

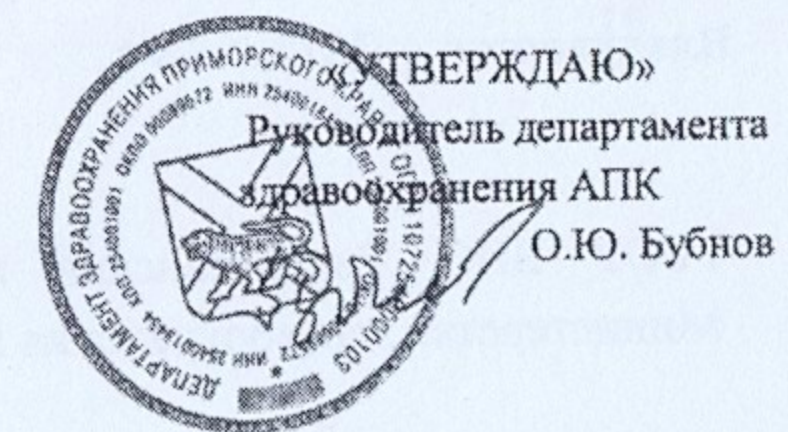
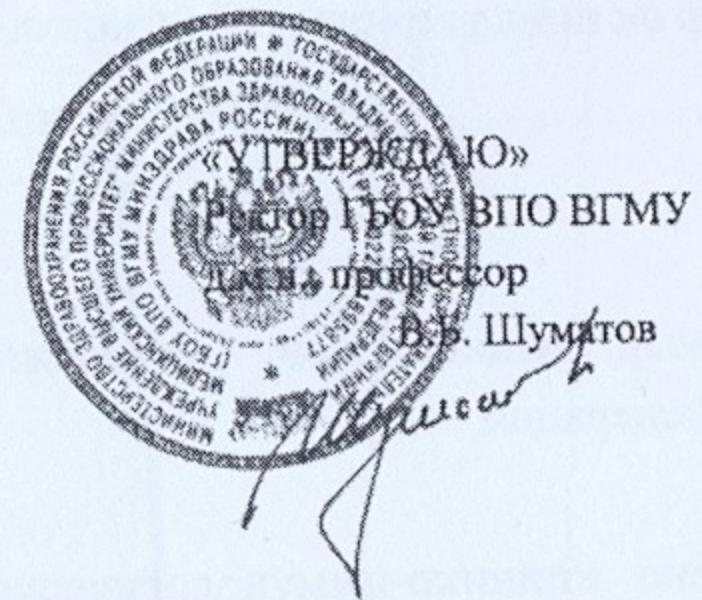
Государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего профессионального образования  
Тихоокеанский государственный медицинский университет  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Департамент здравоохранения Приморского края

**КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ПРИМЕНЕНИЯ  
БОТУЛОТОКСИНА ТИПА А ДЛЯ КОРРЕКЦИИ ГИПЕРМИМИЧЕСКИХ  
МОРЩИН У ЖЕНЩИН С ГЕРПЕСВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ I ТИПА**

*Методические рекомендации*

Владивосток, 2012

Государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего профессионального образования  
Тихоокеанский государственный медицинский университет  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Департамент здравоохранения Приморского края



**КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ПРИМЕНЕНИЯ  
БОТУЛОКСИНА ТИПА А ДЛЯ КОРРЕКЦИИ ГИПЕРМИМИЧЕСКИХ  
МОРЩИН У ЖЕНЩИН С ГЕРПЕСВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ I ТИПА**

*Методические рекомендации*

Владивосток, 2012

Маркелова Е.В., Юцковская Я.А., Сайбель А.В., Бирко О.Н.

Клинико-иммунологическая оценка применения ботулотоксина типа А для коррекции гипермимических морщин у женщин с герпесвирусной инфекцией I типа

Владивосток. – 2012. – 18 с.

ГБОУ ВПО Тихоокеанский государственный медицинский университет  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

В методических рекомендациях представлено клинико-иммунологическое обоснование дифференцированного подхода к коррекции гипермимических морщин у женщин с разным клиническим течением герпетической инфекции I типа. Авторами разработан и апробирован алгоритм применения ботулотоксина типа А в косметологии у пациенток с латентной и рецидивирующей герпетической инфекции в период ремиссии.

Рецензенты:

Беседнова Наталия Николаевна – академик РАМН, доктор медицинских наук

Скляр Лидия Федоровна – доктор медицинских наук, доцент

## Оглавление

Введение .....	4
Оценка терапии гипермимических морщин ботулотоксина типа А (Диспорт) у женщин с фактором риска (HSV I инфекцией) .....	4
Алгоритм ботулинотерапии на фоне HSV I инфекция.....	17
Список литературы .....	18

## Введение:

Методы коррекции инволюционно-измененной кожи лица, гипермимических и статических морщин, а также избытков кожи и изменений ее текстуры широко применяются во всем мире, при этом многие клинические вопросы все еще не нашли окончательного решения. Нередко мимические морщины формируются в молодом возрасте и являются следствием эмоционального напряжения и наследственной предрасположенности. Характер данных явлений предопределяется в препубертатном периоде и подсознательно закрепляется в зрелом возрасте [Кубанова А.А. с соавт, 2004].

