

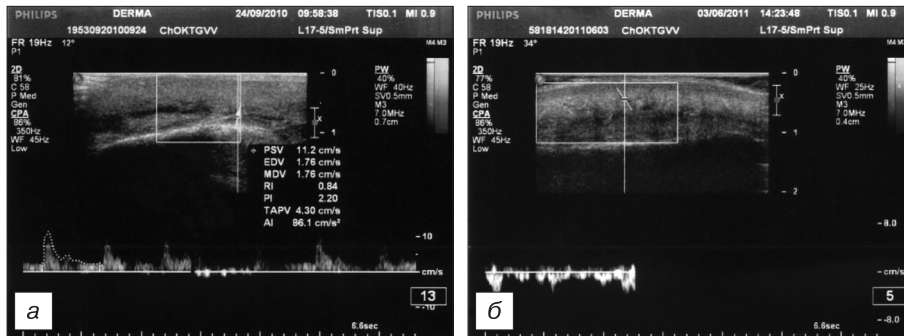


Рис. 2. Тот же больной. УЗИ кожи.

а — до лечения; б — через 12 дней после окончания курса лечения роаккутаном.

На ультразвуковом сканере PHILIPS iU22 проведено 24.09.10 ультразвуковое исследование (УЗИ) кожи лицевой области. В области лба, щек, носа определяется утолщение подкожно-жирового слоя до 11 мм, расширение лимфатических сосудов (напоминающая лимфостаз на фоне венозной недостаточности нижних конечностей), умеренная артериальная гиперемия, при исследовании лицевых вен патологических изменений не выявлено. Заключение: выявленные эхографические признаки расцениваются как лимфатический отек и умеренно выраженная гиперваскуляризация кожи и подкожно-жирового слоя лицевой области сосудами артериального типа (рис. 2, а). На основании клинической картины и данных УЗИ больному поставлен диагноз: болезнь Морбигана.

Назначена терапия: детралекс внутрь по 1 таблетке 3 раза в день, физиотерапия микротоки, местно баноцин на кожу лица 2 раза в день. На фоне проводимого лечения из расширенных пор стали появляться гнойные выделения, усилилась гиперемия кожи.

После проведенного обследования липидного спектра, АЛТ, АСТ, показатели которых были в пределах нормы, больному назначена монотерапия роаккутаном по 60 мг в день под ежемесячным контролем биохимических показателей крови. Через 5 нед больной отметил улучшение от проводимой терапии. На 8-й неделе лечения появились сухость и трещины губ, при этом пациент отметил уменьшение отека лица. На 16-й неделе сохранялась отечность кожи в области переносицы, которая разрешилась полностью к окончанию терапии. Курс лечения, исходя из массы тела больного, составил 8640 мг роаккутана. На момент окончания терапии кожа бледная, гнойное отделяемое из расширенных пор отсутствует, отечности нет (рис. 1, б).

Проведено повторное УЗИ (03.06.11) кожи лица, в динамике (первичное 24.09.10) определяется значительное снижение васкуляризации измененных областей, артериальные сосуды не дифференцируются. Толщина подкожно-жирового слоя 11—13 мм, участки расширенных лимфатических сосудов подкожно-жирового слоя сохраняются. Заключение: выявленные эхографические признаки могут быть расценены как лимфатический отек подкожно-жирового слоя лицевой области (рис. 2, б).

Таким образом, данный случай болезни Морбигана продемонстрировал не только типичную клиническую картину заболевания, но и возможность использования УЗИ для подтверждения диагноза и эффективности монотерапии роаккутаном.

