

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017

УДК 617.761-08:615.456:615.919:579.852.13

Апаев А.В., Губкина Г.Л., Тарутта Е.П.

ПРИМЕНЕНИЕ БОТУЛОТОКСИНА А ПРИ ГЛАЗОДВИГАТЕЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ

ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, 105062, Москва, РФ

Применение ботулотоксина А при глазодвигательной патологии может являться вариантом выбора. В некоторых случаях косоглазия этот метод может быть единственно верным и оправданным для достижения поставленной задачи. Множество работ, порой противоречивых, в зарубежной литературе посвящено этой проблеме, но этого не достаточно для определения четких критериев возможности применения ботулотоксина А при той или иной глазодвигательной патологии. Остается открытым вопрос о сроках, методах и дозировках введения ботулотоксина А. Интерес представляет применение ботулотоксина А при нистагме. Целесообразность применения использования ботулотоксина А при глазодвигательной патологии должна оцениваться в каждом отдельном случае индивидуально.

Ключевые слова: ботулотоксин А; глазодвигательная патология; косоглазие; нистагм; хемоденервация.

Для цитирования: Апаев А.В., Губкина Г.Л., Тарутта Е.П. Применение ботулотоксина А при глазодвигательной патологии. *Российская педиатрическая офтальмология*. 2017; 12(4): 219-224. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1993-1859-2017-12-4-219-224>

Для корреспонденции: Апаев Александр Вячеславович, научный сотрудник отдела патологии рефракции, бинокулярного зрения и офтальмоэргоники ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, 105062, Москва. E-mail: doc229@mail.ru

Apaev A.V., Gubkina G.L., Tarutta E.P.

THE USE OF THE BOTULINUM TOXIN A FOR THE TREATMENT OF OCULOMOTOR PATHOLOGY

The Helmholtz Moscow Research Institute of Eye Diseases, Russian Ministry of Health,
Moscow, 105062, Russian Federation

The use of the botulinum toxin A can be the method of choice for the treatment of oculomotor pathology. In certain cases of strabismus, this technique provides the sole correct and justified tool for the management of this condition. There are numerous publication concerning this issue in the foreign literature, but they do not permit to develop the well defined criteria for the application of the botulinum toxin A in the ophthalmological practice. Specifically, such issues as the timing and dosages of botulinum toxin A administration remain to be addressed and solved. Of special interest is the application of the botulinum toxin A for the treatment of nystagmus. The expediency of the application of the botulinum toxin A for the treatment of oculomotor pathology should be estimated on an individual basis.

Keywords: botulinum toxin A; oculomotor pathology; strabismus; nystagmus; chemodeneration.

For citation: Apaev A.V., Gubkina G.L., Tarutta E.P. The use of the botulinum toxin A for the treatment of oculomotor pathology. *Rossiyskaya pediatricheskaya oftal'mologiya (Russian Pediatric Ophthalmology)* 2017; 12(4): 219-224. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1993-1859-2017-12-4-219-224>

For correspondence: Apaev Aleksandr Vyacheslavovich, research scientist, Department of Pathology of Refraction, Binocular Vision and Ophthalmoeconomics, The Helmholtz Moscow Research Institute of Eye Diseases, Russian Ministry of Health, Moscow, 105062, Russian Federation. E-mail: doc229@mail.ru

Information about authors:

Apaev A.V., <http://orcid.org/0000-0001-7669-1256>
Gubkina G.L., <http://orcid.org/0000-0002-4171-0207>
Tarutta E.P., <http://orcid.org/0000-0002-8864-4518>

Contribution: Apaev A.V. – 40%; Gubkina G.L. – 30%; Tarutta E.P. – 30%.

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

Acknowledgements. The study had no sponsorship.

Received: 17 April 2017

Accepted: 14 June 2017

Впервые о возможности применения ботулотоксина А в медицинских целях упомянул А.В. Scott в 1973 году [1]. На основании успешно проведенных исследований на обезьянах, в 1977 году FDA US (Food and Drug Administration US) разрешило А. Scott испытания ботулотоксина А на человеке в рамках Investigative New Drug (IND) для лечения косоглазия. В 1981 году было доложено о 67 случаях применения ботулотоксина А при косоглазии [2]. Дальнейшие исследования показали возможность применения ботулотоксина А при блефароспазме и паралитическом косоглазии [3, 4].

Строение ботулотоксина А. В 1946 году Schantz E.J. и Johnson E.A. [5] добились получения чистой кристаллической формы ботулотоксина А.

В настоящее время лекарственная форма ботулотоксина А синтезируется в виде простой полипептидной цепочки с молекулярной массой 150 кДа, имеющей относительно низкую активность. Под действием бактериальных и тканевых протеаз этот неактивный полипептид распадается на две активные нейротоксические составляющие – тяжелую (100 кДа) и легкую (50 кДа) цепи, связанные между собой дисульфидным мостиком (рис. 1, см. вклейку). В этом виде молекула токсина способна парализовать нервно-мышечную холинэргическую трансмиссию [6].

