гетерофории**, не так много. Так, С. Powell и соавт. [29] по результатам применения БТ-А при периодической декомпенсации экзофории отметили уменьшение угла и продолжительности отклонения глазного яблока в течение 3–6 месяцев, хотя у некоторых пациентов этот эффект оказался более длительным.

Ф. J. Rowe и соавт. [30] оценивали краткосрочный эффект введения Диспорта в дозе 2 ЕД в одну из прямых горизонтальных мышц правого или левого глаза у пациентов с эзо- и экзотропией, а также с декомпенсацией эзо- или экзофории. Рассмотрены результаты лечения 66 пациентов (39 человек с эзодевиацией и 27 – с экзодевией). Через 2 недели после введения препарата уменьшение угла девиации при сходящихся формах косоглазия отмечено, в среднем, на 13 пр.дптр и 11 пр.дптр, а для расходящихся – на -13 пр.дптр и -9 пр.дптр, в зависимости от расстояния до точки фиксации. При этом разницы в эффективности лечения пациентов как с эзо- или экзодевией, так и с явными формами косоглазия или гетерофорией, выявлено не было [30].

Однако стоит отметить, что существуют и отрицательные результаты использования ботулинического токсина у детей. Так В. J. Kushner [31], сравнивая инъекции БТ-А и традиционные хирургические методы в лечении детей с инфантильной эзотропией, доказал, что операция все же более эффективна. Того же мнения придерживается М. R. Ing [32], по результатам наблюдений над 12 пациентами с врожденной эзотропией.

В 2012 году N. Minguini и соавт. [15] представили результаты проспективного контролируемого рандомизированного двойного слепого исследования пациентов с эзо- и экзодевией с большим углом ($\geq 50\text{PD}$). В исследование вошли 23 взрос-

лых пациента с монологлазием, которые не получали ранее хирургического лечения, не имели пареза и дисфункции косых мышц и вертикального отклонения. Всем пациентам была выполнена монологлазная рецессия/резекция в необходимом объеме, которая больным первой группы была дополнена введением в толщу более сильной мышцы раствора гиалина, а второй группы – БТ-А в объеме 5 ЕД. Как оказалось, инъекции БТ-А не усиливают эффект операции при монологлазном горизонтальном отклонении. Однако у многих таких пациентов отмечены очень низкие зрительные функции косящего глаза и у всех отсутствовали предпосылки к бифовеальному слиянию, чем и можно объяснить низкую результативность их лечения.

В последние годы получены новые данные о результатах применения ботулотоксина в лечении больных с различными формами также и **атипичного косоглазия**.

Одной из наиболее распространенных форм атипичного косоглазия является ретракционный синдром Duane. Его этиология на сегодняшний день до конца не выяснена. Исследования J. L. Demer и соавт. [33, 34] позволили с помощью магнитно-резонансной томографии выявить отсутствие в глазнице отводящего нерва. Кроме того, выявлены дополнительные волокна глазодвигательного нерва, проходящие вблизи наружной прямой мышцы и иннервирующие ее, а также различные аномалии и самой наружной прямой мышцы.

Таким образом, надежных предсказуемых результатов «традиционного» хирургического лечения данной патологии в настоящее время не существует. E. Dawson и соавт. [35] проанализировали результаты лечения 88 пациентов с синдромом Duane I и II типа с помощью БТ-А. Всем пациентам, в зависимости от наличия эзо- или экзотропии в первичном положении зрения, проводили инъекции БТ-А во внутренние или наружные прямые мышцы соответственно. Положительный долгосрочный эффект был достигнут авторами в 53% случаев (47 пациентов), а 41 пациента (46,5%) в последующем пришлось прооперировать пластическими хирургическими методами. Это исследование также показало, что предварительное «пробное» введение ботулотоксина позволяет хирургу вместе с пациентом принять решение о целесообразности проведения оперативного вмешательства.

Другой формой атипичного косоглазия, являющегося «мишенью» для использования препаратов БТ-А, является рестриктивное (ограничительное). Оно является вторичным и возникает на фоне офтальмопатии Грейвса, миопии высокой степени, а также после перенесенных операций по удалению катаракты, хирургии сетчатки, глаукомы и орбитальных переломов. Применение БТ-А в данном случае нельзя считать полностью обоснованным,

поскольку при данной патологии в очень ранние сроки формируется мышечный фиброз и контрактура мышцы-антагониста. Тем не менее, рассматриваемому вопросу посвящено немало работ [34–38].

В частности, в 2016 году представлены к публикации результаты лечения 27 взрослых с рестриктивным косоглазием [38]. Благоприятный исход после инъекции ботулинического токсина был получен в 37% случаев, и зависел от этиологии заболевания. Наиболее эффективными инъекции БТ-А оказались при рестриктивном косоглазии, развившемся после анестезии в ходе оперативных вмешательств по поводу катаракты и миопии высокой степени. Вместе с тем, даже и у таких больных успешной хемоденервация «сильной» мышцы оказалась только в каждом третьем случае, то есть существенно реже, чем при других формах косоглазия. Притом, что у больных с болезнью Грейвса положительного результата не удалось достигнуть ни в одном случае. В целом, результативность рассматриваемого метода лечения у таких больных вряд ли можно признать удовлетворительной.

