

**SECOND EDITION**

# **Botulinum Toxin in Facial Rejuvenation**

---

**KATE COLEMAN BSc, PhD, FRCS, FRCOphth**  
Blackrock Clinic  
Dublin, Ireland

**ELSEVIER**

Кейт Коулман

# Применение ботулотоксина в процедурах по омоложению лица

Перевод с английского  
под редакцией А.В. Карповой



Москва  
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА  
«ГЭОТАР-Медиа»  
2021

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие к изданию на русском языке . . . . .	8
Предисловие к изданию на английском языке . . . . .	9
Благодарности . . . . .	10
Введение . . . . .	11
<b>Глава 1. Исторические предпосылки. . . . .</b>	<b>13</b>
<b>Глава 2. Ботулотоксин: способы действия и серотипы . . . . .</b>	<b>15</b>
Мышечное сокращение: нормальная холинергическая передача . . . . .	16
Способ действия ботулотоксина . . . . .	16
Серотипы . . . . .	20
<b>Глава 3. Клинические указания и применение. . . . .</b>	<b>22</b>
Концентрация . . . . .	23
Начало действия . . . . .	25
Диффузия и длительность . . . . .	25
Экономичность . . . . .	27
<b>Глава 4. Подготовка пациента и навыки проведения инъекций. . . . .</b>	<b>30</b>
Представление . . . . .	30
Разведение . . . . .	31
Инъекция . . . . .	31
Транспортировка . . . . .	32
Аспирация (набор) препарата . . . . .	32
Техника проведения инъекций . . . . .	33
Развитие навыков . . . . .	33
Навыки терпения . . . . .	35
Подготовка пациента . . . . .	37
Дозировка . . . . .	38
Лечение пациента . . . . .	40
Постинъекционный период . . . . .	41
Продолжительность . . . . .	41
<b>Глава 5. Выбор пациентов: искусство понимания нейромодуляции и лицевой симметрии. . . . .</b>	<b>43</b>
Мышечный тонус покоя . . . . .	44
Произвольные и непроизвольные движения . . . . .	44
Ботулотоксин в качестве мощного нейромодулятора . . . . .	46
Навыки «видеть». . . . .	48
Контролирование расположения ботулотоксина типа А. . . . .	50

<b>Глава 6. Искусство выбирать пациентов и проводить лечение</b>	
как в краткосрочном, так и долгосрочном периоде . . . . .	52
Как выявить подходящих пациентов . . . . .	52
Процесс выбора . . . . .	53
Первичная оценка физического состояния: возраст и состояние	
кожи . . . . .	54
<b>Глава 7. Противопоказания и осложнения . . . . .</b>	65
Абсолютные противопоказания . . . . .	65
Относительные противопоказания . . . . .	69
Жалобы пациентов . . . . .	70
Побочные эффекты . . . . .	77
<b>Глава 8. Лечение «гусиных лапок» . . . . .</b>	79
Осмотр пациента . . . . .	80
На что нужно обратить внимание при осмотре пациента . . . . .	80
Побочные эффекты лечения «гусиных лапок» ботулотоксином . . . . .	83
Методы лечения . . . . .	87
<b>Глава 9. Лечение лобных морщин . . . . .</b>	90
Анатомия складок хмурости . . . . .	91
Изучение бровей/лобных морщин . . . . .	93
Осмотр лба . . . . .	98
Принципы лечения ритидов лба . . . . .	100
Рекомендуемое лечение лобных морщин . . . . .	101
Основы лечения глабеллы (межбровной мышцы) . . . . .	101
Продвинутое лечение глабеллы . . . . .	102
Важные пояснения к лечению глабеллярных мышц . . . . .	103
Основы лечения лобной мышцы ( <i>frontalis</i> ) . . . . .	103
Различные ритиды могут быть вылечены путем применения	
следующих методик . . . . .	104
<b>Глава 10. Лечение периоральной области, зоны шеи и рубцов . . . . .</b>	108
Старение периоральной области и шеи . . . . .	108
Лечение . . . . .	110
Периоральные показания . . . . .	111
Уголки губ . . . . .	113
Ботулотоксин для шеи . . . . .	115
Ботулотоксин для лечения рубцов . . . . .	116
Зона декольте . . . . .	118
<b>Глава 11. Иные методы лечения . . . . .</b>	119
Вступление . . . . .	119
Гиалуроновая кислота и другие наполнители . . . . .	121