Механизм действия ботулотоксина А. За связывание токсина с нервной клеткой отвечает тяжелая цепь, а легкая – активно расщепляет определенный участок комплекса белков, осуществляющих прикрепление и высвобождение везикул с нейромедиаторами при их выделении из нейрона. Попадая в цитозоль, разные типы ботулинических токсинов расщепляют разные субстраты. К примеру, ботулотоксин А является нейротоксином, который избирательно расщепляет SNAP-25 (синапсомассоциированный протеин), что приводит к торможению слияния синаптических пузырьков, содержащих нейромедиаторы, с пресинаптической мембраной, ингибированию экзоцитоза и высвобождения нейромедиаторов. Локальное введение лекарственных средств, содержащих ботулотоксин А, блокирует работу нейромышечных синапсов, вегетативных ганглиев, желез и гладкомышечных клеток [6].

Периферическое действие ботулотоксина А реализуется в 4 последовательных этапа [7].

1. **Связывание ботулотоксина А с терминалью аксона.** На лишенной миелина терминали аксона *альфа*-МН (*альфа*-мотонейрон) в непосредственной близости от нервно-мышечного соединения располагаются токсин-специфические рецепторы. Токсин каждого серотипа имеет, по-видимому, свой уникальный рецептор. Тяжелая цепь, а именно – ее карбоксильный конец, необходима для связывания молекулы нейротоксина со специфическим ботулинтоксиическим – рецептором на мембране терминали аксона.

2. **Поглощение клеткой (интернализация).** Ботулотоксин А попадает в терминаль аксона в результате рецептор-опосредованного эндоцитоза с образованием мембранного пузырька [6].

3. **Высвобождение из мембранного пузырька (мембранная транслокация).** Для реализации токсического действия легкая и тяжелая цепи нейротоксина должны разделиться с последующим выходом легкой цепи в цитозоль клетки. При мембранной транслокации аминовый конец тяжелой цепи токсина изменяет рН трансмембранных ионных каналов эндосомы в кислую сторону, что позволяет отделенной легкой цепи попасть в цитоплазму аксона [7].

4. **Преобразования в цитозоли клетки.** Легкая цепь ботулотоксина А отвечает за расщепление транспортного протеина, который обеспечивает высвобождение (экзоцитоз) везикул ацетилхолина (АХ) в синаптическую щель. Попав в цитозоль терминали аксона, легкая цепь нейротоксина типа А при помощи цинк-зависимых специфических протеаз вызывает гидролиз синапсомассоциированного протеина (SNAP-25), предотвращая образование сливного транспортного комплекса, и тем самым блокирует высвобождение АХ из синаптического пузырька в синаптическую щель, что приводит к расслаблению мышцы [8]. Ботулинические токсины разных серотипов нарушают действие разных протеиновых компонентов, обеспечивающих экзоцитоз АХ. Таким образом, в результате инъекции ботулотоксина А в мышцу снижается влияние *альфа*-МН на экстрафузальные мышечные волокна. Одновременно с этим вследствие блокады контроля *альфа*-МН интрафузальных волокон тормозится активность мышечных веретен, что приводит к последующему снижению импульсации по Ia-афферентам. Это ухудшает обратную связь с *альфа*-МН и другими образованиями двигательной системы, что также снижает мышечное сокращение [9] (рис. 2, см. вклейку).

Механизм, благодаря которому после окончания парализующего эффекта ботулотоксина может сохраняться симметричное положение глаз, до конца не изучен. Согласно одной из теорий, если мышца-антагонист в течение какого-то времени остается в состоянии сокращения из-за ослабления мышцы, в которую выполнена инъекция, в ней разовьются структурные изменения, приводящие к ее укорочению и снижению ее эластичности (контрактура). С другой стороны, хемоденервированная мышца будет удлиняться при сокращении ее антагониста. Считается, что такое адаптационное изменение длины мышцы происходит за счет увеличения или уменьшения числа саркомеров [11]. Было продемонстрировано, что изменения, вызываемые в глазодвигательных мышцах после введения ботулотоксина А, являются специфическими для имеющих отдельную иннервацию мышечных

волокон мышц глазницы. Предполагается, что специфичность мышечных волокон определяет перманентное действие введенного ботулотоксина А на статическое выравнивание глаза при сохранении кинематики саккад [12]. Для развития перманентного выравнивания после введения ботулотоксина А при отдельных видах косоглазия также могут иметь значение сенсорные механизмы. Очевидно, что структурная теория (селективная атрофия волокон определенного типа) не является достаточным объяснением, поскольку у пациентов, жаловавшихся на двоение непосредственно после периорбитального введения ботулотоксина А, перманентная диплопия наблюдается редко [12].

В настоящее время на рынке существует 4 препарата, содержащих ботулотоксин А, у которых в показаниях присутствует офтальмологическая патология. При блефароспазме используются: Ботокс (Botox – США. Производитель – Allergan Pharmaceuticals Ireland), Диспорт (Dysport – Франция. Производитель – Ipsen Biopharm Ltd), Ксеомин (Xeomin – Германия. Производитель – Merz Pharma GmbH & Co. KGaA), Лантокс (Lantox – Китай. Производитель – Lanzhou Institute of Biological Products). Помимо блефароспазма, Ботокс и Лантокс могут быть использованы при паралитическом косоглазии.

