

## РЕДКИЙ ПОБОЧНЫЙ ЭФФЕКТ БОТУЛИНОТЕРАПИИ – ВАЗОСПАСТИЧЕСКАЯ РЕАКЦИЯ В МЕСТАХ ИНЪЕКЦИЙ

**А. Шарова**, кандидат медицинских наук,  
**В. Лысикова**  
РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва  
E-mail: aleca@mail.ru

*Представлен редкий клинический случай вазоспастической реакции после введения ботулотоксина типа А (БТ-А) по эстетическим показаниям в область лба и глабеллы. Проанализированы данные литературы, в которых описываются подобные случаи; обсуждаются возможные механизмы, лежащие в основе действия БТ-А на сосудистый тонус.*

**Ключевые слова:** эстетическая медицина, ботулотоксин типа А, сосуды лица, бланшинг-эффект, ацетилхолин.

**Б**отулинический токсин типа А (БТ-А) широко применяется в разных областях медицины. Его основное и наиболее очевидное действие заключается в блокаде ацетилхолиновой передачи нервного импульса к мышце, что и обуславливает исключительную эффективность применения БТ-А в лечении неврологических заболеваний, связанных с гипертонусом и спастичностью мышц. Временная релаксация лицевых мышц для лечения мимических морщин сделала инъекции БТ-А самой популярной нехирургической эстетической процедурой в мире [1]. Нарушение холинергической иннервации лежит в основе применения БТ-А для угнетения функции экзокринных желез. Наиболее часто БТ-А используют для лечения гипергидроза, но он применяется в некоторых случаях для блокады функции слюнных и слезных желез.

Однако исследования последнего десятилетия установили, что молекула БТ-А обладает более сложным и многосторонним воздействием на организм. Открытие антиноцицептивного эффекта стимулировало изучение возможности применения БТ-А при разных болевых синдромах. Кроме того, имеются клинические и экспериментальные данные о том, что БТ-А обладает свойством регулировать сосудистый тонус. Мы представляем клинический случай, демонстрирующий подобное действие БТ-А.

*37-летняя здоровая пациентка пожаловалась на возникновение видимых бледных пятен в местах инъекций БТ-А. Пятна становятся видимыми на фоне общего покраснения лица во время физической нагрузки (занятия бегом).*

*Введение БТ-А (абоботулотоксин А) проводилось за 5 дней до появления подобной реакции для устранения мимических морщин лба и глабеллы. Общая доза абоботулотоксина А в область лба составила 20 Ед, в область глабеллы – 30 Ед. Ранее инъекции БТ-А пациентка не получала. При расспросе выяснилось также, что для пациентки характерны покраснение лица*

и потоотделение при стрессовых ситуациях. Бледные пятна соответствовали местам введения БТ-А и становились видимыми на общем гиперемированном фоне после физической нагрузки (рис. 1). Их появление во время бега совпало со временем наступления мио-релаксирующего эффекта после введения БТ-А. Данная реакция сохранялась спустя 1 мес после инъекций (рис. 2).



**Рис. 1.** На лбу пациентки видны бледные пятна на гиперемированном фоне в местах инъекции БТ-А после бега; 5-й день после инъекции аботобулотоксина



**Рис. 2.** Та же пациентка после физической нагрузки 1 мес спустя после инъекции аботобулотоксина

Бланшинг-феномен — редкое, необычное побочное действие после введения БТ-А по эстетическим показаниям. В литературе имеются лишь единичные сообщения о подобных реакциях [2–4].

Однако в лечении состояний, сопровождающихся вазодилатацией и приливами, БТ-А используется достаточно давно. Многочисленные публикации подтверждают его эффективность при синдроме Фрея [5], розацеа [6], менопаузальных приливах [7] и тепловом стрессе [8–10], а также при синдроме Арлекина [11].

Механизм действия БТ-А на сосудистый тонус до конца неясен. В работе D. Low [12] представлены результаты исследования активности кожных симпатических волокон малоберцового нерва, которое показало ее достоверное усиление во время приливов вследствие теплового стресса и возврат к фоновому уровню после прекращения приступа. Введение БТ-А в область предплечья и кожи межбровья способствовало снижению кровенаполнения обработанных БТ-А областей по сравнению с таковым в прилегающих участках кожи. Таким образом, регуляция сосудистого тонуса, по крайней мере отчасти, осуществляется БТ-чувствительными нервами, вероятнее всего — симпатическими холинергическими волокнами.

