

ЛИПОЛИТИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ БОТУЛИНИЧЕСКОГО ТОКСИНА. ЕСТЬ ЛИ ШАНС НА ПОБЕДУ НАД ОЖИРЕНИЕМ?

Ожирение (показатель индекса массы тела свыше 30) давно уже считается всемирной эпидемией. Медицинская статистика выявляет все более стремительное распространение ожирения в последние 10–15 лет. В США около 60% взрослого населения имеет избыточную массу тела (ИМТ свыше 25) или страдает от ожирения. В Великобритании 58% взрослого населения имеет лишний вес, при этом каждый пятый страдает от ожирения. Избыточный вес имеется у 65% итальянцев в возрасте от 30 до 60 лет. И если большинство итальянских женщин все же стремятся сохранить стройность фигуры (избыток массы тела отмечен у 26,6% из них), то мужчины, похоже, на все махнули рукой: число толстяков среди представителей сильного пола в Италии перевалило за 73%. Во Франции и Германии избыточный вес имеет не менее 25% населения. Даже среди японцев, которые остаются нацией со сравнительно низкой частотой ожирения, 16% населения имеют избыточную массу тела. Что касается России, то у нас от ожирения страдает примерно 25% населения, от избыточной массы тела — еще около 30%. При этом в отдельных возрастных «группах риска» эти показатели существенно выше: у женщин в возрасте 35–55 лет избыток веса регистрируется у 75%, а показатель ожирения приближается к 50%. Согласно данным Министерства здравоохранения и социального развития РФ, только с 1999 по 2003 год число больных ожирением, зарегистрированных медицинскими учреждениями страны, выросло на 40%.

Давно установлено, что на фоне избыточной массы тела повышается риск развития метаболического синдрома, сердечнососудистых и нейрососудистых заболеваний, диабета, остеоартрита и рака.

Кроме чисто медицинских аспектов изменение фигуры за счет гипертрофии подкожного жира создает и психологические проблемы. Возможные осложнения при приеме на работу, проблемы выбора одежды и обуви, дискриминационные требования авиакомпаний — все эти факторы усугубляют и без того низкое качество жизни людей с ожирением.

Основные методы лечения ожирения — редуциционная диета и специально подобранный комплекс физических нагрузок. Однако многим больным приходится прибегать к помощи фармакотерапии или хирургии. В настоящее время международным стандартом хирургического лечения морбидного ожирения являются бандажирование желудка, желудочное шунтирование или введение в желудок специального баллона, заполняющего его объем. Как и любое оперативное вмешательство, бариатрическая хирургия сопряжена с определенными рисками (Livingston E.H., 2005; Benotti P.N., 2006). Липосакция, предусматривающая аспирационное удаление подкожного жира, может осложняться тромбозом с риском смертельных исходов с частотой 1 случай на 5000 операций (Grazer F.M., 2000). Даже тумесцентная липосакция, позиционируемая как наиболее безопасный метод, связана с риском таких осложнений, как обмороки, боль, отек, экхимозы, панникулит и некроз жировой ткани у пациентов с диабетом, нерегулярность контура кожи. К тому же операция, равно как и липосакция, не отменяют главного условия оздоровления — поменять на всю оставшуюся жизнь рацион питания и образ жизни.

Использование лекарственных препаратов из группы ингибиторов липазы (ксеникал) или подавляющих аппетит (сибутрамин) сопряжено с определенным риском побочных реакций и не считается эффективным в долгосрочной перспективе (Sidhayr A., Cheskin L.J., 2006).

Приблизительно с 50-х годов прошлого века воздействие на локальные очаги гипертрофированной жировой ткани начали проводить с помощью мезотерапии с использованием вазодилататоров, НПВС, ферментных препаратов, кальцитонина, стерильных растительных

Основные методы лечения ожирения — редуциционная диета и специально подобранный комплекс физических нагрузок. Однако многим больным приходится прибегать к помощи фармакотерапии или хирургии.



экстрактов. В настоящее время достаточно широко используется технология инъекционного липолиза с введением непосредственно в жировую ткань препаратов на основе фосфатидилхолина и дезоксихолата натрия. Однако, по мнению большинства специалистов, инъекционный липолиз не заменяет липосакцию, а дополняет ее.

Препараты ботулинического токсина, в основном типа А, достаточно широко применяются в медицине, там, где есть необходимость расслабить мышцы, находящиеся в гипертонусе, или заблокировать деятельность желез с холинэргической иннервацией. Длительность эффекта миорелаксации после инъекций БТА составляет 3–6 месяцев, блокирования потовых желез — 9–18 месяцев.