На практике же область применения препаратов при глазной патологии на основе ботулотоксина А значительно шире.

Как и было отмечено выше, началом использования ботулотоксина А в медицинских целях послужило применение его при косоглазии. В исследовании Scott A.B. [2] было произведено 132 инъекции ботулотоксина А 42 больным с косоглазием. Было достигнуто значительное улучшение, которое длилось до 411 дней с момента последней инъекции. При этом не было отмечено системных проявлений в результате введения препарата в экстраокулярные мышцы. Выполняли трансконъюнктивальную инъекцию ботулотоксина А под контролем электромиографии (ЭМГ). При ЭМГ-контроле специальная игла действует так же, как ЭМГ-электрод, подсоединенный к усилителю, преобразовывающему электрический сигнал от мышцы в звук. Иглу вводят через конъюнктиву и проводят в мышце, пока не послышится характерный треск, подтверждающий, что игла находится в теле мышцы. Игла должна пройти в толще мышцы в заднем направлении и приблизиться к месту входа нерва [13].

Одним из методов является способ «открытого неба» («open sky»), при котором препарат вводят в мышцу под прямым визуальным контролем, достигаемым с помощью конъюнктивального разреза параллельного месту прикрепления мышцы, с дальнейшим ушиванием конъюнктивы [14].

Был предложен вариант трансконъюнктивального введения ботулотоксина А без ЭМГ контро-

ля, когда под местной анестезией производится инъекция препарата в брюшко мышцы [15]. Также предложен минимально-инвазивный метод, при котором производится разрез конъюнктивы размером около 2 мм, выделяется мышца, мобилизуется над поверхностью глаза и вводится препарат [16].

Есть описание метода ретробульбарного введения ботулотоксина А при нистагме [17].

При глазодвигательной патологии большинство авторов рекомендует от 1,25 до 7,5 ЕД ботулотоксина А на мышцу в объеме растворителя от 0,05 до 0,15 мл на мышцу [18, 19].

Чаще всего ботулотоксин А используется для лечения инфантильной эзотропии с маленьким или умеренным отклонением (до 15–20 пр. дптр), при паралитическом косоглазии в острой фазе, при постоперационных резидуальных девиациях и рестриктивных состояниях, например тиреоидное косоглазие и синдром Дуэйна.

При паралитических косоглазиях, особенно при параличе VI пары черепно-мозговых нервов, инъекция ботулотоксина А чаще используется в острой фазе, так как это может восстановить функцию и предотвратить контрактуру внутренней прямой мышцы [20].

В нерандомизированном исследовании инъекцию ботулотоксина А сравнивали с нехирургическими, хирургическими и комбинированными (ботулотоксина А + хирургическое вмешательство) методами у больных с параличом VI пары черепно-мозговых нервов [21]. Авторы пришли к выводу, что применение ботулотоксина А менее эффективно, однако предупреждали, что различная частота успешного лечения может определяться особенностями распределения пациентов в группах и определения показаний к вмешательствам.

Другими авторами [15] также было изучено влияние введения ботулотоксина А при параличе VI пары черепно-мозговых нервов. Были оценены результаты после 6 месяцев наблюдения. У 53,8% исследуемых было достигнуто отсутствие девиации и диплопии.

Отмечен опыт применения ботулотоксина А у 10 пациентов с паралитическим косоглазием [22]. У всех пациентов было получено уменьшение величины первичного и вторичного угла косоглазия, увеличение подвижности глаза в сторону действия пораженной экстраокулярной мышцы (ЭОМ). Лучший лечебный эффект был получен у пациентов, которым была выполнена инъекция в острый и подострый периоды реабилитации.

Лечение ботулотоксином А при параличе III пары черепно-мозговых нервов имело ограниченный успех. Наилучшим показателем для инъекции ботулотоксина А является сохранение или прогрессирование пареза в течение 4-недельного периода [23]. Применение инъекций ботулотоксина А в латеральную ЭОМ позволяет в 100% достичь восстановления функций медиальной ЭОМ

с горизонтальной фузией в первой позиции зрения, у 52% отмечается значительное восстановление вертикальной подвижности [24].

При параличе верхней косой мышцы введение ботулотоксина А может улучшить симптомы, но пациенты часто требуют хирургической коррекции [23]. У детей при врожденной форме паралитического косоглазия в случае обращения в ранние сроки возможно введение ботулотоксина А в малых дозах в мышцы цикловертикального действия [18].

В одном из немногих исследований [25] авторы сравнили результаты исправления остаточного угла косоглазия после операции путем введения ботулотоксина А и повторной операцией. Среди 47 детей в этом исследовании не было выявлено значительной разницы в моторных или сенсорных функциях у пациентов, которые подверглись реоперации и которые получали инъекции ботулотоксина А. Удалось добиться ортотропии у 71% больных после повторной операции и у 61% после инъекции ботулотоксина А.