Эти данные соответствуют более ранним исследованиям D. Kellogg и соавт. (1995), согласно которым холинергическая нервная активация ведет к кожной вазодилатации через высвобождение не ацетилхолина, а неизвестного котрансммитера и не опосредована мускариновыми рецепторами [13]. Введение БТ-А может нарушать реакцию сосудов на тепловой стресс из-за блокады высвобождения этих нейротрансмиттеров. К возможным кандидатам на роль таких холинергических активаторов вазодилатации относят простагландины и эндотелиальный фактор гиперполяризации (*endothelium-derived hyperpolarizing factor* — EDHF) [4]. Данные о роли закиси азота (NO) противоречивы. Эта молекула является одним из мощнейших вазодилаторов, однако ее высвобождение, по-видимому, все же не зависит от действия БТ-А [14].

Способность БТ-А влиять на сосудистый тонус, снижая проявления покраснения кожи во время приливов, наиболее очевидно проявляется при лечении синдрома Фрея. Несмотря на то, что пока уровень доказательности для БТ-А по этому показанию составляет только IV [15], большинство публикаций свидетельствуют о его достоверной эффективности в устранении основных симптомов данного заболевания, в том числе и приступов покраснения кожи.

При менопаузальных расстройствах целесообразность применения БТ-А менее очевидна. С одной стороны, в очень

интересной работе С. Crandall и соавт. [12] экспериментально доказано, что усиление кровотока во время постменопаузальных приливов в первую очередь опосредовано БТ-чувствительными нервами. С другой стороны, ряд авторов ведущую роль в вазодилатации при менопаузальных приливах отводят NO [16]. Однако его высвобождение слабо зависит от блокады ботулотоксином симпатической передачи нервного импульса [14]. Кроме того, симптомы приливов при менопаузе системны, а БТ-А можно применять только локально, что не дает радикального решения проблемы [17].

Таким образом, механизмы регуляции сосудистого тонуса крайне сложны и включают в себя множество путей. При разных заболеваниях нарушения могут поражать одни звенья этой системы, слабо влияя на другие. В представлен-





Детальное очищение



Питание и восстановление

**КОЛЛЕКЦИЯ ВИТАМИН F**

Идеальные средства для сухой, чувствительной и атопичной кожи

- ЭФФЕКТИВНО УВЛАЖНЯЕТ И ПИТАЕТ КОЖУ
- ВОССТАНОВЛЕНИЕ КОЖНОГО БАРЬЕРА И СНИЖЕНИЕ ТЭПБ
- ПРЕДОТВРАЩАЕТ ОБРАЗОВАНИЕ СУХОСТИ И ТРЕЩИН

8-800-234-82-28. Будни: 10:00–19:00 (Москва). [www.librederm.ru](http://www.librederm.ru) Получайте в аптеках!

ном клиническом случае мы наблюдаем паралитическую сосудистую реакцию в зонах введения БТ-А у здоровой и относительно молодой пациентки. Судя по данным литературы и собственному клиническому опыту, такая реакция встречается довольно редко. Возможно, ее появление связано с какими-то индивидуальными особенностями регуляции сосудистого тонуса у некоторых людей, например с большей значимостью ацетилхолина как первичного регулятора кожной вазодилатации. Поэтому особенно интересно рассмотреть опыт применения БТ-А у здоровых добровольцев или здоровых лиц, страдающих приступообразным покраснением лица.

В 2004 г. М. Yuraitis и С. Jacob [8] описали случай успешного применения БТ-А у пациента с персистирующими приливами в области лица, у которого многократные процедуры фотолечения с применением импульсного лазера на красителях были неэффективны. Более позднее проспективное исследование с участием 18 женщин и 4 мужчин в возрасте от 18 до 48 лет с тяжелой идиопатической формой приливов в области шеи и передней грудной стенки подтвердило, что внутривенные инъекции БТ-А – эффективный и безопасный метод лечения подобных состояний [10]. Такой вывод был сделан на основе сравнения показателей Дерматологического опросника качества жизни (Dermatology Quality of life Index questionnaire – DLQI) до и после инъекций БТ-А. Другое аналогичное по дизайну исследование с участием 24 женщин в возрасте от 18 до 60 лет с приливами в области лица также подтвердило эффективность применения БТ-А в устранении симптомов данного состояния [9].

Однако существуют и негативные мнения об эффективности терапии приливов в области лица препаратами ботулотоксина. В 2011 г. группа корейских исследователей опубликовала результаты рандомизированного split-face исследования эффективности применения БТ типа В (БТ-В) в лечении приливов [18], в которое были включены 15 пациентов-корейцев с симптомами приливов в области лица. Изменения цвета кожи во время приливов объективно оценивались с помощью мексаметрии, а субъективно – с помощью опросника самооценки. В выводах данного исследования указано, что инъекции БТ-В для устранения симптомов приливов были неэффективны. Следует, однако, учесть, что в данном случае применялся БТ-В, механизм действия которого, хоть и близок к действию БТ-А, но не идентичен ему.