ЛИТЕРАТУРА

1. Потехаев Н.Н., Соколова А.А. Опыт успешной терапии болезни Морбигана. Клиническая дерматология и венерология. 2010; 1: 28—30.
2. Ranu H., Lee J., Hee T.H. Successful treatment of Morbihan's disease with oral prednisolone and doxycycline. Dermatol. Therapy. 2010; 23(6): 682—5.
3. Потехаев Н.Н., Ройтберг Г.Е., Грицай А.А. Morbus Morbihan (болезнь Морбигана) Клиническая дерматология и венерология. 2002; 1: 12—4.
4. Федотова М.А., Самцов А.В., Белоусова И.Э. Описание случая болезни Морбигана. Вестник дерматологии и венерологии. 2010; 1: 109—11.
5. Bechara F.G., Jansen T., Losch R., Altmeyer P., Hoffmann K. Morbihan's disease: treatment with CO₂ laser blepharoplasty. J. Dermatol. 2004; 31(6): 113—4.
6. Чеботарев В.В., Одинец В.В., Шиханова Е.Н. Болезнь Морбигана. Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии. 2010; 5: 64—6.
7. Patel A.B., Harting M.S., Hsu S. Solid facial edema: treatment failure with oral isotretinoin monotherapy and combination oral isotretinoin and oral steroid therapy. Dermatol. Online J. 2008; 14(1): 14. http://dermatology-s10.cdlib.org/141/case_presentations/facial/patel.html.
8. Mazzatenta C., Giorgino G., Rubegni P., de Aloe G., Fimiani M. Solid persistent facial oedema (Morbihan's disease) following rosacea, successfully treated with isotretinoin and ketotifen. Br. J. Dermatol. 1997; 137(6): 1020—1.

Поступила 24.10.12

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

УДК 615.919:579.852.13].03:617.52-08-039.77

Возможности эстетической коррекции лица ботулотоксином типа А в комплексе с гемагглютинином

Е.В. Плотникова¹, В.Д. Елькин¹, Н.Д. Демчук², А.Н. Миронов³

¹Кафедра дерматовенерологии (зав. — проф. В.Д. Елькин); ²кафедра неврологии лечебного факультета ГБОУ ВПО Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е.А. Вагнера Минздрава России; ³ФГУП НПО «Микроген» Минздрава России, Москва

Представлены результаты сравнительных клинических испытаний отечественного ботулотоксина типа А — препарата релатокс и препарата ботокс при коррекции мимических морщин и блефароспазма. На 120 добровольцах (94 с мимическими морщинами и 26 с блефароспазмом) изучи-

ли их безопасность и лечебную эффективность. Оба препарата показали сопоставимую высокую эффективность и безопасность при малой реактогенности. К особенностям действия препарата релатокс по сравнению с препаратом ботокс можно отнести несколько более выраженный и длительный релаксирующий эффект.

Ключевые слова: мимические морщины, блефароспазм, релатокс, ботокс, безопасность, эффективность

POTENTIALITIES OF ESTHETIC CORRECTION OF THE FACE BY BOTULOTOXIN A IN COMPLEX WITH HEMAGGLUTININ

E.V. Plotnikova, V.D. Elkin, N.D. Demchuk, A.N. Mironov

Comparative clinical trials of a Russian botulotoxin A (relatox and botox) for correction of the mimic muscles and blepharospasm were carried out on 120 volunteers (94 with mimic wrinkles and 26 with blepharospasm). The safety and therapeutic efficiency of the drugs were compared. Both drugs exhibited comparable high efficiency and safety and low reactogenic activity. The effect of relatox was somewhat more pronounced and its relaxing effect more lasting than that of botox.

Key words: mimic muscles, blepharospasm, relatox, botox, safety, efficiency

Поиск и разработка эффективных методов эстетической коррекции лица представляет собой одну из важнейших задач дерматокосметологии. Улучшение внешнего вида оказывает положительное влияние на социальный статус и качество жизни человека [1]. Внешняя привлекательность и продление молодости — важные признаки успешности и процветания современного индивидуума [2]. Среди множества существующих методов коррекции следует выделить два — хирургический (пластическая операция) и нехирургический (инъекции ботулотоксина) [3]. Высокая эффективность и безопасность инъекций ботулотоксина сделали их серьезной альтернативой хирургическим операциям и одной из популярнейших косметических процедур [4]. По данным журнала «Newsweek», только за один 2001 г. ее получили более 850 тыс. человек [5].

