

Случай ятрогенного ботулизма при ботулинотерапии в клинической практике

Р.А. Ибатуллин, Р.В. Магжанов

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», кафедра неврологии с курсами нейрохирургии и медицинской генетики, Уфа, Башкортостан, Россия;

ГБУЗ «Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова», Уфа, Башкортостан, Россия

Аннотация

Инъекции препаратов ботулинического токсина все шире находят применение в разных областях медицинской практики, таких как неврология, урология, стоматология, косметология, гастроэнтерология и пр. Препараты ботулинического токсина типа А (БТ-А) блокируют высвобождение ацетилхолина из двигательных нервных терминалей, вследствие чего происходит долговременное расслабление мышц. Признано, что лечение БТ-А имеет хороший профиль безопасности и переносимости. К редчайшим, но тяжелым осложнениям ботулинотерапии (БТ) относятся состояния, сопровождающиеся генерализованной мышечной слабостью, нарушением глотания и дыхательной недостаточностью, а в исключительных случаях и к летальному исходу. Подобное осложнение, известное как ботулизм-подобный синдром, проявляет себя как клинический ботулизм. В статье представлен пример из клинической практики такого ятрогенного ботулизма, возникший после инъекций терапевтических доз препарата БТ-А. Вероятность развития столь редкого, но тяжелого осложнения БТ диктует необходимость врачам-инъекторам иметь соответствующую информированность и настороженность при проведении такого лечения.

Ключевые слова: ботулинотерапия, осложнения, ятрогенный ботулизм, ботулизм-подобный синдром.

Case of iatrogenic botulism after botulinotherapy in clinical practice

R.A. Ibatullin, R.V. Magjanov

Bashkir State Medical University, Ufa, Bashkortostan, Russia;

G.G. Kuvatov Republican Clinical Hospital, Ufa, Bashkortostan, Russia

Injections of botulinum toxin are widely used in different medical fields, namely neurology, urology, stomatology, cosmetology, gastroenterology etc. Preparations of botulinum toxin type A (BTA) prevent the release of acetylcholine at the endings of motor nerves leading to the long-term muscle relaxation. It has been acknowledged that treatment with BTA has very good safety profile and tolerability. Extremely rare but severe complication of botulinotherapy (BT) is a condition, which is associated with generalized muscle weakness, swallowing difficulty, respiratory arrest, and may lead to the lethal outcomes in the solitary cases. Such disorders, which present like botulism, are known as botulism-like syndrome and iatrogenic botulism. We report a clinical case of such complication in the paper. The probability of the development of such rare but severe complications necessitates certain awareness and vigilance among clinicians performing BT.

Keywords: botulinotherapy, complications, iatrogenic botulism, botulism-like syndrome.

БТ – ботулинотерапия
БТ-А – ботулинический токсин типа А

ЭМГ – электромиографические исследования

Препараты ботулинического токсина типа А (БТ-А) блокируют высвобождение ацетилхолина из двигательных нервных терминалей. Инъекции БТ-А стали методом выбора не только при ряде тяжелых, резистентных к традиционной терапии состояний, таких как фокальные дистонии (спастическая кривошея и др.), но все шире находят применение и в других областях медицинской практики (урология, стоматология, косметология, гастроэнтерология и пр.). Локальное введение препаратов БТ-А (Диспорт, Ботокс и пр.) в лечебных дозах приводит к развитию дозозависимой хемоденервации и долговременному расслаблению мышц. Признано, что лечение БТ-А имеет хороший профиль безопасности и переносимости. Кроме локального действия препарата, отмечается и системное распределение токсина, вызывающего поражение более дистальных холинергических нервных окончаний [1], что подтверждается результатами электромиографического исследования (ЭМГ). Препараты БТ-А могут диффундировать через фасции, прилегающие к мышцам, или распространяться гематогенно [2]. Распространение БТ-А за пределы мышц-мишеней приводит к мышечной слабости на удалении от места желаемого эффекта [3]. Патогенез такого феномена остается не со-

всем ясным и рассматривается как вероятное следствие распространения препарата БТ-А в отдаленные мышцы от мест инъекций с током крови [4]. В своих крайних формах такие возможные «утечки» ботулинического токсина в системный кровоток могут проявляться как клинический ботулизм [5, 6], приводящий в ряде случаев даже к летальному исходу [7]. В зарубежной литературе имеется немало сообщений о развитии генерализованной мышечной слабости после инъекций БТ-А, расцениваемое как ботулизм-подобный синдром или ятрогенный ботулизм. В то же время нам не встретилось ни одного описания такого случая в отечественной литературе. Ботулизм-подобный синдром – это редкое, но тяжелое осложнение ботулинотерапии (БТ), сопровождающееся генерализованной мышечной слабостью и нарушением глотания, а в ряде случаев и дыхательной недостаточностью [8, 9]. Случаи ятрогенного ботулизма возникали не только при лечении разных форм дистонии и спастичности, но и при БТ, проводимой с косметологическими целями [10, 11]. У пациентов отсутствовала миастения [12], и они не принимали какие-либо вещества или лекарственные препараты, прием которых мог бы вызвать нарушение нервно-мышечной проводимости. Правда, изве-

