

## Загадочная молекула века

М.И. Сойхер\*\*, М.Г. Сойхер\*\*, О.Р. Орлова\*, Д.А. Красавина\*\*\*, В.В. Котляров\*\*, Л.Р. Мингазова\*

\*ГОУ ВПО ММА им. И.М. Сеченова

\*\*Центр междисциплинарной стоматологии и неврологии (Москва)

\*\*\*Санкт-Петербургская государственная педиатрическая академия

**Пожалуй, ни один препарат в медицине не окружен таким количеством немыслимых легенд, небылиц, слухов и мифов, как ботулинический токсин. Что только не написано об этом препарате в международной и отечественной прессе: «вызывает привыкание», «отравляет мозг», «может навредить нервной системе», «убивает клетки мозга, и в результате страдает интеллект». Незаслуженно ботулинический токсин типа А (БТА) в последнее время стал предметом многочисленных шуток (рис. 1). Это произошло потому, что первоначальная цель массового применения нейротоксина в эстетической медицине заключалась в устранении мимических морщин и создании идеальной статической картины лица с разглаженными морщинами.**

«Загадочная молекула века» – такой эпитет ботулинический токсин заслужил от мирового неврологического сообщества в 2000 году. С одной стороны, это причина тяжелого инфекционного заболевания – ботулизма, с другой – высокоэффективный лекарственный препарат, который используют в клинической практике для лечения более 200 заболеваний. [4]

Вся история применения БТА в медицине – это расширение показаний к применению, исследования безопасности и эффективности, подбор оптимальных лечебных дозировок, что становится возможным благодаря широкомасштабным исследованиям по изучению БТА во всем мире.

Ботулинический токсин прошел тысячи клинических испытаний на протяжении 30 лет. Опубликовано свыше 20 000 научных работ, сотни научных статей и руководств, посвященных клиническому применению БТА. Успешно пролечены миллионы пациентов во всем мире.

Именно это послужило толчком к развитию такой области медицины как ботулинотерапия, которая изучает теоретические основы и механизмы действия препаратов ботулинического токсина, а также разрабатывает методики лечения ботулиническим токсином различных заболеваний, проявляющихся мышечным спазмом, болью и вегетативной дисфункцией. Это молодая, но прогрессивно-динамически развивающаяся область общей медицины, которая носит междисциплинарный характер и объединяет врачей практически всех специальностей. Российский опыт применения ботулинического токсина насчитывает более 15 лет (по данным МООСБТ), который базируется на данных клинико-экспериментальных исследований, подтвержденных всеми правилами доказательной медицины.

В последнее время препараты ботулинического токсина типа А (БТА) стали активно использовать не только в эстетической медицине и неврологии, но и в других областях клинической медицины, таких как стоматология, урология, гинекология, гастроэнтерология, офтальмология, онкология, отоларингология, ортопедия.

В августе 2008 была зарегистрирована Межрегиональная общественная организация специалистов ботулинотерапии (МООСБТ), объединяющая специалистов, использующих препараты ботулинического токсина в клинической практике.

Уникальный механизм действия БТА, локальность воздействия, возможность введения в любую доступную зону, отсутствие системных побочных эффектов и большая продолжительность действия, доказанные на основе строгих научных исследований, определяют терапевтическую ценность ботулинического токсина [4, 5].

«Все есть яд и все есть лекарство» (рис. 2) – это изречение в полной мере относится к ботулиническому токсину, одному из наиболее сильнодействующих биологических токсинов, открытому Van Ermengen в 1895 году.

Ботулинический токсин можно назвать ядом цивилизации, ведь именно благодаря изобретению продуктов долговременного хранения че-

ловечество обязано неприятному знакомству с *Clostridium botulinum*.

Бактерии *Clostridium botulinum* продуцируют токсины семи разных серотипов (А, В, С, D, Е, F и G). Все эти серотипы тормозят пресинаптическое высвобождение медиатора, но их внутриклеточные мишени, характер действия и эффективность имеют отличия.

Для создания терапевтических препаратов используют только серотипы А и В. Серотип А – самый изученный. На его основе фармакологические компании разных стран создали несколько коммерческих лекарственных препаратов.

В мире существует несколько препаратов ботулинического токсина: «Ботокс», «Диспорт», «Ксеомин», «Миоблок» («Нейроблок»), ВТХА (в России он извесен под торговой маркой «Лантокс»), «Нейронокс». Завершаются клинические исследования, предшествующие регистрации еще нескольких препаратов БТА, в том числе двух российских. В основе всех современных коммерческих препаратов БТА лежит одна и та же молекула нейротоксина – *Clostridium botulinum*.

В Российской Федерации (в отличие от других стран мира) официально зарегистрированы четыре препарата ботулинического токсина типа А: «Ботокс», «Диспорт», «Лантокс», «Ксеомин».

В настоящее время подтверждена эффективность и безопасность всех используемых препаратов нейротоксинов, однако не стоит забывать, что каждый препарат является уникальным (табл.).