Известно, что распределение и функционирование жировой ткани находится, во всяком случае частично, под контролем вегетативной нервной системы (Kreier F. et al., 2002). Парасимпатическая нервная система оказывает анаболическое действие путем модуляции местной чувствительности к инсулину, регуляции метаболизма глюкозы и свободных жирных кислот. Симпатическая нервная система стимулирует процессы липолиза в жировой ткани (Fliers E. et al., 2002). После денервации наблюдается деградация жировой ткани, что подтверждено в экспериментах на животных: ваготомия у крыс с ожирением приводит к уменьшению объема жировой ткани (Singarachari A., 1976; Kim S., 2005; Balbo S.L., 2000). При этом наблюдается значительное снижение поступления глюкозы и свободных жирных кислот в адипоциты (процесс, регулируемый инсулином) и возрастает активность липазы (Kreier F. et al., 2002). С другой стороны, есть наблюдения, свидетельствующие о том, что повышение активности симпатических нервов, которое происходит с возрастом, сопровождается отложением абдоминального жира (Jones P.P., 1997). Эти наблюдения подкрепляют гипотезу S. Lindmark (2005) о том, что инсулинорезистентность и висцеральное ожирение связаны с симпатикотонией — вариантом вегетативной дистонии со значительным преобладанием тонуса симпатической нервной системы над тонусом парасимпатической.

Ботулинический токсин типа А блокирует высвобождение ацетилхолина в нервно-мышечных синапсах. Кроме того, преганглионарные нейроны обоих отделов автономной системы в качестве основного нейромедиатора выделяют ацетилхолин, который действует на никотиновые рецепторы на постсинаптической мембране постганглионарных (эффекторных) нейронов.

По мнению исследователей из Сингапура Erle C. Lim и Raymond C. Seet, инъекции ботулинического токсина в жировую ткань могут привести к ее атрофии за счет хемоденервации [1]. Если это так, то БТА можно вводить в подкожные жировые депо, в частности в ягодицы, жировой «фартук» на передней брюшной стенке в косметических целях.

Наиболее распространенные нежелательные последствия внутримышечных инъекций БТА обусловлены диффузией токсина в нецелевые мышцы. Факторы, способствующие диффузии: маленький размер мышц-мишеней или желез, большое разведение препарата, высокие дозы, инъецируемые в каждую точку. Суммарная доза ботулотоксина для взрослых не должна превышать 500 ЕД (Ботокса).

Для достижения локальной липоатрофии сингапурские специалисты предлагают вводить не более 200 ЕД БТА (Ботокса), используя для восстановления 100 ЕД токсина 5 мл физиологического раствора натрия хлорида. При проведении процедуры абдоминальная область делится примерно на 40 участков (рис. 1), в каждый из которых вводится 5 ЕД (0,25 мл) БТА. Таким образом достигается равномерная хемоденервация абдоминальной подкожной жировой ткани, следствием чего должна стать локальная липоатрофия. Использование достаточно большой дозы ботулинического токсина для введения в каждую точку и выбор высокого разведения не случайны: таким образом обеспечиваются максимальная диффузия токсина в окружающую жировую ткань и ее равномерная атрофия. Такой же подход может реализоваться при обкалывании других проблемных зон. Все это очень напоминает приемы, которые используются при проведении ботулинотерапии гипергидроза или инъекционного липолиза с помощью биодетергентов.

Основываясь на имеющемся опыте, вряд ли можно утверждать, что достигнутый эффект будет постоянным, можно лишь предположить сроки от 3 месяцев до 2 лет.

Стоит ли ожидать метаболических эффектов от подобной процедуры?

В зависимости от места расположения выделяют подкожную жировую ткань и висцеральную, которая аккумулируется вокруг внутренних органов. Развитие мета-