стен случай, когда инъекции ботулотоксина способствовали выявлению субклинического синдрома Ламберта–Итона [13]. Лечение препаратами БТ (Диспорт или Ботокс) осуществлялось соответствующими терапевтическими дозами, находившимися в широких пределах, и признаки так называемого ятрогенного ботулизма возникали как при применении «малых», так и при введении больших доз препарата. Суммарный объем БТ-А не превышал максимально рекомендованные дозы препарата. Так, по данным А. Собан и соавт., осложнения развились у троих больных после инъекций 1000–1500 ЕД Диспорта в мышцы нижних конечностей [4]. В трех других случаях осуществлялось введение Диспорта в дозы от 600 до 900 ЕД в мышцы шеи, верхних или нижних конечностей [6]. Через 1–2 нед у больных возникала слабость в мышцах шеи, туловища или конечностей и дисфагия. По сообщению А.М. Bakhiet и соавт., симптомы отдаленной от места введения мышечной слабости возникли у пациентки 67 лет через 4 дня после инъекций 250 ЕД Диспорта в мышцы ног [5].

Признаки мышечной слабости в виде нарушения зрения, двоения и усталости развились и у 74-летней пациентки через 10 дней после введения 120 ЕД Диспорта в круговые мышцы глаз при блефароспазме [4]. Относительно небольшие дозы препарата Ботокс (30 ЕД) вводились при лечении ладонного и аксиллярного гипергидроза у двух женщин в возрасте 22 и 42 лет соответственно [11]. Через 2 нед после инъекций БТ-А у них отмечалось появление мышечной слабости и дисфагии.

Вероятно, широкая практика применения БТ в детском возрасте также не могла обойтись без подобных осложнений [14, 15]. Развитие системных ботулизоподобных симптомов у детей сопровождалось расстройствами различных моторных функций, а в более тяжелых случаях и нарушением дыхания [16–19]. В. Beseler-Soto и соавт. сообщают о появлении у девочки 6 лет, страдающей детским церебральным параличом, через неделю после инъекций Диспорта признаков прогрессирующего удушья [17]. Выраженность дыхательных нарушений, наряду с другими симптомами, потребовала вентиляционной поддержки. В дальнейшем через 2 мес после инъекций препарата пациентка погибла от развившихся осложнений.

ЭМГ-исследования у пациентов с ботулизоподобным синдромом свидетельствовали о наличии изменений, схожих с ботулизмом [5, 6]. Признаки денервации происходили в отдаленных от места инъекций мышцах.

В лечении осложнений, возникших после применения БТ-А, применялся антихолинэстеразный препарат пиридостигмин в дозе до 240 мг ежедневно [4, 6, 11, 16]. Восстановление двигательных функций происходило в сроки от нескольких недель до 4 мес.

Примечательно, что в подавляющем большинстве из представленных случаев пострадали исключительно лица женского пола. Отмечалось и ранее, что женщины более, чем мужчины, склонны к развитию осложнений, таких как дисфагия и слабость мышц шеи [20]. В исследовании I. Blaszczuk и соавт. говорится о том, что у женщин риск возникновения генерализованных и отдаленных к месту инъекций побочных явлений был почти в 2 раза выше [21].

Указанные осложнения могут возникнуть у больных как после первых инъекций, так и после повторных курсов БТ.

У ряда пациентов после очередных инъекций БТ-А возникали симптомы, протекавшие в легкой форме и напоминавшие последующие более тяжелые нарушения [5, 17].

Ввиду развития столь серьезного осложнения, неминуемо возникают вопросы, связанные с дальнейшей тактикой ведения пациентов. В одних случаях пациентам, получившим такое осложнение, инъекции проводились и в последующем, а в других – от применения БТ-А решено было воздержаться [6, 16, 21].