При сходящемся косоглазии с малым углом применение ботулотоксина А может явиться основным методом коррекции. Tejefor J. и Rodríguez J.M. [25] вводили ботулотоксин А при косоглазии пациентам в возрасте до 40 месяцев. При больших углах возможно комбинированное лечение: интраоперационным введением ботулотоксина А и двусторонней рецессией внутренних прямых мышц [26]. Частота успешного применения ботулотоксина А при инфантильной эзотропии, по мнению ряда авторов, варьирует от 33% до 89% [14, 18, 19, 27].

Dawson E.L. и Lee J.P. [28] было проведено лечение пациентов с первичным, вторичным и остаточным сходящимся косоглазии. Среднее значение девиации составляло 16 пр. дптр (от 6 до 20). Среднее число инъекций на одного человека было равно 6. При этом у некоторых пациентов число инъекций доходило до 36, а у 19% удалось добиться длительного положительного эффекта после одного введения. У 7 пациентов, у которых до инъекции отсутствовало бинокулярное зрение, отмечалось его появление. Большинство исследуемых были взрослыми.

Целью другого исследования [29] явилось определение отдаленных результатов использования ботулинического токсина при коррекции инфантильной эзотропии у детей. В исследование вошли 76 детей с диагнозом инфантильная эзотропия со средним углом косоглазия в 33 пр. дптр, установленным в возрасте 4–48 месяцев. Были проведены одновременные двусторонние инъекции ботулотоксина А во внутренние прямые мышцы. Пациенты находились под наблюдением в течение 12–95 месяцев после последней инъекции. 40 пациентам достаточно было однократного введения, а 36 потребовались множественные двусторонние инъек-

ции для достижения благоприятного результата. Авторы добились уменьшения угла косоглазия в среднем с 33 пр. дптр до 2 пр. дптр. Бинокулярное равновесие было достигнуто у 68 (89%) больных.

Для лечения экзотропии и вертикальных девиаций ботулотоксин А применяется реже. Некоторые врачи применяют его при резидуальной экзотропии <15 пр. дптр или у маленьких детей (младше 3 лет) с плохо контролируемой экзотропией с целью отсрочки хирургического вмешательства до достижения возраста 5–6 лет. Также этот метод был успешно применен при лечении гиперкоррекции экзотропии при наличии потенциала развития фузии [30].

Lawson J.M. и соавт. [31] было подтверждено, что пациенты с расходящимся косоглазием часто требуют многократных инъекций. В среднем на 1 пациента приходилось 3 инъекции ботулотоксина А (от 1 до 17). После оценки результатов 17% пациентов были оставлены на поддерживающей ботулинотерапии, а 59% было проведено хирургическое исправление косоглазия. Помимо этого, применение ботулотоксина А может явиться методом прогнозирования постоперационной диплопии. Но поскольку, в конечном счете, большой процент пациентов требуют хирургической коррекции, хирургическое исправление косоглазия остается методом выбора для большинства врачей.

Ботулинотерапия также была применена для лечения пациентов с нистагмом. В отличие от горизонтального косоглазия, обычно осуществляют ретробульбарные инъекции 20–30 ЕД ботулотоксина А или в каждую горизонтальную мышцу. В некоторых случаях добиваются уменьшения амплитуды нистагма [32].

Осложнения, связанные с ретробульбарными инъекциями являются типичными, например птоз или другие индуцированные параличи, в особенности паралич нижней прямой мышцы. Некоторые хирурги проводят инъекции ботулотоксина А в положении пациента сидя, чтобы уменьшить процент появления птоза. Carruthers J. [33] был изучен результат введения ботулотоксина А в горизонтальные мышцы при нистагме у 4 пациентов. Ни у кого из них не было отмечено появления птоза, ретробульбарного кровоизлияния и перфорации глазного яблока. При этом 3 пациента из 4-х смогли получить разрешение на вождение автомобиля в дневное время суток. 2 пациента продолжали получать инъекции ботулотоксина А каждые 3–4 месяца, чтобы сохранить положительный результат.

Ранее сообщалось, что ретробульбарное введение ботулотоксина при нистагме имеет неудовлетворительные результаты [34]. Ретробульбарные инъекции ботулотоксина А при нистагме должны быть в больших дозах, чем при паралическом косоглазии. Несмотря на улучшение характеристик нистагма и уменьшение осциллопсий, паци-

енты обеспокоены возможными побочными эффектами: полной офтальмоплегией, диплопией и птозом.

Осложнения лечения ботулотоксином А включают в себя субконъюнктивальное кровоизлияние, транзиторный птоз и гипердевиации, которые обычно разрешаются в течение 6 месяцев (в большинстве случаев они проходят в течение нескольких недель после инъекции). Транзиторные вертикальные девиации развиваются у 5–30% пациентов, птоз – у 15–35% [35]. Эти осложнения обычно односторонние, риск осложнений увеличивается с увеличением дозы и объема вводимого препарата. Амблиогенный потенциал птоза может вызывать беспокойство только у маленьких детей, но большинство авторов описывают лишь частичный обратимый птоз, не сопровождающийся амблиопией. Редко встречаются такие тяжелые осложнения, как перфорация глазного яблока и ретробульбарное кровоизлияние. Не отмечалось или не было заподозрено каких-либо системных паралитических эффектов у кого-либо из пациентов, получавших маленькие дозы ботулотоксина А по поводу косоглазия. Антитела к токсину не были выявлены ни у одного из пациентов, получавших маленькие дозы из-за другой офтальмологической патологии. Следовательно, повторные инъекции можно выполнять по необходимости.

