

## Применение ботулинического токсина типа А при ревматических заболеваниях

Егорова О.Н., Белов Б.С., Сажина Е.Г.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва  
Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

*В статье представлен анализ современных данных об эффективности антиноцицептивного действия ботулинического токсина типа А (БТА) при ревматических заболеваниях (РЗ). Обсуждены перспективы использования БТА в терапии боли при разных РЗ. Поиск публикаций проводился в базах данных Medline, Pubmed, Cochrane Library. Как показал анализ данных литературы, БТА может стать дополнительным методом лечения боли при многих РЗ.*

**Ключевые слова:** боль; ботулинический токсин типа А; ревматические заболевания.

**Контакты:** Ольга Николаевна Егорова; [onegorova@yandex.ru](mailto:onegorova@yandex.ru)

**Для ссылки:** Егорова ОН, Белов БС, Сажина ЕГ. Применение ботулинического токсина типа А при ревматических заболеваниях. Современная ревматология. 2021;15(5):108–113. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-5-108-113

### *Use of botulinum toxin type A in rheumatic diseases*

*Egorova O.N., Belov B.S., Sazhina E.G.*

*V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow  
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia*

*The article presents an analysis of modern data on the antinociceptive effectiveness of botulinum toxin type A (BTA) in rheumatic diseases (RD). The prospects for the use of BTA in the treatment of pain in different RDs are discussed. We searched for publications in the Medline, Pubmed, Cochrane Library databases. Analysis of literature data has shown that BTA can become an additional method of pain management in many RDs.*

**Key words:** pain; botulinum toxin type A; rheumatic diseases.

**Contact:** Olga Nikolaevna Egorova; [onegorova@yandex.ru](mailto:onegorova@yandex.ru)

**For reference:** Egorova ON, Belov BS, Sazhina EG. Use of botulinum toxin type A in rheumatic diseases. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(5):108–113. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-5-108-113

Хронический болевой синдром (ХБС) приводит к стойкой потере трудоспособности, дезадаптации и существенному ухудшению качества жизни [1, 2], поэтому является одной из важнейших медико-социальных проблем. В настоящее время наблюдается неуклонный рост распространенности ХБС при многих заболеваниях, в том числе ревматических (РЗ) [3]. Боль, связанная с поражением суставов и позвоночника, — основной клинический симптом наиболее часто встречающихся РЗ, первая и главная жалоба пациентов, а также важнейший фактор, негативно влияющий на качество жизни. В связи с этим максимально полное и быстрое купирование боли — первоочередная задача противоревматической терапии [4].

Применение анальгетиков, в частности опиоидных, в ревматологической практике ограничено в первую очередь из-за отсутствия у этих препаратов противовоспалительного эффекта, а также из-за кратковременного облегчения боли. Тем не менее их включение в комплексную терапию РЗ оправданно, так как многие противоревматические препараты, способные влиять на течение болезни, например синтетические базисные противовоспалительные препараты при ревматоидном артрите (РА), хондропротекторы при остеоартрите (ОА) или уратснижающие средства при подагре, не обеспечивают быстрого уменьшения боли. Центральное

место среди обезболивающих средств при РЗ принадлежит нестероидным противовоспалительным препаратам (НПВП) [4]. Однако высокая частота развития неблагоприятных реакций (НР), отсутствие контроля за их приемом и остороженности пациентов в отношении возможных осложнений существенно сдерживают применение НПВП при ХБС.

По-прежнему актуально не только существенное уменьшение боли, но и улучшение функциональной активности и качества жизни у этой категории пациентов. Особые затруднения могут возникать при ведении больных с ХБС и коморбидной патологией, у которых не всегда удается достичь адекватного и продолжительного результата на фоне проводимой терапии, а выбор лекарственных средств часто существенно ограничен из-за риска возникновения НР. Все это диктует необходимость поиска новых, более активных и безопасных методов лечения боли различного происхождения.

В последнее время в ревматологической практике наблюдается рост интереса к ботулиническому токсину типа А (БТА), который широко применяется врачами самых разных специальностей. Известно более 100 потенциальных показаний к назначению БТА, опубликованы сотни научных статей и руководств, посвященных его использованию.

Однако в ревматологии отсутствуют четкие подходы к такому лечению.

### Механизм действия

Ботулотоксин (БТ) — самый сильный природный яд, который состоит из семи разных серотипов (А, В, С, D, E, F и G) и продуцируется анаэробными бактериями *Clostridium botulinum*. Токсины серотипов А, В и F чаще всего определяют развитие у человека ботулизма. Токсины всех серотипов тормозят высвобождение ацетилхолина, однако по характеру действия и эффективности они значительно различаются. Для создания терапевтических препаратов используют только токсины серотипов А и В. Наиболее изученным и часто используемым в лечебной практике БТ является БТА. Природный БТА представляет собой комплекс, состоящий из молекулы нейротоксина и нескольких нетоксичных протеинов [5, 6].