В настоящем сообщении нами приводится клинический случай подобной генерализованной мышечной слабости, развившейся после проведения инъекций БТ-А, у больной 59 лет, страдавшей в течение 4 лет идиопатическим умеренно выраженным тортиколизом вправо. Среди сопутствующих заболеваний у пациентки отмечены инсулинозависимый сахарный диабет II типа в течение 3 лет, а также артериальная гипертензия с умеренным повышением артериального давления. Масса тела больной 86 кг. В феврале 2014 г. больной впервые проведены инъекции Диспорта в суммарной дозе 700 ЕД. Через неделю у пациентки в течение 1–2 дней развилась общая слабость («не могла даже сидеть, говорить»), слабость в конечностях, затруднение дыхания, нарушение глотания, жевания, речи. После обращения в «скорую помощь» больная экстренно госпитализирована в палату интенсивной терапии городского стационара. В связи с подозрением на острое нарушение мозгового кровообращения в вертебрально-базиллярном бассейне больной проведено обследование, в том числе и компьютерная томография головного мозга, где очаговой патологии не обнаружено. Проводилась вазоактивная, дезагрегантная, ноотропная терапия. В дальнейшем больная с положительной динамикой переведена в неврологическое отделение больницы и выписана из стационара на 6-е сутки по личной просьбе. Общая мышечная слабость постепенно проходила и сохранялась еще в течение около 2 нед.

В последующем пациентка отметила умеренный положительный эффект от введения ботулотоксина в виде уменьшения степени выраженности кривошеи и облегчения при этом ходьбы. При повторном обращении в кабинет БТ через 3 мес (апрель 2014 г.) больной повторно проведены инъекции Диспорта 400 ЕД в мышцы шеи. Через сутки у больной, как и после первого введения БТ-А, вновь развивается мышечная слабость, но, с ее слов, меньшей степени выраженности. Пациентка все же обратилась на станцию «скорой помощи», после чего была доставлена в стационар.

В приемном покое больная осмотрена неврологом, который счел возможным не госпитализировать пациентку в стационар. Больной рекомендовано наблюдение невролога и терапевта по месту жительства.

В данном случае общая мышечная слабость регрессировала в течение 3–4 дней. Тщательное плановое обследование больной в условиях неврологического отделения не выявило каких-либо данных за миастению или миастенический синдром. Повторная попытка проведения стимуляционной ЭМГ не увенчалась успехом в связи с непереносимостью электрического тока.

В связи с сохраняющейся и усилившейся кривошеей через год (после февраля 2014 г.) пациентка вновь обратилась в кабинет БТ. Учитывая нарастающую

Сведения об авторах:

Магжанов Рим Валеевич – проф. каф. неврологии с курсами нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Контактная информация:

Ибатуллин Роберт Альберович – к.м.н., доцент каф. неврологии с курсами нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»; тел.: 8(917)756-70-39; +(7347)228-75-00; e-mail: robib@ufanet.ru

цервикальную дистонию, принято решение повторить инъекции БТ-А. Очередные инъекции препарата Ксеомин в меньшей, чем того требовала выраженность гиперкинеза, дозе (100 ЕД) проведены в июне 2015 г. Из предосторожности, с целью предотвращения нежелательной диффузии и вероятного попадания препарата в кровотоки, использовано меньшее разведение – 1 мл физиологического раствора на 100 ЕД препарата против обычного в стандартных ситуациях разведения на 2 мл растворителя. Проведенный курс БТ пациентка перенесла удовлетворительно, вышеуказанных осложнений не возникло. В настоящее время больная регулярно получает БТ с периодичностью раз в 3–4 мес с использованием 200 ЕД препарата. Пациентка на фоне повторных курсов терапии отмечает облегчение состояния и оценивает эффективность лечения БТ как удовлетворительную.

Из представленного клинического примера следует, что возникшие у больной через неделю после первого курса БТ (февраль 2014 г.) симптомы в виде общей слабости, слабости

в конечностях, дыхательных расстройств, нарушения глотания и пр. соответствуют признакам ботулизо-подобного синдрома в ответ на применение БТ-А, неоднократно описанного в приведенных клинических случаях. Указанные симптомы мышечной слабости повторились вновь после проведенного курса БТ (апрель 2014 г.), но в более легкой форме. В данной ситуации симптомы генерализованной мышечной слабости благополучно разрешились без проведения каких-либо интенсивных терапевтических мероприятий.