Известно 8 различных серологических подтипов токсина, вырабатываемых *Clostridium botulinum*, но практически в лечебных целях используют только ботулотоксин типа А [6]. Вызывая временную химическую денервацию мышц, он препятствует их сокращению и тем самым способствует снятию мышечного спазма [7]. В комплексе с гемагглютинином ботулотоксин входит в состав таких известных препаратов, как ботокс (США), диспорт (Франция), лантокс (Китай), ксеомин (Германия).

В России разработан подобный отечественный миорелаксантный препарат релатокс. Он успешно прошел экспериментальную часть испытаний на животных [8]. Один из клинических этапов исследования препарата проведен на базе ГБОУ ВПО Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е.А. Вагнера Минздрава России.

Цель нашего клинического исследования — изучение переносимости, реактогенности, безопасности и лечебной эффективности препарата релатокс на добровольцах с мимическими морщинами лица и шеи (ДММ) и добровольцах с блефароспазмом (ДБ).

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 120 добровольцев в возрасте от 18 до 60 лет, в том числе 94 ДММ и 26 ДБ (II—IV степень по шкале Скотта). Это были женщины и мужчины, способные

выполнять требования протокола (заполнять дневник самонаблюдения, совершать контрольные визиты), подписавшие письменное информированное согласие на участие в клиническом исследовании; критериями исключения из исследования стали отягощенный аллергологический анамнез, прием лекарственных препаратов, усиливающих действие токсинов, период беременности и лактации, вторичный блефароспазм, гемифациальный спазм и др.

Всех добровольцев, участвовавших в исследовании, разделили на равноценные группы: две группы наблюдения, получавшие препарат релатокс (47 ДММ и 13 ДБ), и две группы сравнения, которым назначили препарат ботокс (47 ДММ и 13 ДБ).

Сравнительное клиническое исследование проводили в течение 180 сут. Для оценки переносимости, реактогенности и безопасности учитывали частоту возникновения и выраженность местных и системных реакций, субъективные показатели у добровольцев, результаты лабораторных исследований (общий и биохимический анализы крови, общий анализ мочи). О лечебной эффективности судили по динамике изменения мимических морщин (глубина в баллах от 1 до 3 в зависимости от степени выраженности и длина в см) на 7, 30, 60, 90, 120, 150 и 180-е сутки после введения препарата, а также учитывали самостоятельную оценку добровольцами выраженности мимических морщин. У ДБ эффективность препарата оценивали по шкале Скотта на 7, 14, 28-е сутки и далее ежемесячно на 60, 90, 120, 150 и 180-е сутки после введения релатокса и ботокса, а также самостоятельно сами добровольцы.

Препарат релатокс имеет следующий состав (1 флакон): комплекс ботулинического токсина типа А с гемагглютинином 50 ЕД, 100 ЕД; желатин — 6 мг; мальтоза — 12 мг. Перед инъекцией препарат разводили, вводя в каждый флакон по 2 мл физиологического раствора.

Дозы препаратов и методика их введения были аналогичными друг другу и приравнены к таковым ботокса.

Результаты и обсуждение

При наблюдении за пациентами ДММ после введения препаратов релатокс и ботокс выявили ряд основных постинъекционных реакций. Большинство из них отметили в первые 10 дней от начала исследования. Из 47 пациентов, получавших инъекции Ботокса, наиболее значимыми, на наш взгляд, стали 1 случай — системной и 3 случая местной реакции. Системная реакция заключалась в головной боли, возникшей на 2-е сутки исследования и прошедшей самостоятельно в течение суток. Из местных реакций необходимо отметить кровоизлияния (2 случая) в точках некоторых инъекций при коррекции «гуси-

Сведения для авторов:

Плотникова Е.В. — аспирант; Елькин В.Д. — д-р мед. наук, проф. (rector@psma.ru); Демчук Н.Д. — канд. мед. наук, доцент; Мironov А.Н. — д-р мед. наук, ст. науч. сотр.