БТА вызывает обратимую денервацию и локальное ослабление мышцы-мишени, что способствует декомпрессии афферентных окончаний мышечных ноцицепторов, снижению высвобождения различных веществ, приводящих к их сенсилизации [7–9]. Обсуждается влияние БТА на активность мышечных веретен, так как он может опосредованно уменьшать мышечную боль, связанную с избыточным мышечным сокращением [10]. Анальгезирующий эффект БТА обусловлен блокировкой транспортных белков, участвующих в высвобождении воспалительных нейромедиаторов в терминалях сенсорных нервов: субстанции P, кальцитонин-ген-связанного пептида, нейрокинина [11–13]. Подавление нейрогенного воспаления снижает периферическую сенсилизацию ноцицептивных нервных волокон, вследствие чего в центральную нервную систему поступает меньше болевых сигналов с периферии и происходит уменьшение центральной сенсилизации [11, 13].

Начало использования БТА относится к 80-м годам XX в., когда появились первые сообщения о его успешном применении при нервно-мышечных расстройствах [14]. Официально БТА (Окулинум) был разрешен к применению в США в 1989 г. для лечения косоглазия и блефароспазма.

### БТА при боли в суставах

За последние два десятилетия накоплены данные о локальной эффективности и безопасности БТА, что способствовало значительному расширению терапевтических и эстетических показаний для его назначения. Однако сведений о влиянии БТА на суставную боль, в формировании которой участвуют нервные волокна Аδ, Аβ и С, снижающие порог возбуждения при травмах и воспалении (периферическая сенсилизация), недостаточно [15]. Хроническое воспаление суставов связано с гипервозбудимостью спинальных ноцицептивных нейронов (центральная сенсилизация). Показано, что постоянная боль в суставе может приводить к сенсилизации суставных ноцицепторов и локальному увеличению высвобождения нейромедиаторов (нейрогенное воспаление), включая брадикинин, простагландины E<sub>2</sub> и I<sub>2</sub>, серотонин, субстанцию P и нейропептид Y [15–17].

Первое клиническое исследование, посвященное внутрисуставному (в/с) введению БТА, было проведено в 2006 г. M.L. Mahowald и соавт. [18], которые оценили эффективность его применения при умеренно тяжелой рефрактерной боли в суставах у 11 пациентов (9 мужчин и 2 женщины) с

ХБС: у 5 из них диагностирован РА, у 5 — ОА и у 1 — псориатический артрит. Всего было проведено 15 в/с инъекций в 3 коленных, 3 голеностопных и 9 плечевых суставах. Ранее все пациенты получали НПВП и локальные инъекции глюкокортикоидов (ГК) с недостаточным или неудовлетворительным эффектом. Длительность наблюдения составила 12 мес и более. Через 4–10 нед после введения БТА (25–50 ЕД в коленные и голеностопные и 50–100 ЕД в плечевые суставы) в 55% случаев ( $p=0,02$ ) было отмечено максимальное уменьшение боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), а в 36% случаев — по тесту Timed Stands («сиди-стой»),  $p=0,044$ . У 71% больных выявлено выраженное уменьшение боли по ВАШ в плечевом суставе (в среднем  $8,2\pm 1,1$  до  $2,4\pm 1,9$  см), что способствовало увеличению объема движений в среднем с  $67,8\pm 27,6$  до  $113,3\pm 46,6^\circ$  ( $p=0,001$ ). НР, связанных с введением БТА, не зафиксировано. Эффект сохранялся от 3 до 12 мес. Повторные инъекции препарата потребовались 5 пациентам, что привело к пролонгации обезболивающего эффекта на 3–12 мес [18].

J.A. Singh и M.L. Mahowald [19] использовали в/с введение БТА для купирования торпидного течения артрита голеностопного и I плюснефалангового суставов у 2 больных с серопозитивным РА, которые получали ингибиторы фактора некроза опухоли  $\alpha$  и локальные инъекции ГК. На фоне введения БТА отмечены уменьшение боли с 8 до 3 см по ВАШ, а также улучшение функции суставов на 40%. Стойкий положительный эффект сохранялся до 15–18 мес. Клинический эффект подтвержден результатами магнитно-резонансной томографии суставов. Авторы предположили, что ботулинотерапия может быть дополнительным методом лечения персистирующего моноартрита у больных РА.

