

МНОГОКРАТНЫЕ ИНЪЕКЦИИ БТА: НАДО ЛИ ОПАСАТЬСЯ ПОСЛЕДСТВИЙ?

Ф.И. Девликамова

доктор медицинских наук,
профессор, кафедра неврологии и
мануальной терапии Казанской
государственной медицинской
академии

О.Р. Орлова

доктор медицинских наук,
профессор, кафедра нервных
болезней ФППОВ Московского
государственного медицинского
университета им. И.М. Сеченова

О.А. Рахимуллина

кандидат медицинских наук,
генеральный директор сети
косметологических клиник
«Антамед» (Казань)

А.А. Рогожин

кандидат медицинских
наук, кафедра неврологии и
мануальной терапии Казанской
государственной медицинской
академии

Проблема коррекции мимических морщин становится все более значимой. И тому есть несколько причин. Во-первых, наблюдается тенденция к увеличению средней продолжительности жизни человека и ее активного периода, с чем связано возрастание социальных запросов на внешнюю привлекательность. Сохранение молодости стало признаком успеха и требует особого внимания как со стороны женщин, так и мужчин. Во-вторых, постоянно расширяются наши представления о функциях мимической мускулатуры и роли мимики в жизни человека. Мимическая экспрессия является средством декларации эмоций, отражает внутренние переживания. В современном мире ускорение темпа жизни приводит к увеличению числа стрессовых ситуаций и нарастанию числа психических заболеваний. По прогнозам ВОЗ и Всемирной ассоциации психиатров, в 2010 г. депрессия станет самой распространенной болезнью на планете, что опосредованно будет приводить к более раннему появлению изменений кожи лица, связанных с гиперактивностью мимической мускулатуры. В свою очередь, расслабление мимических мышц является возможным способом преодоления тревожно-депрессивных расстройств.

Морщины на лице формируются по различным причинам. Статические морщины возникают из-за изменений, происходящих в самой коже. Динамические морщины образуются в местах постоянной мышечной гиперактивности и более всего выражены в области лба, межбровья и вокруг глаз [2, 4].

В настоящее время в коррекции морщин, а в более общем случае — в лечении старческой атрофии кожи существуют три направления, отличающихся друг от друга глубиной воздействия. Первый подход основан на применении средств, воздействующих на поверхностный слой кожи, второй — на поверхностные и срединные слои, третий — на глубокий слой и подкожные мышцы. К третьему направлению относится ботулинотерапия, которая проводится с целью устранения гиперактивности мимической мускулатуры.

Ботулинический токсин типа А (БТА) оказывает выраженный локальный миорелаксирующий эффект, стойкий, но не постоянный. Через некоторое время происходит восстановление нервно-мышечной проводимости и к мышце возвращается способность к сокращению. В этот период образуются новые более мелкие нервные окончания из терминального узла Ранвье или из самого терминального аксона. Таким образом, устанавливаются контакты с мышечными волокнами, в которых начинают экспрессироваться ключевые синаптические белки [13, 15, 16, 20]. Этот процесс начинается примерно через 28 дней, сократительная способность мышц восстанавливается в среднем через 3 месяца [3]. Ранее полагали, что таким образом и формируются полноценные нервно-мышечные синапсы, однако, по последним данным, со временем происходит восстановление системы транспортных белков в заблокированных синапсах, т.е. наблюдается их реактивация, а новые периферические нервные волокна постепенно исчезают.

