© ПОХАБОВ Д.В., АРУТЮНЯН А.Г., ТУНИК М.Е. , АБРАМОВ В.Г. , ТУЦЕНКО К.О. , ХОРОШАВИНА А.А. , САДОВСКИЙ М.Г.

УДК 616-009.12

DOI: 10.20333/2500136-2020-4-84-91

Новые подходы к лечению и профилактике спастичности у больных в остром периоде очаговых поражений головного мозга с использованием ботулинического токсина типа A

Д.В. Похабов^{1,2}А.Г, Арутюнян^{1,4}, М.Е. Туник¹, В.Г. Абрамов², К.О. Туценко¹, А.А. Хорошавина¹, М.Г. Садовский^{1,3}.

Цель исследования. Целью данной работы является оценить эффективность применения ботулотоксина при лечении ранней спастичности верхней конечности с учетом предикторов спастичности.

Материал и методы. В исследовании приняло участие 20 пациентов, 15 пациентов в остром периоде чМТ. В исследуемых группах проводилась нейрореабилитация. В опытной группе дополнительно применялся ботулотоксин типа А. Оценка мышечного тонуса осуществлялась с помощью функциональных шкал: модифицированная шкала Эшворта, модифицированная шкала Тардье, оценка объема активных движений. В ходе исследования оценивался мышечный тонус в разных сегментах верхней конечности, а именно: в плечевом, локтевом и лучезапястном суставе, а также мышечный тонус пальцев кисти и отдельно - большого пальца руки. В исследуемых группах оценка мышечного тонуса проводилась в три этапа. Ведение ботулотоксина осуществлялось под УЗИ-контролем. Для анализа данных использованием критериев Шапиро-Уилка, Стьюдента, Манна-Уитни и Краскала-Уоллиса, а также нелинейным методом упругих карт. Упругие карты были построены с использованием программы ViDaExpert.

Результиаты. Таким образом, статистически значимые различия между исследуемыми группами были найдены по всем показателям, кроме тех, которые были сняты на первом этапе (через 7-14 дней от момента начала заболевания и до проведения ботулинотерапии в опытной группе) с помощью всех трёх функциональных шкал. Учитывая, что на первом этапе в опытной группе ботулинотерапия ещё не была начата, отсутствие различий в показателях мышечного тонуса указывает на исходную относительную клиническую однородность обе-их групп, что подчеркивает корректность исследования и подтверждает случайный характер распределения пациентов по группам. Заключение. Применение ботулотоксина типа А в коррекции мышечного тонуса является эффективным при применении именно на ранних сроках, что позволяет рекомендовать активное внедрение в современную медицинскую практику данного метода лечения спастичности у пациентов в остром периоде очагового поражения головного мозга.

Ключевые слова: спастичность, реабилитация, инсульт, черепно-мозговая травма, ботулотоксин типа A, предикторы спастичности.

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

Для цитирования: Похабов ДВ, Арутюнян АГ, Туник МЕ, Абрамов ВГ, Туценко КО, Хорошавина АА, Садовский МГ. Новые подходы к лечению и профилактике спастичности у больных в остром периоде очаговых поражений головного мозга с использованием ботулинического токсина типа А. Сибирское медицинское обозрение. 2020;(4):84-91. DOI: 10.20333/2500136-2020-4-84-91

New approaches to spasticity treatment and prevention in patients during acute period of focal injuries of the brain using botulin toxin type A

D.V. Pokhabov^{1,2}, A.G. Arutyunyan^{1,4}, M.E. Tunik¹, V.G. Abramov², K.O. Tutsenko¹, A.A. Khoroshavina¹, M.G. Sadovsky^{1,3}.

The aim of the research is to evaluate the effectiveness of botulinum toxin in treatment of early upper limb spasticity, taking into account spasticity predictors.

Material and methods. The study involved 20 patients, 15 patients in the acute period of stroke and 5 patients in the acute TBI period. Neurorehabilitation was carried out in the studied groups. Botulinum toxin type A was additionally used in the experimental group. Muscle tone was assessed using the following functional scales: modified Ashworth scale, modified Tardieu scale, and an assessment of active movements. The study evaluated muscle tone in different segments of the upper limb, namely: in shoulder, elbow and wrist joint, as well as the muscle tone of the fingers and, separately, of the thumb. In the studied groups, muscle tone was evaluated in three stages. Botulinum toxin was introduced under ultrasound control. IBM SPSS Statistics 23 program was used for data analysis, as well as Microsoft Excel. Statistical processing of the obtained data was performed using Shapiro-Wilk, Student, Mann-Whitney and Kraskal-Wallis criteria, as well as non-linear method of elastic maps. Elastic maps were built using ViDaExpert.