Применяемые в практике методы коррекции инволюционно измененной кожи лица, включающие различные виды косметического массажа, электротерапию, химические пилинги, инъекции интактных имплантов, различные виды дермабразий и другие, не позволяют кардинально решить данную проблему, поскольку отсутствует воздействие на мимическую мускулатуру.

Ботулинотерапия считается «золотым стандартом» коррекции возрастных изменений верхней трети лица [Капулер О.М., 2012; NaumannMetal., 2012].

Продолжается дискуссия по вопросу об осложнениях при БТА терапии, в том числе влияние последней на течение HSV I инфекции [ ].

### Оценка терапии гипермимических морщин ботулотоксина типа А (Диспорт) у женщин с фактором риска (HSV I инфекцией)

**Цель работы:** разработка алгоритма применения БТА терапии гипермимических морщин верхней трети лица при разных клинических формах HSVI инфекции.

Для ее реализации было проведено сравнительное исследование, в которое было включено 136 женщин. Пациентки были распределены на несколько групп: I группа – с латентной HSVI инфекцией, получавших БТА терапию гипермимических морщин (n=42), II группа – сравнения (n=44) – пациентки с латентной HSVI инфекцией, не получавшие БТА. Установлено, что при рецидивирующей HSVI инфекции тяжелого течения регистрируется недостаточность NKT-клеток, дефект активации Т-лимфоцитов, дефицит CD8<sup>+</sup> клеток при тяжелой HSVI инфекции. Иммунные дисфункции носят

стойкий характер, сохраняются в период ремиссии, что предопределяет необходимость иммунокорректирующей терапии и исключение дополнительных факторов риска. Поэтому пациентки с тяжелой стадией рецидивирующей HSVI инфекцией не были включены в это исследование, так как изменения в их иммунном и цитокиновом статусе даже в период ремиссии по ряду показателей достигали II, III степени, что диктует необходимость применения иммунокорректирующей терапии и мероприятий по иммунореабилитации.

Пациентки легкой и средней степени тяжести рецидивирующей HSVI инфекции были также каждая распределены на 2 подгруппы: I – получавшие коррекцию БТА гипермимических морщин (по 12 чел.) и II подгруппа сравнения (по 11 чел.). Всем пациенткам БТА вводили согласно инструкции в дозе по 120-150 ед. После применения БТА оценивали клиническую эффективность, осложнения, побочные явления, в том числе влияние на иммунный и цитокиновый статус. Клинико-иммунологические критерии оценивали до БТА-терапии и через 21 день. Клинические – в течение одного года (ежемесячно).

Через год ретроспективно был проведен анализ риска возникновения рецидива HSVI инфекции (табл. 1).

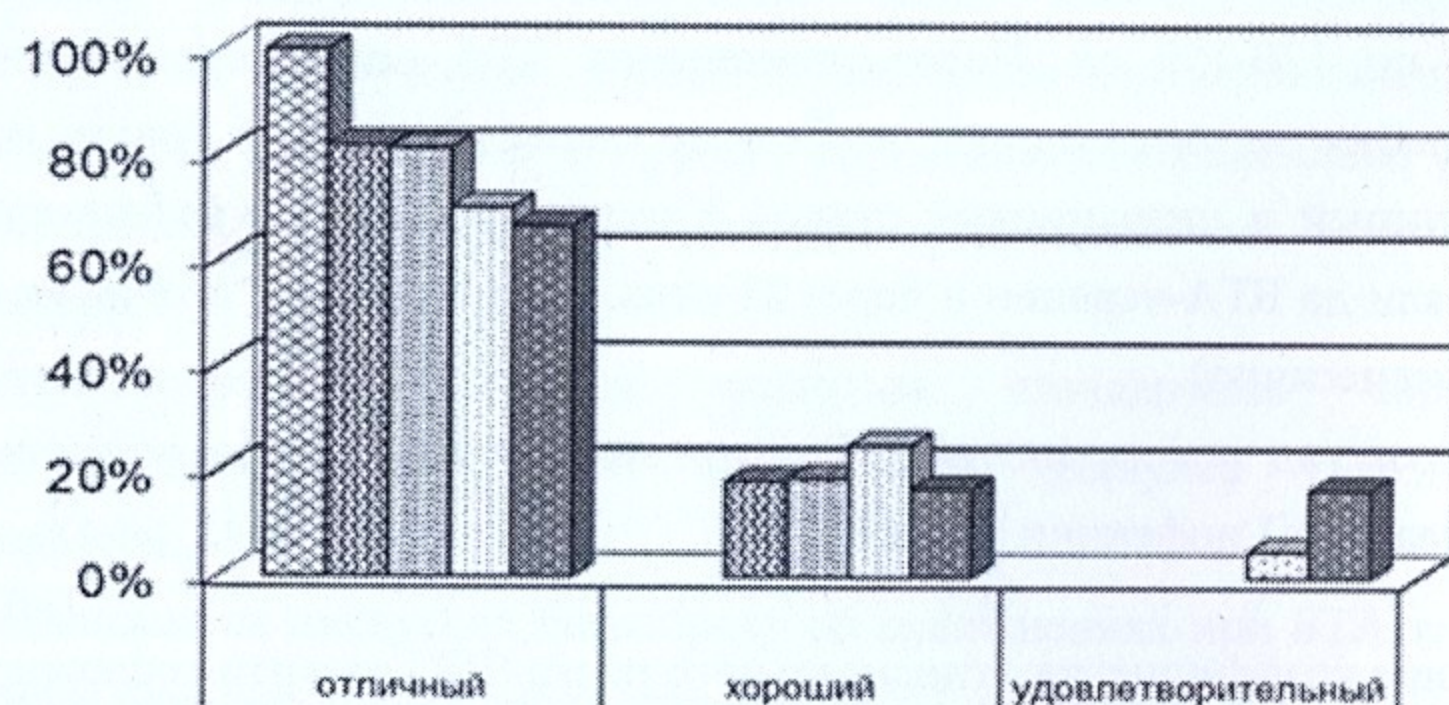
Таблица 1.