На сегодняшний день есть несколько убедительных экспериментальных исследований, подтверждающих эту точку зрения. Например, продемонстрированы изменения способности нервно-мышечных синапсов накапливать растворимый флуоресцентный краситель FM-43 *in vivo* в различные периоды восстановления мышц после денервации ботулотоксином [11, 13]. Воздействие БТА в течение нескольких дней блокирует окрашивание красителем материнской нервной терминали, которая становится не-

различимой. Вновь сформированные волокна, напротив, демонстрируют способность накапливать краситель. Через 2–3 месяца после воздействия токсина материнская терминаль начинает восстанавливаться, что проявляется возвращением способности акцептировать и накапливать краситель, а новые волокна постепенно редуцируются. Эти результаты расцениваются как доказательство ведущей роли новых волокон на начальном этапе восстановления нервно-мышечной передачи, так как они оказываются единственным возможным источником секреции ацетилхолина. В последующем же наблюдается восстановление функций материнских нервных волокон.

Однако данные экспериментальных исследований не снимают вопросы клинической практики, касающиеся возможной атрофии денервированных мышц, изменения функциональной активности мышц и двигательных нервов [6]. Тем более что в экспериментах на крысах выявлен эффект атрофии скелетных мышц после введения в них ботулинического токсина. Этот эффект является дозозависимым и развивается при дозе БТА не менее 9 нг/кг. При этом выявляются снижение уровня креатинина, уменьшение диаметра миофибрилл мышц, в которые был введен БТА, увеличение размеров ядра в миоцитах и гипертрофия соединительной ткани, окружающей мышечные волокна [10]. Атрофические процессы, хотя и в значительно меньшей степени, зафиксированы и в окружающих мышцах. Анализ биопсийных образцов, взятых у пациентов с цервикальной дистонией, выявил увеличение частоты атрофии мышечных волокон IIB типа после инъекций БТА ($p < 0,05$). Выявлена отрицательная корреляция между аккумулялированной дозой БТА и относительным размером волокон типа IIA ($p < 0,05$). Возможная атрофия окружающих мышц связана с их денервацией вследствие дистантных эффектов ботулотоксина [8].

Безусловно, ботулинотерапия, проводимая по эстетическим показаниям, предполагает использование гораздо более низких доз токсина по сравнению с теми, что используются в неврологии. Поэтому и частота осложнений при использовании БТА в косметологии ниже, нежели чем при его применении в неврологии: 0,3–3% и около 15% соответственно [19]. За время применения БТА в медицинских и косметологических целях было описано только одно осложнение с системными побочными эффектами [9]. Также не отмечалось случаев атрофии или воспаления мышц, однако появляются отдельные сообщения о возможных, хотя и чрезвычайно сомнительных, отсроченных осложнениях в виде миофасциального некроза [7]. Важно понимать, что большинство нежелательных явлений при применении БТА связано с диффузией препарата (в связи с применением избыточной дозы токсина либо с нарушением техники инъекций) в близлежащие мышцы, парез которых не входит в план лечения. Такие явления являются краткосрочными и, как правило, не требуют лечения.

Накопленный к настоящему времени клинический опыт применения БТА в практической медицине свидетельствует об отсутствии угрожающих жизни и здоровью осложнений. Однако число фундаментальных исследований, посвященных длительному применению БТА, чрезвычайно мало, что до сих пор не позволяет снять некоторые вопросы безопасности использования препаратов ботулинического токсина, в первую очередь в косметологии, когда требуется повторять инъекции каждые 3–12 месяцев на протяжении многих лет. Несмотря на существование большого арсенала методов устранения морщин, не связанных с использованием потенциально токсичных препаратов, именно эстетическая ботулинотерапия обладает наибольшей социальной эффективностью, т.е. кроме обеспечения чисто косметологического эффекта приводит, по оценкам пациентов, к повышению качества жизни [5].

Таким образом, выявление возможных последствий многократных инъекций препаратов ботулинического токсина является весьма актуальной задачей.

Нами было обследовано 36 пациенток в возрасте от 35 до 50 лет, которым регулярно делали инъекции ботулотоксина типа А в мимические мышцы верхней трети лица. Инъекции проводились в круговую мышцу глаза, пирамидальную мышцу («гордецов») и мышцу, сморщивающую бровь. Все пациентки были разделены на три группы:

- 15 пациенток, получивших 5 и менее инъекций БТА (1-я группа);
- 12 пациенток, получивших 6–10 инъекций (2-я группа);
- 9 пациенток, получивших более 10 инъекций (3-я группа).