Интересны данные об использовании БТА у 11 пациентов (9 мужчин и 2 женщины 42–82 лет) с ХБС, в том числе у 5 — с РА и 6 — с ОА, у которых общее число болезненных суставов составило 15, а интенсивность боли по ВАШ — 6 см [20]. Всем пациентам проводилось однократное в/с введение БТА в дозе 100 ЕД. Первый эффект в виде уменьшения боли по ВАШ на 2 см был отмечен через 2–10 дней, максимальный эффект наблюдался через 4 нед и сохранялся от 3 до 10 мес.

Безопасность и эффективность БТА оценена после его локального введения в плечевой сустав у 36 пациентов с РА. Группу контроля составили 22 больных, сопоставимых по клиническим и лабораторным показателям с основной группой, в которой в/с вводили физиологический раствор с лидокаином. Через 1 мес после инъекции БТА в группе РА были достигнуты значимо более выраженное снижение боли по ВАШ по сравнению с группой плацебо:  $-2,4$  и  $-0,8$  см соответственно ( $p=0,014$ ), а также улучшение качества жизни по SF-36 ( $p=0,035$ ). Сделан вывод, что через 1 мес после однократной инъекции БТА отмечаются клинически и статистически значимый эффект, улучшение качества жизни у пациентов с хроническим рефрактерным умеренно выраженным и тяжелым артритом плечевого сустава [21].

При лечении ОА основное внимание уделяется уменьшению боли и функциональных нарушений. ОА сопровождается изменениями суставного хряща и синовию, а также формированием костных дефектов и нарушением иннервации [22, 23]. Развивающееся в пораженных суставах воспаление в конечном счете вызывает как периферическую, так и центральную сенсилизацию, которая способствует усиле-

нию боли в суставах. Хотя возникновение боли при ОА обусловлено в первую очередь воспалительными изменениями [24], высвобождение сенсорных нейропептидов (субстанция Р, кальцитонин-ген-связанный пептид и нейрокинин А) также приводит к формированию болевых ощущений [25, 26]. Поскольку БТА ингибирует высвобождение этих пептидов, его действие может быть связано с уменьшением периферической и центральной сенситизации.

В ряде клинических исследований подтверждено, что в/с введение БТА положительно влияет на ХБС при ОА. Так L.F. Hsieh и соавт. [27], наблюдавшие 46 пациентов с гонартрозом, показали, что через 1 нед после введения БТА в дозе 100 ЕД значительно уменьшается боль в суставах по сравнению с исходным уровнем, а в течение последующих 6 мес сохраняется низкая интенсивность боли или она отсутствует. Авторы пришли к заключению, что в/с введение БТА обеспечивает облегчение боли и улучшение функциональных возможностей у пациентов с ОА коленного сустава.

В 2010 г. проведено открытое исследование, включавшее 24 пациента с гонартрозом III–IV стадии, получивших 2 внутрисуставные инъекции БТА в дозе 100 ЕД с интервалом в 3 мес. Эффект оценивали с помощью индекса WOMAC. Через 3 мес выявлено значимое уменьшение боли по WOMAC у больных с III стадией ОА коленных суставов. Достигнутый эффект сохранялся до 6 мес [28].

Сходный положительный результат продемонстрирован после в/с введения 100 ЕД БТА 6 пациентам 37–68 лет с ОА плечевого сустава: достигнуто снижение боли по ВАШ в покое с 30–50 до 0–20 мм и при движении с 50–80 до 10–40 мм. Необходимо отметить, что во время наблюдения не разрешалось применение НПВП и локальных инъекций ГК [29].

В южнокорейском проспективном исследовании, в котором участвовали 15 пациентов с ОА плечевого сустава, была сопоставлена эффективность в/с введения БТА в дозе 200 ЕД и триамцинолона 40 мг. Оценивались интенсивность боли по числовой рейтинговой шкале и объем движений в суставах до, через 2, 4 и 8 нед после лечения. На 8-й неделе в обеих группах отмечались значительное уменьшение боли и увеличение объема активных движений в плечевом суставе при отведении и сгибании, а также при пассивном отведении и внешней ротации по сравнению с исходным уровнем [30].

Снижение интенсивности боли наблюдалось при ОА после введения БТА в голеностопный сустав. Сравнительный анализ лечения 75 пациентов, рандомизированных в две группы – БТА в дозе 100 ЕД и гиалуронат (молекулярная масса 500–730 кДа) в сочетании с комплексом лечебных упражнений – показал значимое уменьшение боли по шкале клинической оценки заболеваний стопы и голеностопного сустава Американской ассоциации ортопедов стопы и голеностопного сустава, а также улучшение функции сустава по ВАШ и шкале Likert 0–7 в обеих группах. Максимальный эффект отмечен ко 2-й неделе после лечения. Достигнутое улучшение сохранялось до 6 мес [31].