В последнее время установлено, что генетический состав БТА неоднороден – выделены кластеры А1-А4, что может по предварительным данным в будущем объяснить различия в терапевтическом эффекте препаратов БТА [1-3].

Многолетний клинический опыт расширил не только границы показаний по применению БТА, но дал возможность не только врачам дерматокосметологам, пластическим хирургам и неврологам, но и врачам других специальностей на основании медицинской технологии «Лечение миофасциального болевого синдрома препаратом Лантокс» ФС №2008/287 от 30 декабря 2008 года (травматология и ортопедия, хирургия, лечебная физкультура и спортивная медицина, восстановительная медицина, нейрохирургия, стоматология, ревматология) применять данный препарат в своей практике.

Регистрация новой медицинской технологии по применению препарата «Диспорт» для лечения локального мышечного гипертонуса стала завершающим этапом в расширении терапевтических возможностей клинической ботулинотерапии.

Эволюция знаний о механизме действия ботулинического токсина типа А открывает новые возможности для его терапевтического применения [6].

Не вызывает сомнения тот факт, что локальное введение БТА, обуславливая длительную миорелаксацию, явилось революционным решением для лечения многих заболеваний, сопровождающихся избыточной мышечной активностью, так как разрывает порочный круг – мышечный спазм–боль–спазм. Если раньше активно обсуждалось только миорелаксирующее действие БТА, то в настоящее время идет активная работа по изучению противоболевого, нейротрофического и нейропластического действия БТА.

Для практикующих врачей, регулярно сталкивающихся с проблемой хронической боли, препараты БТА являются новым ценным лекарственным средством при лечении пациентов с тяжелым течением болевых синдромов.

Изменился взгляд на цели и задачи современной ботулинотерапии. Ботулинический токсин типа А является этиопатогенетическим препаратом, так как воздействует не только на этиологию мышечной активности, но и на звенья патогенеза.

### Цели ботулинотерапии:

- профилактика;
- лечение;

– реабилитация.

Терапевтические преимущества ботулинотерапии:

- максимальная безопасность;
- продолжительность;
- обратимость;
- контролируемость, дозозависимость;
- относительная простота процедуры.

Не секрет, что если решения об инъекции БТА ранее носили спонтанный характер, или в виде шоу-программы Botox-party, то за последние годы произошли изменения при планировании инъекций БТА. Весь лечебный процесс можно разделить на несколько этапов:

- консультация;
- планирование;
- подготовка;
- процедура инъекции БТА;
- наблюдение.

Методики

При рассмотрении процесса развития ботулинотерапии и зарегистрированные показания в эстетической медицине, четко прослеживается тенденция трансформации подходов в эстетической коррекции. Во-первых, анализ проводится с учетом особенности строения лицевого скелета как единого целого. Во-вторых, по мере совершенствования методик и индивидуального подхода в выборе доз БТА появилась возможность корректировать пограничные состояния, которые выражаются в асимметрии лица и двигательных расстройствах (последствия неврологических заболеваний, травм, пластических операций). Это послужило толчком к развитию принципиального нового направления – эстетической неврологии.

Эстетическая медицина из прикладной дисциплины становится важной частью профилактической общей медицины. Основоположником данного направления является профессор, д.м.н. Орлова О. Р.

В-третьих, эстетическая коррекция должна базироваться на глубоком знании особенности анатомио-функционального строения лицевого скелета и тесной взаимосвязи с другими органами и системами организма. Основной целью эстетической коррекции должна быть эстетико-функциональная, динамическая гармония.

Постоянное уточнение механизма действия и совершенствование методик с позиции индивидуального подхода к пациенту открывает новые возможности для терапевтического использования БТА, в частности, в эстетической медицине. Яркой иллюстрацией этому являются современные клинические показания для применения БТА в области головы и лица:

- гиперфункциональные мимические морщины;
- коррекция овала лица (мышцы-мишени: m. platysma и m. masseter (массивная нижняя челюсть как следствие гипертрофии собственно жевательной мышцы));
- асимметрия лица вследствие нейропатии лицевого нерва (расслабление гиперактивных мимических мышц здоровой стороны, влияние на синкинезии и контрактуры пораженной стороны);
- профилактика развития грубых рубцов при ранениях лица и после операций на лице и голове;
- перед реконструктивными операциями на лице и голове с целью улучшения приживаемости кожно-мышечных лоскутов и снижения риска грубого рубцевания;
- вегетативные синдромы лица (синдром Люси Фрей, эритрофобия, патологическое слезотечение).

В эстетической медицине коррекция нижней трети лица сохраняет свою актуальность, несмотря на накопленный многолетний опыт. Согласно опросу пациентов, основная жалоба, с которой обращаются пациенты, – это диспропорция лица, в частности, проблема «квадратного лица».

Контур и форма нижней половины лица определяются взаиморасположением верхней

и нижней челюстей (окклюзионное соотношение), размером и формой нижней челюсти, а также состоянием жевательных мышц.