При лечении инфантильной эзотропии транзиторная экзотропия не считается осложнением лечения; ее развитие не только ожидаемо, но считается благоприятным прогностическим признаком [14]. Обычно она разрешается в течение 6 недель (4–10 недель). Если угол эзотропии превышает 10 пр. дптр, через 4 месяца рекомендуется повторная инъекция, хотя зачастую повторная инъекция выполняется в более ранние сроки, особенно у тех пациентов, у которых после первой инъекции не была достигнута экзотропия. Персистирующие экзотропии наблюдаются редко [14, 19, 25, 27].

Заключение

Применение ботулотоксина А может быть оправданным при различной глазодвигательной патологии, однако, возможное, частое введение препарата ботулотоксина А уступает традиционным хирургическим методам. Целесообразность применения использования ботулотоксина А при глазодвигательной патологии должна оцениваться в каждом отдельном случае индивидуально. Как видно, показания, дозировки и методы введения препарата ботулотоксина А зависят в том числе и от врача. При этом очевидны достигаемый терапевтический эффект при инфантильной эзотропии, различных видах паралитических косоглазий, нистагме и перспективы данного метода.

С целью разработки более конкретных рекомендаций для достижения максимального терапевтического эффекта при глазодвигательной па-

тологии, следует проводить дальнейшие проспективные сравнительные исследования результатов при применении ботулотоксина А и традиционной хирургии.

Долевое участие авторов: Апаев А.В. – 40%; Губкина Г.Л. – 30%; Тарутта Е.П. – 30%.

Финансирование. Финансирование исследования и публикации не осуществлялось.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Scott A.B. Pharmacologic weakening of extraocular muscles A.B. Scott, A. Rosenbaum, C. Collins *Invest. Ophthalmol.* 1973; 12: 924–7.
2. Scott A.B. Botulinum toxin injection of eye muscles to correct strabismus. *Trans. Am. Ophthalmol. Soc.* 1981; 79: 734–70.
3. Scott A.B. Botulinum A toxin injection as a treatment for blepharospasm. A.B. Scott, R.A. Kennedy, H.A. Stubbs. *Arch. Ophthalmol.* 1985; 103: 347–50.
4. Elston J.S., Lee J.P. Paralytic strabismus: the role of botulinum toxin. *Br. J. Ophthalmol.* 1985; 69(12): 891–6.
5. Schantz E.J., Johnson E.A. Botulinum toxin: The Story of Its Development For the Treatment of Human Disease. *Perspectives in Biology and Medicine.* 1997; 40: 317–27.
6. Simpson L.L. The origin, structure, and pharmacological activity of botulinum toxin. *Pharmacol. Rev.* 1981 Sep; 33(3): 155–88.
7. Schiavo G., Boquet P., DasGupta B.R., Montecucco C. Membrane interactions of tetanus and botulinum neurotoxins: a photo-labelling study with photoactivatable phospholipids. *J. Physiol. (Paris).* 1990; 84: 180–7.
8. Montecucco C., Schiavo G. Mechanisms of action of tetanus and botulinum neurotoxins. *Mol. Microbio.* 1994; 13: 1–8.
9. Артеменко А.Р. А.Л. Куренков и др. Механизм действия ботулинического токсина типа А. *Пластическая хирургия и косметология.* 2010; 1: 174–7.
10. Arnon S.S., Schechter R., Inglesby T.V., Henderson D.A., Bartlett J.G., Ascher M.S., Eitzen E., Fine A.D., Hauer J., Layton M., Lillibridge S., Osterholm M.T., O'Toole T., Parker G., Perl T.M., Russell P.K., Swerdlow D.L., Tonat K. Botulinum toxin as a biological weapon: medical and public health management. *JAMA.* 2001; 285: 1059–70.
11. Scott A.B. Change of eye muscle sarcomeres according to eye position. *J. Pediatr. Ophthalmol. Strabismus.* 1994; 31: 85–8.
12. Stahl J.S., Averbuch-Heller L., Remler B.F., Leigh R.J. Clinical evidence of extraocular muscle fiber-type specificity of botulinum toxin. *Neurology.* 1998; 51: 1093–9.
13. Benabent E.C., Garcia Hermosa P., Arrazola M.T., et al. Botulinum toxin injection without electromyographic assistance. *J. Pediatr. Ophthalmol. Strabismus.* 2002; 39: 231–4.
14. Compos 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. Kao L.Y. Subtenon injection of botulinum toxin for treatment of traumatic sixth nerve palsy. L.Y. Kao, A.N. Chao. *J. Pediatr. Ophthalmol. Strabismus.* 2003; 40: 27–30.
16. Xiao-Mei Wan, Rui-Xue Chu, Hua-Qing Gong. Minimally invasive botulinum toxin type A injection from the ocular surface to extraocular muscles. *Int. J. Ophthalmol.* 2011; 4(2): 179–81.
17. Helveston E.M., Pogrebniak A.E. Treatment of acquired nystagmus with botulinum A toxin. *Am. J. Ophthalmol.* 1988; 106(5): 584–6.
18. Gomez de Liano P. Paralisis oculomotora infantil. P. Gomez de Liano. *Actualizacion en cirugia oftalmica pediatrica.* 2000. Parte 6. Capitulo 46.
19. Scott A.B., Magoon E.H., McNeer K.W., Stager D.R. Botulinum treatment of childhood strabismus. *Ophthalmology.* 1990; 97: 1434–8.
20. Siatkowski R.M. Third, fourth, and sixth nerve palsies. *Focal Points.* 1996; XIV: 1–14.
21. Holmes J.M., Leske D.A., Christiansen S.P. Initial treatment outcomes in chronic sixth nerve palsy. *J. AAPOS.* 2001; 5: 370–6.
22. Плисов И.Л., Атаманов В.В., Пузыревский К.Г. Опыт применения инъекций препарата диспорт в экстраокулярные мышцы при лечении паралитического косоглазия. *Вестник ОГУ.* 2004; S: 157–60.

