

Опыт — сын ошибок трудных: новые показания, сочетанные протоколы, осложнения при использовании ботулотоксина типа А

**Капулер Ольга
Марселевна**

*Д.м.н., дерматовенеролог,
косметолог, врач высшей
категории, заведующая
отделением косметологии
ЗАО «Косметологическая
лечебница» (Уфа)*

Абстракт

Представлен обзор научных публикаций, посвященных применению ботулотоксина типа А. Определены современные тенденции ботулинотерапии и основные направления научных исследований, в частности использование инновационных технологий для оценки результатов действия ботулотоксина типа А, возможности его сочетанного применения с другими методами. Проанализированы осложнения после введения этого препарата, перспективы применения в комплексном лечении заболеваний, в т.ч. системных.

Ключевые слова: ботулотоксин А, современные тенденции применения, показания, осложнения

Цель данного обзора научных публикаций — изучить современное состояние ботулинотерапии, достижения и перспективы развития этого метода, связанные с применением ботулотоксина типа А (БТА). Анализ доступных источников позволил сделать общий вывод о том, что ботулинотерапия имеет тенденцию к дальнейшему многоплановому развитию. На фоне большого количества современных, в т.ч. аппаратных косметологических методик использование БТА не только продолжает пользоваться спросом, но и успешно сочетается с другими методами, например в решении проблем коррекции инволюционных изменений и создания гармоничного внешнего облика.

Значительное число проведенных в последнее время рандомизированных исследований способствует дальнейшему научному обоснованию актуальности ботулинотерапии для лечения ряда заболеваний, в т.ч. системных. И если вспомнить, что БТА изначально был одобрен для применения только в глабеллярной области лица, то теперь можно утверждать, что большой практический опыт позволил расширить перечень показаний к применению препарата. К тому же экспериментальным путем уточняются вопросы безопасности использования и особенности техники введения БТА, формируются инновационные практические рекомендации для врачей-специалистов.

Не оставлен без внимания и огромный пласт вопросов, связанных с теми или иными побочными явлениями и осложнениями после применения БТА.

Систематизация опубликованных результатов исследований и многочисленных клинических примеров позволила выделить следующие направления, связанные с использованием БТА:

- изменения в коже и мышцах после введения БТА;
- частота и периодичность применения БТА;
- инновационные технологии для оценки результатов действия БТА;
- безопасность хранения и использования БТА;
- техника проведения инъекций БТА;
- сочетанное применение БТА и других методов;
- осложнения после введения БТА;
- перспективы применения ботулинотерапии в комплексном лечении заболеваний.

Изменения в коже и мышцах после введения БТА

Проблемы ботулинотерапии остаются в поле зрения ученых и практиков. Группой исследователей проведен систематический анализ 228 публикаций по проблемам ботулинотерапии, в 21 из которых представлены данные о структурных и механических мышечных изменениях после инъекций БТА. В частности, 2D ультразвуковой анализ показал уменьшение толщины икроножной мышцы. Волюметрический анализ подтвердил мышечную атрофию через 6 мес и 12 мес после одной инъекции. На небольшом временном отрезке биохимический анализ продемонстрировал увеличение модуля упругости у животных, однако у людей никаких изменений зафиксировано не было. Ультразвуковая эластография показала сниженный модуль эластичности [1].

Выраженные изменения сократительных и структурных свойств мышц после двух инъекций ботулотоксина обнаружены в результате эксперимента, который показал, что вторая идентичная по дозе инъекция БТА через 3 мес после предыдущей вызывает гораздо более значимую потерю мышечной функции и выраженные изменения мышечной структуры. Структурные нарушения включают изменения типа волокна и группировки волокон, накопление жира в мышцах, чего не наблюдалось после однократного инъекирования БТА. Авторы предполагают, что через 3 мес после инъекирования БТА, несмотря на клинический регресс результата ботулинотерапии, полного восстановления мышечного волокна еще не происходит. Рекомендовано уменьшать дозу БТА при повторных введениях этого препарата (**рис. 1**) [2].

Последствия инъекций БТА с целью коррекции морщин в области лица оценены с помощью гистологических и иммуногистохимических методов. Для проведения исследования были взяты 16 волонтеров с морщинами на верхней трети лица, которым была сделана единичная инъекция БТА. Образцы биопсии кожи были выделены из периорбитальной области («гусиные лапки») до и через 3 мес после инъекции. Используя гистологическую и гистохимическую оценку вместе с компьютеризированным морфометрическим анализом, на образцах для биопсии измерили толщину эпидермиса, глубину и ширину морщин, а также выполнили количественную оценку коллагенов типа I и III.

После инъекций БТА наблюдалось значительное утолщение гранулярного слоя эпидермиса ($p < 0,01$). Гистометрия образцов биопсии кожи показала увеличение ширины морщин, но не уменьшение их глубины по сравнению с исходной биопсией. Другие гистометрические показатели, а также экспрессия коллагена типа I и III и эластина не продемонстрировали значительной разницы ($p > 0,05$). Однако коллагеновые волокна характеризовались лучшей организованностью и ориентированностью после инъекций [3].