Значение коэффициента относительного риска (RR) развития осложнений у пациенток исследуемых групп

	Коэффициент относительного риска (RR)
Терапия БТА возрастных изменений кожи у пациенток с латентной HSV I инфекцией / Пациентки с латентной HSV I инфекцией группы сравнения	1,10
Терапия БТА возрастных изменений кожи у пациенток с легкой степенью тяжести HSV I инфекцией / Пациентки с легкой степенью тяжести HSV I инфекции группы сравнения	1,13
Терапия БТА возрастных изменений кожи у пациенток с средней степенью тяжести HSV I инфекцией / Пациентки с средней степенью тяжести HSV I инфекцией группы сравнения	1,85
Терапия БТА и профилактическое применение валтрекса у пациенток с HSV I инфекцией средней тяжести / Пациентки с HSV I инфекцией средней степени тяжести группы сравнения	0,9

Не установлено различий в частоте рецидива при латентной HSVI инфекции и при рецидивирующем лабиальном герпесе легкой степени. В то же время при средней степени тяжести рецидивирующей инфекции в основной группе риск развития рецидива увеличивался почти вдвое. Его результаты потребовали дополнительного III этапа исследования: пациенткам с HSVI инфекцией средней степени тяжести за 2 дня до БТА терапии гиперкинетических морщин назначали валацикловир в дозе 500 мг два раза в день (курсовая доза 5 г). Клинико-иммунологический мониторинг проведен аналогичный.

Результаты клинической эффективности БТА терапии гиперкинетических морщин у пациенток с латентной HSVI инфекцией представлен на рис. 1.



■ IA класс   ■ IB класс   ■ IIA класс   □ IIB класс   ■ IIB класс

Рис. 1. Показатели эффективности БТА гиперкинетических морщин у пациенток с HSVI инфекцией в зависимости от изменений мягких тканей лица

Анализ клинической эффективности БТА терапии гиперкинетическим морщин у пациенток с латентной и рецидивирующей HSVI инфекцией позволяет констатировать, что при I классе изменений мягких тканей лица отличная эффективность воздействия на мимические морщины в среднем составила 88,9%. При втором классе возрастных изменений мягких тканей лица отличные результаты достигнуты в среднем в 72,9%, хорошие – в 20,8%; удовлетворительные – в 6,3%. Не выявлено неудовлетворительных

результатов БТА терапии возрастных изменений кожи лица у пациенток с HSVI инфекцией.

Сравнительный анализ побочных явлений при БТА терапии гиперкинетических морщин у пациенток с HSV I инфекцией представлен в таблице 2-5.

Таблица 2.  
Побочные явления при БТА терапии гиперкинетических морщин у пациенток 30-44 лет с латентной HSVI инфекцией (n=19)

Побочные явления	Кол-во чел.	%
Со стороны органов зрения:		
- отеки век	3	15,8
- сухость глаза (сухой кератоконъюнктивит)	-	-
Со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани: слабость соседних к месту введения мышц, что привело к:	1	5,2
- птоз бровей, век	-	-
- астенопия (слабость зрения)	-	-
- парез мышц лица	-	-
Со стороны нервной системы: головная боль	2	10,5
Со стороны кожи и подкожных тканей: сыпь, кожный зуд	-	-
Реакция в месте введения:		
- боль	4	21,0
- гематома	5	26,3
- эритема кратковременная	2	10,5
- парестезии, чувство жжения	2	10,5
- сыпь	-	-
- кожный зуд	-	-
Прочие:		
- общая слабость	1	5,2
- утомляемость	-	-
- гриппоподобный синдром	2	10,5

Таблица 3.  
Побочные явления при БГА терапии гиперкинетических морщин  
у пациенток 45-59 лет с латентной HSVI инфекцией (n=23)

Побочные явления	Кол-во чел.	%
Со стороны органов зрения:		
- отеки век	6	26,1
- сухость глаза (сухой кератоконъюнктивит)	1	4,3
Со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани: слабость соседних к месту введения мышц, что привело к:	2	8,7
- птоз бровей, век	-	-
- астиопия (слабость зрения)	-	-
- парез мышц лица	-	-
Со стороны нервной системы: головная боль	3	13,0
Со стороны кожи и подкожных тканей: сыпь, кожный зуд	-	-
Реакция в месте введения:		
- боль	8	34,8
- гематома	3	13,0
- эритема кратковременная	5	21,7
- парестезии, чувство жжения	-	-
- сыпь	-	-
- кожный зуд	1	4,3
Прочие:		
- общая слабость	1	4,3
- утомляемость	1	4,3
- гриппоподобный синдром	3	13,0

