

20. Погосова Г. В. Депрессия – новый фактор риска ишемической болезни сердца и предиктор коронарной смерти // Кардиология. – 2002; 4: 86–90.

21. Российские национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр) // Сердечная недостаточность. – 2009; 2 (52): 64–110.

22. Смулевич А. Б., Андрищенко А. В., Бескова Д. А. Терапия непсихотических депрессий антидепрессантом агомелатином (агомелатин): результаты наблюдательного многоцентрового исследования РИТМ // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2010; вып. 4–11.

23. Стаценко М. Е., Шилина Н. Н. Применение сертралина для коррекции аффективных расстройств у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа, перенесших инфаркт миокарда // Вест. Волгоградского государственного медицинского университета. – 2008; 4: 14–16.

24. Стаценко М. Е., Шилина Н. Н. Применение циталопрама в восстановительном периоде инфаркта миокарда у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и аффективными расстройствами // Росс. кардиол. журн. – 2008; 4: 56–60.

25. Сыркин А. Л. Ишемическая болезнь сердца и соматизированные депрессии: особенности клиники, дифференциальной диагностики и терапевтических подходов // Consilium medicum. – 2003; экстравыпуск 7–9.

26. Ушкалова Е. А., Ушкалова А. В. Фармакотерапия депрессии у кардиологических больных // Трудный пациент. – 2006; 4 (1): 50–57.

27. Фейгенбаум Х. Эхокардиография / пер. с англ. под ред. В. В. Митькова. – М.: Видар, 1999. – 512 с.

28. Шиллер Н. Б., Осипов М. А. Клиническая эхокардиография. – М.: Практика, 2005. – 344 с.

29. Audinot V., Mailliet E., Labaye-Brasseur C. et al. New selective ligands of human cloned melatonin MT1 and MT2 receptors // Naunyn Schmiedeberg Arch. Pharmacol. – 2003; 367: 553–561.

30. Hale A., Corral R., Mencacci C. et al. Superior antidepressant efficacy results of agomelatine versus fluoxetine in severe MDD patients: a randomized double-blind study // Int. Clin. Psychopharmacol. – 2010; 25 (6): 305.

31. Kasper S., Hajak G., Wulff K. et al. Efficacy of the novel antidepressant agomelatine on the circadian rest – activity cycle and depressive and anxiety symptoms in patients // J. Clin. Psychiatry. – 2010; 71: 109–120.

32. Kasper S., Lemoine P. Comparative efficacy of the antidepressants agomelatine, venlafaxine and sertraline [abstract]. In: 21 st European Collage of Neuropsychopharmacology Congress: 30 Aug– 3 Sept 2008; Barcelona Spain // Eur. neuropsychopharmacol. – 2008; 18: 331–332.

33. Kennedy S., Rizvi S. Agomelatine in the treatment of major depressive disorder: Potentials for clinical effectiveness // CNS Drugs. – 2010; 24: 479–499.

34. Lader M. Pharmacotherapy of mood disorders and treatment discontinuation // Drugs. – 2007; 67: 1657–1663.

35. Loo H., Hale A., D'Haenen H. Determination of the dose of agomelatine, a melatonergic agonist and selective 5-HT<sub>2C</sub> antagonist, in treatment of major depressive disorder: A placebo-controlled dose range study. Int Clin Psychopharmacol. 2002; 17: 239–247; double-blind comparison with sertraline // J. Clin. Psychiatry. – 2010; 71: 109–120.

36. Millan M., Gobert A., Lejeune F. et al. The novel melatonin agonist agomelatine (S20098) is an antagonist at 5-hydroxytryptamine<sub>2C</sub> receptors, blockade of which enhances the activity of frontocortical dopaminergic and adrenergic pathways // Pharmacol. Exp. Ther. – 2003; 306: 954–964

37. Olie J., Kasper S. Efficacy of agomelatine, a MT<sub>1</sub>/MT<sub>2</sub> receptor agonist with 5-HT<sub>2C</sub>-antagonistic properties, in major depressive disorders // Int. J. Neuropsychopharmacol. – 2007; 10: 661–673.

38. Quera-Salva M., Hajak G., Keufer-Le Gall S. Efficacy and safety of agomelatine in patients with major depressive disorder compared to escitalopram: a randomized double-blind study // Int. J. Neuropsychopharmacol. – 2010; 13: 82.