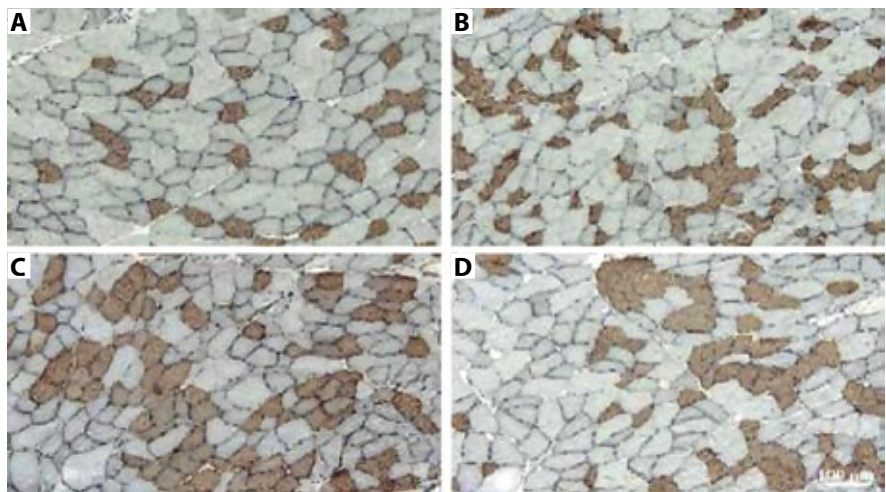


Рис. 1. Изменения в мышцах после инъекций БТА (иммуногистохимические исследования): А — инъекцирование физраствора, В — однократное инъекирование БТА, С — двукратное инъекирование БТА, D — инъекирование БТА с последующим введением физраствора

Частота и периодичность применения БТА

Уделено внимание анализу результатов ботулинотерапии, проявляющихся в различные сроки после манипуляций. С помощью 3D-сканирования контуров лица изучены изменения в нижней трети лица, формирующиеся на фоне инъекирования БТА на протяжении нескольких лет. Авторы констатируют, что инъекции БТА, повторяющиеся годами с периодичностью 1 раз в 6 мес, приводят к тому, что клинические результаты сохраняются дольше, при этом ширина нижней трети лица уменьшается более значимо с каждой последующей инъекцией (**рис. 2**) [4].



Рис. 2. Изменения в нижней трети лица, формирующиеся на фоне инъекирования БТА

А — до начала ботулинотерапии

В — после 5 курсов инъекирования БТА 25 ЕД (100 ЕД БТА) 1 раз в 6 мес

С — после 7 курсов инъекирования БТА 25 ЕД (100 ЕД БТА) 1 раз в 6 мес.

Использование инновационных технологий для оценки результатов БТА

Параллельно с изучением различных аспектов применения БТА расширяется перечень технологий для оценки его результатов.

Так, врачам-специалистам рекомендовано использовать для длительного мониторинга структурных и механических мышечных изменений после инъекций БТА 2D-ультразвук и ультразвуковую эластографию, учитывая неинвазивность и эффективность указанных методов [1].

Инновационный метод фотограмметрии (метод динамической трехмерной визуализации) с программным обеспечением ARAMIS предлагается для количественной оценки сжатия и растяжения кожи и подкожной клетчатки, формирующихся на фоне мимической активности. Эта технология в отличие от прежних является удобной в повседневном применении. Программное обеспечение ARAMIS способно работать с датчиками и контроллерами трехмерной камеры, а затем обрабатывает и вычисляет все данные на удобном для пользователя интерфейсе с цветным изображением (**рис. 3**). На теплокарте темно-синий цвет соответствует наибольшей степени сжатия, красный — наибольшему растяжению, светло-зеленый и желтый цвета характеризуют минимальные уровни сжатия и растяжения [5].