Таблица 4.  
Побочные явления при БГА терапии гиперкинетических морщин  
у пациенток 30-44 лет с рецидивирующей HSVI инфекцией (n=13)

Побочные явления	Кол-во чел.	%
Со стороны органов зрения:		
- отеки век	2	15,4
- сухость глаза (сухой кератоконъюнктивит)	-	-
Со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани: слабость соседних к месту введения мышц, что привело к:	-	-
- птоз бровей, век	-	-
- астиопия (слабость зрения)	-	-
- парез мышц лица	-	-
Со стороны нервной системы: головная боль		
Со стороны кожи и подкожных тканей: сыпь, кожный зуд	-	-
Реакция в месте введения:		
- боль	3	23,1
- гематома	3	23,8
- эритема кратковременная	4	30,8
- парестезии, чувство жжения	-	-
- сыпь	-	-
- кожный зуд	-	-
Прочие:		
- общая слабость	-	-
- утомляемость	-	-
- гриппоподобный синдром	1	7,69

Таблица 5.  
Побочные явления при БТА терапии гиперкинетических морщин у пациенток 45-59 лет с рецидивирующей HSVI инфекцией (n=11)

Побочные явления	Кол-во чел.	%
Со стороны органов зрения:		
- отеки век	3	27,3
- сухость глаза (сухой кератоконъюнктивит)	-	-
Со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани: слабость соседних к месту введения мышц, что привело к:	1	9,19
- птоз бровей, век	-	-
- астенопия (слабость зрения)	-	-
- парез мышц лица	-	-
Со стороны нервной системы: головная боль	1	9,1
Со стороны кожи и подкожных тканей: сыпь, кожный зуд	-	-
Реакция в месте введения:		
- боль	3	27,3
- гематома кратковременная	3	27,3
- эритема кратковременная	4	36,4
- парестезии, чувство жжения	-	-
- сыпь	-	-
- кожный зуд	1	9,1
Прочие:		
- общая слабость	1	9,1
- утомляемость	1	9,1
- гриппоподобный синдром	1	9,1

Не выявлено существенных различий частоты побочных явлений в обследованных группах пациенток с HSV I инфекцией, в том числе и в зависимости от возраста. Наиболее часто в течение трех дней после процедуры отмечались: кратковременная эритема (21,7-36,4%), боль в месте введения (21,0-34,8%), отеки век (15,4-27,3%). Лишь в 1 случае был определен сухой кератоконъюнктивит. Птоз бровей выявлен в среднем в 6,1% случаев. Не выявлено пареза мышц лица, слабости зрения, аллергических

реакций. Все побочные явления были быстро проходящими (2,41±0,3 дня), за исключением гематомы (7,2±0,2 дня).

Анализ иммунного статуса до введения БТА (исходно) и через 21 день в обследованных группах пациенток как с латентной HSV I инфекцией, так и с рецидивирующей HSV I инфекцией легкой и средней степени тяжести не выявил статистически значимых воздействий БТА на показатели фагоцитоза, уровень иммуноглобулинов основных классов и иммунофенотипические характеристики лимфоцитов.

Результаты исследования цитокинового профиля сывороток крови пациенток до и после БТА терапии гиперкинетических морщин и группы сравнения представлены в таблицах 6-11.

Таблица 6  
Динамика уровня провоспалительных цитокинов в сыворотке крови пациенток с латентной HSV I инфекцией после введения ботулотоксина типа А и пациенток группы сравнения

№ п/п	Показатели (Ме; Q <sub>25</sub> -Q <sub>75</sub> ) пг/мл	Контрольная группа n=50	Основная группа		Группа сравнения	
			Латентная ГВИ, n=42		Латентная ГВИ, n=44	
			Исходно	Через 21 день после введения БТА	Исходно	Через 21 день после
			1	2	3	4
1	TFN $\alpha$	3,83 (2,19; 6,67)	4,90 (2,76; 16,46) p <sub>1-2</sub> >0,05	5,70 (3,10; 12,49) p <sub>2-3</sub> >0,05; p <sub>2-4</sub> >0,05	5,12 (3,10; 16,96) p <sub>1-3</sub> >0,05	5,42 (3,18; 19,44) p <sub>1-4</sub> >0,05 p <sub>3-4</sub> >0,05
2	SR TFN $\alpha$ p75	2600 (2550,0; 2989,40)	2700,00 (2100; 2837,67) p <sub>1-2</sub> >0,05	2790,20 (2186; 2897,80) p <sub>2-3</sub> >0,05; p <sub>2-4</sub> >0,05	2680,80 (2124,49; 2800,68) p <sub>1-3</sub> >0,05	2780,00 (2100,00; 2896,05) p <sub>1-4</sub> >0,05 p <sub>3-4</sub> >0,05
3	IL-2	1,75 (0,2; 13,49)	28,64*** (4,90; 155,30) p <sub>1-2</sub> >0,05	30,42*** (6,24; 188,20) p <sub>2-3</sub> >0,05; p <sub>2-4</sub> >0,05	31,46*** (9,80; 201,05) p <sub>1-3</sub> >0,05	29,40*** (6,20; 243,40) p <sub>1-4</sub> >0,05 p <sub>3-4</sub> >0,05
4	SR IL-2	277,55 (119,63; 429,00)	346,75* (163,46; 564,12) p <sub>1-2</sub> >0,05	320,42* (180,2; 546,98) p <sub>2-3</sub> >0,05; p <sub>2-4</sub> >0,05	361,75* (181,61; 416,02) p <sub>1-3</sub> >0,05	342,48* (172,4; 526,22) p <sub>1-4</sub> >0,05 p <sub>3-4</sub> >0,05

