

УДК 616.8-085.2/3

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar595878>

Научная статья

# Использование гибких интервалов введения ботулотоксина типа А у пациента с генерализованной дистонией DYT-THAP1 (DYT6) на фоне отмены глубокой электростимуляции головного мозга в связи с инфицированием места расположения генератора импульсов

И.В. Красаков, И.В. Литвиненко, Д.Е. Дыскин

Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург, Россия

## АННОТАЦИЯ

Глубокая электростимуляция внутреннего сегмента бледного шара является безопасным и эффективным методом лечения изолированной генерализованной дистонии. Прекращение электростимуляции может привести к резкому нарастанию тяжести состояния со значительным увеличением риска развития дистонического статуса. Коррекции состояния путем подбора консервативной терапии зачастую бывает недостаточно. На основании описания клинического наблюдения продемонстрирована возможность эффективного применения гибких интервалов введения ботулотоксина типа А у пациента с генерализованной дистонией DYT-THAP1 (DYT6) на фоне отмены глубокой электростимуляции головного мозга в связи с инфицированием места расположения генератора импульсов. В связи с высоким риском формирования антител к ботулотоксину типа А при использовании коротких промежутков, а также при применении высоких доз, предпочтение было отдано препарату с доказанной низкой иммуногенностью — инкоботулотоксину А. Инкоботулотоксин А вводился 1 раз в мес в суммарной дозе 400 ед. в различные группы мышц (головы, шеи, туловища, конечностей). На момент публикации длительность наблюдения составила 6 мес, выполнено 6 процедур, суммарно введено 2400 ед. инкоботулотоксина А. Развития значимых побочных эффектов отмечено не было. Оценку эффективности проведенной терапии осуществляли путем подсчета баллов рейтинговой шкалы для дистонии Бурке–Фана–Марсдена. Произошло снижение с 34 баллов (показатель на момент прекращения нейростимуляции) до 13,5 баллов (спустя 6 мес терапии). Проведенная терапия позволила пациенту сохранить двигательную активность в период ожидания выполнения повторной глубокой электростимуляции головного мозга.

**Ключевые слова:** ботулотоксин типа А; генерализованная дистония; гибкие интервалы введения; глубокая электростимуляция головного мозга; дистонический статус; отмена электростимуляции; прекращение электростимуляции.

## Как цитировать:

Красаков И.В., Литвиненко И.В., Дыскин Д.Е. Использование гибких интервалов введения ботулотоксина типа А у пациента с генерализованной дистонией DYT-THAP1 (DYT6) на фоне отмены глубокой электростимуляции головного мозга в связи с инфицированием места расположения генератора импульсов // Известия Российской военно-медицинской академии. 2023. Т. 42. № 4. С. 421–426. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar595878>

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar595878>

Research Article

# The use of flexible botulinum toxin type A inter-injection intervals after removal of deep brain stimulation due to infection in patient with DYT-THAP1 (DYT6)

Igor' V. Krasakov, Igor' V. Litvinenko, Dmitriy E. Dyskin

Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

## ABSTRACT

Deep brain stimulation of globus pallidus internus is a safe and effective method of treatment of isolated generalized dystonia. Abrupt discontinuation of stimulation can lead to a sharp increase in the severity of the condition with a significant increase in the risk of dystonic status. Correction of the condition by selecting conservative therapy is often insufficient. Based on the description of a clinical observation, we demonstrated the possibility of effective use of flexible botulinum toxin type A inter-injection intervals after removal of deep brain stimulation due to infection in patient with DYT-THAP1 (DYT6). Due to the high risk of formation of antibodies to botulinum toxin type A when using short intervals, as well as when using high doses, preference was given to a drug with proven low immunogenicity — incobotulotoxin A. Incobotulotoxin A was administered once a month in a total dose of 400 units to various muscle groups (head, neck, trunk, limbs). At the time of publication, the duration of follow-up was six months, six procedures were performed, a total of 2,400 units of incobotulotoxin A. No significant side effects were noted. Evaluation of the effectiveness of the therapy was carried out by calculating the points of the Burke–Fahn–Marsden Dystonia Rating Scale. There was a decrease from 34 points (the indicator at the time of termination of neurostimulation) to 13.5 points (after six months of therapy). The therapy allowed the patient to maintain motor activity during the waiting period for repeated deep brain stimulation.

**Keywords:** botulinum toxin type A; cancellation of electrical stimulation; deep brain stimulation; discontinuation of stimulation; dystonic status; flexible inter-injection intervals; generalized dystonia.