Лишь у больных с косоглазием на фоне тиреоидной офтальмопатии, по данным С.Л. Lyons и соавт. [39], с помощью БТ-А удалось в 15,8% случаев уменьшить угол девиации, в среднем на 75%, в то время как хирургическое лечение косоглазия в последующем потребовалось пациентам в 68,4% случаев. Возможно, результат воздействия ботулинического токсина может быть связан со сроками проведения лечения. Как известно, для острой фазы тиреоидной офтальмопатии характерно развитие воспалительного спазма и, соответственно, эффективность БТ-А в этот период является максимальной за счет его ослабления. Возможно, с учетом этих обстоятельств в дальнейшем станет возможным уточнить показания к хемоденервации глазодвигательных мышц при различном течении рассматриваемого заболевания.

Наиболее же часто в литературе встречается описание результатов применения ботулинического токсина типа А при лечении паралитического (паретического) косоглазия. Хемоденервация мышцы-антагониста парализованной (паретичной) экстраокулярной мышцы позволяет временно уменьшить возникшее функциональное нарушение в глазодвигательной системе. Широкое применение инъекции БТ-А в экстраокулярные мышцы получили в лечении паралитического косоглазия в острой фазе патологического процесса.

При поражении III пары черепно-мозговых нервов (ЧМН) применение инъекций БТА в наружную прямую мышцу позволяет у каждого больного достичь восстановления функций внутренней мышцы с горизонтальной фузией в прямой позиции зрения, а в 44% – также восстановить и вертикальную подвижность глазного яблока [40].

У детей с поражением III пары ЧМН использование БТ-А является методом выбора в острой

фазе паралича. При полном параличе инъекцию сначала выполняют в наружную прямую мышцу, а затем, если существует вертикальное отклонение в прямой позиции зрения с ограничением подвижности в направлении взгляда, вторым этапом денервируют прямую мышцу вертикального действия. БТ-А (препарат Ботокс) вводят в мышцу не ранее, чем через 3 недели с момента возникновения паралича, в дозе, зависящей от его этиологии, степени ограничения подвижности глазного яблока и результатов тракционного теста. Она обычно составляет от 2,5 до 5 ЕД, а в отдельных случаях – достигает 7,5 ЕД [41].

Вместе с тем, исследованиями L.A.Schumacher-Feero и соавт. [42] показано, что инъекция БТ-А в наружную прямую мышцу позволяет улучшить положение глаз в прямой позиции зрения, однако при полном или двустороннем параличе положительного результата от хемоденервации ожидать не приходится.

При поражении IV пары ЧМН инъекция БТ-А эффективна в двух ситуациях. В первом случае, если девиация становится практически постоянной, то инъекцию выполняют в контралатеральную нижнюю прямую мышцу. Это позволяет поднять глаз до горизонтальной линии зрения, тогда как парализованная верхняя косая мышца при этом часто начинает работать более эффективно. Во втором случае инъекцию выполняют в ипсилатеральную нижнюю косую мышцу при ее гиперфункции. При этом около 2/3 пациентов достигают и сохраняют фузию на протяжении всего постинъекционного периода [43].

У детей при врожденной форме паралитического косоглазия в ранние сроки возможно введение БТ-А в малых дозах в мышцы цикловертикального действия. У детей же с приобретенными формами такого косоглазия применение БТ-А возможно в острой фазе или при попытке минимизировать хирургическое лечение [41].

Применение БТА при лечении острых случаев параличей VI пары ЧМН является наиболее частым и эффективным. Учитывая же высокую частоту спонтанного восстановления функций наружной прямой мышцы в острый период, введение БТ-А целесообразно лишь при возникновении контрактуры внутренней прямой мышцы, подтвержденной тракционным тестом [40, 44].

Так, если в течение одного месяца от момента возникновения паралича (пареза) улучшение не наступает, малую дозу (1,0–2,0 ЕД) Ботокса инъецируют во внутреннюю прямую мышцу с целью лишь переместить глаз к средней линии зрения. Это позволяет пациентам активно пользоваться фузией в ожидании спонтанного купирования паралича. При этом полного паралича приведения не наступает, так как использование малой дозировки БТ-А сохраняет некоторую работоспособность мышцы [43].

Частота различных осложнений после инъекции БТ-А по данным разных авторов

Исследователь, дата	Птоз верхнего века	Вертикальное отклонение глазного яблока	Субконъюнктивальные кровоизлияния	Анизокория	Перфорация глазного яблока
Magoon E., Scott A., 1987 [56]	31%	–	–	–	–
Lee J. и соавт., 1988 [50]	–	2%	2%	–	–
Biglan A. B. и соавт., 1989 [53]	–	–	–	–	1 случай
Scott A.B. и соавт., 1990 [20]	–	16%	–	–	–
Sener E., Sanac A., 2000 [55]	7,7% при эзодевиациях 5,3% при экзодевиациях	–	–	–	–
Ozkan S.B. и соавт., 2006 [28]	0% (из 10 пациентов)	–	–	–	–
Rowe F.J., Noonan C.P., 2009 [58]	8,4%	–	–	–	–
Rowe F.J., Noonan C.P., Batra R., 2010 [30]	10,3% при эзодевиациях 3,7% при экзодевиациях	–	1,1%	–	–
Minguini N. и соавт., 2012 [33]	42%	–	–	–	–
Horgan S. и соавт., 1998 [59]	1%	–	–	–	–
Flores-Reyes E.M. и соавт., 2016 [57]	14,2%	33%	–	–	–
Pediatric Eye Disease Investigator Group, 2016	–	–	–	11%	0,28%