Контрольную группу составили 10 пациенток, прошедших обследование перед самой первой в своей жизни инъекцией БТА.

Всем пациенткам проводились стандартная игольчатая электромиография (ЭМГ) и исследование проводимости волокон лицевого нерва. Стандартное электромио-

Число фундаментальных исследований, посвященных длительному применению БТА, чрезвычайно мало, что до сих пор не позволяет снять некоторые вопросы безопасности использования препаратов ботулинического токсина, в первую очередь, в косметологии, когда требуется повторять инъекции каждые 3–12 месяцев на протяжении многих лет.

Двигательная точка

мышцы — место, в котором вызывается максимальный

ответ при нанесении стимула, минимального по длительности и амплитуде.

Двигательная точка мышцы анатомически соответствует зоне распределения концевых пластинок терминальных ветвлений нерва [1].

М-ответ (М-волна)

— суммарный потенциал мышечных волокон, регистрируемый с мышцы при стимуляции иннервирующего ее нерва одиночным стимулом. Снижение

амплитуды М-ответа

свидетельствует об уменьшении числа мышечных волокон в исследуемой мышце, что является следствием повреждения аксона или гибели мышечных волокон.

Латентность М-ответа включает время проведения импульса от точки стимуляции до нервно-мышечного синапса, время синаптической задержки и время, затраченное на возбуждение мембраны мышечных волокон.

Увеличение латентности при стимуляции периферического нерва свидетельствует о поражении миелиновой оболочки дистальнее точки

стимуляции.

графическое обследование выполняли на 4-канальном электромиографе «Кей-пойнт» (Медтроник, Дания — США) с помощью соответствующих игольчатых электродов (концентрические игольчатые электроды длиной 25 мм, диаметром 0,46 мм с отводящей поверхностью платиновой сердцевины 0,015–0,030 мм²). У всех пациентов исследовали круговую мышцу глаза и пирамидальную мышцу с введением электродов в область стандартной двигательной точки каждой мышцы [14].

Скорость распространения возбуждения по моторным волокнам лицевого нерва исследовали в отношении его височной и скуловой ветвей [12]. Оценивали амплитуду и дистальную латентность М-ответа лобного брюшка затылочно-лобной мышцы и глазничной части круговой мышцы глаза.

Обследование пациентов трех экспериментальных групп выполняли через 4–8 месяцев после последней инъекции БТА. Распределение пациентов по группам в зависимости от получаемого ими препарата (Диспорт или Ботокс) не проводилось. Две пациентки были обследованы через 3 месяца после инъекции ботулотоксина.

При осмотре ни у одной из пациенток не была выявлена слабость мимической мускулатуры. Лица были симметричными, у некоторых наблюдалась врожденная асимметрия.

М-ответ круговой мышцы глаза и затылочно-лобной мышцы был зарегистрирован у всех пациенток, причем его параметры (амплитуда и латентность) не выходили за пределы табличных норм и соответствовали показателям контрольной группы. Таким образом, явных нейрофизиологических признаков поражения лицевого нерва и изменения сократительной способности мышц (экстрафузальных мышечных волокон, обеспечивающих собственно сокращение мышцы), по данным стимуляционной ЭМГ, не выявлялось.

Анализ амплитуд М-ответа при стимуляции лицевого нерва в области козелка показал отсутствие отличий между исследуемыми группами ($p > 0,05$), а также группой контроля, что свидетельствовало о сохранности мышечных волокон в оцениваемых мышцах (**рис. 1**).

Показатели дистальной латентности М-ответа также не различались между исследуемыми группами и контрольной группой. Это свидетельствовало о сохранности проводящей функции волокон лицевого нерва (**рис. 2**).