			1	2	3	4
5	IL-17	10,96 (2,97; 26,31)	12,64 (3,44; 22,78) $p_{1-2}>0,05$	11,76 (2,55; 24,90) $p_{2-3}>0,05$ ; $p_{2-4}>0,05$	13,22 (3,42; 23,07) $p_{1-3}>0,05$	12,86 (3,86; 25,15) $p_{1-4}>0,05$ ; $p_{3-4}>0,05$
6	IFN $\gamma$	12,52 (7,4; 27,52)	20,76* (4,78; 58,40) $p_{1-2}>0,05$	21,26* (2,27; 70,40) $p_{2-3}>0,05$ ; $p_{2-4}>0,05$	21,54* (3,27; 70,74) $p_{1-3}>0,05$	22,42* (2,27; 72,29) $p_{1-4}>0,05$ ; $p_{3-4}>0,05$

Примечание: статистическая достоверность различий между группами: p – с группой контроля: p<0,05 - \*; p<0,01 - \*\*; p<0,001 - \*\*\*; p<sub>1,2,3,4</sub> – сравниваемые группы

Таблица 7

Динамика уровня противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови у пациенток с латентной HSV I инфекцией после введения ботулотоксина типа А и пациенток группы сравнения

№ п/п	Показатели (Ме; Q <sub>25</sub> -Q <sub>75</sub> ) пг/мл	Контрольная группа n=50	Основная группа Латентная ГВИ, n=42		Группа сравнения Латентная ГВИ, n=44	
			Исходно	Через 21 день после введения БГА	Исходно	Через 21 день после
			1	2	3	4
1	IL-10	11,77 (4,70; 23,19)	20,67* (2,52; 170,00) $p_{1-2}>0,05$	22,26* (2,50; 166,48) $p_{2-3}>0,05$ ; $p_{2-4}>0,05$	18,22* (2,51; 172,00) $p_{1-3}>0,05$	20,44* (3,0; 168,24) $p_{1-4}>0,05$ ; $p_{3-4}>0,05$
2	IL-4	9,28 (5,0; 10,60)	6,56 (2,73; 21,20) $p_{1-2}>0,05$	6,22 (2,20; 18,86) $p_{2-3}>0,05$ ; $p_{2-4}>0,05$	6,86 (1,73; 20,71) $p_{1-3}>0,05$	7,20 (1,72; 18,80) $p_{1-4}>0,05$ ; $p_{3-4}>0,05$
3	TGF $\beta$ 1	19,92 (14,86; 24,06)	20,80 (16,27; 22,80) $p_{1-2}>0,05$	19,82 (14,78; 23,20) $p_{2-3}>0,05$ ; $p_{2-4}>0,05$	22,24 (16,06; 22,60) $p_{1-3}>0,05$	21,15 (14,88; 22,86) $p_{1-4}>0,05$ ; $p_{3-4}>0,05$

Примечание: статистическая достоверность различий между группами: p – с группой контроля: p<0,05 - \*; p<0,01 - \*\*; p<0,001 - \*\*\*; p<sub>1,2,3,4</sub> – сравниваемые группы

Таблица 8

Динамика уровня провоспалительных цитокинов в сыворотке крови пациенток с легкой степенью тяжести рецидивирующей HSV I инфекцией после введения ботулотоксина типа А и пациенток группы сравнения

Показатели (Ме; Q <sub>25</sub> -Q <sub>75</sub> ) пг/мл	Контрольная группа n=50	Пациентки с легкой степенью тяжести рецидивирующей ГВИ, n=46			
		I группа n=12		Группа сравнения n=11	
		Исходно	ч/з 21 д	Исходно	ч/з 21 д
		1	2	3	4
TFN $\alpha$	3,83 (2,19; 6,67)	10,24* (4,66; 12,86) $p_{1-2}>0,05$	9,67* (5,82; 14,22) $p_{2-3}>0,05$ ; $p_{2-4}>0,05$	11,60* (5,24; 13,00) $p_{1-3}>0,05$	10,86* (4,88; 15,22) $p_{1-4}>0,05$ ; $p_{3-4}>0,05$
SR TFN $\alpha$ p75	2600 (2550,0; 2989,40)	2680,10 (1918,20; 2800,00) $p_{1-2}>0,05$	2700,80 (1980,64; 2902,50) $p_{2-3}>0,05$ ; $p_{2-4}>0,05$	2694,50 (2000,60; 2864,10) $p_{1-3}>0,05$	2646,20 (2004,70; 2786,32) $p_{1-4}>0,05$ ; $p_{3-4}>0,05$
IL-2	1,75 (0,20; 13,49)	25,96** (11,04; 324,20) $p_{1-2}>0,05$	24,86** (9,81; 364,20) $p_{2-3}>0,05$ ; $p_{2-4}>0,05$	24,32** (10,24; 437,10) $p_{1-3}>0,05$	25,68** (10,68; 348,22) $p_{1-4}>0,05$ ; $p_{3-4}>0,05$
SR IL-2	277,55 (119,63; 429,00)	340,24* (163,46; 664,12) $p_{1-2}>0,05$	320,86* (181,61; 628,62) $p_{2-3}>0,05$ ; $p_{2-4}>0,05$	326,24* (172,20; 700,22) $p_{1-3}>0,05$	368,82* (168,22; 700,86) $p_{1-4}>0,05$ ; $p_{3-4}>0,05$
IL-17	10,96 (2,97; 26,31)	2,08* (0,60; 8,00) $p_{1-2}>0,05$	2,22* (1,0; 8,89) $p_{2-3}>0,05$ ; $p_{2-4}>0,05$	1,92* (0,80; 7,37) $p_{1-3}>0,05$	2,00* (0,69; 8,24) $p_{1-4}>0,05$ ; $p_{3-4}>0,05$
IFN $\gamma$	12,52 (7,40; 27,52)	24,86* (3,20; 70,00) $p_{1-2}>0,05$	25,20* (2,27; 82,00) $p_{2-3}>0,05$ ; $p_{2-4}>0,05$	26,43* (4,52; 70,74) $p_{1-3}>0,05$	26,22* (2,46; 62,40) $p_{1-4}>0,05$ ; $p_{3-4}>0,05$