39. Stahl S., Fava M., Trivedi M. et al. Agomelatine in the treatment of major depressive disorder: an 8-week, multicenter, randomized, placebo-controlled trial // J. Clin. Psychiatry. – 2010; 71: 616–626.

#### THERAPY AFTER MYOCARDIAL INFARCTION IN PATIENTS WITH AFFECTIVE DISORDERS AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Professor M. Statsenko, MD; N. Shilina, Candidate of Medical Sciences Volgograd State Medical University; City Clinical Hospital Three, Volgograd The performed trial ascertained that the 3-month administration of Valdoxan in the rehabilitation period after myocardial infarction was effective in relieving affective disorders and improving sleep in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic heart failure. The rate of angina attacks significantly decreased, exercise endurance increased, the manifestations of autonomic dysfunction diminished, cardiac morphofunctional parameters changed positively, and quality of life significantly increased in the patients receiving combination therapy involving Valdoxan drugs.

**Key words:** Valdoxan; affective disorders; type 2 diabetes mellitus; recovery period of myocardial infarction; chronic heart failure.

## НЕЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ И ИММУНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ В БОТУЛИНОТЕРАПИИ

С. Тимбербаева, кандидат медицинских наук  
ИЦН РАМН, Москва  
E-mail: sofia@neurology.ru

*Ботулинотерапия – эффективный метод лечения заболеваний, сопровождающихся мышечными спазмами. В редких случаях возможны неудачи лечения. Иммунорезистентность – одна из причин вторичной неэффективности ботулинотерапии.*

**Ключевые слова:** ботулинотерапия, неэффективность лечения, иммунорезистентность.

**Б**отулинотерапия (БТ-терапия) – эффективный метод лечения неврологических заболеваний, сопровождающихся мышечными спазмами (спастическая кривошея, блефароспазм, гемифациальный спазм, детский церебральный паралич, спастичность после инсульта и др.).

Инъекции ботулотоксина типа А (БТА) характеризуются высокой эффективностью. Одна из проблем БТ-терапии – отмечающееся в редких случаях отсутствие или снижение эффекта при долгосрочном лечении. Причины неэффективности БТ-терапии различны: от технических ошибок врача при выполнении инъекции до формирования антител, полностью или частично блокирующих действие токсина. Для успешного применения БТ-терапии врачу необходимо владеть информацией о факторах риска развития неэффективности лечения, уметь адекватно оценивать возникшую ситуацию, представлять себе пути ее профилактики и преодоления.

#### БОТУЛОТОКСИН КАК АНТИГЕН

Все серотипы ботулотоксина (БТ) продуцируются анаэробом *C. botulinum* в виде комплекса с токсин-ассоциированными белками гемагглютининовой и не гемагглютининовой природы. Роль комплексобразующих белков состоит в защите нейротоксина от деградации в кислой среде желудочно-кишечного тракта при алиментарном пути заражения [1]. БТА – протеин, состоящий из тяжелой и легкой цепей с молекулярной массой 150 кДа. Тяжелая цепь участвует в этапе связывания токсина с выбранной мишенью, а легкая обладает протеазной активностью и в цитоплазме нейронов разрушает один из транспортных белков (SNAP-25) ацетилхолина. Блокада высвобождения ацетилхолина в синаптическую щель прерывает нервно-мышечную передачу и приводит к состоянию обратимой локальной миорелаксации.

И токсин, и комплексобразующие белки являются индукторами иммунного ответа. Антитела, формирующиеся при введении в организм нейротоксина, могут нейтрализовать его активность и поэтому обозначаются как «блокирующие», или «нейтрализующие». Антитела к токсин-ассоциированным белкам не влияют на активность БТ и называются «не нейтрализующими».

## ПЕРВИЧНАЯ И ВТОРИЧНАЯ НЕЭФФЕКТИВНОСТЬ БОТУЛИНОТЕРАПИИ

БТ-терапию считают неэффективной при клиническом улучшении менее 20–25% по оценкам общепринятых шкал (например, шкала TWSTRS для цервикальной дистонии). Неэффективность БТ-терапии подразделяют на первичную и вторичную. **Первичная неэффективность** – недостаточный эффект или его полное отсутствие при первом использовании БТ, что встречается редко [7] и обусловлено рядом причин:

- нечеткое определение цели терапии и показаний к ней, ошибки при выборе мышц-мишеней и другие технические погрешности;
- использование недостаточной дозы БТ (эффект БТ-терапии дозозависим);
- снижение биологической активности БТ (например, при нарушении условий хранения и транспортировки);
- клинические подтипы с редуцированной чувствительностью к БТ (апраксия открывания век, антероколлиз и др.);
- индивидуальная низкая чувствительность к БТ, в том числе связанная с состоянием мембранных акцепторов токсина.