Стандартная игольчатая ЭМГ подразумевает изучение спонтанной и произвольной активности мышц. Изучение состояния двигательных единиц в условиях нормы и патологии базируется на анализе параметров потенциалов двигательных единиц мышц (ПДЕ).

Метод ЭМГ позволяет оценить денервационно-реиннервационный процесс (ДРП) в мышцах в условиях формирования компенсаторной иннервации после ботулинотерапии, а также проследить все этапы ее развития и степень выраженности денервационного синдрома в мышце после множественных инъекций [18].

Исследование области двигательной точки мышцы в момент ее полного расслабления у пациенток всех групп не выявило спонтанной активности двигательных единиц или мышечных волокон, что подтверждало отсутствие денервации на сроках исследования. Электрофизиологическая характеристика состояния двигательных единиц активности в мышцах здоровых людей представлена по результатам анализа 200 ПДЕ круговой мышцы глаза и 200 ПДЕ пирамидальной мышцы. Время на-

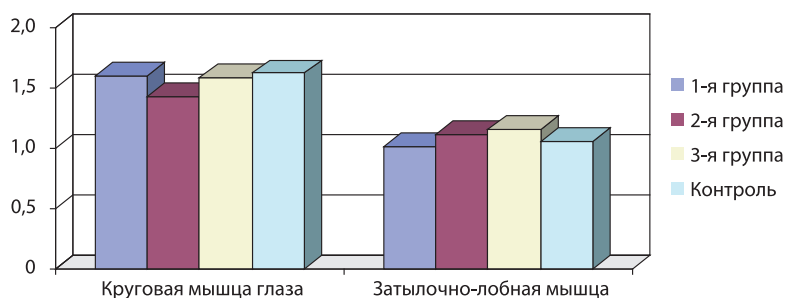


Рис. 1. Амплитуда М-ответа (в мВ) мимических мышц при стимуляции лицевого нерва у пациенток с разным числом инъекций ботулотоксина

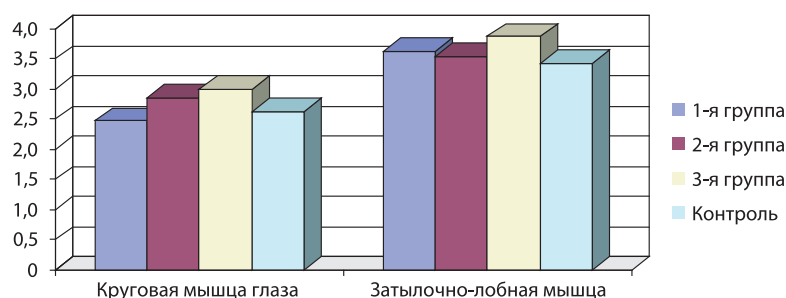


Рис. 2. Латентность М-ответа (в мс) мимических мышц при стимуляции лицевого нерва у пациенток с разным числом инъекций ботулотоксина

растания потенциала в 95% ПДЕ у 1-й группы, 91% у 2-й группы и 96% у 3-й группы не превышало 500 мкс, что свидетельствовало о близости электрода к источнику генерации потенциала [1, 17].

Анализ параметров ПДЕ круговой мышцы глаза выявил достоверное увеличение длительности ПДЕ у пациенток 3-й группы по сравнению с пациентками 1-й и 2-й групп. Остальные параметры ПДЕ достоверно не различались между исследуемыми и контрольной группой (рис. 3).

При исследовании пирамидальной мышцы результаты анализа ПДЕ отличались от тех, которые были получены при исследовании круговой мышцы глаза (рис. 4). Увеличение длительности ПДЕ по сравнению с контрольной группой отмечалось только у пациенток, получивших не более 5 инъекций БТА, что соответствовало IIIБ (реже IIIА) стадии денервационно-реиннервационного процесса. У всех остальных пациенток длительность ПДЕ не отличалась от нормальной.