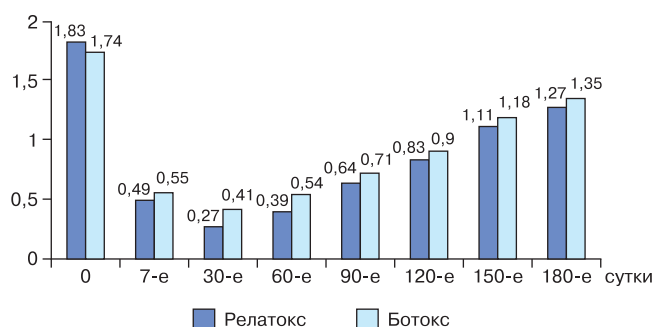


Рис. 1. Динамика изменения (в баллах) эффективности препаратов ботулотоксина у добровольцев с мимическими морщинами в зависимости от срока наблюдения.

ных лапок» и преходящий отек нижних век с 12-х по 15-е сутки исследования. После введения релатокса среди 47 пациентам зарегистрировали: 1 случай системной и 6 случаев местной реакции. Системная реакция носила характер головной боли, развившейся на следующий день после инъекции и, как в случае с ботоксом, прошедшей в течение суток. Местные реакции у 4 добровольцев проявились в виде кровоизлияния в точки введения препарата в *M. orbicularis oculi*, и у 2 в виде отека нижних век, продержавшегося более 1 мес. Все отмеченные реакции были легкой степени тяжести и прошли самостоятельно без специального лечения.

Что касается блефароспазма, то ни у одного из 26 пациентов ДБ обеих групп не выявили каких-либо местных или системных реакций непосредственно после введения препаратов и за весь период наблюдения. Как введение ботокса, так и инъекции релатокса не оказали существенного влияния на лабораторные показатели. За время исследования у всех добровольцев общие анализы крови и мочи, биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза, билирубин, общий белок, мочевины, креатинин, С-реактивный белок) не выходили за пределы нормальных значений.

Таким образом, результаты проведенных исследований позволяют констатировать слабую реактогенность, хорошую переносимость и безопасность релатокса, сравнимую с таковой у ботокса. Практически все отмеченные постинъекционные реакции носили характер легких и проходили самостоятельно. Обращает внимание факт возникновения 2 местных реакций на релатокс в виде достаточно стойкого отека нижних век, что может быть связано с большей активностью и диффузией релатокса по сравнению с таковыми ботокса. В процессе дальнейших исследований для исключения этого нежелательного явления, мы уменьшили дозу релатокса, вводимую периорбитально, у лиц со склонностью к отекам.

Как известно, терапевтическая ценность ботулотоксинов типа А основывается на временной функциональной денервации мышц с последующим развитием их вялого пареза. Эффект от проведенной инъекции, как правило, наступает постепенно и зависит от средней продолжительности аксонального спрутинга 2—6 мес [9]. Лечебную эффективность препарата релатокс в сравнении с таковой препара-

та ботокс у ДММ оценивали по динамике глубины и длины морщин после их введения, а также на основании анализа форм «Оценка лечебной эффективности препарата», заполняемых самими добровольцами. Преимущественное расположение и выраженность мимических морщин были одинаковыми в обеих группах. Как в группе наблюдения, так и в группе сравнения чаще отмечали мимические морщины в верхней трети лица (область лба, межбровная область и область глаз). Наибольшую глубину морщин регистрировали в области лба, в обеих группах она превысила 2 балла. Давая общую оценку состоянию мимических морщин до начала исследования, можно отметить, что в обеих группах она соответствовала средней степени выраженности (средняя глубина $1,83 \pm 0,12$ балла в группе наблюдения и $1,74 \pm 0,08$ балла в группе сравнения) с преимущественным расположением в верхней трети лица.