Побочный эффект применения БТ-А по эстетическим показаниям в виде бледных пятен на гиперемизованном фоне в местах введения препарата является демонстрацией индивидуальных особенностей некоторых пациентов. БТ-А может существенно влиять на процессы регуляции сосудистого тонуса, вызывая блокаду синаптической передачи ацетилхолина и сопряженных с ним котрансмиттеров и не влияя на активность других. Механизмы, лежащие в основе вазодилатации, свидетельствуют об участии в ней различных нейротрансмиттеров. Определение точной роли каждого из них должно стать задачей дальнейших исследований.

## Литература

1. <https://www.surgery.org/sites/default/files/ASAPS-Stats2016.pdf>
2. de Almeida H. Jr., Henkin C., Milman L. et al. Localized flushing absence after abobotulinum toxin A cosmetic treatment // *Eur. J. Dermatol.* – 2013; 23 (5): 714–5.
3. Warren D., Woody M., Vickers J. Facial Blanching After Cosmetic Botulinum Toxin Injection: Case Series // *Skinmed.* – 2016; 14 (3): 239–40.
4. Khan T., Herne K., Dayan S. et al. Facial blanching due to neurotoxins: proposed mechanisms // *Dermatol. Surg.* – 2013; 39 (1 Pt. 1): 24–9.
5. Pomprasit M., Chintrakarn C. Treatment of Frey's syndrome with botulinum toxin // *J. Med. Assoc. Thai.* – 2007; 90 (11): 2397–402.
6. Park K., Hyun M., Jeong S. et al. Botulinum toxin for the treatment of refractory erythema and flushing of rosacea // *Dermatology.* – 2015; 230 (4): 299–301.
7. Odo M., Odo L., Farias R. et al. Botulinum toxin for the treatment of menopausal hot flushes: a pilot study // *Dermatol. Surg.* – 2011; 37 (11): 1579–83.
8. Yuraitis M., Jacob C. Botulinum toxin for the treatment of facial flushing // *Dermatol. Surg.* – 2004; 30 (1): 102–4.
9. Eshghi G., Khezrian L., Alirezai P. Botulinum Toxin A in Treatment of Facial Flushing // *Acta Med. Iran.* – 2016; 54 (7): 454–7.
10. Geddoa E., Matar H., Paes T. The use of botulinum toxin-A in the management of neck and anterior chest wall flushing: pilot study // *Int. J. Dermatol.* – 2013; 52 (12): 1547–50.
11. Manhães R., Spitz M., Vasconcellos L. Botulinum toxin for treatment of Harlequin syndrome // *Parkinsonism Relat. Disord.* – 2016; 23: 112–3
12. Low D., Hubing K., Del Coso J. et al. Mechanisms of cutaneous vasodilation during the postmenopausal hot flash // *Menopause.* – 2011; 18 (4): 359–65.
13. Kellogg D. Jr., Pergola P., Piast K. et al. Cutaneous active vasodilation in humans is mediated by cholinergic nerve cotransmission // *Circ. Res.* – 1995; 77: 1222–8.
14. Morris J., Jobling P., Gibbins I. Differential inhibition by botulinum neurotoxin A of cotransmitters released from autonomic vasodilator neurons // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2001; 281 (5): H2124–32.
15. Awan K. The therapeutic usage of botulinum toxin (Botox) in non-cosmetic head and neck conditions – An evidence based review // *Saudi Pharm. J.* – 2017; 25 (1): 18–24.
16. Hubing K., Wingo J., Brothers R. et al. Nitric oxide synthase inhibition attenuates cutaneous vasodilation during postmenopausal hot flash episodes // *Menopause.* – 2010; 17 (5): 978–82.
17. Reame N. Why fixing the furrow does not fix the flash: understanding hot flash biology with botulinumneurotoxin. *Menopause.* – 2011; 18 (4): 348–9.
18. Oh Y., Lee N., Suh D. et al. A split-face study using botulinum toxin type B to decrease facial erythema index // *J. Cosmet. Laser Ther.* – 2011; 13 (5): 243–8.

### THE RARE SIDE EFFECT OF BOTULINUM THERAPY IS A VASOSPASTIC REACTION AT THE INJECTION SITES

**A. Sharova**, Candidate of Medical Sciences; **V. Lysikova**  
N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

*The paper describes a rare clinical case of a vasospastic reaction after injection of botulinum toxin type A (BT-A) into the forehead and glabella, as aesthetically indicated. It analyzes the data available in the literature, which describe similar cases, and discusses the possible mechanisms underlying the action of BT-A on vascular tone.*

**Key words:** aesthetic medicine, botulinum toxin A, facial vessels, blanching effect, acetylcholine.