При долгосрочной успешной БТ-терапии может развиться **вторичная неэффективность**, которую оценивают как объективную или субъективную, полную или частичную, постоянную или временную. Вторичную неэффективность констатируют после по крайней мере 2 успешных инъекций (улучшение, подтвержденное клинически, и(или) наличие признаков миорелаксации согласно данным электромиографии – ЭМГ) [17]. Полная вторичная неэффективность обычно наблюдается в первые 2–3 года лечения с предшествующим периодом частичной неэффективности [7].

Среди причин вторичной неэффективности БТ-терапии выделяют влияние психологических факторов (депрессия), обострение основного заболевания, а также технические ошибки. В процессе лечения, например, спастической кривошеи, нередко наблюдается смена паттерна дистонических мышц, в связи с чем успешные ранее схемы инъекций оказываются малорезультативными. Изменение свойств мембранных акцепторов БТА в период терапии также может привести к потере чувствительности. Кроме того, к причинам вторичной неэффективности относят редуцированную биологическую активность препарата, и наконец – иммунорезистентность, связанную с формированием нейтрализующих антител [7].

## РОЛЬ ИММУНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ В НЕЭФФЕКТИВНОСТИ БОТУЛИНОТЕРАПИИ

Наличие анти-БТ антител до начала лечения не было доказано ни в контрольных сериях, ни у пациентов, перенесших ботулизм или столбняк [7]. Частота выявления клинически значимых блокирующих токсин антител в процессе лечения БТА, по данным разных авторов, составляет при спастической кривошее 1,2% [2], при спастичности у взрослых – 6% [18], при детском церебральном параличе – 6% [14].

Из исследований, посвященных проблеме иммунорезистентности к БТА, отметим мета-анализ результатов исследований с итоговой выборкой из 2240 пациентов; исследования касались применения препарата onabotulinumtoxin A (Ботокс) [19]. Целью мета-анализа было оценить частоту сероконверсии (перехода от анти-БТ-серонегативного к анти-БТ-серопозитивному статусу). Пациенты с сероконверсией распределились следующим образом:

- цервикальная дистония – 1,28% (4 из 312);
- первичный аксиллярный гипергидроз – 0,46% (4 из 871);
- постинсультная спастичность – 0,32% (1 из 317);
- гиперкинетические морщины лица – 0,28% (2 из 718);
- гиперактивный мочевого пузырь – 0% (наблюдения за 22 пациентами).

В целом сероконверсия имела место у 11 (0,49%) из 2240 пациентов, однако лишь в 3 случаях терапия была клинически неэффективной. Результаты исследования показали, что частота образования антител к БТА очень низка, и это чрезвычайно редко приводит к неудачам терапии. Кроме того, у пациентов с сероконверсией не отмечалось нежелательных явлений иммунной природы.

## МЕТОДЫ ВЫЯВЛЕНИЯ ИММУНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ К БОТУЛОТОКСИНУ И ИХ ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ

Среди методик, позволяющих выявить иммунорезистентность к БТ, выделяют клинические, иммунохимические и биологические тесты. Чувствительность и специфичность этих методов различны, в связи с чем они имеют неодинаковую клиническую ценность при подтверждении или опровержении иммунологических механизмов развития неэффективности терапии.

**Клинические тесты.** *Фронтальный тест (Frontalis Antibody Test; FTAT), или тест нахмуривания бровей (unilateral brow injection test, UBI test)* основаны на контроле функции *m. frontalis* или *m. corrugator supercilii* до и после унилатерального введения в них БТ. Отсутствие эффекта проявляется через 1–2 нед асимметрией инъецированных мышц. Наоборот, при нечувствительности к БТ сохраняется симметрия как в покое, так и при сокращении мышц. Недостатки этих тестов – отсутствие количественной оценки результатов, преимущества – наглядность и простота исполнения [2].