Примечание: статистическая достоверность различий между группами: p – с группой контроля: p<0,05 - \*; p<0,01 - \*\*; p<0,001 - \*\*\*; p<sub>1,2,3,4</sub> – сравниваемые группы



Таблица 9

Динамика уровня провоспалительных цитокинов в сыворотке крови пациенток средней степени тяжести рецидивирующей HSV I инфекцией после введения ботулотоксина типа А и пациенток группы сравнения

Показатели (Me; Q <sub>25</sub> - Q <sub>75</sub> ) пг/мл	Контрольная группа n=50	Пациентки со средней степенью тяжести рецидивирующей ГВИ, n=46			
		I группа n=12		Группа сравнения n=11	
		Исходно	ч/з 21 д	Исходно	ч/з 21 д
		1	2	3	4
TFN $\alpha$	3,83 (2,19; 6,67)	18,64* (9,04; 29,16) p <sub>1-2</sub> >0,05	26,72* (18,22; 44,30) p <sub>2-3</sub> >0,05 p <sub>2-4</sub> >0,05	19,88* (8,12; 30,84) p <sub>1-3</sub> >0,05	18,24* (9,80; 22,69) p <sub>1-4</sub> >0,05 p <sub>3-4</sub> >0,05
SR TFN $\alpha$ p75	2600 (2550,0; 2989,40)	2008,60 (1673,90; 2342,10) p <sub>1-2</sub> >0,05	2100,64 (1564,24; 2386,22) p <sub>2-3</sub> >0,05 p <sub>2-4</sub> >0,05	1980,64 (1721,22; 2364,53) p <sub>1-3</sub> >0,05	2020,46 (1634,32; 2342,24) p <sub>1-4</sub> >0,05 p <sub>3-4</sub> >0,05
IL-2	1,75 (0,2; 13,49)	23,20** (9,81; 360,80) p <sub>1-2</sub> >0,05	22,64** (9,30; 348,50) p <sub>2-3</sub> >0,05 p <sub>2-4</sub> >0,05	24,40** (10,20; 417,20) p <sub>1-3</sub> >0,05	23,86** (9,22; 388,18) p <sub>1-4</sub> >0,05 p <sub>3-4</sub> >0,05
SR IL-2	277,55 (119,63; 429,00)	228,30 (136,77; 351,20) p <sub>1-2</sub> >0,05	200,88 (140,22; 380,24) p <sub>2-3</sub> >0,05 p <sub>2-4</sub> >0,05	218,44 (142,40; 361,75) p <sub>1-3</sub> >0,05	226,66 (136,77; 372,74) p <sub>1-4</sub> >0,05 p <sub>3-4</sub> >0,05
IL-17	10,96 (2,97; 26,31)	1,62* (0,59; 7,64) p <sub>1-2</sub> >0,05	1,86* (0,8; 8,22) p <sub>2-3</sub> >0,05 p <sub>2-4</sub> >0,05	1,58* (0,6; 8,24) p <sub>1-3</sub> >0,05	1,80* (0,6; 9,24) p <sub>1-4</sub> >0,05 p <sub>3-4</sub> >0,05
IFN $\gamma$	12,52 (7,4; 27,52)	30,42* (1,04; 106,20) p <sub>1-2</sub> >0,05	32,42* (2,22; 89,20) p <sub>2-3</sub> >0,05 p <sub>2-4</sub> >0,05	29,90* (1,04; 118,23) p <sub>1-3</sub> >0,05	29,02* (1,08; 96,20) p <sub>1-4</sub> >0,05 p <sub>3-4</sub> >0,05

Примечание: статистическая достоверность различий между группами: p – с группой контроля: p<0,05 - \*; p<0,01 - \*\*; p<0,001 - \*\*\*; p<sub>1,2,3,4</sub> – сравниваемые группы