Эффективность однократного в/с введения БТА в дозе 100 ЕД была продемонстрирована в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании у больных ОА с ХБС, перенесших тотальное эндопротезирование коленного сустава. Большинство включенных в исследование пациентов были мужчины (84%), средний возраст – 67 лет, сред-

няя продолжительность боли – 4,5 года. Через 2 мес после лечения в группе БТА оказалось статистически значимо больше пациентов, ответивших на терапию (71%), чем в группе плацебо (35%), также отмечались различия между группами в динамике уменьшения интенсивности боли по ВАШ ( $p=0,028$ ) и улучшении функционального статуса по индексам Лекена ( $p=0,03$ ) и WOMAC ( $p=0,024$ ) [32].

В то же время в двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом 12-недельном исследовании с однократным в/с введением БТА под ультразвуковым контролем 121 пациенту с гонартрозом не выявлено значимых различий в клинической эффективности БТА и плацебо [33]. Сходные данные получены T.E. McAlindon и соавт. [34] при обследовании и лечении, в том числе с применением БТА, 176 больных ОА коленного сустава. Оба указанных исследования дополняют более ранние данные Н. Khenioui и соавт. [25] об отсутствии эффекта в/с инъекций БТА при РЗ.

Однако БТА можно вводить не только в/с, но и внутримышечно (в/м) и подкожно (п/к) [35, 36]. Сравнительный анализ эффективности в/м и в/с введений БТА при ОА височно-нижнечелюстного сустава показал, что клинический эффект при в/м введении препарата развивался в 85% случаев, а при в/с – в 76% [37].

Таким образом, по мнению большинства исследователей, в/с введение БТА в дозах от 25 до 200 ЕД – эффективный и безопасный метод лечения хронических заболеваний суставов, который может использоваться как альтернатива традиционным схемам терапии.

#### БТА при синдроме Рейно

Провоцирующими факторами синдрома Рейно (СР) являются холод и стресс, под действием которых развивается дисбаланс между сужением и расширением мелких артерий. Традиционные методы лечения не всегда позволяют контролировать данный процесс, поэтому актуальным остается поиск альтернативных вариантов терапии СР. T. Sucha и соавт. [37] у 2 пациентов с тяжелым течением СР наблюдали выраженный клинический эффект БТА при отсутствии НР. Сходные результаты получены в ранее проведенных исследованиях [38, 39].

A.L. van Beek и соавт. [40] у 11 пациентов с СР выявили уменьшение боли и частоты эпизодов вазоспазма в первые 24–48 ч после введения препарата. Эффект сохранялся до 10 мес. Язвы, имевшиеся у 9 пациентов, зажили. В ходе наблюдения интенсивность боли по ВАШ уменьшилась с 10–9 до 2–0 см [40].

M.W. Neumeister [41] сообщил о 19 пациентах с СР, получавших п/к инъекции БТА в дозе от 50 до 100 ЕД в область кистей. Через 30 мин после введения препарата в 84% случаев отмечалось уменьшение боли, сопровождавшееся улучшением кровотока по данным доплеровского исследования. Через 60 дней после введения БТА у всех пациентов зафиксировано заживление язв. В то же время R.J. Bello и соавт. [42] не получили доказательств улучшения кровотока при доплеровском исследовании после использования БТА при СР у больных системной склеродермией (ССД).

По данным проспективного исследования J. Sergi и соавт. [43], в/м введение БТА 18 пациентам с ССД и СР было эффективным: у всех больных достигнуто уменьшение боли по опроснику QuickDASH (Disabilities of the Arm, Shoulder

and Hand questionnaire), повышение парциального давления кислорода и полное заживление язв. Позже эти результаты нашли подтверждение при проспективном наблюдении 10 японских пациентов с ССД и СР, у которых после введения БТА отмечены снижение частоты рецидивов СР, улучшение цвета кожи, уменьшение интенсивности боли и заживление язв, все результаты были дополнительно верифицированы с помощью термографии [44].

Интересны данные 3-летнего проспективного наблюдения 15 больных с тяжелым течением СР [45], получавших терапию БТА. Оценка эффективности БТА проводилась через 30 мин, 7 дней, 3 и 6 мес и затем ежегодно. У 4 пациентов ответ на терапию развился уже через 30 мин после введения препарата, через 1 мес после лечения длительность ежедневных эпизодов вазоспазма уменьшилась с 30 до 14 мин ( $p < 0,009$ ). Средняя интенсивность боли снизилась с 8 до 2,7 балла ( $p < 0,005$ ). У 5 больных через 1 мес симптомы СР продолжили регрессировать, через 6 мес зафиксирован максимальный ответ на терапию. У остальных пациентов достигнутое через 1 мес клиническое плато сохранялось и через 6 мес после лечения. Серьезных НР не выявлено [45].