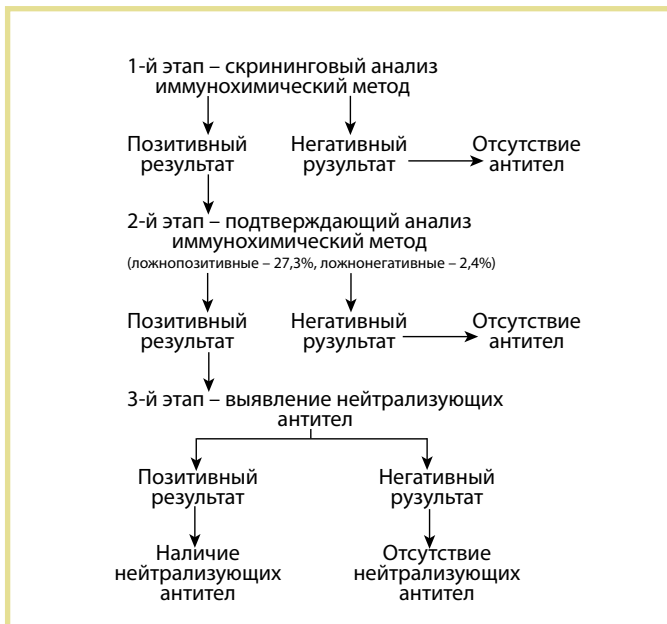
*Тест m. extensor digitorum brevis (EDB-test)* – ЭМГ-регистрация колебаний потенциала *m. extensor digitorum brevis* до и спустя 2–4 нед после введения БТ (20 ЕД Ботокса или 50 ЕД Диспорта). EDB-тест – достаточно простой способ детекции резистентности к БТ с чувствительностью 80% и специфичностью 94% [3].

*Судомоторный тест* основан на количественной оценке потоотделения до и после инъекции БТ с помощью пробы Минора и(или) гигрометрии. Недостаток метода – отсутствие стандартизации [1].

**Имунохимические методы.** *Иммуноферментный анализ с фиксированным антигеном (ELISA)* оценивает уровень антител количественно, но не различает нейтрализующие и не нейтрализующие токсин антитела, поэтому имеет низкую чувствительность и специфичность и соответственно высокую степень ложнопозитивных результатов [7].

К достоинствам другого иммунохимического метода – *иммунопреципитации (Immuno Precipitation Assay, IPA)* – относят отсутствие необходимости в использовании мышей, возможность количественной оценки антител, чувствительность, экономичность. Недостаток – низкая специфичность: клиническая значимость отрицательного ответа – 100%, положительного – лишь 24% [15].

**Биологические тесты.** *Тест защиты мышей/летальности мышей (mouse protection assay, MPA; mouse lethality assay, MLA)* – золотой стандарт качественного и количественного тести-



**Схема 1.** Многоступенчатая схема детекции нейтрализующих БТА антител по С. Morte et al. (Poster presentation, 6th International Conference on Basic and Therapeutic Aspects of Botulinum and Tetanus Toxins, June 2008, Italy)

рования анти-БТ антител на мышах. Добавление к тестовой системе исследуемой сыворотки крови с блокирующими антителами снижает токсический эффект БТ и увеличивает количество выживших животных. Специфичность теста – 100% [13]. Недостатки метода – использование большого количества мышей и полуколичественная оценка результатов.

*Мышинный диафрагмальный/гемидиафрагмальный тест (mouse diaphragm assay, MDA; hemidiaphragm assay, HDA):* парализующий эффект БТ тестируется на препарате мышью диафрагмы. Определяемый параметр – время 50% редукции амплитуды контрактильного ответа диафрагмальной мышцы. Достоинства метода – количественная оценка результатов, быстрое выполнение, высокая чувствительность. Данный метод также соответствует роли золотого стандарта [4, 8].

Достоверное обнаружение анти-БТ антител – многоступенчатый процесс, включающий в себя несколько этапов – от чувствительных и менее специфичных (скрининговых) тестов до методов золотого стандарта (схема 1).

### ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ТЕСТИРОВАНИЯ АНТИТЕЛ И ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Многолетний клинический опыт свидетельствует о том, что между наличием антител, даже блокирующих БТ, и отсутствием эффекта нельзя однозначно ставить знак равенства. Терапевтический эффект БТ зависит не только от наличия или отсутствия анти-БТ антител, но и от баланса между дозами токсина и уровнями антител [5]. Роль иммунорезистентности в развитии неэффективности лечения маловероятна, если уровень блокирующих антител менее 0,002 ЕД/мл по результатам мышинного диафрагмального теста [7].

### ФЕНОМЕНЫ ЦИРКУЛЯЦИИ НЕЙТРАЛИЗУЮЩИХ АНТИТЕЛ

D. Dressler и H. Bigalke опубликовали результаты исследования, проведенного с целью изучения динамики титров анти-БТА антител после прекращения лечения пациентов с дис-

тонией и полной вторичной неэффективностью [5]. Титр нейтрализующих антител уменьшился у 61% пациентов в период между 500 и 1750 днями (1,5–5 лет). Авторам не удалось установить значимую зависимость процесса иммунообразования от отдельных характеристик пациентов (пол, возраст начала лечения) и параметров терапии (количество инъекций, средний интервал между инъекциями, средняя разовая и кумулятивная доза, длительность лечения). Полученные данные позволили сделать вывод, что после прекращения неэффективной БТ-терапии у большинства пациентов с иммунорезистентностью титр анти-БТ антител со временем снижается до уровня ниже клинически значимого, что дает возможность возобновить лечение.

### ВОЗМОЖНОСТИ ПРЕОДОЛЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ ИММУНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ К БТА

**Повышение дозы БТА.** Клиническая практика свидетельствует об успешном преодолении частичной неэффективности в случаях с низкими титрами анти-БТ антител путем увеличения дозы БТА без развития нежелательных явлений [6].

**Использование препаратов других типов ботулотоксина или других препаратов БТА.** В случае неэффективности терапии препаратами БТА используют токсин другого серотипа, например типа В (препарат Миоблок/Нейроблок) [9].

Что касается сопоставления неэффективности лечения наиболее часто применяемыми препаратами БТА (Ботокс и Диспорт), то в литературе отсутствуют доказательные данные о различных механизмах блокады нейротоксина в их составе анти-БТ антителами.

**Возможности инактивации или удаления нейтрализующих антител.** К методам инактивации или удаления анти-БТ антител относят плазмаферез и иммуноадсорбцию. С подобной целью можно использовать препараты-иммуносупрессоры (например, стероиды), а также иммуноглобулины [7].

Однако стратегия ожидания и наблюдения сегодня считается более предпочтительной. Она основана на данных о снижении титра нейтрализующих антител после прекращения лечения БТ до уровня, позволяющего возобновить эффективную терапию.

**Использование ЭМГ.** В неврологической практике в отсутствие иммунорезистентности возможны другие причины вторичной неэффективности лечения. Например, при цервикальной дистонии главным, по мнению D. Gelb и соавт., является возможное спонтанное или вследствие лечения БТ изменение дистонического паттерна мышц шеи [12], которое можно преодолеть с помощью точно направленных ЭМГ-управляемых инъекций. У большинства пациентов с предполагаемой вторичной нечувствительностью к лечению БТ его результаты улучшаются после проведения курса инъекций, сопровождаемых ЭМГ [3]. Если же клиническое улучшение все же не наступает, следует применять EDB-тест, демонстрирующий четкую корреляцию с эффектом терапии.

**Профилактика формирования нейтрализующих антител и развития неэффективности терапии.** Для предотвращения формирования блокирующих БТ антител следует избегать установленных факторов риска:

- высокая разовая доза БТ;
- интервалы между инъекциями менее 3 мес;
- повторные введения в течение 2 нед («бустерные» инъекции);
- индивидуальные особенности реактивности иммунной системы пациента.

## СВЯЗЬ БЕЛКОВОЙ НАГРУЗКИ ПРЕПАРАТОВ БТА С АНТИГЕННОСТЬЮ

Предположение о сниженной иммуногенности препаратов БТА с более низкой белковой нагрузкой высказывалось достаточно давно. В клинических исследованиях антигенности «оригинального» и «нового» Ботокса, различающихся величиной белкового комплекса (25 и 5 нг), показано снижение частоты формирования анти-БТ антител при длительном лечении больных со спастической кривошеей с 9,5 до 1,2% [2].