Таким образом, проведенное исследование показало отсутствие грубого поражения волокон лицевого нерва или мышечной ткани пациенток, получивших многократные инъекции препаратов ботулотоксина типа А. Наблюдаемое увеличение длительности ПДЕ круговой мышцы глаза соответствовало опубликованным ранее результатам и, на наш взгляд, могло быть обусловлено несколькими причинами. Во-первых, микротравматизацией мышцы и дистальных ответвлений двигательных аксонов во время внутримышечных инъекций. (Этот факт объясняет преимущество тактики введения БТА в меньшее число точек с оптимальной дозой, а не в большее число точек с меньшей дозой.) Во-вторых, возможной функциональной реорганизацией двигательных единиц после воздействия ботулотоксина.

Все выявленные в исследовании электрофизиологические феномены не могут быть отнесены к побочным эффектам, которые ведут к негативным последствиям. Ни в одном из случаев мы не регистрировали спонтанную активность мышечных волокон, что свидетельствовало бы об отсутствии денервации мышцы на момент исследования. С точки зрения клинициста, это означает полную компенсацию тех минимальных изменений, которые вызывают в мышце сама инъекция и введение БТА. Некоторые различия показателей, относящихся к круговой мышце глаза и пирамидальной мышце, связаны в первую очередь с размером данных мышц. Однако динамика параметров ПДЕ в исследованных мышцах идентична.

В состав **двигательной единицы** входят мотонейрон спинного мозга, его аксон, терминали аксона и все мышечные волокна, иннервируемые данным нейроном. Количество мышечных волокон, входящих в состав двигательной единицы, зависит от вида мышцы и может колебаться от 7 до 2000. Сокращение мышечных волокон всей двигательной единицы происходит синхронно, что и позволяет регистрировать потенциал, образующийся в результате суммации потенциалов мышечных волокон — **потенциал двигательной единицы (ПДЕ)**. Длительность ПДЕ является наиболее устойчивым параметром потенциала, поэтому ее измерение традиционно используется в клинической практике как основной критерий определения состояния двигательных единиц в мышце. Длительность ПДЕ отражает площадь территории, на которой расположены мышечные волокна данной двигательной единицы в мышце, и количество волокон, иннервируемых одним мотонейроном [1].

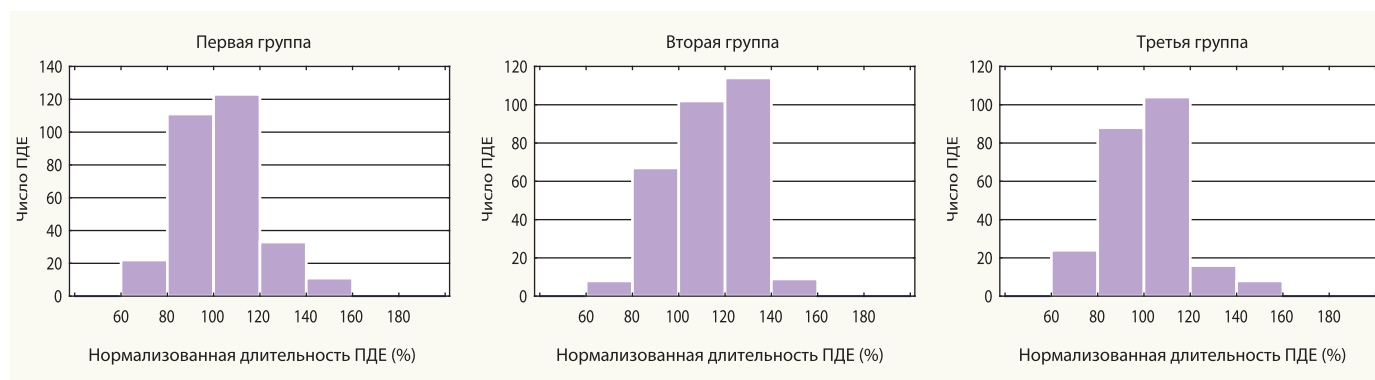


Рис. 3. Гистограмма распределения ПДЕ круговой мышцы глаза по длительности у пациенток исследованных групп

