

Исследование стабильности полярной формулы Бреннера–Пфлюгера как маркера рефрактерности к ботулиническому токсину типа А

М.В. Жучков^{✉1}, Е.Е. Жильцова², Е.Е. Большакова¹, Д.Б. Сонин¹, О.В. Зверкова¹, С.А. Родионова¹, М.С. Исакова¹

¹ГБУ РО «Областной клинический кожно-венерологический диспансер», Рязань, Россия;

²ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Рязань, Россия

[✉]misha.juchkov@gmail.com

Аннотация

В статье приводятся результаты инновационной работы авторского коллектива по разработке способа неинвазивной ранней диагностики рефрактерности к ботулиническому токсину типа А, применяемого для коррекции мимических морщин у пациентов, страдающих актиническим эластозом высоких градаций по классификации Р. Глогау.

Ключевые слова: ботулинический токсин, мимические морщины, полярная формула Бреннера–Пфлюгера.

Для цитирования: Жучков М.В., Жильцова Е.Е., Большакова Е.Е. и др. Исследование стабильности полярной формулы Бреннера–Пфлюгера как маркера рефрактерности к ботулиническому токсину типа А. Consilium Medicum. 2019; 21 (12.2): 42–45. DOI: 10.26442/24143537.2019.2.190403

Original Article

Study of stability of the polar formula of Brenner–Pflugger as a refracter marker to botulinic toxin type A

M.V. Zhuchkov^{✉1}, E.E. Zhil'tsova², E.E. Bol'shakova¹, D.B. Sonin¹, O.V. Zverkova¹, S.A. Rodionova¹, M.S. Isakova¹

¹Ryazan State Regional Dermato-Venerological Clinic, Ryazan, Russia;

²I.P. Pavlov Ryazan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Ryazan, Russia

[✉]misha.juchkov@gmail.com

Abstract

The article presents the results of the innovative work of the team of authors on the development of a method for noninvasive early diagnostics of refractory to botulinum toxin type A, used to correct facial wrinkles in patients suffering from actinic elastosis, high grades according to R. Glogau.

Key words: botulinum toxin, mimic wrinkles, polar Brenner–Pflugger formula.

For citation: Zhuchkov M.V., Zhil'tsova E.E., Bol'shakova E.E. et al. Study of stability of the polar formula of Brenner–Pflugger as a refracter marker to botulinic toxin type A. Consilium Medicum. 2019; 21 (12.2): 42–45. DOI: 10.26442/24143537.2019.2.190403

В настоящее время применение лекарственных препаратов ботулинического токсина типа А с целью коррекции мимических гипердинамических морщин кожи является одной из наиболее востребованных косметологических модальностей. Применение лекарственных препаратов этой группы имеет давнюю историю и началось с использования ботулинического токсина в офтальмологической практике с целью расслабления внутриглазных мышц и соответствующей коррекции конвергентного и дивергентного косоглазия. Позже в 1987 г. супруги Джейн и Алластар Коррудерс случайно обратили внимание на «побочный эффект» этих лекарственных препаратов в виде «разглаживания» морщин вблизи применения ботулинического токсина. При более детальном изучении данного «феномена» авторами была сформирована новая отрасль применения ботулинического токсина в дерматокосметологии – коррекция гипердинамических морщин [1].

Механизм действия токсина, выделяемого микроорганизмом, получившим название Clostridium botulinus, известен достаточно давно. Воздействуя на SNARE-рецепторы, токсин блокирует выработку ацетилхолина в области нервно-мышечного синапса, вызывая тем самым временный, но при этом почти полный вялый паралич соответствующей мышцы [2]. В 2003 г. Управление по контролю за качеством пищевых продуктов, лекарственных препаратов и биологически активных добавок к пище (FDA) разрешило использование исторически первого препарата ботулинического токсина типа А (Ботокс, производитель Allergan, США) на территории США для коррекции мимических морщин глabellaрной области. Начиная с этого момента в современной дерматокосметологии появилось новое направление – ботулинотерапия [3]. Темпы использования терапии ботулиническим токсином типа А с этого времени постоянно возрас-