Повышение иммуногенности БТА в присутствии комплексообразующих белков может объясняться адьювантными свойствами некоторых гемагглютининов (НА1 и НА3b) [16]. Поэтому использование новых препаратов БТА со сниженной антигенной нагрузкой, возможно, станет одним из способов профилактики формирования вторичной иммунорезистентности. К подобным новациям в области БТ-терапии относится препарат БТА Ксеомин, свободный от токсин-ассоциированных белков [10]. Внедрение в клиническую практику препарата БТА без комплексообразующих белков позволит еще больше снизить риск формирования вторичной неэффективности терапии, связанной с иммунорезистентностью.

Лечение препаратами БТА позволяет существенно повысить качество жизни пациентов, поэтому клинические аспекты эффективности БТ-терапии весьма значимы. Иммуный ответ на любые белковые препараты может проявляться как аллергическими реакциями, так и формированием нейтрализующих антител, способных редуцировать терапевтический эффект.

Согласно данным многочисленных клинических исследований, у пациентов с нейтрализующими БТ антителами не отмечалось каких-либо местных или системных нежелательных явлений иммунной природы.

Ввиду того что общее число пациентов с сероконверсией очень мало, пока не удалось обнаружить явную зависимость степени иммунного ответа от факторов, характеризующих как пациентов, так и параметры терапии (пол, возраст, этническая принадлежность, количество курсов инъекций, средний межинъекционный интервал, средняя разовая и кумулятивная дозы БТ, длительность лечения).

Наиболее целесообразный клинический подход, обеспечивающий профилактику образования блокирующих токсин антител, — использование минимальных доз, необходимых для достижения клинического эффекта, а также исключение «бустерных» инъекций.

В случаях развития вторичной неэффективности лечения возможно введение более высоких доз БТА или препаратов БТ типа В. При доказанной иммунорезистентности рекомендуется придерживаться тактики ожидания и наблюдения, поскольку со временем титры антител у большинства пациентов уменьшаются и возможно возобновление эффективной терапии. Тактика ведения пациентов с вторичной неэффективностью ботулинотерапии, предложенная Р. Мооре и М. Науманн, представлена на схеме 2 [17].

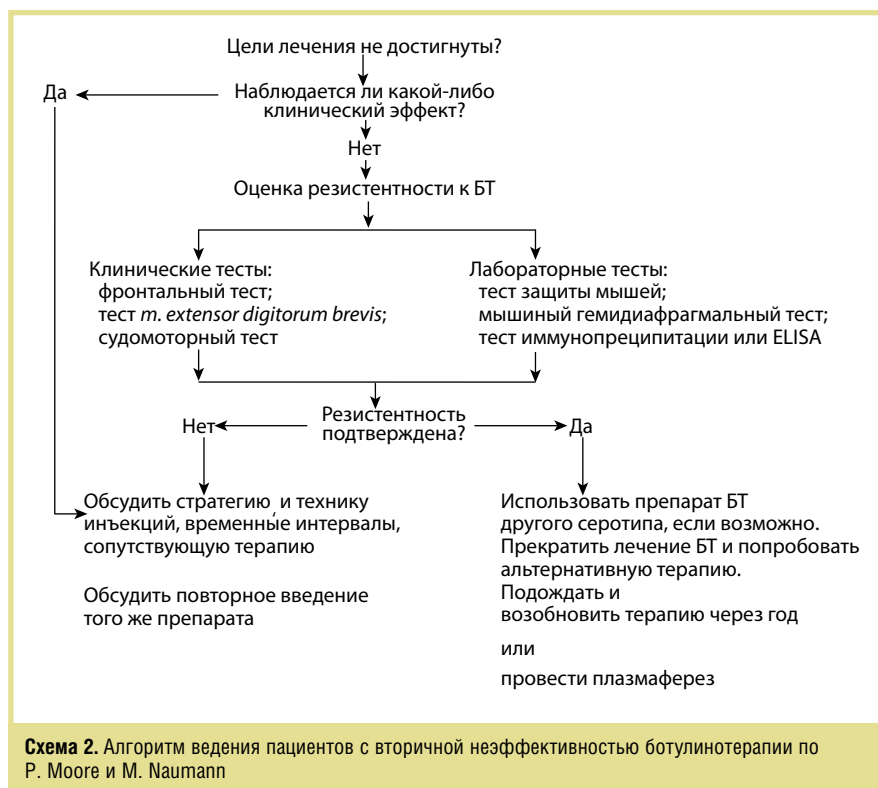


Схема 2. Алгоритм ведения пациентов с вторичной неэффективностью ботулинотерапии по Р. Мооре и М. Науманн

Стратегия оптимизации ответа на лечение предусматривает также фото- и видеодокументирование пациента до и после инъекции, уточнение локализации мышц-мишеней, тщательный подбор точек введения, выбор оптимальной дозы с учетом клинического ответа и переносимости терапии.