---

Показания . . . . .	125
Подготовка пациента . . . . .	126
Носогубная складка . . . . .	126
Вертикальные морщины, идущие от уголков губ к подбородку . . . . .	127
Межбровные складки . . . . .	128
Верхняя губа . . . . .	128
Рубцы . . . . .	130
«Гусиные лапки» . . . . .	130
Подбородок . . . . .	132
Щеки . . . . .	132
Лазерная шлифовка . . . . .	132
Блефаропластика верхних век . . . . .	135
Блефаропластика нижних век . . . . .	137
Комбинированное лечение . . . . .	141
Губы . . . . .	141
Хмурость . . . . .	142
Лицо . . . . .	142
Омоложение кожи . . . . .	143
Неаблятивная стимуляция коллагена . . . . .	143

## ИСТОРИЧЕСКИЕ ПРЕДПОСЫЛКИ

---

Бактерии семейства *Clostridium* характерны для большинства сред, они производят споры, которые при прорастании выделяют ряд известных человеку смертоносных токсинов. Так, *Clostridium Perfringens*, попадая в раны, вызывает газовую гангрену, получившую, к сожалению, широкое распространение в годы Первой мировой войны. *Clostridium Perfringens* вырабатывает ботулинический токсин (ВТХ) — мощнейший нейротоксин.

*Clostridium Perfringens* впервые идентифицировал в 1897 г. бельгийский профессор Эмиль Ван Эрменгем, который занимался исследованием фатальных случаев пищевого отравления после употребления вымоченной ветчины. Им было дано название по болезни, которую они вызывали, а именно ботулизму — смертельной форме пищевого отравления, изначально связанного с употреблением колбасного мяса (*botulus* — латинское название для колбасы). В том же году была изготовлена антисыворотка от ботулизма.

Существует семь известных нам серотипов ВТХ (А, В, С, D, Е, F и G). Серотипы А, В и Е вызывали классическое заболевание пищевого происхождения со слабым параличом двигательных и вегетативных нервов. Впервые тип В был обнаружен в 1910 г., а выделение типа А началось в 20-х гг. XX в. В период Второй мировой войны также продолжались исследования этого мощного нейротоксина, но преимущественно в качестве возможного средства (агента X) для ведения биологической войны. Основная часть исследований проводилась в химических военных лабораториях на территории США; Форт-Детрик, штат Мэриленд, и Портон-Даун в Соединенном Королевстве. Porton Chemicals была куплена компанией «Ипсен» в 1989 г., и сегодня она является поставщиком препарата ботулинический токсин типа А гемагглютинин комплекс (Диспорт<sup>†</sup>).

Доктор Алан Скотт, офтальмолог Фонда глазных исследований Смита-Кеттлуэлла, заинтересовался веществами, способными вызывать временный паралич мускулатуры.

Он затребовал ВТХ типа А из Форт-Детрика и в 1978 г. продемонстрировал первые клинические тесты на людях. Результаты лечения косоглазия (аномального сокращения экстраокулярных мышц глаза) были опубликованы

---

<sup>†</sup> ◆ — торговое название лекарственного средства и/или фармацевтическая субстанция. Здесь и далее.

в 1982 г. и привели к широкому использованию ВТХ типа А офтальмологами при лечении блефароспазма (аномального подергивания и сокращения мышц вокруг глаза), гемифациального спазма и цервикальной дистонии. К концу 1980-х гг. автор, окулофациальный и офтальмологический хирург в Ирландии, а также его коллеги в Канаде и Великобритании изучали различные дозы и методы использования ВТХ. Автор работал с пациентами, страдающими лицевой асимметрией, в особенности параличом Белла, для того чтобы рассчитать дозы, необходимые для «балансирования» иннервации всего лица.

Дальнейшее развитие истории хорошо известно. При высоком медицинском профессионализме и верном выборе пациентов применение ВТХ может быть безопасным, простым и неоднократно применяемым методом. Было не так много зафиксированных случаев побочных эффектов, и тем не менее спрос на все большие и большие дозировки растет, в частности среди пациентов с дистонией крупных мышц и спазмами.