Известно, что холод и стресс продуцируют норадреналин-опосредованный стимул  $\alpha$ -адренергических рецепторов в перичитах и гладкомышечных клетках, вызывая их сужение. У пациентов с ССД чувствительность  $\alpha$ -адренорецепторов периферических артерий усилена, что позволяет предположить, участие в генезе СР норадреналина [46, 47]. Вместе с тем норадреналин, субстанция Р, глутамат и кальцитонин-ген-связанный пептид, стимулируя периферические нервные окончания пораженной кожи, могут вызывать сильную боль и парестезии в пальцах [7, 48]. Об уменьшении числа и продолжительности эпизодов СР со снижением индекса боли на фоне применения БТА сообщалось в нескольких исследованиях [38, 43, 44]. Точный механизм действия препарата неизвестен, но, по-видимому, он вызывает расширение сосудов из-за опосредованного ацетилхолином паралича артериальных мышц [48, 49]. Ингибирование высвобождения норадреналина и экспрессии  $\alpha$ -адрено-

рецепторов в стенках сосудов уменьшает вазоконстрикцию и боль [49, 50].

В представленных исследованиях, посвященных применению БТА при тяжелом течении СР у больных ССД, продемонстрированы безопасность, доступность и эффективность данной терапии, позволяющей стабилизировать клинические проявления и улучшить качество жизни больных с помощью ежегодного введения БТА перед зимним сезоном.

#### БТА при синдроме Шёгрена

Одним из характерных проявлений синдрома Шёгрена (СШ) является рецидивирующий паротит, лечение которого представляет собой сложную задачу, поскольку консервативные методы могут иметь ограниченную эффективность, а инвазивные подходы повышают риск развития осложнений. L.M. O'Neil и соавт. [51] опубликовали результаты терапии 65-летней пациентки с СШ и рецидивирующим паротитом. Пациентка получила 2 курса БТА, который вводили в околоушные железы. После завершения терапии ее состояние стабилизировалось более чем на 36 мес. Авторы считают, что БТА может стать безопасным и эффективным методом лечения рецидивирующего паротита, ассоциированного с СШ [51]. Аналогичные данные были представлены и другими исследователями [52]. Положительный результат получен после периорбитальных инъекций БТА при тяжелом течении ксерофтальмии и блефароспазма у больных СШ. Терапия способствовала увеличению лакримации, подтвержденному тестом Ширмера, и уменьшению симптомов сухости глаз [53, 54].

#### Заключение

Таким образом, использование БТА может стать новой терапевтической стратегией при ХБС, когда обычные фармакологические средства не дают положительного результата. Тем не менее для оценки эффективности и безопасности БТА в лечении боли при РЗ необходимы крупные и хорошо организованные клинические исследования.

#### Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- Breivik H, Collett B, Ventafridda V, et al. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain*. 2006 May;10(4):287-333. doi: 10.1016/j.ejpain.2005.06.009. Epub 2005 Aug 10.
- Екушева ЕВ. Коморбидный пациент с хроническим болевым синдромом. *Русский медицинский журнал*. 2019;(9):44-8. [Ekusheva EV. Comorbid patient with chronic pain syndrome. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2019;(9):44-8. (In Russ.)].
- [http://www.who.int/nmh/Global\\_Atlas\\_of\\_Palliative\\_Care.pdf](http://www.who.int/nmh/Global_Atlas_of_Palliative_Care.pdf)
- Насонова ВА, Каратеев АЕ. Симптоматическая терапия боли при ревматических заболеваниях: место ацеклофенака. *Современная ревматология*. 2009;3(3):58-65. [Nasonova VA, Karateev AE. Symptomatic therapy for pain in rheumatic diseases: a place of aceclofenac. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2009;3(3):58-65. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2009-560
- Zhai S, Huang B, Yu K. The efficacy and safety of Botulinum Toxin Type A in painful knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *J Int Med Res*. 2019 Dec 29; 300060519895868. doi: 10.1177/0300060519895868.
- Костенко ЕВ, Коновалова ЗН, Орлова ОР, Хатькова СЕ. Ботулотоксин при болевых синдромах. *Медицинский совет*. 2018;(1):58-63. [Kostenko EV, Konovalova ZN, Orlova OR, Khatkova SE. Botulinum toxin in pain syndromes. *Meditsinskii sovet*. 2018;(1):58-63. (In Russ.)].
- Aoki KR. Review of a proposed mechanism for the antinociceptive action of botulinum toxin type A. *Neurotoxicology*. 2005 Oct;26(5):785-93. doi: 10.1016/j.neuro.2005.01.017. Epub 2005 Jul 5.
- Goadsby PJ, Edvinsson L. The trigemino-vascular system and migraine: studies characterizing cerebrovascular and neuropeptide changes seen in humans and cats. *Ann Neurol*. 1993 Jan;33(1):48-56. doi: 10.1002/ana.410330109.
- Gobel H, Heinze A, Heinze-Kuhn K, Austermann K. Botulinum toxin A in the treatment of headache syndromes and pericranial pain syndromes. *Pain*. 2001 Apr;91(3):195-9. doi: 10.1016/S0304-3959(01)00292-5
- Silberstein SD. Review of botulinum toxin type A and its clinical applications in migraine headache. *Expert Opin Pharmacother*. 2001 Oct;2(10):1649-54. doi: 10.1517/14656566.2.10.1649.
- Aoki KR. Evidence for antinociceptive activity of botulinum toxin type A in pain management. *Headache*. Jul-Aug 2003;43 Suppl 1: S9-15. doi: 10.1046/j.1526-4610.43.7s.3.x.