В целом формирование нейтрализующих антител — лишь один из многих возможных факторов, обуславливающих утрату клинического эффекта от введения БТ. Следовательно, при анализе потенциальной неудачи лечения врач должен учитывать все возможные причины неэффективности терапии и владеть информацией о методах их предупреждения и преодоления.

## Литература

1. Birklein F., Erbguth F. Sudomotor testing discriminates between subjects with and without antibodies against botulinum toxin A — a preliminary observation // *Mov. Disord.* — 2000; 15 (1): 146–149.
2. Brin M., Comella C., Jankovic J. et al. Long-term treatment with botulinum toxin type A in cervical dystonia has low immunogenicity by mouse protection assay // *Mov. Disord.* — 2008; 23 (10): 1353–1360.
3. Cordivari C., Misra V.P., Vincent A. et al. Secondary Nonresponsiveness to Botulinum Toxin A in Cervical Dystonia: The Role of Electromyogram-Guided Injections, Botulinum Toxin A Antibody Assay, and the Extensor Digitorum Brevis Test // *Mov. Disord.* — 2006; 21 (10): 1737–1741.
4. Dressler D., Dimberger G. Botulinum Toxin Antibody Testing: Comparison between the Immunoprecipitation Assay and the Mouse Diaphragm Assay // *Eur. Neurol.* — 2001; 45 (4): 257–260.
5. Dressler D., Bigalke H. Botulinum toxin antibody type A titres after cessation of botulinum toxin therapy // *Mov. Disord.* — 2002; 17 (1): 170–173.
6. Dressler D., Münchau A., Bhatia K. et al. Antibody-Induced Botulinum Toxin Therapy Failure: Can It Be Overcome by Increased Botulinum Toxin Doses? // *Eur. Neurol.* — 2002; 47 (2): 118–121.

7. Dressler D. Clinical presentation and management of antibody-induced failure of botulinum toxin therapy // *Mov. Disord.* – 2004; 19 (8): 92–100.
8. Dressler D., Lange M., Bigalke H. Mouse diaphragm assay for detection of antibodies against botulinum toxin type B // *Mov. Disord.* – 2005; 20 (12): 1617–1619.
9. Dressler D., Hallett M. Immunological aspects of Botox, Dysport and Myobloc/NeuroBloc // *Eur. J. Neurol.* – 2006; 13 (1): 11–15.
10. Frevert J. Xeomin: an innovative new botulinum toxin type A // *Eur. J. Neurol.* – 2009; 16 (2): 11–13.
11. Frevert J., Dressler D. Complexing proteins in botulinum toxin type A drugs: a help or a hindrance? // *Biologics.* – 2010; 9 (4): 325–332.
12. Gelb D., Yoshimura D., Olney R. et al. Change in pattern of muscle activity following botulinum toxin injections for torticollis // *Ann. Neurol.* – 1991; 29: 370–376.
13. Hanna P., Jankovic J., Vincent A. Comparison of mouse bioassay and immunoprecipitation assay for botulinum toxin antibodies // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* – 1999; 66 (5): 612–616.
14. Koman L., Brashers A., Rosenfeld S. et al. Botulinum toxin type a neuromuscular blockade in the treatment of equinus foot deformity in cerebral palsy: a multicenter, open-label clinical trial // *Pediatrics.* – 2001; 108 (5): 1062–1071.
15. Lawrence I., Moy R. An evaluation of neutralizing antibody induction during treatment of glabellar lines with a new US formulation of botulinum neurotoxin type A // *Aesthet. Surg. J.* – 2009; 29 (6): 66–71.
16. Lee J., Yokota K., Arimitsu H. et al. Production of anti-neurotoxin antibody is enhanced by two subcomponents, HA1 and HA3b, of Clostridium botulinum type B 1S8 toxin-haemagglutinin // *Microbiology.* – 2005; 151 (11): 3739–3747.
17. Moore P., Naumann M. General and clinical aspects of treatment with botulinum toxin. In: Moore P., Naumann M., editors. *Handbook of botulinum toxin treatment*, Second ed. Malden, Mass: Blackwell Science. – 2003: 28–75.
18. Müller K., Mix E., Adib Saberi F. et al. Prevalence of neutralising antibodies in patients treated with botulinum toxin type A for spasticity // *J. Neural. Transm.* – 2009; 116 (5): 579–585.
19. Naumann M., Carruthers A., Carruthers J. et al. Meta-analysis of neutralizing antibody conversion with onabotulinumtoxinA (BOTOX®) across multiple indications // *Mov. Disord.* – 2010; 25 (13): 2211–2218.