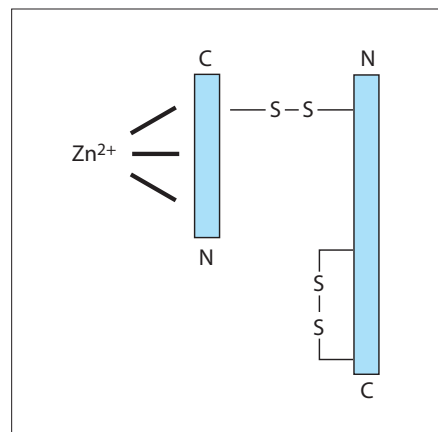
## БОТУЛОТОКСИН: СПОСОБЫ ДЕЙСТВИЯ И СЕРОТИПЫ

**Кейт Коулман**, бакалавр, доктор философии, обладатель профессиональной квалификации для практики в качестве старшего хирурга, участник FRCOphth (Стипендиальный экзамен Королевского колледжа офтальмологов).

Практические знания в фармакологии ботулинического токсина (БТХ) необходимы для понимания противопоказаний и возможных осложнений при лечении им.

Ботулинические нейротоксины — это металлопротеазные полипептиды, включающие белковую молекулу (150 кД), которая может быть ферментативно расщеплена на тяжелую (Н) (100 кД) и легкую (Л) (50 кД) цепи (рис. 2.1). Они обычно удерживаются вместе дисульфидной, термостабильной связью. Нарушение данной связи высвобождает нейротоксин. Именно поэтому БТХ должен храниться строго при определенной температуре и тщательно восстанавливаться с сохранением целостности двухцепочечной молекулы. Перед восстановлением характеристики Инкоботулинического токсина А (Ксеомина<sup>®</sup>) отражают отсутствие комплексообразующего белка с нейротоксином, обеспечивающего долгосрочную стабильность и сниженную иммуногенность.

БТХ вызывает паралич, он блокирует высвобождение ацетилхолина в скелетном  $\alpha$ -моторном нейроне нервно-мышечного соединения, тем самым подавляя



**Рис. 2.1.** Диаграмма ботулинотоксина демонстрирует тяжелые и легкие цепи. (От Аоки Р. Развитие ботокса — его история и фармакология. *Pain Digest*. 1998;8:337–341. С разрешения компании Springer-Verlag)



передачу нервных импульсов через синаптическое соединение к моторной концевой пластине.

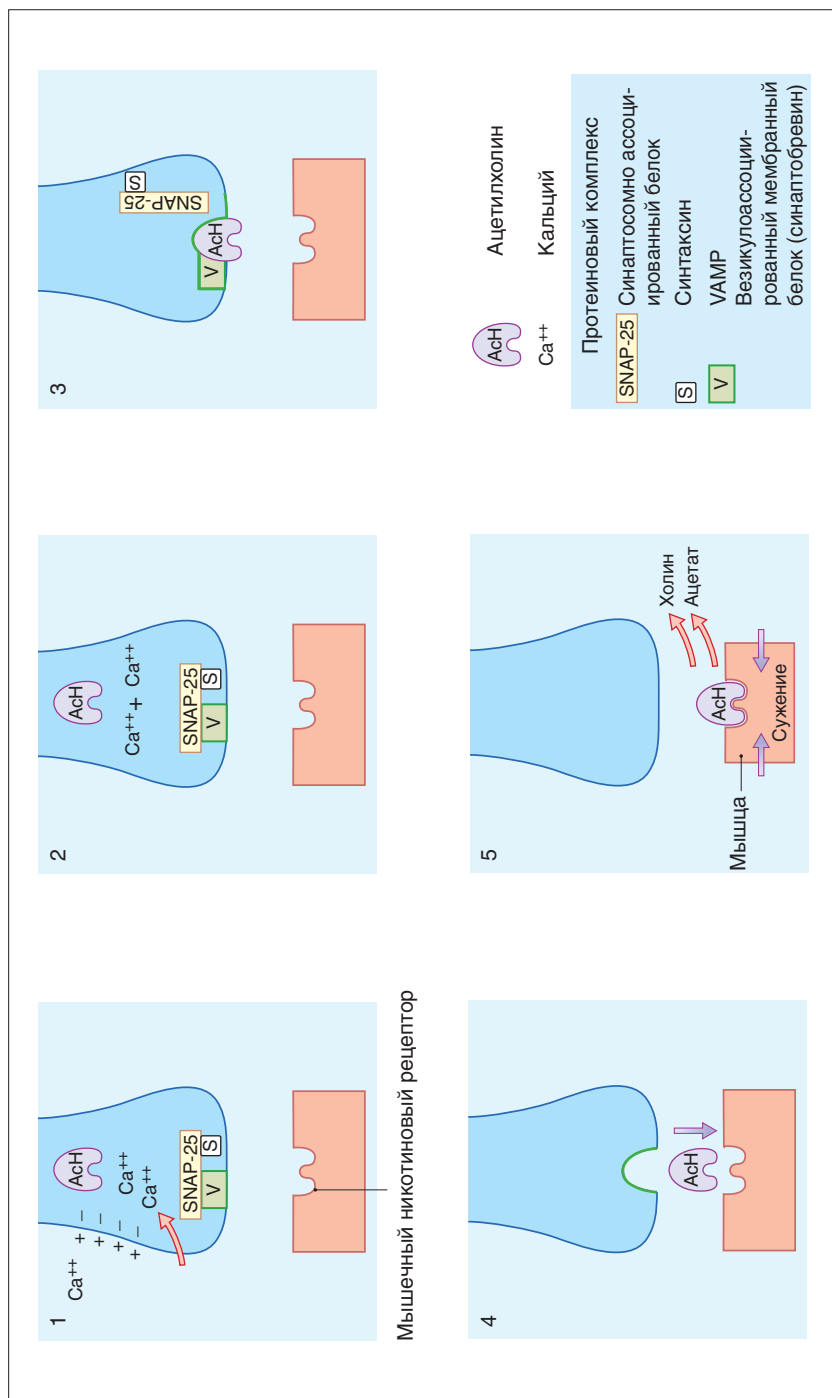
Всегда учитывайте как возможные центральные, так и очевидные периферические изменения в вводимой мышце (нейромодуляцию)!