23. Crouch E.R. Use of botulinum toxin in strabismus. *Curr. Opin. Ophthalmol.* 2006; 17: 435–44.
24. Metz H.S. Botulinum toxin treatment of acute sixth and third nerve palsy. H.S. Metz, M. Mazow. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 1988; 226: 141.
25. Tejedor J., Rodriguez J.M. Retreatment of children after surgery for acquired esotropia: reoperation versus botulinum injection. *Br. J. Ophthalmol.* 1998; 82: 110–4.
26. Khan S. Two horizontal rectus eye muscle surgery combined with botulinum toxin for the treatment of very large angle esotropia A pilot study. *Binocul. Vis. Strabismus Q.* 2005; 20: 15–20.
27. de Alba Campomanes A.G., Binenbaum G., Campomanes Eguarte G. Comparison of botulinum toxin with surgery as primary treatment for infantile esotropia. *J. AAPOS* 2010; 1: 111–6.
28. Dawson E.L., Lee J.P. Does Botulinum toxin have a role in the treatment of smallangle esotropia? *Strabismus.* 2004; 12: 257–60.
29. McNeer K.W., Tucker M.G., Spencer R.F. Botulinum toxin management of essential infantile esotropia in children. *Arch. Ophthalmol.* 1997; 115: 1411–8.
30. Dawson E.L., Marshman W.E., Lee J.P. Role of botulinum toxin A in surgically overcorrected exotropia. *J. AAPOS.* 1999; 3: 269–71.
31. Lawson J.M., Kousoulides L., Lee J.P. Long-term results of botulinum toxin in consecutive and secondary exotropia: outcome in patients initially treated with botulinum toxin. *J. AAPOS.* 1998; 2: 195–200.
32. Lennerstrand G., Nordbo O.A., Tian S., et al. Treatment of strabismus and nystagmus with botulinum toxin type A. An evaluation of effects and complications. *Acta. Ophthalmol. Scand.* 1998; 76: 27–37.
33. Carruthers J. The treatment of congenital nystagmus with Botulinum. *J. Pediatr. Ophthalmol. Strabismus.* 1995; 32: 306–8.
34. Tomsak R.L., Remler B.F., Averbuch-Heller L., et al. Unsatisfactory treatment of acquired nystagmus with retrobulbar injection of botulinum toxin. *Am. J. Ophthalmol.* 1995; 119: 489–96.
35. Hoyt C.S., Taylor D. Strabismus treatment. *Pediatr. Ophthalmol. Strabismus.* 2013; 853–60.
12. Stahl J.S., Averbuch-Heller L., Remler B.F., Leigh R.J. Clinical evidence of extraocular muscle fiber-type specificity of botulinum toxin. *Neurology.* 1998; 51: 1093–9.
13. Benabent E.C., Garcia Hermosa P., Arrazola M.T., et al. Botulinum toxin injection without electromyographic assistance. *J. Pediatr. Ophthalmol. Strabismus.* 2002; 39: 231–4.
14. Compos 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. Kao L.Y. Subtenon injection of botulinum toxin for treatment of traumatic sixth nerve palsy. L.Y. Kao, A.N. Chao. *J. Pediatr. Ophthalmol. Strabismus.* 2003; 40: 27–30.
16. Xiao-Mei Wan, Rui-Xue Chu, Hua-Qing Gong. Minimally invasive botulinum toxin type A injection from the ocular surface to extraocular muscles. *Int. J. Ophthalmol.* 2011; 4(2): 179–81.
17. Helveston E.M., Pogrebniak A.E. Treatment of acquired nystagmus with botulinum A toxin. *Am. J. Ophthalmol.* 1988; 106(5): 584–6.
18. Gomez de Liano P. Paralisis oculomotora infantil. P. Gomez de Liano. *Actualizacion en cirugia oftalmica pediatrica.* 2000. Parte 6. Capitulo 46.
19. Scott A.B., Magoon E.H., McNeer K.W., Stager D.R. Botulinum treatment of childhood strabismus. *Ophthalmology.* 1990; 97: 1434–8.
20. Siatkowski R.M. Third, fourth, and sixth nerve palsies. *Focal Points.* 1996; XIV: 1–14.
21. Holmes J.M., Leske D.A., Christiansen S.P. Initial treatment outcomes in chronic sixth nerve palsy. *J. AAPOS.* 2001; 5: 370–6.
22. Plisov I.L., Atamanov V., Puzyrevsky K. Experience in the use of injections of the drug dysport into extraocular muscles in the treatment of paralytic strabismus. *Vestnic OGU.* 2004; S: 157–60. (in Russian)
23. Crouch E.R. Use of botulinum toxin in strabismus. *Curr. Opin. Ophthalmol.* 2006; 17: 435–44.
24. Metz H.S. Botulinum toxin treatment of acute sixth and third nerve palsy. H.S. Metz, M. Mazow. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 1988; 226: 141.
25. Tejedor J., Rodriguez J.M. Retreatment of children after surgery for acquired esotropia: reoperation versus botulinum injection. *Br. J. Ophthalmol.* 1998; 82: 110–4.
26. Khan S. Two horizontal rectus eye muscle surgery combined with botulinum toxin for the treatment of very large angle esotropia A pilot study. *Binocul. Vis. Strabismus Q.* 2005; 20: 15–20.
27. de Alba Campomanes A.G., Binenbaum G., Campomanes Eguarte G. Comparison of botulinum toxin with surgery as primary treatment for infantile esotropia. *J. AAPOS* 2010; 1: 111–6.
28. Dawson E.L., Lee J.P. Does Botulinum toxin have a role in the treatment of smallangle esotropia? *Strabismus.* 2004; 12: 257–60.
29. McNeer K.W., Tucker M.G., Spencer R.F. Botulinum toxin management of essential infantile esotropia in children. *Arch. Ophthalmol.* 1997; 115: 1411–8.
30. Dawson E.L., Marshman W.E., Lee J.P. Role of botulinum toxin A in surgically overcorrected exotropia. *J. AAPOS.* 1999; 3: 269–71.
31. Lawson J.M., Kousoulides L., Lee J.P. Long-term results of botulinum toxin in consecutive and secondary exotropia: outcome in patients initially treated with botulinum toxin. *J. AAPOS.* 1998; 2: 195–200.
32. Lennerstrand G., Nordbo O.A., Tian S., et al. Treatment of strabismus and nystagmus with botulinum toxin type A. An evaluation of effects and complications. *Acta. Ophthalmol. Scand.* 1998; 76: 27–37.
33. Carruthers J. The treatment of congenital nystagmus with Botulinum. *J. Pediatr. Ophthalmol. Strabismus.* 1995; 32: 306–8.
34. Tomsak R.L., Remler B.F., Averbuch-Heller L., et al. Unsatisfactory treatment of acquired nystagmus with retrobulbar injection of botulinum toxin. *Am. J. Ophthalmol.* 1995; 119: 489–96.
35. Hoyt C.S., Taylor D. Strabismus treatment. *Pediatr. Ophthalmol. Strabismus.* 2013; 853–60.