Таблица 10

Динамика уровня противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови пациенток с легкой степенью тяжести рецидивирующей HSV I инфекцией после введения ботулотоксина типа А и пациенток группы сравнения

Показатели (Me; Q <sub>25</sub> - Q <sub>75</sub> ) пг/мл	Контрольная группа n=50	Пациентки с легкой степенью тяжести рецидивирующей ГВИ, n=23			
		I группа n=12		Группа сравнения n=11	
		Исходно	ч/з 21 д	Исходно	ч/з 21 д
		1	2	3	4
IL-10	11,77 (4,70; 23,19)	42,24* (6,71; 162,20) p <sub>1-2</sub> >0,05	46,62* (5,22; 182,32) p <sub>2-3</sub> >0,05 p <sub>2-4</sub> >0,05	48,70* (6,24; 170,00) p <sub>1-3</sub> >0,05	47,14* (7,24; 164,20) p <sub>1-4</sub> >0,05 p <sub>3-4</sub> >0,05
IL-4	9,28 (5,0; 10,60)	7,20 (2,73; 8,22) p <sub>1-2</sub> >0,05	6,98 (1,86; 12,20) p <sub>2-3</sub> >0,05 p <sub>2-4</sub> >0,05	6,25 (3,20;9,01) p <sub>1-3</sub> >0,05	7,00 (2,20; 10,12) p <sub>1-4</sub> >0,05 p <sub>3-4</sub> >0,05
TGF $\beta$ 1	19,92 (14,86;24,06)	18,64 (15,17;22,60) p <sub>1-2</sub> >0,05	19,24 (14,82; 23,88) p <sub>2-3</sub> >0,05 p <sub>2-4</sub> >0,05	19,22 (14,22; 23,62) p <sub>1-3</sub> >0,05	20,80 (12,20; 24,60) p <sub>1-4</sub> >0,05 p <sub>3-4</sub> >0,05

Примечание: статистическая достоверность различий между группами: p – с группой контроля: p<0,05 - \*; p<0,01 - \*\*; p<0,001 - \*\*\*; p<sub>1,2,3,4</sub> – сравниваемые группы

Не установлено существенных изменений уровня исследованных про- и противовоспалительных цитокинов на фоне применения БТА при латентной HSV I инфекции и при рецидивирующем лабиальном герпесе легкой степени тяжести. Тогда как при рецидивирующей HSV I инфекции средней степени тяжести было определено увеличение (p<0,05) уровня TNF $\alpha$  в крови пациенток, получавших БТА для коррекции гипермимических морщин. Повышение его уровня коррелировало (r=0,82; p<0,05) с рецидивом в течение

1 мес. после инъекций. В связи с полученными результатами на следующем этапе исследований пациентки с рецидивирующей HSVI инфекцией средней степени тяжести принимали профилактический курс валацикловира (0,5 два раза в день) за два дня до процедуры в течение пяти дней. Оценка клинических критериев не выявила существенных различий в частоте побочных явлений по сравнению с II этапом. Не выявлено статистически значимых различий исследованных показателей иммунного статуса и цитокинового профиля сывороток крови этих пациенток. Относительный риск рецидива HSVI инфекции составил 0,9.

Проведенные исследования позволили констатировать, что применения БТА терапии гипермимических морщин у женщин с латентной и легкой степенью тяжести рецидивирующей HSVI инфекции не влияет на частоту и характер побочных явлений, частоту рецидивов HSVI инфекции и исследованные показатели врожденного и адаптивного иммунитета.

При рецидивирующей HSVI инфекции средней степени тяжести применение БТА терапии гипермимических морщин не оказывает влияние на частоту, характер побочных явлений и показатели иммунного статуса. В то же время в этой группе установлено увеличение уровня TNF $\alpha$  в сыворотке крови через 21 день после БТА терапии гипермимических морщин, коррелирующее с возникновением рецидива HSVI инфекции в ранний период после введения БТА ( $8,13 \pm 0,05$  дней), относительный риск возникновения рецидива составил 1,85.

Проведенные исследования позволили разработать алгоритм ботулинотерапии гипермимических морщин на фоне HSVI инфекции (рис. 2).