Научные исследования

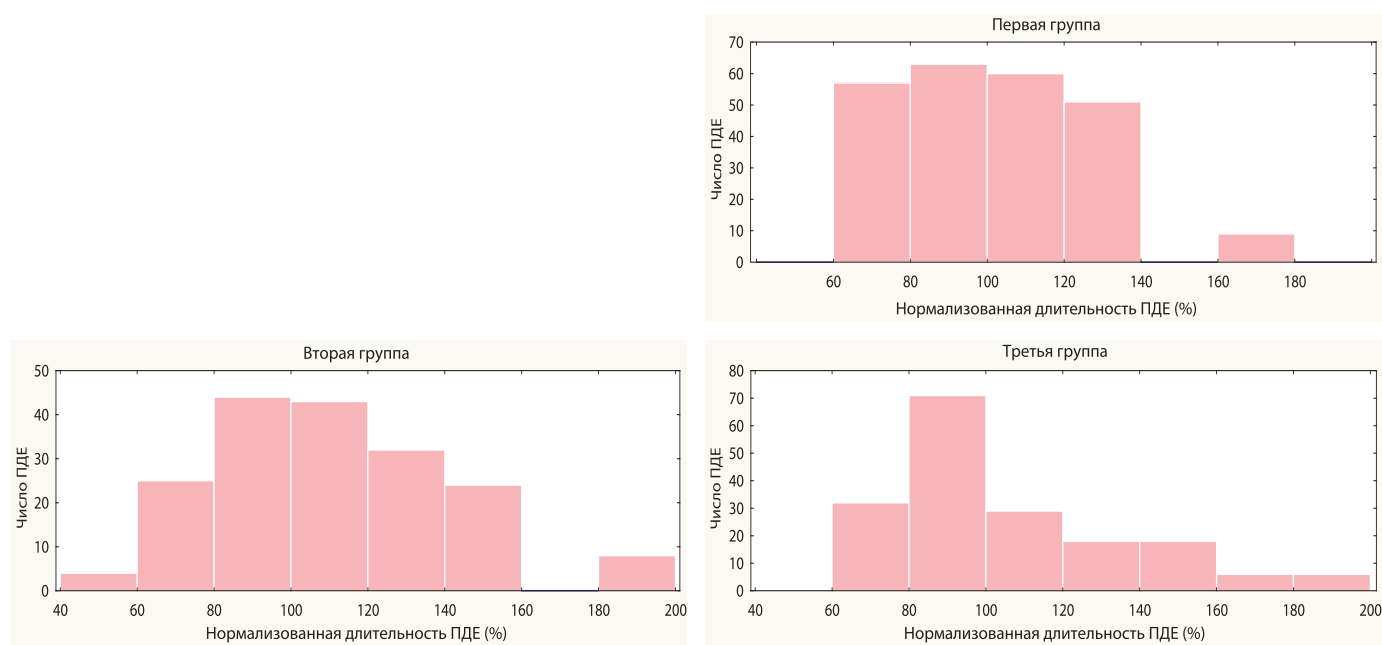


Рис. 4. Гистограмма распределения ПДЕ мышцы «гордецов» у пациенток исследованных групп

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что несмотря на наличие минимальных изменений в мышцах пациенток, получавших многократные инъекции ботулинического токсина типа А, данный метод является безопасным в долгосрочной перспективе и не приводит к клинически значимым изменениям в нейромоторном аппарате и самих мимических мышцах лица.