REFERENCES

1. Scott A.B. Pharmacologic weakening of extraocular muscles A.B. Scott, A. Rosenbaum, C. Collins *Invest. Ophthalmol.* 1973; 12: 924–7.
2. Scott A.B. Botulinum toxin injection of eye muscles to correct strabismus. *Trans. Am. Ophthalmol. Soc.* 1981; 79: 734–70.
3. Scott A.B. Botulinum A toxin injection as a treatment for blepharospasm. A.B. Scott, R.A. Kennedy, H.A. Stubbs. *Arch. Ophthalmol.* 1985; 103: 347–50.
4. Elston J.S., Lee J.P. Paralytic strabismus: the role of botulinum toxin. *Br. J. Ophthalmol.* 1985; 69(12): 891–6.
5. Schantz E.J., Johnson E.A. Botulinum toxin: The Story of Its Development For the Treatment of Human Disease. *Perspectives in Biology and Medicine.* 1997; 40: 317–27.
6. Simpson L.L. The origin, structure, and pharmacological activity of botulinum toxin. *Pharmacol. Rev.* 1981 Sep; 33(3): 155–88.
7. Schiavo G., Boquet P., DasGupta B.R., Montecucco C. Membrane interactions of tetanus and botulinum neurotoxins: a photolabelling study with photoactivatable phospholipids. *J. Physiol. (Paris).* 1990; 84: 180–7.
8. Montecucco C., Schiavo G. Mechanisms of action of tetanus and botulinum neurotoxins. *Mol. Microbio.* 1994; 13: 1–8.
9. Artemenko A.R., Kurenkov A.L. et al. Mechanism of action of botulinum toxin type A *Plastic surgery and cosmetology.* 2010; 1: 174–7. (in Russian)
10. Arnon S.S., Schechter R., Inglesby T.V., Henderson D.A., Bartlett J.G., Ascher M.S., Eitzen E., Fine A.D., Hauer J., Layton M., Lillibridge S., Osterholm M.T., O'Toole T., Parker G., Perl T.M., Russell P.K., Swerdlow D.L., Tonat K. Botulinum toxin as a biological weapon: medical and public health management. *JAMA.* 2001; 285: 1059–70.
11. Scott A.B. Change of eye muscle sarcomeres according to eye position. *J. Pediatr. Ophthalmol. Strabismus.* 1994; 31: 85–8.