В соответствии с протоколом исследования схема введения и дозы релатокса соответствовали таковым ботокса. Общая средняя доза релатокса в расчете на 1 добровольца составила $43,45 \pm 0,63$ ЕД при максимальной дозе 51,25 ЕД и минимальной дозе 29 ЕД. Общая средняя доза ботокса была практически такой же и равнялась $42,59 \pm 0,69$ ЕД при максимальной дозе 53,5 ЕД и минимальной дозе 29 ЕД. Дозы релатокса, вводимые в различные области, существенно не отличались от доз ботокса за исключением области глаз, где доза релатокса была почти в 2 раза меньше дозы ботокса. Уменьшение дозы релатокса было связано с развитием стойких отеков в периорбитальной области у 2 добровольцев группы наблюдения.

При изучении динамики выраженности морщин после проведенных инъекций установили высокую лечебную эффективность обоих ботулотоксинов (рис. 1). Релаксирующее действие препаратов начиналось в 1-е сутки после введения и далее развивалось по нарастающей, достигая максимума к 30-м суткам. Уже на 7-е сутки после введения релатокса глубина морщин уменьшилась с $1,83 \pm 0,02$ до $0,49 \pm 0,05$ балла ($p < 0,001$), а к 30-м суткам сократилось более чем в 6 раз, составив $0,27 \pm 0,05$ балла. В дальнейшем происходило постепенное восстановление способности мышц к сокращению и к концу наблюдения (180-е сутки), средняя глубина морщин составила $1,27 \pm 0,08$ балла (69,3% исходной). Что касается ботокса, то динамика изменения глубины морщин, после его введения была аналогична таковой релатокса. Глубина морщин уменьшилась к 7-м суткам с $1,74 \pm 0,08$ до $0,55 \pm 0,06$ балла ($p < 0,001$), а к 30-м суткам она стала минимальной, составив $0,41 \pm 0,05$ балла (снижение от исходной в 4 раза). При последующем наблюдении происходило ослабление релаксирующего действия, и к 180-м суткам наблюдения глубина морщин равнялась $1,35 \pm 0,35$ балла (76,4% начальной). Динамика длины морщин соответствовала в основном динамике их глубины с наступлением максимального эффекта на 30-е сутки и постепенным увеличением к концу исследования. К 180-м суткам исследования длина морщин после введения релатокса составила $1,95 \pm 0,07$ см (70,4% исходной), а после инъекции ботокса — $1,98 \pm 0,09$ см (76,4% исходной).

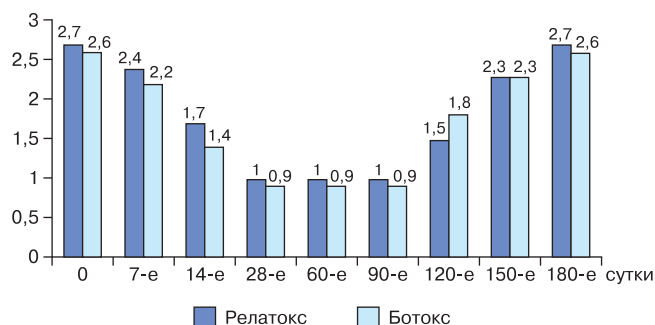


Рис. 2. Динамика изменения (в баллах) эффективности препаратов ботулотоксина у пациентов с блефароспазмом в зависимости от срока наблюдения.

Таким образом, лечебная эффективность релатокса при коррекции мимических морщин в целом не отличалась от эффективности ботокса. Однако выраженность релаксирующего действия была большей у релатокса — уменьшение глубины морщин к 30-м суткам исследования в 6,5 раза по сравнению с 4-кратной у ботокса. Больше, чем у ботокса, оказалась и длительность релаксации мышц. К 180-м суткам наблюдения глубина морщин после введения ботокса на 10% превысила среднюю глубину морщин после введения релатокса.