## **МЫШЕЧНОЕ СОКРАЩЕНИЕ: НОРМАЛЬНАЯ ХОЛИНЕРГИЧЕСКАЯ ПЕРЕДАЧА (РИС. 2.2)**

Произвольное сокращение мышц является ответом на стимуляцию напряженного действия, проходящего по нерву к мышце. Как только действие достигает синапсов в нервно-мышечном соединении, они стимулируют приток кальция в цитоплазму нервного окончания. Такое повышение концентрации кальция с использованием белкового комплекса позволяет ацетилхолину слиться с мембраной прежде, чем тот пересечет синапс и сольется с никотиновыми рецепторами мышечного волокна. Белковый комплекс состоит из трех типов белков: везикулярно-ассоциированного мембранного белка (VAMP; синаптобrevин), синаптосомно-ассоциированного белка (SNAP)-25 и синтаксина.

## **СПОСОБ ДЕЙСТВИЯ БОТУЛОТОКСИНА (РИС. 2.3)**

Высвобождение ацетилхолина из нервного окончания в синапс зависит от белкового комплекса. ВТХ, используя специфический фермент в L-цепи, взаимодействует с одним из компонентов белкового комплекса нервного окончания и тем самым ингибирует выделение ацетилхолина. Подверженный воздействию белок специфичен для различных серотипов ВТХ; например, ВТХ-А блокирует SNAP-25, ВТХ-В же блокирует VAMP. ВТХ-В действует на другой цитоплазматический белковый комплекс. Выработка ацетилхолина нарушается, если L-цепь молекулы ВТХ-В расщепляет белок синаптобrevин, также известный как VAMP. Клинические исследования показали, что ВТХ-В эффективен в лечении пациентов с цервикальной дистонией, в том числе для резистентных к ВТХ-А. Как N-, так и L-цепи молекулы ВТХ необходимы для предотвращения выработки ацетилхолина. N-цепь прикрепляет молекулу ВТХ к нервной мембране, позволяя L-цепи беспрепятственно достичь области действия — протеинового комплекса. Затем фермент L-цепи расщепляет белок, специфичный для конкретного нейротоксина. Нервно-мышечная передача прекращается, и мышца, оказавшаяся под воздействием, обездвиживается.



**Рис. 2.2.** Нормальная синаптическая передача: 1 — сигнал проходит вниз по холинергическому нерву, стимулируя проникновение кальция сквозь депонизирующую пресинаптическую мембрану; 2 — затем кальций запускает процесс связывания молекулы ацетилхолина с белковым мембранным комплексом; 3 — мембранный протеиновый комплекс позволяет ацетилхолину проникать в синаптическую щель; 4 — ацетилхолин проходит путь от синапсов до никотиновых рецепторов мышц, где он сокращается перед распадом на ацетат и холин; 5 — VAMP. Везикула-связанный мембранный белок