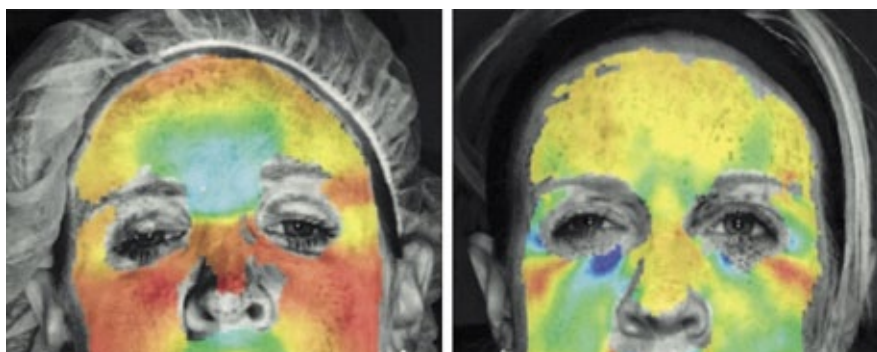


Рис. 3. Изменения, фиксируемые с помощью программы ARAMIS на фоне инъекций БТА

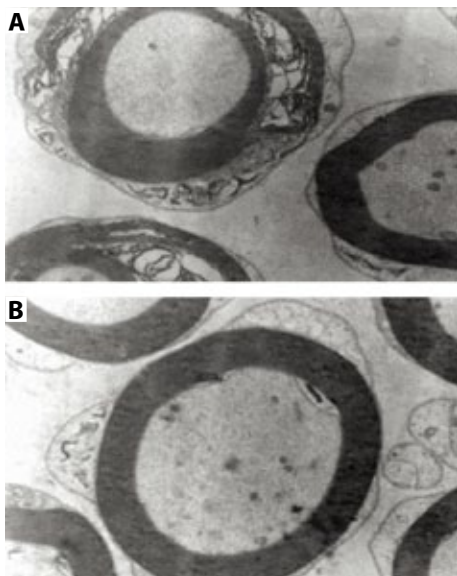


Рис. 4. Аксональные и миелиновые дегенеративные изменения после инъекирования БТА свежевосстановленного (А) и хранящегося в течение 2 нед (В; статистически достоверных различий нет)

Безопасность хранения и использования БТА

По заданию Американского общества дерматологической хирургии группой экспертов научно обоснованы рекомендации, касающиеся безопасности хранения и повторного использования ботулинического токсина. В частности, отмечено, что флакон препарата, восстановленный соответствующим образом для инъекирования мимических мышц, может храниться в холодильнике по крайней мере 4 нед до инъекции без существенного риска для загрязнения или снижения эффективности и может использоваться для лечения нескольких пациентов при условии надлежащего обращения [6].

Эта же проблема заинтересовала авторов другого исследования, целью которого было сравнить ультраструктурные изменения мышц и нервов, появляющиеся после инъекций свежевосстановленного и хранящегося БТА. Для инъекций использовали переднюю аурикулярную мышцу 15 новозеландских кроликов. Изменения в ультраструктуре мышц и нервов оценивали с помощью электронного микроскопа. На ранних сроках существенной разницы в функции угнетения мышечной деятельности между действием свежего и хранящегося БТА выявлено не было.

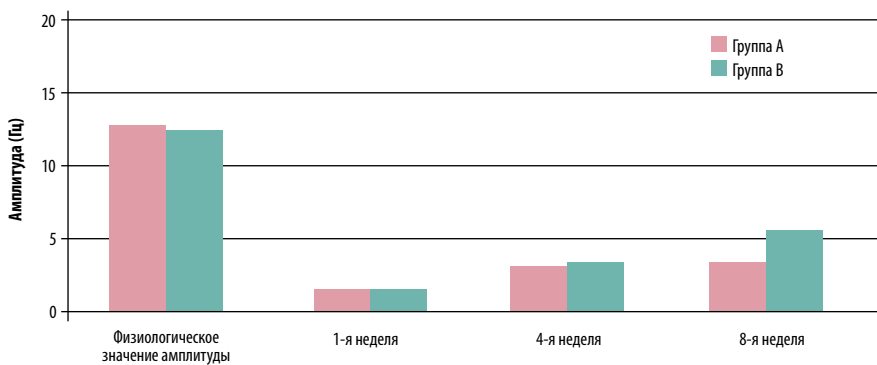
Восстановление нервно-мышечной передачи начиналось быстрее при использовании хранящегося БТА, но и атрофические изменения в мышцах, инъекированных хранящимся БТА через 3 мес, были менее серьезными. Что касается оценки нервных волокон, то свежий токсин вызывал более выраженные изменения в ультраструктуре нервов преимущественно через 2 нед после инъекций. Однако свежевосстановленный и хранящийся токсины оказали схожее влияние на аксональную дегенерацию на 12-й нед исследования.

Таким образом, аксональные и миелиновые дегенеративные изменения после инъекирования свежевосстановленного или хранящегося в течение 2 нед БТА не имеют статистически достоверных различий (рис. 4) [7].

Техника проведения инъекций БТА

В эксперименте на 18 новозеландских кроликах-самцах через 1, 4 и 8 нед после инъекции 10 единиц БТА, разведенного 0,1 мл физраствора, не выявлено значительной разницы в эффективности мышечной блокады в зависимости от способа введения: внутримышечно или в мышечную периферийную область (рис. 5) [8].

Минимизации боли при введении БТА было посвящено рандомизированное клиническое исследование, в ходе которого одну половину лба инъекировали БТА в физрастворе с помощью иглы 32G, на другой стороне ту же манипуляцию выполняли иглой 30G. Кроме того, каждый пациент получил рандомизированную инъекцию физраствора в верхнюю тыльную сторону руки этими же размерами игл.



$P < 0,05$ по сравнению с физиологическим значением амплитуды.

Рис. 5. Сравнение значения амплитуды, записанной в левой жевательной мышце кроликов до, через 1, 4 и 8 нед после поверхностных инъекций (группа А) и внутримышечных инъекций (группа В) БТА в течение 8 нед