12. Gazerani P, Staahl C, Drewes AM, Arendt-Nielsen L. The effects of Botulinum Toxin type A on capsaicin-evoked pain, flare, and secondary hyperalgesia in an experimental human model of trigeminal sensitization. *Pain*. 2006 Jun;122(3):315-25. doi: 10.1016/j.pain.2006.04.014. Epub 2006 May 4.
13. Gazerani P, Pedersen NS, Staahl C, et al. Subcutaneous Botulinum toxin type A reduces capsaicin-induced trigeminal pain and vasomotor reactions in human skin. *Pain*. 2009 Jan;141(1-2):60-9. doi: 10.1016/j.pain.2008.10.005. Epub 2008 Nov 11.
14. Артемьев ДВ, Орлова ОР, Моренкова АЭ. Использование ботокса в медицинской практике. Неврологический журнал.2000;5(4):46-51. [Artem'ev DV, Orlova OR, Morenkova AE. The use of botox in medical practice. *Nevrologicheskii zhurnal*.2000;5(4):46-51. (In Russ.)].
15. Whitmarsh RC, Tepp WH, Bradshaw M, et al. Characterization of botulinum neurotoxin A subtypes 1 through 5 by investigation of activities in mice, in neuronal cell cultures, and in vitro. *Infect Immun*. 2013 Oct;81(10):3894-902. doi: 10.1128/IAI.00536-13. Epub 2013 Aug 5.
16. Pier CL, Chen C, Tepp WH, et al. Botulinum neurotoxin subtype A2 enters neuronal cells faster than subtype A1. *FEBS Lett*. 2011 Jan 3;585(1):199-206. doi: 10.1016/j.febslet.2010.11.045. Epub 2010 Nov 30.
17. Akaike N, Shin MC, Wakita M, et al. Transsynaptic inhibition of spinal transmission by A2 botulinum toxin. *J Physiol*. 2013 Feb 15;591(4):1031-43. doi: 10.1113/jphysiol.2012.242131. Epub 2012 Oct 29.
18. Mahowald ML, Singh JA, Dykstra D. Long term effects of intra-articular botulinum toxin A for refractory joint pain. *Neurotox Res*. 2006 Apr;9(2-3):179-88. doi: 10.1007/BF03033937.
19. Singh JA, Mahowald ML. Intra-articular botulinum toxin A as an adjunctive therapy for refractory joint pain in patients with rheumatoid arthritis receiving biologics: a report of two cases. *Joint Bone Spine*. 2009 Mar;76(2):190-4. doi: 10.1016/j.jbspin.2008.05.006. Epub 2008 Oct 25.
20. Singh JA, Mahowald ML, Kushnaryov A, et al. Repeat injections of intra-articular botulinum toxin a for the treatment of chronic arthritis joint pain. *J Clin Rheumatol*. 2009 Feb;15(1):35-8. doi: 10.1097/RHU.0b013e3181953b14.
21. Singh JA, Mahowald ML, Noorbaloochi S. Intra-articular botulinum toxin A for refractory shoulder pain: a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Transl Res*. 2009 May;153(5):205-16. doi: 10.1016/j.trsl.2009.02.004. Epub 2009 Mar 13.
22. Kidd BL. Osteoarthritis and joint pain. *Pain*. 2006 Jul;123(1-2):6-9. doi: 10.1016/j.pain.2006.04.009. Epub 2006 May 22.
23. Martell-Pelletier J, Barr AJ, Cicuttini FM, et al. Osteoarthritis. *Nat Rev Dis Primers*. 2016 Oct 13;2:16072. doi: 10.1038/nrdp.2016.72.
24. Ivanusic JJ. Molecular Mechanisms That Contribute to Bone Marrow Pain. *Front Neurol*. 2017 Sep 11;8:458. doi: 10.3389/fneur.2017.00458. eCollection 2017.
25. Khenioui H, Houvenagel E, Catanzariti JF, et al. Usefulness of intra-articular botulinum toxin injections. A systematic review. *Joint Bone Spine*. 2016 Mar;83(2):149-54. doi: 10.1016/j.jbspin.2015.10.001. Epub 2015 Nov 29.
26. Schaible HG, Ebersberger A, von Banchet GS. Mechanisms of pain in arthritis. *Ann N Y Acad Sci*. 2002 Jun;966:343-54. doi: 10.1111/j.1749-6632.2002.tb04234.x.
27. Hsieh LF, Wu CW, Chou CC, et al. Effects of botulinum toxin landmark-guided intra-articular injection in subjects with knee osteoarthritis. *PM R*. 2016 Dec;8(12):1127-35. doi: 10.1016/j.pmrj.2016.05.009. Epub 2016 May 19.
28. Chou CL, Lee SH, Lu SY, et al. Therapeutic effects of intra-articular botulinum neurotoxin in advanced knee osteoarthritis. *J Chin Med Assoc*. 2010 Nov;73(11):573-80. doi: 10.1016/S1726-4901(10)70126-X.
29. Cinone N, Letizia S, Santoro L, et al. Intra-articular injection of botulinum toxin type A for shoulder pain in glenohumeral osteoarthritis: a case series summary and review of the literature. *J Pain Res*. 2018 Jun 25;11:1239-45. doi: 10.2147/JPR.S159700. eCollection 2018.