Высокая терапевтическая эффективность релатокса и ботокса была подтверждена и самими ДММ при заполнении форм «Оценка лечебной эффективности препарата». По их мнению, оба препарата оказали сравнимое релаксирующее действие. Ряд добровольцев, ранее получавших другие ботулотоксины, отметили более выраженный лечебный эффект и большую длительность действия релатокса.

Эффективность препарата у пациентов ДБ оценивали объективно врач-исследователь по шкале Скотта, а также самостоятельно сами участники исследования. Группы пациентов с блефароспазмом, получавшие релатокс и ботокс, исходно были сопоставимы по степени выраженности блефароспазма. После введения препарата и в той и в другой группе произошло достоверное снижение степени выраженности гиперкинеза (более чем на 1 балл по шкале Скотта). Эффективность препаратов не отличалась в двух группах (рис. 2).

Пациенты обеих групп субъективно оценили эффект препаратов как удовлетворительный, существенный и полный. Кроме того, 3 пациента группы наблюдения, которые ранее получали лечение другими препаратами ботулотоксина, отметили большую выраженность и продолжительность лечебного эффекта препарата релатокс.

Выводы

1. Ботулинический токсин типа А препарат релатокс характеризуется слабой реактогенностью и высокой безопасностью. Имевшиеся системные и местные реакции встречались редко и были слабо выражены, а лабораторные показатели не выходили за пределы нормальных значений.

2. Отмечена высокая лечебная эффективность препарата релатокс при коррекции мимических морщин и блефароспазма, сравнимая с таковой препарата ботокс. При этом релатокс показал несколько большую выраженность и длительность релаксирующего действия.

3. Полученные результаты позволяют приступить к государственной регистрации отечественного ботулотоксина типа А препарата релатокс и рекомендовать проведение дальнейших клинических испытаний при состояниях, сопровождающихся мышечным спазмом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Плотникова Е.В., Елькин В.Д., Миронов А.Н., Мельников Н.В., Загидулин Н.В., Фельдблюм И.В. Экспериментальное обоснование к использованию в косметологической практике нового отечественного иммунобиологического препарата с миорелаксantным действием Релатокс®. Пермский медицинский журнал. 2011; 28(4): 125—30.
2. Девликамова Ф.И., Орлова О.Р., Рахимуллина О.А., Рогожин А.А. Нейрофизиологическая характеристика мимической мускулатуры верхней трети лица после многократного введения ботулотоксина типа А. Вестник дерматологии и венерологии. 2009; 1: 52—8.
3. Панова О.С. Современная косметология — проблемы, поиски, решения. Экспериментальная и клиническая дерматокосметология. 2003; 1: 2—5.
4. Ломоносов К.М., Громова С.А., Васильева М.Ю. Роль ботулинического токсина типа А в профилактике и лечении старения кожи лица. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2005; 5: 68—71.
5. Ахтямов С.Н., Голоденко Н.А. Токсин ботулина А в дерматокосметологии. Вестник дерматологии и венерологии. 2004; 5: 58—66.
6. Воробьев А.А., Быков А.С. Атлас по медицинской микробиологии, вирусологии и иммунологии. М.: МИА; 2003.
7. Brin M.F. Botulinum toxin: chemistry, pharmacology, toxicity and immunology. Muscle Nerv. 1997; 6(Suppl.): 146—8.
8. Carruthers J., Fagien S., Matarasso S.L. Botox Consensus Group. Consensus recommendations on the use of botulinum toxin type A in facial aesthetics. Plast. Reconstr. Surg. 2004; 114(6, suppl.): 1S—22S.
9. Дамулин И.В. Использование ботулинического токсина (диспорта) в неврологической практике. Неврологический журнал. 2000; 3: 39—47.

Поступила 18.03.12

Ответы на вопросы в рубрике «Дерматовенерология в художественной литературе и изобразительном искусстве»:

1. Простой контактный дерматит от механического воздействия, или патомимия с самодеструкцией как результат тревожно-фобического расстройства со сверхценными религиозными образованиями.
2. Синдром аутоэритроцитарной сенсибилизации Гарднера—Даймонда.