У детей при возникновении паралича VI пары ЧМН инъекцию БТ-А во внутреннюю прямую мышцу выполняют в период с 15-го дня до 3 месяцев с момента возникновения паралича, если у ребенка приведение глазного яблока ограничено до 3-й степени. При этом доза Ботокса определяется этиологией, степенью ограничения подвижности и результатом тракционного теста и обычно составляет от 2,5 до 5,0 ЕД, а в некоторых случаях может быть увеличена до 7,5 ЕД [10].

S. Ziyhan и соавт. [45] провели сравнительный анализ результатов лечения 15 пациентов, которым была выполнена хемоденервация в первый месяц после начала заболевания, и 7 пациентов, получавших только окклюзию. Хотя контрольный осмотр через 6 месяцев и показал одинаковую частоту улучшения функций (соответственно 73,3 и 71%), однако у пациентов, которым была выполнена инъекция препарата Ботокс, уменьшение косоглазия и отсутствие двоения наступило в более ранние сроки [45].

J. M. Holmes и соавт. [46] отметили, что инъекции препаратов БТ-А имеют определенную ценность при лечении острых параличей и парезов травматического происхождения. У детей это позволяет восстановить бинокулярное зрение и предотвратить развитие амблиопии, а у взрослых отсутствие диплопии и возможность работать двумя глазами позволяют улучшить зрительные функции и качество жизни.

В литературе имеются упоминания и о результатах применения препаратов БТ-А также и в хронический период развития патологического процесса. Однако эти сведения касаются только случаев поражения VI пары ЧМН.

Анализ различных методов лечения пациентов в хронический период паралича VI пары ЧМН различного генеза свидетельствует о том, что отсутствие двоения в прямой позиции зрения и эзотропия для дали менее 10 пр.дптр были достигнуты после инъекции Ботокса в медиальные мышцы в 10% случаев. На фоне применения консервативных методов – в 15%, комбинированных методов лечения (оперативное вмешательство в сочетании с хемоденервацией) – в 25% и в результате только хирургической операции – в 39% случаев [47].

При параличе VI пары ЧМН, давность которого составляет 5 месяцев и более, выполняют хемоденервацию внутренней прямой мышцы, вводя в нее БТ-А в дозе 2,5–7,5 ЕД. Положительный эффект в течение 6 месяцев после инъекции был достигнут у 41% пациентов, а у 32% в первой позиции зрения отмечено бинокулярное зрение [48].

В нашей стране вопросам применения БТ-А в лечении паретических форм косоглазия посвящены, главным образом, исследования И. Л. Плисова (I. L. Plisov и соавт.) [49]. Им предложена система комплексного лечения таких больных, включающая призматическую коррекцию, ортоптодиплопическое лечение и хемоденервацию экстраокулярных мышц – ипсилатеральных антагонистов парализованных (паретичных) мышц изолированно или в сочетании с хемоденервацией контралатеральных синергистов. По данным автора, в результате перечисленных мероприятий выздоровление отмечено у 48,5% пациентов.

Из 74 пациентов, которым была проведена хемоденервация мышцы-ипсилатерального антагониста, положительный результат был получен автором у 70 (94,6%). При этом 55 (74,3%) человек

имели стабильную ортофорию в прямой позиции взора на протяжении всего постинъекционного периода и не нуждались в последующем хирургическом лечении. Из 28 пациентов, которым была проведена хемоденервация ипсилатерального антагониста и контралатерального синергиста пораженной мышцы, у 12 было достигнуто состояние функционального выздоровления. В оставшихся случаях средний угол первичной девиации был достоверно уменьшен, поэтому объем необходимого хирургического лечения был снижен [49].

В целом, результаты применения БТ-А в комбинации с традиционными методами лечения косоглазия различного генеза, полученные разными исследователями, вполне можно считать обнадеживающими.

Безусловно, в ходе применения препаратов ботулотоксина были также отмечены побочные эффекты препарата и осложнения терапии.

Так, при инъекции ботулотоксина А в экстраокулярные мышцы в 2% случаев возникают субконъюнктивальные и ретробульбарные кровоизлияния. Также описаны единичные случаи перфорации глазного яблока [50–53] (табл.2). Вместе с тем, эти осложнения связаны исключительно с техникой выполнения инъекции и свойственны практически всем методам инъекций лекарственных препаратов в глазницу.