тали. Так, по некоторым данным, количество вводимых единиц ботулинического токсина на территории Российской Федерации возросло в 8,5 раза за последние 3 года. К сожалению, как и любая терапевтическая методика и как любой лекарственный препарат, ботулинический токсин типа А имеет при своем применении некоторые нежелательные реакции, о которых ученые узнали только сегодня. Среди них – риск развития гиперрелаксации мышечных волокон и соответствующие этому клинические последствия (птоз век, формирование транзиторных гравитационных складок после коррекции мимических морщин и т.д.). Одной из наиболее актуальных проблем современной ботулинотерапии является формирование рефрактерности («привыкания») к миорелаксирующему действию токсина типа А. Этот феномен определен формированием пула специфических антиботулинических антител в плазме крови, относящихся к иммуноглобулинам класса G (IgG), которые у предрасположенных лиц вырабатываются при длительном использовании данного лекарства. Эти иммуноглобулины нейтрализуют действие вводимого лекарственного препарата ботулинического токсина типа А и сводят на нет эффективность ботулинотерапии у данного пациента [4]. Предрасположенность к выработке этих антител может являться либо врожденным, т.е. генетически детерминированным, либо приобретенным моментом. Приобретенная предрасположенность к выработке антител, направленных на элиминацию ботулинического токсина типа А, может быть связана либо с особенностями очистки официального генерика или оригинального ботулинического токсина типа А, либо с кумулятивной дозой введенного за жизнь препарата, либо с иными неизученными причинами.

Так или иначе, актуальность настоящей работы связана с неуклонным ростом числа пациентов, демонстрирующих

клиническую рефрактерность к применению ботулинического токсина типа А. Удельный вес такого рода больных, не удовлетворенных результатами повторной ботулинотерапии, в общей структуре пациентов, обращающихся в косметологические центры по поводу данной процедуры, постоянно растет. Доля данной категории пациентов на территории Центрального федерального округа, где показатель частоты использования токсина типа А самый высокий среди всей РФ, составляет порядка 2,9–3,7%. Данный факт позволяет говорить о значительных масштабах этой проблемы сегодня и актуальности настоящей исследовательской работы. Результаты настоящего исследования позволяют диагностировать приобретенную рефрактерность к препаратам ботулинического токсина типа А у пациентов и избежать у них применения дорогостоящей и «бесполезной» с эстетической точки зрения процедуры [5].

Цель работы – изучение возможностей диагностики вторичной (приобретенной) резистентности к ботулиническому токсину типа А, применяемому для коррекции мимических морщин и явлений актинического эластоза (высоких градаций по R. Glogau), с помощью инновационной концепции диагностики рефрактерности к ботулиническому токсину, разработанной авторами работы.

Основной научной идеей проекта была гипотеза, родившаяся благодаря случайному научному наблюдению авторов работы. Главной «физиологической константой», определяющей физиологическую сохранность нейромышечного аппарата, является полярная формула Бреннера–Пфлюгера. Она может изменяться при интрамулярном (в соответствующие мимические мышцы) введении препаратов ботулинического токсина, непосредственно нарушающего нейромышечную передачу. В процессе проверки указанной гипотезы в рамках настоящего исследования авторами были продемонстрированы специфические изменения полярной формулы, возникающие после инъекции препаратов ботулинического токсина типа А. Эти изменения позволяют надежно предсказывать уменьшение эффективности последующих инъекционных процедур токсина ботулинуса.

Наиболее доступной в настоящее время методикой электродиагностики, позволяющей воспроизвести параметры формулы Бреннера–Пфлюгера, является применение переменных синусоидальных модулированных токов малой силы от аппаратов «Амплипульс». В нашей исследовательской работе мы использовали аппарат «Амплипульс-5».

Поддача импульсного, но не «тетанизирующего» тока проводилась с помощью «нестандартизированного» игольчатого электрода с площадью рабочей поверхности 0,1 см², удовлетворяющей потребностям данного исследования. Поддача «диагностического» тока проводилась в двигательные точки Эрба, описываемые в большинстве руководств по физиотерапии и реабилитации. Точки Эрба на лице подбирались с учетом той зоны лица, в которой применялся один из препаратов ботулинического токсина типа А (Ботокс, Allergan, США; Диспорт, Ipsen, Великобритания). Анализ полученных результатов проводился с помощью электромиографа «Синапсис» («НМФ Нейротех», Россия). Анализируемые электромиограммы интерпретировались с использованием параметров полярной формулы Бреннера–Пфлюгера: КЗС>АЗС>АРС>КРС. В норме: катодзамыкательное сокращение (КЗС) больше анодзамыкательного (АЗС), больше анодразмыкательного (АРС) и больше катодразмыкательного сокращения (КРС).