## To cite this article:

Krasakov IV, Litvinenko IV, Dyskin DE. The use of flexible botulinum toxin type A inter-injection intervals after removal of deep brain stimulation due to infection in patient with DYT-THAP1 (DYT6). *Russian Military Medical Academy Reports*. 2023;42(4):421–426. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar595878>

Received: 26.09.2023

Accepted: 21.10.2023

Published: 14.11.2023

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Глубокая электростимуляция внутреннего сегмента бледного шара является безопасным и эффективным методом лечения изолированной генерализованной дистонии, особенно форм DYT-TOR1A (DYT1) и DYT-THAP1 (DYT6) [1]. Улучшение двигательных функций, оцениваемое различными методами, составляет от 50 до 75 %.

Прекращение стимуляции возможно в случае развития следующих ситуаций: разрядка генератора импульсов, повреждение или инфицирование системы стимуляции. В настоящее время предложен термин «синдром отмены глубокой электростимуляции головного мозга», который используется для описания состояния, развивающегося после отмены стимуляции у пациентов с болезнью Паркинсона [2]. Мы считаем, что данный термин в полной мере применим в том числе и к пациентам с генерализованной дистонией.

Разброс распространенности инфекционных осложнений после глубокой электростимуляции, по данным литературы, широко варьируется. Наиболее правдоподобным признано считать пятипроцентную встречаемость [3]. Традиционным лечением инфекций при глубокой электростимуляции является системная антибиотикотерапия с дебридментом раны и удалением имплантированной аппаратуры. Удаление системы глубокой электростимуляции у пациентов с генерализованной дистонией может приводить к декомпенсации состояния и увеличивает риск развития жизнеугрожающего состояния — дистонического статуса (дистонического шторма).

Дистонический статус — осложнение генерализованной (первичной, вторичной) дистонии, проявляющееся учащением и утяжелением (по сравнению с фоновой дистонией) дистонического гиперкинеза или переходом в непрерывный приступ и развитием бульбарных и дыхательных расстройств, требующее срочного стационарного лечения [4]. Основная задача врача в случае прекращения стимуляции — подбор консервативной терапии и оптимизация ботулинотерапии с целью недопущения данного

осложнения. В качестве коррекции консервативной терапии может быть рассмотрено добавление тригексифенидила или биперидена, габапентина, клоназепама, тетрабеназина. Протоколы ботулинотерапии у таких пациентов должны быть также пересмотрены в сторону увеличения дозы препарата и частоты инъекций — формирования гибких интервалов [5].

К сожалению, риск формирования антител к ботулотоксину типа А увеличивается на фоне использования коротких промежутков, а также при применении высоких доз [6]. Нейтрализующие антитела, направленные против нейротоксина, могут влиять на фармакологическую активность препаратов и приводить к потере их клинической эффективности, т. е. к частичной или полной утрате их терапевтического эффекта. Исходя из вышесказанного, в случае необходимости использования гибких интервалов и высоких доз приоритет отдается препарату ботулотоксина с низкой иммуногенностью — инкоботулотоксину А. Низкая иммуногенность препарата обусловлена отсутствием в его составе комплексообразующих белков, которые в основном и являются причиной развития данного процесса.

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Мужчина, 31 год, в течение 10 лет страдает DYT-THAP1, 6 лет назад выполнена глубокая электростимуляция внутреннего сегмента бледного шара в связи с недостаточным эффектом от проводимой консервативной терапии и ботулинотерапии. Генератор импульсов был размещен в левой подключичной области. После проведения глубокой электростимуляции отмечалась выраженная положительная динамика, дополнительно продолжал получать клоназепам 1 мг в сутки и ботулинотерапию мышц лица и шеи 3 раза в год (инкоботулотоксин А 300 ед. на одну процедуру). После операции суммарный балл рейтинговой шкалы для дистонии Бурке–Фана–Марсдена (Burke–Fahn–Marsden dystonia rating scale, BFMDRS) составлял 10 баллов (табл. 1).

**Таблица 1.** BFMDRS после операции

Распределение	Провоцирующий фактор	Тяжесть фактора	Значимость	Баллы
Глаза	2	2	0,5	2
Рот	2	1	0,5	1
Речь, глотание	1	2	1	2
Шея	2	2	0,5	2
Правая рука	1	1	1	1
Левая рука	0	0	1	0
Туловище	1	1	1	1
Правая нога	1	1	1	1
Левая нога	0	0	1	0
Сумма				10

**Таблица 2.** BFMDRS после прекращения стимуляции

Распределение	Провоцирующий фактор	Тяжесть фактора	Значимость	Баллы
Глаза	2	3	0,5	3
Рот	2	1	0,5	1,5
Речь, глотание	3	3	1	9
Шея	3	3	0,5	4,5
Правая рука	2	2	1	4
Левая рука	0	0	1	0
Туловище	2	3	1	6
Правая нога	2	3	1	6
Левая нога	0	0	1	0
Сумма				34