К ст. А. В. Анаева и соавт.

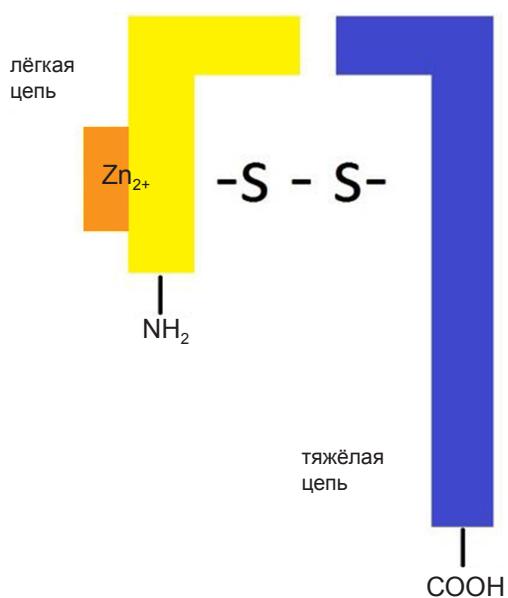


Рис. 1. Структура молекулы ботулотоксина А.

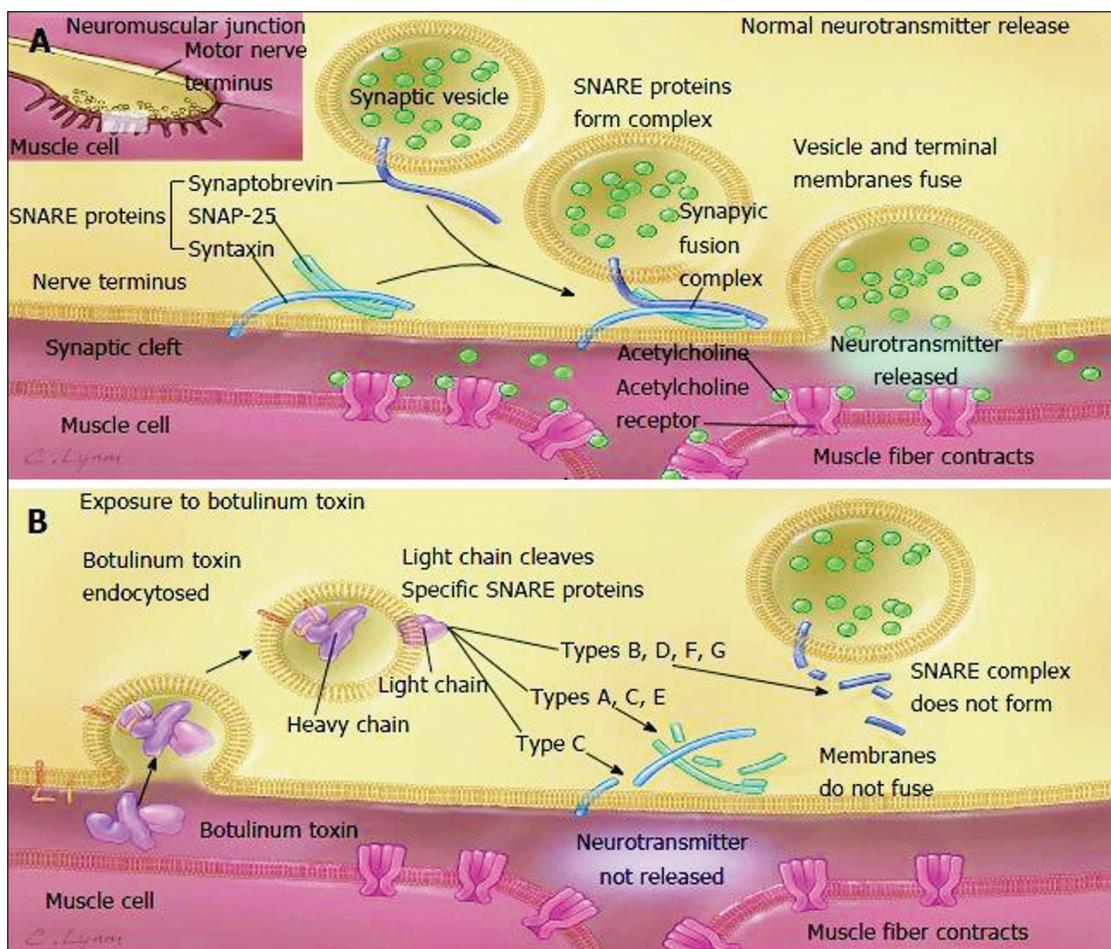


Рис. 2. Механизм действия ботулинического нейротоксина [10].

А – высвобождение ацетилхолина в норме; В – под воздействием ботулотоксина.