30. Joo YJ, Yoon SJ, Kim CW. A comparison of the short-term effects of a botulinum toxin type a and triamcinolone acetate injection on adhesive capsulitis of the shoulder. *Ann Rehabil Med*. 2013 Apr;37(2):208-14. doi: 10.5535/arm.2013.37.2.208. Epub 2013 Apr 30.
31. Sun SF, Hsu CW, Lin HS, et al. Efficacy of intraarticular botulinum toxin A and intraarticular hyaluronate plus rehabilitation exercise in patients with unilateral ankle osteoarthritis: a randomized controlled trial. *J Foot Ankle Res*. 2014 Feb 6;7(1):9. doi: 10.1186/1757-1146-7-9.
32. Singh JA, Mahowald ML, Noorbaloochi S. Intraarticular botulinum toxin A for refractory painful total knee arthroplasty: a randomized controlled trial. *J Rheumatol*. 2010 Nov;37(11):2377-86. doi: 10.3899/jrheum.100336. Epub 2010 Sep 1.
33. Arendt-Nielsen L, Jiang G, De Gryse R, Turkel C. Intra-articular onabotulinumtoxin A in osteoarthritis knee pain: Effect on human mechanistic pain biomarkers and clinical pain. *Scand J Rheumatol*. 2017 Jul;46(4):303-16. doi: 10.1080/03009742.2016.1203988. Epub 2016 Oct 13.
34. McAlindon TE, Schmidt U, Bugarin D, et al. Efficacy and safety of single-dose onabotulinumtoxinA in the treatment of symptoms of osteoarthritis of the knee: results of a placebo-controlled, double-blind study. *Osteoarthritis Cartilage*. 2018 Oct;26(10):1291-9. doi: 10.1016/j.joca.2018.05.001. Epub 2018 May 9.
35. Плотникова ЕВ, Елькин ВД, Мионов АН и др. Экспериментальное обоснование к использованию в косметической практике нового отечественного иммунобиологического препарата с миорелаксатным действием «релатокс». Биология и экспериментальная медицина. 2011; XXVIII(4):125-30. [Plotnikova EV, El'kin VD, Mironov AN, et al. Experimental justification for the use of a new domestic immunobiological drug with a muscle relaxant effect «relatox» in cosmetic practice. *Biologiya i ekperimental'naya meditsina*. 2011;XXVIII(4):125-30. (In Russ.)].
36. Batifol D. Different types of injection in temporomandibular disorders (TMD) treatment. *Rev Stomatol Chir Maxillofac Chir Orale*. 2016 Sep;117(4):256-8. doi: 10.1016/j.revsto.2016.07.005. Epub 2016 Aug 23.
37. Sycha T, Graninger M, Auff E, Shinider P. Botulinum toxin in the treatment of Raynaud phenomenon: A pilot study. *Eur J Clin Invest*. 2004 Apr;34(4):312-3. doi: 10.1111/j.1365-2362.2004.01324.x.
38. Asad U, Austin B, Tarbox M, Paulger B. Botulinum toxin in the long-term treatment of refractory Raynaud's phenomenon. *J Drugs Dermatol*. 2019 Sep 1;18(9):943-5.
39. Smith L, Polsky D, Franks AG Jr. Botulinum toxin-A for the treatment of Raynaud syndrome. *Arch Dermatol*. 2012 Apr;148(4):426-8. doi: 10.1001/archdermatol.2011.1144.
40. Van Beek AL, Lim PK, Gear AJ, Pritzker MR. Management of vasospastic disorders with botulinum toxin. *Plast Reconstr Surg*. 2007 Jan;119(1):217-26. doi: 10.1097/01.prs.0000244860.00674.57.
41. Neumeister MW. Botulinum toxin type A in the treatment of Raynaud's phenomenon. *J Hand Surg Am*. 2010 Dec;35(12):2085-92. doi: 10.1016/j.jhssa.2010.09.019.
42. Bello RJ, Cooney CM, Melamed E, et al. The therapeutic efficacy of botulinum toxin in treating scleroderma-associated Raynaud's phenomenon: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Arthritis Rheumatol*. 2017 Aug;69(8):1661-9. doi: 10.1002/art.40123. Epub 2017 Jun 26.
43. Serri J, Legre R, Veit V, et al. Botulinum toxin type A contribution in the treatment of Raynaud's phenomenon due to systemic sclerosis. *Ann Chir Plast Esthet*. 2013 Dec;58(6):658-62. doi: 10.1016/j.anplas.2011.11.001. Epub 2011 Dec 26.
44. Motegi S, Yamada K, Toki S, et al. Beneficial effect of botulinum toxin A on Raynaud's phenomenon in Japanese patients with systemic sclerosis: a prospective, case series study. *J Dermatol*. 2016 Jan;43(1):56-62. doi: 10.1111/1346-8138.13030. Epub 2015 Jul 15.