Таким образом, вероятность развития в редчайших случаях подобного вида критического осложнения БТ (ботулизо-подобный синдром или ятрогенный ботулизм) диктует необходимость для врачей-инжекторов иметь соответствующую информированность и настороженность при выполнении инъекций БТ-А с целью оказания своевременной помощи ввиду возникших нарушений.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Girlanda P, Vita G, Nicolosi C, Milone S, Messina C. Botulinum toxin therapy: distant effects on neuromuscular transmission and autonomic nervous system. *J Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1992;55(9): 844-5. doi: 10.1136/jnnp.55.9.844
- Tugnoli V, Eleopra R, Montecucco C, De Grandis D. The therapeutic use of botulinum toxin. *Expert Opinion on Investigational Drugs*. 1997;6(10):1383-94. doi: 10.1517/13543784.6.10.1383
- Brodsky MA, Swope DM, Grimes D. Diffusion of Botulinum Toxins. *Tremor Other Hyperkinet Mov (NY)*. 2012;2:tre-02-85-417-1. doi: 10.7916/D88W3CIM
- Coban A, Matur Z, Hanagasi HA, Parman Y. Iatrogenic Botulism After Botulinum Toxin Type A Injections. *Clin Neuropharmacol*. 2010;33(3):158-60. doi: 10.1097/wnf.0b013e3181d479e0
- Bakheit AM, Ward CD, McLellan DL. Generalised botulism-like syndrome after intramuscular injections of botulinum toxin type A: a report of two cases. *J Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1997; 62(2):198. doi: 10.1136/jnnp.62.2.198
- Bhatia KP, Munchau A, Thompson PD, Houser M, Chauhan VS, Hutchinson M, Marsden CD. Generalised muscular weakness after botulinum toxin injections for dystonia: a report of three cases. *J Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1999;67(1):90-3. doi: 10.1136/jnnp.67.1.90
- US Food and Drug Administration. Botox and Botox Cosmetic (botulinum toxin type A) and Myobloc (botulinum toxin type B) 2009 [cited 2011 December 29]; Available from: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm164255.htm>. Accessed February 6, 2017.
- Cobb DB, Watson WA, Fernandez MC. Botulism-like syndrome after injections of botulinum toxin. *Vet Hum Toxicol*. 2000 Jun;42:163.
- Nong LB, He WQ, Xu YH, Liu XQ, Li YM, Xiao ZL, Zhong NS. Severe respiratory failure after injection of botulinum toxin: case report and review of the literature. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2008 May; 31(5):369-71.
- Fan KL, Wang YL, Chu G, Leung LP. Delayed Antitoxin Treatment of Two Adult Patients with Botulism after Cosmetic Injection of Botulinum Type A Toxin. *J Emergency Med*. 2016;51(6):677-9. doi: 10.1016/j.jemermed.2016.07.097
- Ghasemi M, Norouzi R, Salari M, Asadi B. Iatrogenic Botulism After the Therapeutic Use of Botulinum Toxin-A. *Clin Neuropharmacol*. 2012;35(5):254-7. doi: 10.1097/wnf.0b013e31826248b8
- Omprakash H, Rajendran S. Botulinum toxin deaths: What is the fact? *J Cutaneous and Aesthetic Surgery*. 2008;1(2):95. doi: 10.4103/0974-2077.44169
- Erbguth F, Claus D, Engelhardt A, Dressler D. Systemic effect of local botulinum toxin injections unmasks subclinical Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *J Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1993; 56(11):1235-6. doi:10.1136/jnnp.56.11.1235
- Barclay L. Respiratory compromise, death may be linked to botulinum toxin. Medical alerts. 2008 (Febr 8); Available at: <http://www.medscape.com>. Accessed February 11, 2017
- Beseler-Soto B, Sánchez-Palomares M, Benlloch-Muncharaz M, Santos-Serrano L, Landa-Rivera L, Ferriol-Camacho M, Paricio-Talayero JM. Efectos adversos de la toxina botulínica en el tratamiento de la espasticidad infantil. *Rev Neurol*. 2007;45:318-19.
- Goldstein EM. Safety of high-dose botulinum toxin type A therapy for the treatment of pediatric spasticity. *J Child Neurol*. 2006;21:189-92. doi: 10.2310/7010.2006.00041
- Beseler-Soto B, Sánchez-Palomares M, Santos-Serrano L, Landa-Rivera L, Sanantonio-Valdearcos F, Paricio-Talayero JM. Botulismo yatrógeno: una complicación a tener en cuenta en el tratamiento de la espasticidad en la infancia. *Rev Neurol*. 2003;37:444-6.
- Howell K, Selber P, Graham HK, Reddiough D. Botulinum neurotoxin A: An unusual systemic effect. *J Paediatrics and Child Health*. 2007; 43(6):499-501. doi: 10.1111/j.1440-1754.2007.01122.x
- Naidu K, Smith K, Sheedy M, Adair B, Yu X, Graham HK. Systemic adverse events following botulinum toxin A therapy in children with cerebral palsy. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2010;52(2): 139-44. doi: 10.1111/j.1469-8749.2009.03583.x
- Jankovic J, Schwartz KS. Clinical Correlates of Response to Botulinum Toxin Injections. *Archives of Neurol*. 1991;48(12):1253-6. doi: 10.1001/archneur.1991.00530240057020
- Blaszczak I, Foumani N, Ljungberg C, Wiberg M. Questionnaire about the Adverse Events and Side Effects Following Botulinum Toxin A Treatment in Patients with Cerebral Palsy. *Toxins*. 2015;7(11):4645-54. doi: 10.3390/toxins7114645

Поступила 25.04.2017