В исследование были включены 84 пациента, обратившихся с целью коррекции мимических морщин верхней и средней трети лица. Средний возраст пациентов в исследовании составлял 37,5±4,6 года. Гендерные различия при формировании выборки пациентов для исследования были определены не авторами исследования, а структурой обра-

щаемости пациентов за данной процедурой (93,4% пациентов в исследовании были женского пола). Исследование в настоящее время продолжается и по характеру своего дизайна носит проспективный характер. При первом обращении за специализированной дерматокосметологической помощью пациенты подписывали информированное добровольное согласие на соответствующее медицинское вмешательство и информированное согласие на включение в исследование (на условиях льготного предоставления данной медицинской услуги). После проведения оценки эстетического статуса лица, включающего оценку характера показателя TEWL (с помощью анализатора трансдермальной потери воды), оценивали степени экспрессии кожного сала (с помощью аппликационного теста) и степени выраженности явлений актинического эластоза как клинически, так и с помощью дерматоскопии.

Критериями исключения из исследования на этапе формирования выборки были:

1. Беременность (подтвержденная с помощью ультразвуковых методов диагностики и/или с помощью тестов на содержание β-субъединицы хорионического гонадотропина в плазме крови) независимо от срока; лактация.

2. Невозможность проведения эстетической коррекции только с помощью препаратов ботулинического токсина типа А, т.е. потребность в применении дополнительных косметологических модальностей, например, использование дополнительных процедур поверхностного или срединного химического пилинга, проведение аугментации препаратами неполимеризованной гиалуроновой кислоты.

3. Необходимость применения очень низких доз ботулинического токсина типа А, например, низкая степень выраженности актинического эластоза и мимических морщин в области глabella (у этой крайне немногочисленной категории пациентов дозы препаратов обычно настолько незначительны, что лишь у единичных пациентов в данной субпопуляции инициируют и стимулируют антителогенез с последующей клинической рефрактерностью).

4. Перенесенный ботулизм в анамнезе или проведение в прошлом вакцинации против ботулизма (введение противоботулинических антител).

5. Наличие у пациента сопутствующей соматической патологии, требующей приема лекарственных препаратов, изменяющих иммунологическую реактивность организма; в данную когорту пациентов входили лица, страдающие бронхиальной астмой, получающие ингаляционные и/или системные глюкокортикостероиды, больные с диффузными заболеваниями соединительной ткани (системная красная волчанка, склеродермия, синдром Шарпа и т.д.), получающие цитостатическую терапию, и другие пациенты, получающие лекарственные препараты, изменяющие паттерн выработки иммуноглобулинов, в том числе против ботулинического токсина.

6. Гипокоагуляция любой этиологии (эти пациентки исключались из исследования с целью недопущения эстетических недостатков в виде кровоизлияний в местах инъекций).

7. Клинические проявления аспе vulgaris или папуло-пустулезные элементы иного генеза в местах предполагаемых инъекций препаратов ботулинического токсина типа А.

8. Потенциальное нежелание пациентов прибегать к повторным инъекциям ботулинического токсина после окончания эффекта первой дозы.

После исключения противопоказаний и определения показаний к применению препаратов ботулинического токсина типа А пациентам производился расчет дозы токсина, степени его разведения и места инъекции препарата по методике А. Каррудерса [6]. Выбор ориентировочной точки и соотношение ее с точкой Эрба проводились по общепринятой методике. Далее спиртовым маркером или анилиновым красителем производилась отметка предполагаемой точки инъекции препарата.

После этого проводились инъекции препаратов ботулинического токсина типа А. Выбор между препаратами Ботокс и Диспорт осуществлялся при учете желания пациента. В случае необходимости грубой коррекции с полным расслаблением мышечного волокна применялся препарат Диспорт, при желании пациентки сохранить небольшую индуцированную активность мимических мышц при их полной релаксации – Ботокс. Препараты Лантокс и Ксеомин в исследовании не применялись по немедицинским причинам (сложность поставки препаратов на территорию Рязанской области в виду отсутствия на момент начала исследования соответствующих дистрибьюторов).

После первого посещения врача пациентки обращались повторно через 2 нед для контроля эффективности инъекции, после чего с ними поддерживалась телефонная связь для выяснения динамики процесса ботулинотерапии.

Определение срока следующей процедуры не проводилось, а зависело от длительности эффекта предыдущей инъекции лекарственного препарата. Последующие инъекции препаратов ботулинического токсина типа А проводились по описанным выше принципам.