Кроме того, через 2–3 суток после введения препарата в мышцу также возможно развитие временного, самостоятельно проходящего птоза верхнего века, вертикальной девиации и диплопии. Частота развития птоза, по данным разных авторов, очень сильно варьирует – от 0 до 42% [15, 28]. Причем при введении БТ-А во внутреннюю прямую мышцу транзиторный птоз развивается чаще, чем при инъекции в наружную прямую мышцу [54, 55]. Отмечена прямо пропорциональная зависимость частоты и степени птоза от дозы БТ-А и обратно пропорциональная – от возраста ребенка.

Частота возникновения вертикальных отклонений варьирует от 2 до 33%, при этом гипертропия чаще возникает при введении БТ-А во внутреннюю прямую мышцу, а гипотропия – в наружную [19, 50].

Заключение

Масштабы использования препаратов ботулинического токсина типа А в офтальмологии сегодня уже достаточно широки. Вместе с тем, основным направлением их практического применения является хемоденервация глазодвигательных мышц, являющаяся серьезной альтернативой традиционным хирургическим методам. Получены убедительные данные о результативности рассматриваемого метода в лечении больных, в том числе и детского возраста, с косоглазием, нистагмом и др.

Вместе с тем, испытывается потребность в определении показаний к хемоденервации глазодвигательных мышц при различных формах со-

дружественного и паралитического косоглазия у детей, в рациональном дозировании препарата, а также в разработке схем комплексного применения хемоденервации, традиционных хирургических и ортопто-диплоптических методов.

Безусловно, исследования в рассматриваемом направлении позволят окончательно определить место хемоденервации в детской страбизмологии и, в целом, в офтальмологии.

Финансирование. Финансирование исследования и публикации не осуществлялось.

Конфликт интересов. Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Adams R.J., Hall H.L., Courage M.L. Long-term visual pathology in children with significant complications. *Dev. Med. Child Neurol.* 2005; 47(9): 598–602.
2. Donnelly U.M., Stewart N.M., Hollinger M. Prevalence and outcomes of childhood visual disorders. *Ophthalm. Epidemiol.* 2005; 12(4): 243–50.
3. Атаманов В.В., Черных В.В., Топорков И.А. Ботулотоксин «А» в комплексном лечении синдрома «сухого глаза» средней и тяжелой степени. *Вестник Оренбургского Государственного Университета* 2012; (12): 9–11.
4. Попов В.Ю., Райкова А.С., Бржеский В.В. Современные возможности применения ботулинического токсина типа А при патологии слезных органов глаза (обзор литературы). *Клиническая офтальмология.* 2016; 16(2): 93–7.
5. Scott A.B. Botulinum toxin injection into extraocular muscles as an alternative to strabismus surgery. *Ophthalmology.* 1980; 87(10): 1044–9.
6. Scott A.B. Botulinum toxin injection of eye muscles to correct strabismus. *Trans. Am. Ophthalmol. Soc.* 1981; 79: 734–70.
7. Rowe F.J., Noonan C.P., Nayak H. Botulinum toxin as a treatment option for decompensating intermittent strabismus in children. In: *Transactions of the 30th European Strabismological Association. 2005 June 8-11.* Killarney, Ireland; 2005: 101–4.
8. Molgo J. et al. Presynaptic actions of botulinum neurotoxins at vertebrate neuromuscular junctions. *J. Physiol.* 1990; 84: 152–66.
9. Артемьев Д.В. Использование ботокса в медицинской практике. *Неврол. журн.* 2000; 5(4): 46–52.
10. Gómez de Liaño R. Toxina botulinica. Indicaciones generales en el tratamiento de la patología oculomotora. In: *Actualización en cirugía oftálmica pediátrica.* 2000; Parte 6. Estrabismo, Capítulo 35. <http://www.oftalmo.com/publicaciones/pediatria/cap35.htm>
11. Gartlan M.G., Hoffman H.T. Crystalline preparation of botulinum type A (botox): Degradation in potency with storage. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 1993; 108(2): 135–40.
12. Sampaio C., Ferreira J.J., Simoes F. et al. DYSBOT: A single-Blind, randomized parallel study to determine whether any differences can be detected in the efficacy and tolerability of two formulations of botulinum toxin type A-Dysport and Botox-assuming a ratio of 4:1. *Movement Disord.* 1997; 12 (6): 1013–8.
13. Jankovic J. Botulinum toxin in movement disorders. *Curr. Opin. Neurol.* 1994; 7: 358–66.
14. Campos E.C., Schiavi C., Bellusci C. Critical age of botulinum toxin treatment in essential infantile esotropia. *J. Pediatr. Ophthalmol. Strabismus.* 2000; 37: 328–32.
15. Minghini N. et al. Surgery with intraoperative botulinum toxin-A injection for the treatment of large-angle horizontal strabismus: a pilot study. *Clinics.* 2012; 67(3): 279–82.
16. Parks M.M. *Duane's Clinical Ophthalmology.* Philadelphia: JB Lippincott; 1989: Cap.1.
17. *Хирургия косоглазия* / Под ред. Дж.Д. Ферриса, П.И. Дж. Дэйвиса: Пер. с англ. под научн. ред. С.Э. Аветисова, В.П. Еричева. М.: Логосфера; 2014.
18. Paul T.O., Horn E.P., Shepherd R., Dahms G.B. Comparison of botulinum toxin injection to standard strabismus surgery in patients with horizontal strabismus. In: *Presented at the Association for Research in Vision and Ophthalmology, Florida, May 5–10, 2001.*