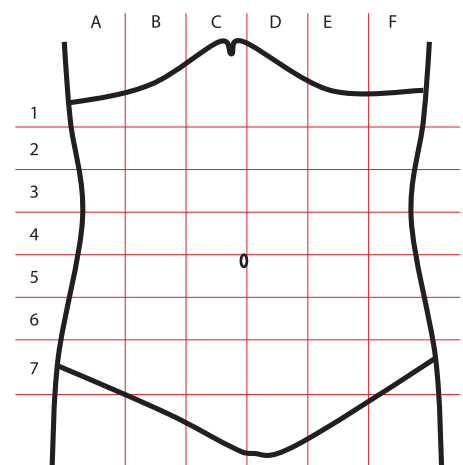


Рис. 1. Разметка абдоминальной области для проведения инъекций БТА



Гипотеза

болического синдрома и ассоциированных с ним инсулинорезистентности, диабета 2-го типа, гипертонии, дислипидемии связывают с гипертрофией именно висцерального жира. Молекулярные механизмы патологических процессов, протекающих на фоне висцерального ожирения, включают мобилизацию свободных жирных кислот из адипозной ткани и их транспорт в печень через систему портальной вены. Важную роль играют адипокины — гормоны, которые синтезируются и секретируются жировой тканью (адипонектин, резистин, фактор некроза опухолей альфа и др.). У пациентов, которым удалось значительно сократить объем висцерального жира путем соблюдения строгой диеты и рациональных физических нагрузок, наблюдается существенное улучшение метаболических процессов. В то же время после операций, направленных на удаление подкожного жира (липосакция и абдоминопластика), таких положительных тенденций не наблюдается. Если идея о достижении атрофии подкожной жировой клетчатки с помощью БТА действительно воплотится в жизнь, этот метод также не будет иметь терапевтических последствий, а только лишь косметический результат. Тем же, кто хочет вылечиться, пренебрегать диетой и физической нагрузкой никоим образом нельзя!

Чисто теоретически можно представить себе и такую процедуру, как лапароскопические инъекции БТА в очаги висцерального жира при условии его визуализации. Однако таких очагов в брюшной полости много, они расположены в области брыжейки и сальника, их размеры невелики, что делает прицельные инъекции БТА практически невозможными. К тому же достигаемый эффект будет носить временный характер, и при условии сохранения нездорового образа жизни картина висцерального ожирения быстро восстановится.

Итак, гипертрофированные подкожные жировые отложения снижают качество жизни пациентов. Многие, не способные строго придерживаться диетических рекомендаций и заниматься физкультурой, прибегают к фармакотерапии или решаются на оперативные вмешательства. Подкожные инъекции препаратов ботулинического токсина теоретически способны обеспечить хемоденервацию жировой ткани, следствием чего может быть липоатрофия. Такая процедура будет иметь эстетический результат, но не обеспечит позитивных метаболических изменений.

С момента публикации этой медицинской гипотезы прошло около 5 лет, но какие-либо результаты дальнейших исследований Erle C. Lim и Raymond C. Seet в доступных источниках литературы не представлены.

И все же эта идея не была предана забвению, ее реализация лишь сместилась в плоскость экспериментальных исследований, проведенных группой студентов иранских медицинских исследовательских центров [2]. Цель выполненной ими работы — определить влияние подкожных инъекций ботулинического токсина типа А на объем и размер адипоцитов подкожной клетчатки экспериментальных животных (кроликов альбиносов).

Из 15 животных было сформировано три группы:

- группа А — контрольная (вводили физиологический раствор натрия хлорида);
- группа В — вводили 9 ЕД БТА (Диспорт);
- группа С — вводили 18 ЕД БТА.

Инъекции выполняли подкожно в центр квадратов, размеченных в области живота животных (размер 4,5 x 4,5 см — всего 9 квадратов). Чтобы избежать паралича диафрагмальных мышц, от диафрагмы отступали вниз на 2 см. Диспорт (500 ЕД) разводили в 5 мл физиологического раствора натрия хлорида. Врач, выполнявший инъекции, патоморфолог и статистик не знали, что именно введено каждому животному: таким образом, исследование было слепым и плацебоконтролируемым.

На протяжении всего времени наблюдения животные всех групп вели себя одинаково, потребление воды и пищи также не отличалось. Ни у одного животного в экспериментальных группах (В и С) не наблюдали нарушения дыхательной функции.

Через 4 недели животных подвергали эвтаназии, жировую ткань в области инъекций забирали для исследований.

С помощью криостата готовили тонкие срезы подкожной жировой ткани, которые окрашивали масляным красным О. Анализ препаратов методом световой микроскопии при различном увеличении позволил констатировать значительное уменьшение толщины подкожной жировой ткани у животных экспериментальных групп, уменьшение размеров и фрагментацию жировых капель в адипоцитах, исчезновение жировых капель во внеклеточном пространстве (**рис. 2**). Существенных различий между группами В и С обнаружено не было.