Оценка эффективности применения лекарственных препаратов ботулинического токсина типа А приводилась по валидизированным визуально-аналоговым шкалам, направленным на оценку эффективности терапии самими пациентами. Контроль проводился также с помощью электромиографической диагностики и воспроизведения полярной формулы Бреннера–Пфлюгера после инъекций ботулинического токсина. С этой целью пациенты, включенные в исследование, приглашались после проведения инъекции с кратностью 1 раз в месяц.

Электродиагностика и последующая электромиовизуализация проводились следующим образом. С помощью аппарата «Амплипульс-5» проводилась подача импульсного, но не тетанизирующего тока. В качестве источника тока в исследовании был использован нестандартизированный игольчатый электрод с площадью рабочей поверхности 0,1 см², удовлетворяющей потребностям нашего исследования (минимальная площадь стандартизированного электрода, входящего в комплектацию аппарата «Амплипульс-5», составляла 1 см²). Подача «диагностического» тока проводилась в область двигательных точек Эрба. Последние на лице подбирались с учетом той зоны лица, в которой применялся один из препаратов ботулинического токсина типа А. Анализ полученных результатов проводился с помощью электромиографа «Синапис» («НМФ Нейротех», Россия). Анализируемые электромиограммы интерпретировались с использованием параметров полярной формулы Бреннера–Пфлюгера: КЗС>АЗС>АРС>КРС. Величины формулы оценивались у пациенток ежемесячно.

Наиболее важными результатами данного исследования стало понимание того, что, во-первых, существует так называемая клинко-электрофизиологическая диссоциация между первыми электрофизиологическими «предвестниками» неэффективности ботулинотерапии и клинической манифестацией последней. Это позволяет говорить не только о фундаментальной значимости настоящего проекта, но и о его практическом применении. А во-вторых, понимание того, что существует строгая положительная коррелятивная связь между воспроизведением стабильной полярной формулы Бреннера–Пфлюгера и будущей клинической неэффективностью применения ботулинического токсина типа А. Среднее количество инъекций до начала периода клинко-электрофизиологической диссоциации составляло в исследовании 2,5±0,5 инъекции одного из применяемых лекарственных препаратов. Важным результатом данного исследования явилось принципиальное отсутствие статистически достоверной разницы между подгруппами, в ко-

торых применялись Ботокс и Диспорт. Поэтому после рандомизации 80 пациентов (47 получали Ботокс и 33 – Диспорт) и статистической обработки данных было принято решение не вести раздельного учета подгрупп, учитывая идентичный характер результатов.

Кумулятивные результаты исследования выглядят следующим образом. Структура формулы Бреннера–Пфлюгера у пациенток, получивших косметически приемлемый результат, оцениваемый пациентками как «отличный» (n=63) и «хороший» (n=21) по визуально-аналоговым шкалам, была изменена. Величины КЗС, АЗС, АРС и КРС были неравномерно снижены, причем КРС и АРС практически отсутствовали. Данный факт относительно объективно подтверждал эффективность препаратов ботулинического токсина типа А у пациенток, которые впервые и повторно прибегли к инъекциям этого средства. Реализуя свой эффект через блокирование высвобождения ацетилхолина из пресинаптического нервного окончания, Ботокс и Диспорт нарушали нервно-мышечную проводимость и разглаживали сеть морщин в соответствующих зонах, снижая при этом показатели стимулируемого ответа соответствующей мышцы. После определенного количества повторных инъекций препаратов ботулотоксина и проведения электродиагностических процедур ситуация изменилась. Несмотря на столь же хорошие косметические результаты (оцениваемые самими женщинами), у 32 пациенток появились небольшие, но значимые АРС и возросли значения КЗС и АЗС. При анализе результатов оказалось, что количественные значения всех показателей сокращений у них остались сниженными, а структура полярной формулы Бреннера–Пфлюгера была сохранена. При дальнейшем наблюдении именно эти женщины уже через 5 и 6 мес соответственно обратились за дополнительными инъекциями, которые не принесли желаемого результата. Миографическая картина у них тогда практически не отличалась от исходной, с сохраненной структурой формулы Бреннера–Пфлюгера, но при несколько более низких абсолютных значениях. Таким образом, можно констатировать, что стабильность (несмотря на низкие величины) полярной формулы Бреннера–Пфлюгера является в настоящее время возможным клиническим предиктором резистентности к препаратам ботулинического токсина типа А, а значит, и показанием к незамедлительному применению у пациентов токсинов типа В.