19. McNeer K.W., Tucker M.G., Spencer R.F., Scott A.B. Botulinum toxin management of essential infantile esotropia in children. *Arch. Ophthalmol.* 1997; 115(11): 1411–8.
20. Scott A.B., Magoon E.H., McNeer K.W., Stager D.R. Botulinum treatment of childhood strabismus. *Ophthalmology.* 1990; 97(11): 1434–8.
21. de Albe Campomanes A.G., Binenbaum G., Campomanes Eguarte G. Comparison of botulinum toxin with surgery as primary treatment for infantile esotropia. *J. AAPOS.* 2010; 14: 111–6.
22. Scott A.B. Botulinum toxin treatment of strabismus. Focal points: Clinical modules for ophthalmologists. *American Academy of Ophthalmology.* 1989; 2: 1–11.
23. Spencer R.F., Tucker M.G., Choi R.Y., McNeer K.W. Botulinum Toxin management of childhood intermittent exotropia. *Ophthalmology.* 1997; 104(11): 1762–7.
24. Razavi M.E., Sharifi M., Armanfar F. Efficacy of botulinum toxin in the treatment of intermittent exotropia. *Strabismus.* 2014; 22(4): 176–81.
25. Jones A., Jain S. Botulinum toxin: A novel treatment for pediatric cyclic esotropia. *J. AAPOS.* 2014; 18(6): 614–5.
26. Khan A.O. Two horizontal rectus eye muscle surgery combined with botulinum toxin for the treatment of very large angle esotropia. A pilot study. *Binocular Vision & Strabismus Quarterly.* 2005; 20(1): 15–20.
27. Owens P.L., Strominger M.B., Rubin P.A., Veronneau-Troutman S. Large-angle exotropia corrected by intraoperative botulinum toxin A and monocular recession resection surgery. *J. AAPOS.* 1998; 2(3): 144–6.
28. Ozkan S.B., Topaloglu A., Aydin S. The role of botulinum toxin A in augmentation of the effect of recession and/or resection surgery. *J. AAPOS.* 2006; 10(2): 124–7.
29. Powell C., Lee J., Elston J. Role of botulinum toxin in the treatment of squint-current indications. *British Orthoptic Journal.* 1987; 44: 28–33.
30. Rowe F.J., Noonan C.P., Batra R. Dose effect of botulinum toxin A in heterotropia and heterophoria. *Strabismus.* 2010; 18(1): 3–7.
31. Kushner B.J. Botulinum toxin management of essential infantile esotropia in children. *Arch. Ophthalmol.* 1997; 115(11): 1458–9.
32. Ing M.R. Botulinum alignment for congenital esotropia. *Ophthalmology.* 1993; 100(3): 318–22.
33. Demer J.L., Clarke R.A., Lim K.H. et al. Magnetic resonance imaging evidence for widespread orbital disinnervation in dominant Duane's retraction syndrome linked to the DURS2 locus. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2007; 48: 194–202.
34. Demer J.L., Ortube M.C., Eagle E.C., Thacker N. High-resolution magnetic resonance imaging demonstrates abnormalities of motor nerves and extraocular muscles in patients with neuropathic strabismus. *J. AAPOS.* 2006; 10:135–42.
35. Dawson E., Ali N., Lee J.P. Botulinum toxin injection in to the superior rectus for treatment of strabismus. *Strabismus.* 2012; 20: 24–5.
36. Farr A.K., Guyton D.L. Strabismus after retinal detachment surgery. *Curr. Opin. Ophthalmol.* 2000; 11: 207–10.
37. Merino P., Munoz-Sanz N., Gómez-de-Liano P., Gutiérrez-Partida B., Seijas-Leal O. Diplopia after sub-Tenon's anesthesia for cataract surgery. *Arch. Soc. Esp. Oftalmol.* 2006; 81: 141–6.
38. Merino P.S., Vera R.E., Marinas L.G., Gomes de Liano P.S., Estribano J.V. Botulinum toxin for treatment of restrictive strabismus. *J. Optom.* 2016, <http://dx.doi.org/10.1016/j.optom.2016.09.001>
39. Lyons C.J., Vickers S.F., Lee J.P. Botulinum toxin therapy in dysthyroid strabismus. *Eye.* 1990; 4: 538–42.
40. Metz H.S., Mazow M. Botulinum toxin treatment of acute sixth and third nerve palsy. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 1988; 226(2): 141–4.
41. Gómez de Liaño P. Parálisis oculomotora infantil. In: *Actualización en cirugía oftálmica pediátrica.* 2000; Parte 6. Estrabismo, Capítulo 46. <http://www.oftalmo.com/publicaciones/pediatrica/cap46.htm>
42. Schumacher-Feero L.A., Yoo K.W., Solari F.M. et al. Third cranial nerve palsy in children. *Am. J. Ophthalmol.* 1999; 128(2): 216–21.
43. Scott A.B. Botulinum toxin therapy of eye muscle disorders. Safety and effectiveness. Ophthalmic procedures assessment recommendations. *American Academy of Ophthalmology.* 1989; 2: 37–41.
44. Frueh B.R., Henderson J.W. Rectus muscle union in sixth nerve paralysis. *Arch. Ophthalmol.* 1971; 85:191–6.
45. Ziyilan S., Yabas O., Karsioglu S. Botulinum toxin for acute sixth nerve palsy or paresis. In: *Meeting of the European Strabismological Association, 30th: Final Programme and Abstracts.* Killarney, Ireland: Co. Kerry; 2005: 86.
46. Holmes J.M., Beck R.W., Kip K.E. et al. Predictors of nonrecovery in acute traumatic sixth nerve palsy and paresis. *Ophthalmology.* 2001; 108(8): 1457–60.
47. Holmes J.M., Leske D.A. Long-term outcomes after surgical management of chronic sixth nerve palsy. *J. AAPOS.* 2002; 6(5): 283–8.
48. Repka M.X., Lam G.C., Morrison N.A. The efficacy of botulinum neurotoxin A for the treatment of complete and partially recovered chronic sixth nerve palsy. *J. Pediatr. Ophthalmol. Strabismus.* 1994; 31(2): 79–83.
49. Plisov I.L., Batalova O.M., Puzyrevsky K.G., Atamanov V.V. An efficacy of chemodeneration for the treatment of chronic sixth nerve palsy. In: *Meeting of the European Strabismological Association, 31st: Final Programme and Abstracts.* Mykonos, Greece; 2007: 57.
50. Lee J., Elston J., Vickers S. et al. Botulinum toxin therapy for squint. *Eye.* 1988; 2: 24–8.
51. Rowe F.J., Noonan C.P. Botulinum toxin for the treatment of strabismus. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012; (2): Art. No. CD006499. doi: 10.1002/14651858. CD006499.pub2.
52. Ripley L., Rowe F.J. Use of botulinum toxin in small angle heterotropia and decompensating heterophoria: Review of the literature. *Strabismus.* 2007; 15: 165–71.
53. Biglan A., Burnstine R., Rogers G., Saunders R. Management of strabismus with botulinum A toxin. *Ophthalmology.* 1989; 96: 935–43.
54. Abbasoglu E., Sener E., Sanac A. Factors influencing success and dose effect relation of botulinum A treatment. *Eye.* 1996; 10: 385–91.
55. Sener E., Sanac A. Efficacy and complications of dose increments of botulinum toxin-A in the treatment of horizontal comitant strabismus. *Eye.* 2000; 14: 873–8.
56. Magoon E., Scott A. Botulinum toxin chemo-denervation in infants and children: an alternative to incisional strabismus surgery. *J. Pediatr. Ophthalmol. Strabismus.* 1987; 110: 719–22.
57. Flores-Reyes E.M. et al. Uso de toxina botulinica A en el tratamiento de las endotropias parcialmente acomodativas. *Arch. Soc. Esp. Oftalmol.* 2016; 91(3): 120–4.
58. Rowe F.J., Noonan C.P. Complications of Botulinum Toxin A and Their Adverse Effects. *Strabismus.* 2009; 17(4): 139–42.
59. Horgan S, Lee J, Bunce C. The long term use of botulinum toxin for adult strabismus. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 1998; 35: 9–16.