Литература



- Гехт Б.М., Касаткина Л.Ф., Самойлов М.И., Санадзе А.Г. Электромиография в диагностике нервно-мышечных заболеваний. Таганрог: Издательство ТРТУ, 1997, 370 с.
- Марголина А.А., Эрнандес Е.И. Новая Косметология. Том 1. М.: ООО «Фирма КЛАВЕЛЬ», 2005, 424 с.
- Орлова О.Р., Яхно Н.Н. Применение ботокса (токсина ботулизма А) в клинической практике: руководство для врачей. М., 2001.
- Серикова Л.А. Применение токсина ботулизма А (Botox) для эстетической коррекции верхней трети лица. В кн.: Актуальные вопросы пластической, эстетической хирургии и дерматокосметологии. Сб. науч. трудов. М., 2007; 133–138.
- Рахимуллина О.А. Эффективность современных косметологических методов: мнения специалистов и пациентов. Инъекционные методы в косметологии. 2010; 1: 2–6.
- Шалькевич Л.В., Яковлев А.Н. Ботулинический токсин типа А и его роль в лечении спастичности при ДЦП. Рецепт. 2005; 40, 2: 21–26.
- Agaba A.E., Mahmoud S., Esmail H. et al. Extensive myofascial necrosis: a delayed complication of botulinum toxin therapy. Eur J Intern Med. 2005; 16, 8: 603–605.
- Ansved T., Odergren T., Borg K. Muscle fiber atrophy in leg muscles after botulinum toxin type A treatment of cervical dystonia. Neurology. 1997; 48, 5: 1440–1442.
- Beseler-Soto B., Sánchez-Palomares M., Santos-Serrano L. et al. Iatrogenic botulism: a complication to be taken into account in the treatment of child spasticity. Rev Neurol. 2003; 37, 5: 444–446.
- Choi W.H., Song C.W., Kim Y.B. et al. Skeletal muscle atrophy induced by intramuscular repeated dose of botulinum toxin type A in rats. Drug Chem Toxicol. 2007; 30, 3: 217–227.
- Cochilla A.J., Angleson J.K., Betz W.J. Monitoring secretory membrane with FM1-43 fluorescence. Annu Rev Neurosci. 1999; 22: 1–10.
- De Lisa J.A. Techniques of nerve conduction studies. New York: Raven Press Ltd., 1987, 278 p.
- de Paiva A., Meunier F.A., Molgo J. et al. Functional repair of motor endplates after botulinum neurotoxin type A poisoning: biphasic switch of synaptic activity between nerve sprouts and their parent terminals. Proc Natl Acad Sci U S A. 1999; 96: 3200–3205.
- Delagi E.F., Perotto A., Iazzetti J. et al. Anatomic guide for the electromyographer. Illinois, USA: Springfield, 2005, 345 p.
- Duchen L.W. Changes in motor innervation and cholinesterase localization induced by botulinum toxin in skeletal muscle of the mouse: differences between fast and slow muscles. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1970; 33: 40–54.
- Juzans P., Molgo J., Faille L., Angaut-Petit D. Synaptotagmin II immunoreactivity in normal and botulinum type-A treated mouse motor nerve terminals. Pflugers Arch. 1996; 431: 283–284.
- Kimura J. Electromyography Electrodiagnosis in diseases of nerve and muscle: principles and practice. Oxford University Press, USA; 3 ed., 2001, 678 p.
- Nousiainen U., Partanen J. Quantitative EMG analysis of normal subjects at different age. Electromyogr. Clin. Neurophysiology. 1987; 27: 149–153.
- Schellini S.A., Matai O., Igami T.Z. et al. Essential blepharospasm and hemifacial spasm: characteristic of the patient, botulinum toxin A treatment and literature review. Arq. Bras. Oftalmol. 2006; 69, 1: 23–26.
- Yee W.C., Pestronk A. Mechanisms of postsynaptic plasticity: remodeling of the junctional acetylcholine receptor cluster induced by motor nerve terminal outgrowth. J Neurosci. 1987; 7: 2019–2024.