Выводы

Исследование наглядно продемонстрировало значительные изменения полярной формулы, возникающие после первых инъекций ботулинического токсина типа А. В последующем же все пациенты разделяются на две категории. Большая часть из них в дальнейшем отлично реагирует на инъекции Ботокса и Диспорта, а также продолжает демонстрировать закономерную электрофизиологическую реакцию полярной формулы в ответ на применение ботулинического миорелаксанта. У этих пациентов даже при подаче субтетанизирующего тока выявить катодные или анодные сокращения не представляется возможным, что говорит об отсутствии в организме этих пациентов антител к ботулиническому токсину и хорошей реакции на токсин типа А. Эти пациенты могут пользоваться ботулинотерапией почти постоянно, не опасаясь за приобретенную рефрактерность и не боясь «потратить деньги у косметолога впустую». Другая категория пациентов после 2–3 инъекций демонстрирует сохранность (при низких значениях), но самое главное – стабильность полярной формулы Бреннера–Пфлюгера при очередной инъекции. Вначале это происходит при сохранении клинического эффекта препаратов, и женщина ничего не подозревает о начале выработки антител к ботулиническому токсину типа А. Но в последующем, после

еще 1–2 инъекций препаратов, эффект начинает не удовлетворять женщину и наконец полностью теряется, так как образовавшиеся антитела полностью нейтрализуют вводимый ботулинический токсин типа А.

Таким образом, выявляя у пациента феномен стабильности полярной формулы Бреннера–Пфлюгера, мы можем оградить значительную часть людей от ненужного, небезопасного, дорогостоящего и, самое главное, абсолютно бесполезного дерматокосметологического вмешательства. Более того, эти пациенты являются кандидатами для применения в случае эстетической потребности препаратов ботулинического токсина типа В, в отношении которого указанные антитела не обладают аффинностью (т.е. не способны его разрушить).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Жучков Михаил Валерьевич – канд. мед. наук, зам. глав. врача ГБУ РО ОККВД, гл. внештатный дерматовенеролог и косметолог Минздрава Рязанской области. E-mail: misha.juchkov@gmail.com
Жильцова Елена Егоровна – д-р мед. наук, доц., зав. каф. дерматовенерологии ФГБОУ ВО «РязГМУ им. акад. И.П. Павлова»
Большакова Елена Евгеньевна – глав. врач ГБУ РО ОККВД, председатель Рязанского регионального отделения Российского общества дерматовенерологов и косметологов
Сонин Дмитрий Борисович – канд. мед. наук, зам. глав. врача ГБУ РО ОККВД
Зверкова Ольга Викторовна – зав. отд-нием врачебной косметологии ГБУ РО ОККВД
Родионова Славяна Александровна – зав. дерматовенерологическим отд-нием стационара ГБУ РО ОККВД
Исакова Марина Сергеевна – зав. отд-нием по оказанию платных медицинских услуг ГБУ РО ОККВД

Литература/References

1. Stephan F, Habre M, Tomb R. Clinical resistance to three types of botulinum toxin type A in aesthetic medicine. *J Cosmetic Dermatology* 2014; 13 (4): 346–8.
2. Álvaro-González LC et al. Botulinum toxin A in chronic refractory migraine: premarketing experience. *Rev Neurol* 2012; 55 (7): 385–91.
3. Wu DC, Fabi SG, Goldman MP. Neurotoxins: Current Concepts in Cosmetic Use on the Face and Neck-Lower Face. *Plast Reconstr Surg* 2015; 136 (Suppl. 5): 76–9.
4. Cavallini M. Preliminary Report on an Objective, Fast, and Reproducible Method to Measure the Effectiveness of Botulinum Toxin Type A. *Aesthet Surg J* 2015; 35 (6): 715–20.
5. Sapra P et al. A Single-blind, Split-face, Randomized, Pilot Study Comparing the Effects of Intradermal and Intramuscular Injection of Two Commercially Available Botulinum Toxin A Formulas to Reduce Signs of Facial Aging. *J Clin Aesthet Dermatol* 2017; 10 (2): 34–44.
6. Carruthers A et al. Repeated botulinumtoxin. A Treatment of Glabellar Lines at Rest Over Three Treatment Cycles. *Dermatol Surg* 2016; 42 (9): 1094–1101.