REFERENCES

1. Adams R.J., Hall H.L., Courage M.L. Long-term visual pathology in children with significant complications. *Dev. Med. Child Neurol.* 2005; 47(9): 598–602.
2. Donnelly U.M., Stewart N.M., Hollinger M. Prevalence and outcomes of childhood visual disorders. *Ophthalm. Epidemiol.* 2005; 12(4): 243–50.
3. Atamanov V.V., Chernykh V.V., Toporkov I.A. Botulinus toxin A in complex treatment of dry eye syndrome of middle and high degree. *Vestnik Orenburg State University.* 2012; (12): 9–11. (in Russian)
4. Popov V.Yu., Raykova A.S., Brzhesky V.V. Modern possibilities of the use of botulinum toxin type A in the pathology of the lacrimal organs of the eye (review). *Klinicheskaya Oftal'mologiya.* 2016; 16(2): 93–7. (in Russian)
5. Scott A.B. Botulinum toxin injection into extraocular muscles as an alternative to strabismus surgery. *Ophthalmology.* 1980; 87(10): 1044–9.
6. Scott A.B. Botulinum toxin injection of eye muscles to correct strabismus. *Trans. Am. Ophthalmol. Soc.* 1981; 79: 734–70.
7. Rowe F.J., Noonan C.P., Nayak H. Botulinum toxin as a treatment option for decompensating intermittent strabismus in children. In: *Transactions of the 30th European Strabismological Association. 2005 June 8-11:* Killarney, Ireland; 2005: 101–4.
8. Molgo J. et al. Presynaptic actions of botulinum neurotoxins at vertebrate neuromuscular junctions. *J. Physiol.* 1990; 84: 152–66.
9. Artem'yev D.V. The use of Botox in the medical practice. *Nevrol. zhurn.* 2000; 5(4): 46–52. (in Russian)
10. Gómez de Liaño R. Toxina botulinica. Indicaciones generales en