С функциональным состоянием жевательной мышцы связаны конфигурация нижней трети лица и возможная асимметрия, за маской которой скрывается сочетание стоматологических и неврологических проблем, требующих детального обследования и адекватного лечения пациента. Некоторые заболевания, например бруксизм и оромандибулярная дистония, сопровождаются гипертрофией жевательных мышц, которая возникает вследствие их насильственного сокращения, а их эстетическим проявлением является массивная нижняя треть лица.

Чрезмерная продолжительная активность жевательных мышц приводит к гипертрофии, которая характеризуется увеличением силы и мышечной массы. Маркеры гипертонуса жевательных мышц:

1. Повышенная чувствительность зубов.
2. Патология твердых тканей зубов.
3. Трещины и переломы.
4. Патологическая стираемость зубов.
5. Патология пародонта.
6. Дисфункция ВНЧС.
7. Гипертрофия жевательных мышц.
8. Сколы керамических коронок, пломб.
9. Компенсаторная гипертрофия надкостницы в области углов нижней челюсти.

Детальный анализ причин развития гипертрофии жевательной мышцы – это основа составления плана лечения и гарантированный положительный прогноз. Мы должны предоставить максимум информации нашим пациентам о возможных методах эстетической коррекции и их безопасности.

Многолетний положительный опыт использования инъекций БТА при коррекции гипертрофии жевательной мышцы является альтернативой пластических операций по резекции углов нижней челюсти при гипертрофии жевательных мышц, так как позволяет провести коррекцию атравматично, без нарушения целостности и функции жевательной мышцы. Совершенствование методики инъекций БТА под контролем ЭМГ позволяет учитывать состояние и реакцию мышц-антагонистов и синергистов на проводимую коррекцию нижней трети лица. Основная задача при проведении коррекции гипертрофии жевательных мышц – не нарушить функцию жевания. Поэтому подход к выбору методики коррекции должен исходить из индивидуальных скелетальных особенностей пациента.

#### Стандартная схема коррекции

Общие количество препарата – 100 ед.  
Собственно жевательная мышца – по 30 ед. с обеих сторон  
Височная мышца (передняя, средняя, задняя порция) – по 20 ед. с обеих сторон Lantox

	<b>Ботокс</b>	<b>Диспорт</b>	<b>Лантокс</b>	<b>Ксеомин</b>
Токсин, тип А	150 kD	150 KD	150 KD	150 KD
Состав молекулы	900 kD комплекс	600 kD и 300 kD комплекс	900 kD комплекс	Чистый токсин
Количество Clostridium-протеина во флаконе, ng	5	12,5 (500 ЕД)	4,7	0,6
Стабилизаторы, mg	альбумин 0,5	альбумин 0,125 лактоза 2,5	желатин 5 сахароза 25 декстран 25	сахароза 4,7 альбумин 1

До сих пор остается открытым вопрос о дозировках БТА и длительности миорелаксирующего эффекта. Стоит отметить тенденцию к поиску минимальной эффективной дозы введенного БТА. Наш клинический опыт инъекций БТА под контролем поверхностной ЭМГ в жевательные мышцы показывает, что снижение дозировки введения БТА в жевательные и височные мышцы со 100 ед. БТА до 70 ед. БТА не привело к изменению длительности миорелаксирующего эффекта.

Длительное динамическое наблюдение за пациентами, получающими инъекции БТА, совершенно четко показало возможность изменения мышечного (жевательного и мимического) паттерна и стереотипов. При коррекции гипертрофии жевательной мышцы мы наблюдали решение не только эстетических, но и психологических проблем у пациентов.

Новые алгоритмы эстетической коррекции лица с позиции индивидуальных особенностей позволяют достичь наглядных и эстетико-функционально-прогнозируемых результатов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Schantz E. J., Gasper E. *Proceedings: Further studies on the characterization of crystalline type A toxin of Clostridium botulinum* // *Jpn J Med Sci Biol.* 1975. №28 (1). P. 66-69.
2. Montecucco C., Schiavo G. *Mechanisms of action of tetanus and botulinum neurotoxins* // *Mol Microbiol.* 1994. №13. P. 1-8.
3. Brunger A. *Botulinum neurotoxin interactions with substrate* // *Toxicon.* 2008. №51 (issue 2).
4. Орлова О. Р., Яхно Н. Н. *Применение Ботокса (токсина ботулизма типа А) в клинической практике.* – М.: Каталог, 2001.
5. Brin M. F., Jankovic J., Hallett M. (Eds). *Scientific and therapeutic aspects of botulinum toxin.* – Lippincott Williams & Wilkins, 2002. – 507 p.
6. Артеменко А. Р., Куренков А. Л., Никитин С. С., Орлова О. Р. *Механизм действия ботулинического токсина типа А.*

**Координаты для связи с авторами: marina-soiher@yandex.ru**