#### TREATMENT TREATMENT FAILURE AND IMMUNORESISTANCE IN BOTULINUM TOXIN THERAPY

**S. Timerbaeva**, Candidate of Medical Sciences

*Neurology Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow*  
*Botulinum toxin therapy is an effective treatment for diseases accompanied by muscle spasms. There may be treatment failures in rare cases.*  
*Immuno-resistance is one of the reasons for secondary inefficiency of botulinum toxin therapy.*

**Key words:** botulinum toxin therapy, treatment inefficiency, immuno-resistance.

## ТЕРАПИЯ ПРИ ДИВЕРТИКУЛЯРНОЙ БОЛЕЗНИ ТОЛСТОЙ КИШКИ И ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИИ

**И. Комиссаренко**<sup>1,2</sup>, доктор медицинских наук,  
**С. Левченко**<sup>1,2</sup>, кандидат медицинских наук,  
**С. Сильверстова**<sup>2</sup>, кандидат биологических наук,  
**Т. Косачева**, кандидат медицинских наук  
 ЦНИИ гастроэнтерологии, МГМСУ  
**E-mail:** sv\_levchenko@list.ru

*Изучено влияние препарата псиллиум (Мукофальк) при 12-недельном лечении на клиническую картину заболевания, качество жизни (КЖ) больных несложной дивертикулярной болезнью, динамику короткоцепочечных жирных кислот в кале, дана оценка гипополипидемического действия препарата. Определено, что препарат характеризуется хорошей переносимостью, отсутствием побочных эффектов, повышением КЖ больных, нормализацией моторики кишки, уменьшением болевого синдрома и метеоризма. Пребиотическое действие Мукофалька доказано повышением концентрации короткоцепочечных кислот в кале с уменьшением анаэробного индекса. Препарат достоверно снижает показатели гиперлипидемии и может быть рекомендован как гипополипидемическое средство в режиме монотерапии при исходном уровне общего холестерина <6,4 ммоль/л.*

**Ключевые слова:** дивертикулярная болезнь, гиперхолестеринемия, псиллиум (Мукофальк), качество жизни.

**А**ктуальность проблемы дивертикулярной болезни (ДБ) толстой кишки связана прежде всего с увеличением продолжительности жизни, ростом в популяции удельного веса пожилых и старых людей и высокой распространенностью ДБ именно в старших возрастных группах. Истинная распространенность ДБ неизвестна, поскольку крупных эпидемиологических исследований не проводилось. Однако по результатам небольших отечественных и зарубежных исследований, частота дивертикулов ободочной кишки в общей структуре заболеваний кишечника – 16–20%, а в старших возрастных группах – до 60%, и приблизительно одинакова у мужчин и женщин [1–4].

ДБ толстой кишки – полиэтиологичное заболевание со сложными иммунными механизмами патогенеза. В этиопатогенезе ДБ важную роль отводят изменению характера питания и образа жизни людей за последние 100 лет. Дивертикулез называют «болезнью дефицита», связывая его с потреблением рафинированной пищи с низким содержанием клетчатки [5, 6]. Помимо неправильного питания (ограничение потребления растительной пищи, уменьшение потребления жидкости), высокую частоту ДБ у людей пожилого и старческого возраста можно объяснить совокупностью таких этиологических факторов, как низкая физическая активность [7], гипотония или атония кишечника [8, 9], рост числа аутоиммунных реакций, связанных с ослаблением супрессорной функции тимуса [10], обменно-дистрофические нарушения генетически детерминированной дисплазии соединительной ткани [11, 12] и др. При этом этиологические и патогенетические факторы оказы-