- el tratamiento de la patología oculomotora. In: *Actualización en cirugía oftálmica pediátrica*. 2000; Parte 6. Estrabismo, Capítulo 35. <http://www.oftalmo.com/publicaciones/pediatria/cap35.htm>
11. Gartlan M.G., Hoffman H.T. Crystalline preparation of botulinum type A (botox): Degradation in potency with storage. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 1993; 108(2): 135–40.
 12. Sampaio C., Ferreira J.J., Simoes F. et al. DYSBOT: A single-blind, randomized parallel study to determine whether any differences can be detected in the efficacy and tolerability of two formulations of botulinum toxin type A-Dysport and Botox-assuming a ratio of 4:1. *Movement Disord.* 1997; 12 (6): 1013–8.
 13. Jankovic J. Botulinum toxin in movement disorders. *Curr. Opin. Neurol.* 1994; 7: 358–66.
 14. Campos E.C., Schiavi C., Bellusci C. Critical age of botulinum toxin treatment in essential infantile esotropia. *J. Pediatr. Ophthalmol. Strabismus.* 2000; 37:328–32.
 15. Minguini N. et al. Botulinum toxin plus strabismus surgery. *Clinics.* 2012; 67(3): 279–82.
 16. Parks M.M. *Duane's Clinical Ophthalmology*. Philadelphia: JB Lippincott; 1989: Cap. 1.
 17. *Strabismus Surgery* / Eds. J. D. Ferris, P. I. J. Davis: Transl. from Engl. Moscow.: Logosfera; 2014.
 18. Paul T.O., Horn E.P., Shepherd R., Dahms G.B. Comparison of botulinum toxin injection to standard strabismus surgery in patients with horizontal strabismus. In: *Presented at the Association for Research in Vision and Ophthalmology, Florida, May 5–10, 2001*.
 19. McNeer K.W., Tucker M.G., Spencer R.F., Scott A.B. Botulinum toxin management of essential infantile esotropia in children. *Arch. Ophthalmol.* 1997; 115(11): 1411–8.
 20. Scott A.B., Magoon E.H., McNeer K.W., Stager D.R. Botulinum treatment of childhood strabismus. *Ophthalmology.* 1990; 97(11): 1434–8.
 21. de Albe Campomanes A.G., Binenbaum G., Campomanes Eguarte G. Comparison of botulinum toxin with surgery as primary treatment for infantile esotropia. *J. AAPOS.* 2010; 14: 111–6.
 22. Scott A.B. Botulinum toxin treatment of strabismus. Focal points: Clinical modules for ophthalmologists. *American Academy of Ophthalmology.* 1989; 2: 1–11.
 23. Spencer R.F., Tucker M.G., Choi R.Y., McNeer K.W. Botulinum toxin management of childhood intermittent exotropia. *Ophthalmology.* 1997; 104(11): 1762–7.
 24. Razavi M.E., Sharifi M., Armanfar F. Efficacy of botulinum toxin in the treatment of intermittent exotropia. *Strabismus.* 2014; 22 (4): 176–81.
 25. Jones A., Jain S. Botulinum toxin: A novel treatment for pediatric cyclic esotropia. *J. AAPOS.* 2014; 18(6): 614–5.
 26. Khan A.O. Two horizontal rectus eye muscle surgery combined with botulinum toxin for the treatment of very large angle esotropia. A pilot study. *Binocular Vision & Strabismus Quarterly.* 2005; 20(1): 15–20.
 27. Owens P.L., Strominger M.B., Rubin P.A., Veronneau-Trotman S. Large-angle exotropia corrected by intraoperative botulinum toxin A and monocular recession resection surgery. *J. AAPOS.* 1998; 2(3): 144–6.
 28. Ozkan S.B., Topaloglu A., Aydin S. The role of botulinum toxin A in augmentation of the effect of recession and/or resection surgery. *J. AAPOS.* 2006; 10(2): 124–7.
 29. Powell C., Lee J., Elston J. Role of botulinum toxin in the treatment of squint-current indications. *British Orthoptic Journal.* 1987; 44: 28–33.
 30. Rowe F.J., Noonan C.P., Batra R. Dose effect of botulinum toxin A in heterotropia and heterophoria. *Strabismus.* 2010; 18(1): 3–7.
 31. Kushner B.J. Botulinum toxin management of essential infantile esotropia in children. *Arch. Ophthalmol.* 1997; 115(11): 1458–9.
 32. Ing M.R. Botulinum alignment for congenital esotropia. *Ophthalmology.* 1993; 100(3): 318–22.
 33. Demer J.L., Clarke R.A., Lim K.H. et al. Magnetic resonance imaging evidence for widespread orbital disinnervation in dominant Duane's retraction syndrome linked to the DURS2 locus. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2007; 48: 194–202.
 34. Demer J.L., Ortube M.C., Eagle E.C., Thacker N. High-resolution magnetic resonance imaging demonstrates abnormalities of motor nerves and extraocular muscles in patients with neuropathic strabismus. *J. AAPOS.* 2006; 10:135–42.