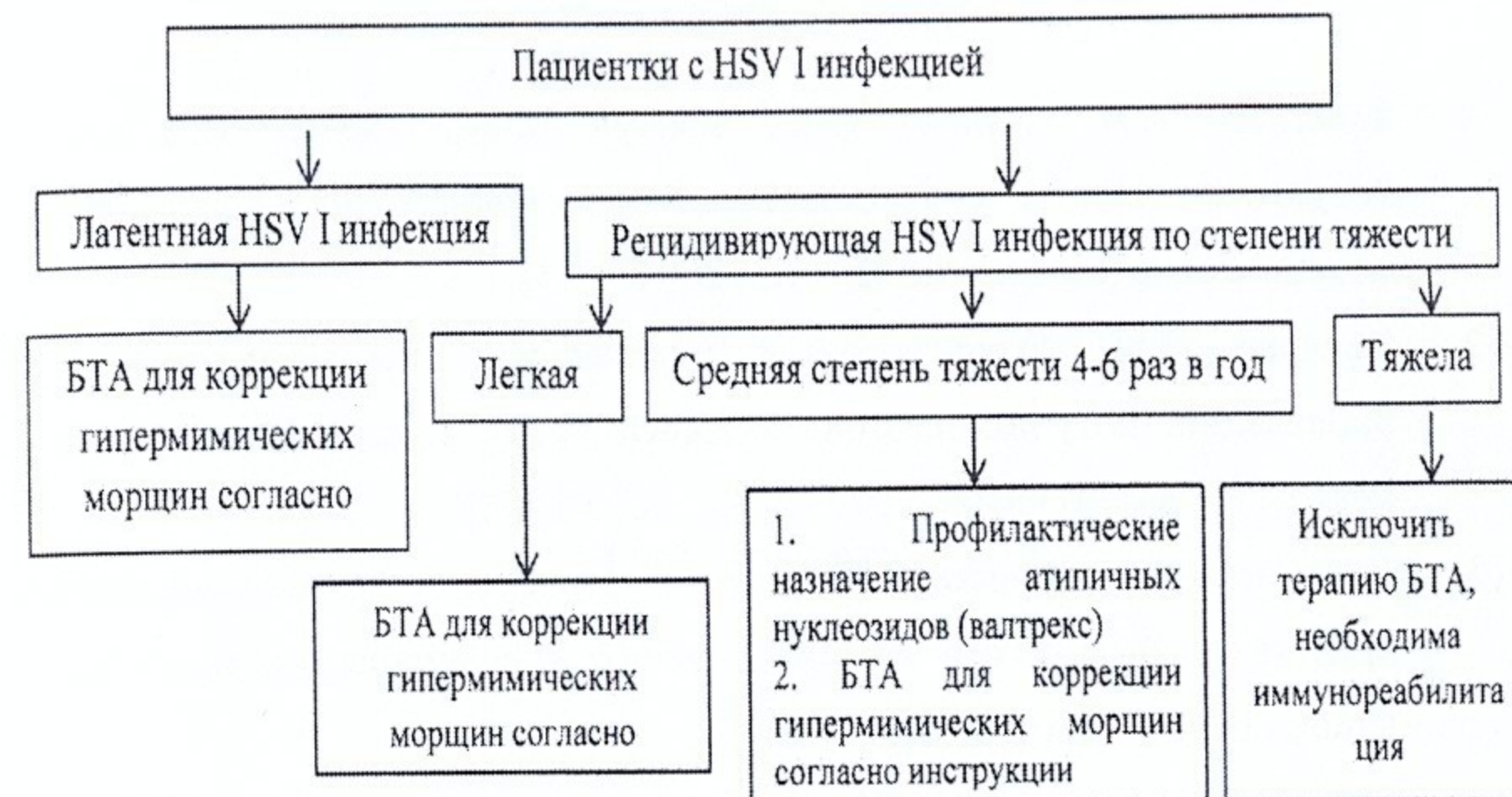


Рис.1. Алгоритм ботулинотерапии гипермимических морщин на фоне HSV I инфекции

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРА

1. Кубанова А.А., Панова О.С., Бритун Ю.А., Санчес Е.А. Токсин ботулизма типа А в коррекции инволюционно-измененной кожи // методические рекомендации. – М., 2004. – 24с.
2. Капулер О.М. Относительные эстетические противопоказания к проведению ботулинотерапии нижней трети лица // Инъекционные методы в косметологии. – 2012. – 33. – С. 104-108.
3. Халдина М.В. Проблемы простого герпеса в косметологической практике. //Российский журнал кожных и венерических болезней. - Прил. Герпес. - 2008. - №1. - С. 28-32.
4. Brin M.F., Boodhoo T.I., Pogoda J.M. et al. Safety and tolerability of onabotulinumtoxinA in the treatment of facial lines: A meta-analysis of individual patient data from global clinical registration studies in 1678 participants. // J. Am. Acad. Dermatol. – 2009. – Vol. 61. – P.961-970.
5. Carruthers J., Carruthers A., Dessain A. A single-centre, double-blind, randomized, placebo-controlled study of the safety and efficacy of botulinum toxin type A treatment of upper facial rhytides in female subjects (abstract P3100). // J. Am. Acad. Dermatology. – 2006. – Vol.54(3). – P.AB228.
6. Chambers A., Perry M. Salivary mediated autoinoculation of herpes simplex virus on the face in the absence of "cold sores," after trauma // J. Oral Maxillofac. Surg. – 2008. – Vol. 66 (1). – P. 136-138.
7. Naumann M., Boo L.M., Ackerman A.H., Gallagher C.J. Immunogenicity of borulinum toxins // J. Neural Trasm. – 2012. – DOI 10.1007/s00702-012-0893-9 (25.09.2012).

Учебное издание

Маркелова Е.В., Юцковская Я.А., Сайбель А.В., Бирко О.Н

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ПРИМЕНЕНИЯ  
БОТУЛОТОКСИНА ТИПА А ДЛЯ КОРРЕКЦИИ ГИПЕРМИМИЧЕСКИХ  
МОРЩИН У ЖЕНЩИН С ГЕРПЕСВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ I ТИПА

*Методические рекомендации*

Подписано в печать 21.11.2012. Формат 60 × 84/16.

Бумага писчая. Усл. печ. л. 1,5. Тираж 100 экз. Заказ № 625  
Отпечатано в типографии ИПК МГУ им. адм. Г.И. Невельского  
690059 г. Владивосток, ул. Верхнепортовая, 50а