**Таблица 3.** Протокол введения инкоботулоксина А

Мышцы	Доза препарата, ед.
Головы, шеи:	400
<i>m. sternocleidomastoideus dex.</i>	50
<i>m. trapezius pars descendens dex.</i>	20
<i>m. splenius capitis dex.</i>	100
<i>m. semispinalis capitis dex.</i>	100
<i>m. levator scapulae dex.</i>	60
<i>m. orbicularis oculi dex. et. sin</i>	40
<i>m. thyroarytenoideus</i>	30
Туловища, конечностей:	400
<i>m. longissimus dorsi thoracis dex.</i>	50
<i>m. iliocostalis lumborum dex.</i>	75
<i>m. internal abdominal oblique dex.</i>	50
<i>m. flexor digitorum superficialis dex.</i>	25
<i>m. flexor carpi radialis dex.</i>	25
<i>m. flexor carpi ulnaris dex.</i>	25
<i>m. tibialis posterior dex.</i>	100
<i>m. gastrocnemius medialis dex.</i>	50

Спустя 6 лет после операции у пациента развилось инфизирирование места расположения генератора импульсов (левая подключичная область) с формированием свища, система стимуляции была удалена. Спустя сутки после прекращения стимуляции у пациента было отмечено ухудшение состояния в виде нарастания тяжести дистонии. Суммарный балл по шкале BFMDRS составил 34 (табл. 2).

Проведена коррекция консервативной терапии, добавлен бипериден в дозе 8 мг/сут, увеличить дозу клоназепама не удалось в связи с развитием дневной сонливости. Предпринятые меры не дали положительного эффекта, в связи с чем было принято решение об интенсификации ботулинотерапии. Первая процедура ботулинотерапии выполнена в мышцы головы и шеи как область, приносящую

наибольшую инвалидизацию. Вторая процедура выполнена спустя 1 мес в мышцы туловища и правых конечностей. Протокол распределения инкоботулоксина А в мышцах представлен в табл. 3. Использовалась УЗИ-навигация инъекций.

Длительность эффекта от проведенной ботулинотерапии составляла 2 мес для каждой области, в связи с чем было принято решение о ежемесячном введении ботулоксина в представленные группы мышц с их чередованием и повторением циклов до момента восстановления глубокой электростимуляции головного мозга.

На момент публикации длительность наблюдения составила 6 мес, выполнено 6 процедур (по 3 процедуры в две области), суммарно введено 2400 ед. инкоботулоксина А. На фоне терапии удалось достичь положительной динамики, балл по шкале BFMDRS составил 13,5 (табл. 4). Пациент ожидает проведения повторной глубокой электростимуляции головного мозга.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Прекращение глубокой электростимуляции внутреннего сегмента бледного шара у пациентов с генерализованной формой дистонии приводит к резкому нарастанию тяжести состояния со значительным увеличением риска развития потенциально жизнеугрожающей ситуации — дистонического статуса. В отличие от разрядки генератора, в случае отмены электростимуляции по причине инфекционных осложнений ее возобновление может быть отложено на длительный срок. Коррекции состояния путем подбора консервативной терапии зачастую бывает недостаточно. Представленное наблюдение показало, что применение ботулинотерапии с использованием персонализированных схем и индивидуальных гибких интервалов между введениями позволяет улучшить качество жизни пациентов с генерализованными формами дистонии с синдромом отмены глубокой электростимуляции и снизить риск развития дистонического статуса. Данный вопрос требует дальнейшего изучения.

**Таблица 4.** BFMDRS после прекращения стимуляции на фоне коррекции терапии

Распределение	Провоцирующий фактор	Тяжесть фактора	Значимость	Баллы
Глаза	2	2	0,5	2
Рот	2	1	0,5	1,5
Речь, глотание	2	2	1	4
Шея	2	2	0,5	2
Правая рука	1	1	1	1
Левая рука	0	0	1	0
Туловище	1	1	1	1
Правая нога	1	1	1	1
Левая нога	0	0	1	0
Сумма				13,5

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источник финансирования.** Финансирование данной работы не проводилось.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Этическая экспертиза.** Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием людей и животных в качестве объектов изучения.