 35. Dawson E., Ali N., Lee J.P. Botulinum toxin injection in to the superior rectus for treatment of strabismus. *Strabismus.* 2012; 20: 24–5.
 36. Farr A.K., Guyton D.L. Strabismus after retinal detachment surgery. *Curr. Opin. Ophthalmol.* 2000; 11: 207–10.
 37. Merino P., Munoz-Sanz N., Gómez-de-Liano P., Gutiérrez-Partida B., Seijas-Leal O. Diplopia after sub-Tenon's anesthesia for cataract surgery. *Arch. Soc. Esp. Ophthalmol.* 2006; 81: 141–6.
 38. Merino P.S., Vera R.E., Marinas L.G., Gomes de Liano P.S., Estribano J.V. Botulinum toxin for treatment of restrictive strabismus. *J. Optom.* 2016, <http://dx.doi.org/10.1016/j.optom.2016.09.001>
 39. Lyons C.J., Vickers S.F., Lee J.P. Botulinum toxin therapy in dysthyroid strabismus. *Eye.* 1990; 4: 538–42.
 40. Metz H.S., Mazow M. Botulinum toxin treatment of acute sixth and third nerve palsy. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 1988; 226(2): 141–4.
 41. Gómez de Liaño P. Parálisis oculomotora infantil. In: *Actualización en cirugía oftálmica pediátrica*. 2000; Parte 6. Estrabismo, Capítulo 46. <http://www.oftalmo.com/publicaciones/pediatria/cap46.htm>
 42. Schumacher-Feero L.A., Yoo K.W., Solari F.M. et al. Third cranial nerve palsy in children. *Am. J. Ophthalmol.* 1999; 128(2): 216–21.
 43. Scott A.B. Botulinum toxin therapy of eye muscle disorders. Safety and effectiveness. Ophthalmic procedures assessment recommendations. *American Academy of Ophthalmology.* 1989; 2: 37–41.
 44. Frueh B.R., Henderson J.W. Rectus muscle union in sixth nerve paralysis. *Arch. Ophthalmol.* 1971; 85:191–6.
 45. Ziyilan S., Yabas O., Karsioglu S. Botulinum toxin for acute sixth nerve palsy or paresis. In: *Meeting of the European Strabismological Association, 30th: Final Programme and Abstracts*. Killarney, Ireland: Co. Kerry; 2005: 86.
 46. Holmes J.M., Beck R.W., Kip K.E. et al. Predictors of nonrecovery in acute traumatic sixth nerve palsy and paresis. *Ophthalmology.* 2001; 108(8): 1457–60.
 47. Holmes J.M., Leske D.A. Long-term outcomes after surgical management of chronic sixth nerve palsy. *J. AAPOS.* 2002; 6(5): 283–8.
 48. Repka M.X., Lam G.C., Morrison N.A. The efficacy of botulinum neurotoxin A for the treatment of complete and partially recovered chronic sixth nerve palsy. *J. Pediatr. Ophthalmol. Strabismus.* 1994; 31(2): 79–83.
 49. Plisov I.L., Batalova O.M., Puzyrevsky K.G., Atamanov V.V. An efficacy of chemodenervation for the treatment of chronic sixth nerve palsy. In: *Meeting of the European Strabismological Association, 31st: Final Programme and Abstracts*. Mykonos, Greece; 2007: 57.
 50. Lee J., Elston J., Vickers S. et al. Botulinum toxin therapy for squint. *Eye.* 1988; 2: 24–8.
 51. Rowe F.J., Noonan C.P. Botulinum toxin for the treatment of strabismus. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012; (2): Art. No. CD006499. doi: 10.1002/14651858. CD006499.pub2.
 52. Ripley L., Rowe F.J. Use of botulinum toxin in small angle heterotropia and decompensating heterophoria: Review of the literature. *Strabismus.* 2007; 15: 165–71.
 53. Biglan A., Burnstine R., Rogers G., Saunders R. Management of strabismus with botulinum A toxin. *Ophthalmology.* 1989; 96: 935–43.
 54. Abbasoglu E., Sener E., Sanac A. Factors influencing success and dose effect relation of botulinum A treatment. *Eye.* 1996; 10: 385–91.
 55. Sener E., Sanac A. Efficacy and complications of dose increments of botulinum toxin-A in the treatment of horizontal comitant strabismus. *Eye.* 2000; 14: 873–8.
 56. Magoon E., Scott A. Botulinum toxin chemo-denervation in infants and children: an alternative to incisional strabismus surgery. *J. Pediatr. Ophthalmol. Strabismus.* 1987; 110: 719–22.
 57. Flores-Reyes E.M. et al. Uso de toxina botulinica A en el tratamiento de las endotropias parcialmente acomodativas. *Arch. Soc. Esp Ophthalmol.* 2016; 91(3): 120–4.
 58. Rowe F.J., Noonan C.P. Complications of Botulinum Toxin A and Their Adverse Effects. *Strabismus.* 2009; 17(4): 139–42.
 59. Horgan S., Lee J., Bunce C. The long term use of botulinum toxin for adult strabismus. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 1998; 35: 9–16.