45. Medina S, Gomez-Zubiaur A, Valdeolivas-Casillas N, et al. Botulinum toxin type A in the treatment of Raynaud's phenomenon: a three-year follow-up study. *Eur J Rheumatol*. 2018 Dec;5(4):224-9. doi: 10.5152/eurjrheum.2018.18013. Epub 2018 Oct 12.
46. Herrick AL. The pathogenesis, diagnosis and treatment of Raynaud phenomenon. *Nat Rev Rheumatol*. 2012 Aug;8(8):469-79. doi: 10.1038/nrrheum.2012.96. Epub 2012 Jul 10.
47. Wigley FM. Clinical practice Raynaud's phenomenon. *N Engl J Med*. 2002 Sep 26; 347(13):1001-8. doi: 10.1056/NEJMcп013013.
48. Cui M, Khanijou S, Rubino J, Aoki KR. Subcutaneous administration of botulinum toxin A reduces formalin-induced pain. *Pain*. 2004 Jan;107(1-2):125-33. doi: 10.1016/j.pain.2003.10.008.
49. Stone AV, Koman AL, Callahan MF, et al. The effect of botulinum neurotoxin-A on blood flow in rats: a potential mechanism for treatment of Raynaud phenomenon. *J Hand Surg Am*. 2012 Apr;37(4):795-802. doi: 10.1016/j.jhssa.2012.01.021. Epub 2012 Mar 3.
50. Setler P. Therapeutic use of botulinum toxins: back-ground and history. *Clin J Pain*. Nov-Dec 2002;18(6 Suppl):S119-24. doi: 10.1097/00002508-200211001-00002.
51. O'Neil LM, Palme CE, Riffat F, Mahant N. Botulinum toxin for the management of Sjögren syndrome-associated recurrent parotitis. *J Oral Maxillofac Surg*. 2016 Dec; 74(12):2428-30. doi: 10.1016/j.joms.2016.06.169. Epub 2016 Jun 18.
52. Daniel SJ, Diamond M. Botulinum toxin injection: a novel treatment for recurrent cystic parotitis Sjögren syndrome. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2011 Jul;145(1):180-1. doi: 10.1177/0194599811398596.
53. Spiera H, Asbell PA, Simpson DM. Botulinum toxin increases tearing in patients with Sjögren's syndrome: a preliminary report. *J Rheumatol*. 1997 Sep;24(9):1842-3.
54. Francis IC, Coroneo MT. Botulinum toxin increases tearing in patients with Sjögren's syndrome: a preliminary report. *J Rheumatol*. 1998 Sep;25(9):1859.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

15.04.2021/30.06.2021/4.07.2021

#### Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Работа выполнена в рамках научной исследовательской работы «Иновационные технологии диагностики и лечения системных заболеваний соединительной ткани» (ИКБРС 0397-2020-0006).

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has been conducted within scientific topic №0397-2020-0006 «Innovative technologies for the diagnosis and treatment of systemic connective tissue diseases».

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Егорова О.Н. <https://orcid.org/0000-0002-4846-5531>

Белов Б.С. <https://orcid.org/0000-0001-7091-2054>

Сажина Е.Г. <https://orcid.org/0000-0001-9797-0182>