**Вклад авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гамалея А.А., Томский А.А., Поддубская А.А., и др. Эффективность двусторонней электростимуляции внутреннего сегмента бледного шара в лечении сегментарной и генерализованной форм дистонии // Медицинский алфавит. 2017. Т. 1, № 2. С. 47–55.
2. Grimaldi S., Eusebio A., Carron R., et al. Deep Brain Stimulation-Withdrawal Syndrome in Parkinson's Disease: Risk Factors and Pathophysiological Hypotheses of a Life-Threatening Emergency // *Neuromodulation*. 2023. Vol. 26, No. 2. P. 424–434. DOI: 10.1016/j.neurom.2022.09.008
3. Bernstein J.E., Kashyap S., Ray K., Ananda A. Infections in Deep Brain Stimulator Surgery // *Cureus*. 2019. Vol. 11, No. 8. P. e5440. DOI: 10.7759/cureus.5440
4. Iodice A., Pisani F. Status dystonicus: management and prevention in children at high risk // *Acta Biomed*. 2019. Vol. 90, No. 3. P. 207–212. DOI: 10.23750/abm.v90i3.7207
5. Ruiz-Lopez M., Fasano A. Rethinking status dystonicus // *Mov. Disord*. 2017. Vol. 32, No. 12. P. 1667–1676. DOI: 10.1002/mds.27207
6. Santamato A., Ranieri M., Panza F., et al. Effectiveness of switching therapy from complexing protein-containing botulinum toxin type A to a formulation with low immunogenicity in spasticity after stroke: a case report // *J. Rehabil. Med*. 2012. Vol. 44, No. 9. P. 795–797. DOI: 10.2340/16501977-1009

## REFERENCES

1. Gamaleya AA, Tomsky AA, Poddubskaya AA, et al. Efficacy of bilateral pallidal deep brain stimulation in treatment of patients with segmental and generalized dystonia. *Medical alphabet*. 2017;1(2):47–55. (In Russ.)
2. Grimaldi S, Eusebio A, Carron R, et al. Deep Brain Stimulation-Withdrawal Syndrome in Parkinson's Disease: Risk Factors and Pathophysiological Hypotheses of a Life-Threatening Emergency. *Neuromodulation*. 2023;26(2):424–434. DOI: 10.1016/j.neurom.2022.09.008
3. Bernstein JE, Kashyap S, Ray K, Ananda A. Infections in Deep Brain Stimulator Surgery. *Cureus*. 2019;11(8):e5440. DOI: 10.7759/cureus.5440
4. Iodice A, Pisani F. Status dystonicus: management and prevention in children at high risk. *Acta Biomed*. 2019;90(3):207–212. DOI: 10.23750/abm.v90i3.7207
5. Ruiz-Lopez M, Fasano A. Rethinking status dystonicus. *Mov Disord*. 2017;32(12):1667–1676. DOI: 10.1002/mds.27207
6. Santamato A, Ranieri M, Panza F, et al. Effectiveness of switching therapy from complexing protein-containing botulinum toxin type A to a formulation with low immunogenicity in spasticity after stroke: a case report. *J Rehabil Med*. 2012;44(9):795–797. DOI: 10.2340/16501977-1009

## ОБ АВТОРАХ

**\*Игорь Вячеславович Красаков**, канд. мед. наук;  
адрес: 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика  
Лебедева, д. 4/2; ORCID: 0000-0001-6092-0659;  
eLibrary SPIN: 9891-8300; Author ID: 696395;  
Web of Science Researcher ID: I-8865-2016;  
Scopus Author ID: 26642102200; e-mail: ikrasakov@gmail.com

**Игорь Вячеславович Литвиненко**, докт. мед. наук,  
профессор; ORCID: 0000-0001-8988-3011;  
eLibrary SPIN: 6112-2792; Author ID: 368687;  
Web of Science Researcher ID: F-9120-2013;  
Scopus Author ID: 35734354000; e-mail: litvinenkoiv@rambler.ru

**Дмитрий Ефимович Дыскин**, докт. мед. наук, доцент;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2855-2959>;  
eLibrary SPIN: 6662-9481; Web of Science Researcher ID: J-3336-2016;  
Scopus Author ID: 6602481680; e-mail: drabovsk@mail.ru

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

## AUTHORS' INFO

**\*Igor' V. Krasakov**, M.D., Ph.D. (Medicine);  
address: 4/2, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg,  
194044, Russia; ORCID: 0000-0001-6092-0659;  
eLibrary SPIN: 9891-8300; Author ID: 696395;  
Web of Science Researcher ID: I-8865-2016;  
Scopus Author ID: 26642102200; e-mail: ikrasakov@gmail.com

**Igor' V. Litvinenko**, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor;  
ORCID: 0000-0001-8988-3011; eLibrary SPIN: 6112-2792;  
Author ID: 368687; Web of Science Researcher ID: F-9120-2013;  
Scopus Author ID: 35734354000;  
e-mail: litvinenkoiv@rambler.ru

**Dmitriy E. Dyskin**, M.D., D.Sc. (Medicine), Associate Professor;  
ORCID: 0000-0002-2855-2959; eLibrary SPIN: 6662-9481;  
Web of Science Researcher ID: J-3336-2016;  
Scopus Author ID: 6602481680; e-mail: drabovsk@mail.ru