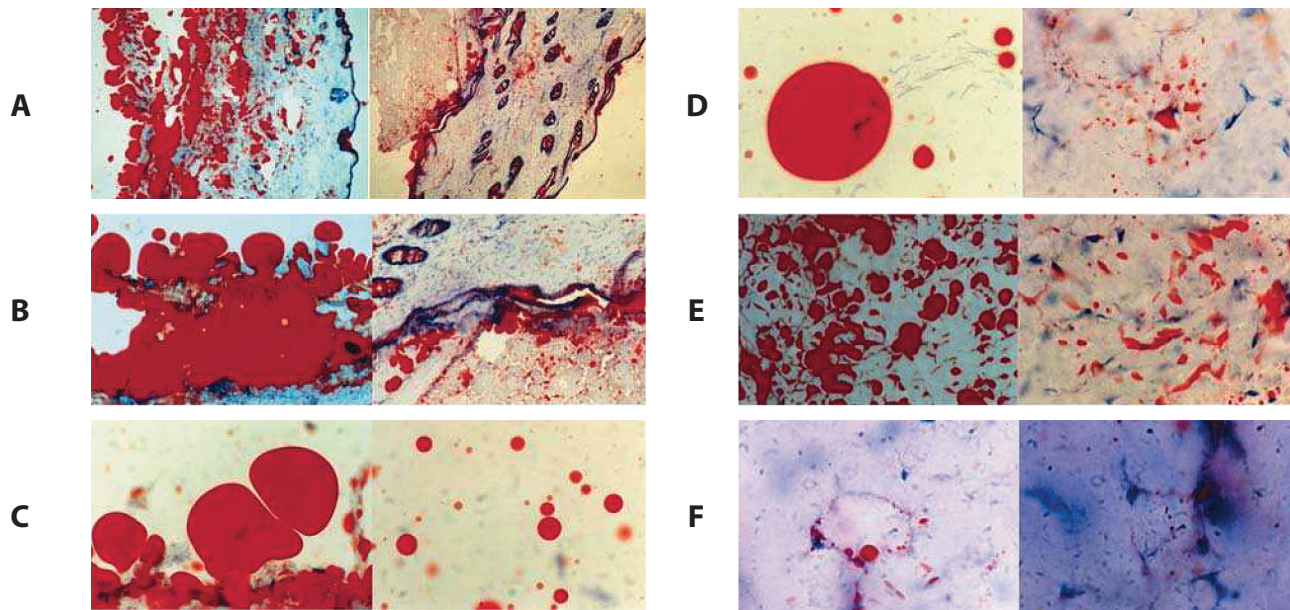


Рис. 2. Участок подкожного жира в области живота у кролика

A — жировая ткань в области инъекций БТА (справа) и у контрольных животных (слева) при увеличении в 320 раз.
 B — жировая ткань в области инъекций БТА (справа) и у контрольных животных (слева) при увеличении в 900 раз.
 C — маленькие жировые капли в ткани экспериментальных животных (справа) и большие капли жира у контрольных животных (слева).
 D — фрагментированные жировые капли разного размера в ткани экспериментальных животных (справа) и большие круглые капли жира у контрольных животных (слева).
 E — деформированные полуразрушенные жировые капли в ткани экспериментальных животных (справа) и округлые капли жира у контрольных животных (слева).
 F — отсутствие жировых капель во внеклеточном пространстве после инъекций БТА (справа) и наличие таковых у контрольных животных (слева).

Количественный анализ, проведенный с использованием микропрепаратов жировой ткани, фиксированных в формалине и окрашенных гематоксилин-эозином (стереоморфометрический метод L. Cruz-Orive), позволил выявить уменьшение объема адипоцитов на 65% в группе B ($p=0,009$) и на 77% в группе C ($p=0,009$) в сравнении с контрольной группой A. Площадь поверхности жировых клеток также уменьшилась на 51% в группе B ($p=0,009$) и на 63% в группе C ($p=0,009$) опять-таки по сравнению с контролем. Различия между группами B и C по объему составили 34% ($p=0,05$), по площади поверхности — 25% ($p=0,03$). Из этого следует, что липолитический эффект БТА является дозозависимым.

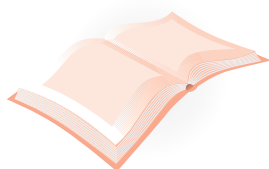
Таким образом, феномен возможной липолитической активности ботулинического токсина типа A, который в качестве гипотезы выдвинули Erle C. Lim и Raymond C. Seet, сегодня нашел свое подтверждение в экспериментальных исследованиях. Эффекты, которые развиваются после подкожного введения БТА, заставляют задуматься над следующим:

- ботулинотерапия представляет новые возможности для проведения липоскульптуры тела;
- липоатрофия может быть нежелательным последствием многократных внутрикожных инъекций БТА в области лица. А ведь именно утрата объема мягких тканей рассматривается сегодня в качестве одной из ведущих причин формирования клинической картины стареющего лица.

Безусловно, идея проведения ботулинотерпии с целью уменьшения объема подкожного жирового депо является очень продуктивной, однако нуждается в дальнейшем экспериментальном и клиническом изучении.

Материал подготовлен Е.А. Чайковской

Литература



1. Lim E.C., Seet R.C. Botulinum toxin injections to reduce adiposity: Possibility, or fat chance? *Medical Hypotheses*. 2006; 67: 1086–1089.
2. Bagheri M., Jahromi B.M., Bagheri M. et al. A Pilot Study on Lipolytic Effect of Subcutaneous Botulinum Toxin Injection in Rabbits. *Analyt Quant Cytol Histol*. 2010; 32, 4:186–191.