¹Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск 660022, Российская Федерация

²Федеральный Сибирский научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства, Красноярск 660037, Российская Федерация

³Институт вычислительного моделирования СО РАН, Красноярск 660036, Российская Федерация

⁴Красноярская межрайонная клиническая больница скорой медицинской помощи имени Н.С. Карповича

¹ Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk state medical university, Krasnoyarsk 660022, Russian Federation

²The Federal Siberian Research Clinical Centre FMBA of Russia, Krasnoyarsk 660037, Russian Federation

³Institute of computational modelling of SB RAS, Krasnoyarsk 660036, Russian Federation

⁴ N.S. Karpovich Krasnoyarsk Interdistrict Clinical Emergency Hospital

Results. Thus, statistically significant differences between the studied groups were found for all the indicators, except for those that were removed at the first stage (7-14 days from the onset of the disease and before botulinum therapy in the experimental group) using all three functional scales. Considering that at the first stage in the experimental group, botulino-therapy has not yet been started, the absence of differences in muscle tone indicators shows initial relative clinical homogeneity of both groups, that emphasizes the correctness of the study and confirms the random nature of patients' distribution into groups. **Conclusion.** The use of botulinum toxin type A in the correction of muscle tone is effective when applied precisely at early stages, that allows to recommend active introduction of this method of spasticity treatment in patients during the acute period of focal brain damage into modern medical practice. **Key words:** spasticity, rehabilitation, stroke, traumatic brain injury, botulinum toxin type A, spasticity predictors. **Conflict of interest.** The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article. Citation: Pokhabov DV, Arutyunyan AG, Tunik ME, Abramov VG, Tutsenko KO, Khoroshavina AA, Sadovsky MG. New approaches to spasticity treatment and prevention in patients during acute period of focal injuries of the brain using botulin toxin type A. Siberian Medical Review. 2020;(4):84-91. DOI: 10.20333/2500136-2020-4-84-91

Введение

Одной из ведущих причин ограничения повседневной активности пациентов, перенесших очаговое поражение головного мозга (инсульт или тяжелую черепно-мозговую травму), являются двигательные нарушения, представленные спастическим парезом. Постинсультная инвалидизация занимает в России первое место среди всех причин инвалидности и составляет 3,2 на 10 тыс. населения [1]. К трудовой деятельности после перенесенного инсульта возвращается от 3 до 23 % людей трудоспособного возраста, а постоянная медико-социальная поддержка требуется 85 % больных [2]. Одной из наиболее значимых проблем, определяющей собственно инвалидизацию после перенесенного инсульта, является проблема двигательных нарушений. Именно двигательный неврологический дефицит, развивающийся у 80 – 90 % больных, снижает качество жизни пациентов, дезадаптирует их социально и тяжелым бременем ложится на плечи родственников. Основным клиническим проявлением нарушения движения при инсульте является центральный спастический парез [3]. Причем физическую активность больного снижает не только сам парез, мышечная слабость, но и спастическое повышение мышечного тонуса, которое, нивелируя оставшуюся мышечную силу, еще более снижает функциональные возможности и затрудняет восстановление моторной функции [4]. Симптомокомплекс спастичности, по данным ряда многоцентровых исследований, развивается у 19 - 38 % пациентов, выживших после инсульта [5 – 7]. По данным ВОЗ, распространенность постинсультной спастичности в мире составляет 200 человек на 100 тыс. жителей, спастичностью страдают более 12 млн. больных [5, 7]. В отсутствии лечения, при длительно сохраняющейся спастичности развиваются вторичные изменения в мышцах, сухожилиях и суставах (фиброз, атрофии, контрактуры, пролежни, деформации), формируются различные болевые феномены и, в конечном счете, происходит утрата функции конечности [8]. В настоящее время под спастичностью понимают двигательное нарушение, являющееся частью синдрома поражения верхнего мотонейрона, характеризующееся скорость-зависимым повышением мышечного тонуса и сопровождающееся повышением сухожильных рефлексов в результате гипервозбудимости рецепторов растяжения [9]. Спастичность характеризуется повышенным сопротивлением мышцы в ответ на её быстрое растяжение, которое значительно ослабевает при продолжении движения, так называемый феномен «складного ножа» по Шеррингтону, и выявляется при исследовании пассивных движений в конечности [10]. Формирование постинсультной спастичности подчиняется временным закономерностям. Принято считать, что в острейшей стадии повреждения головного мозга развивается преимущественно спинальный шок со снижением спинальных рефлексов и вялостью мышц. На промежуточной стадии происходит повышение активности возбуждающих систем и начало функциональной перестройки двигательной системы, а на конечной стадии — аномальные и усиленные рефлекторные ответы и развитие собственно спастичности [11]. Вместе с тем динамика развития постинсультной спастичности в конкретные временные интервалы острого повреждения головного мозга нуждается в дальнейшем изучении. Чаще всего оценка спастичности происходит в наиболее привычные для анализа эффективности реабилитационных мероприятий сроки — через 3, 6, 12 и 18 месяцев от начала инсульта. По результатам исследования Р. Р. Urban et al., у 42,6 % из 211 пациентов спастичность наблюдалась через 6 месяцев от начала инсульта [12]. В промежутке 1 – 3 и 6 месяцев от начала инсульта E. Lundström et al. констатируют спастичность у 27 % и 23 % пациентов соответственно. D. K. Sommerfeld et al. указывают на развитие спастичности в сроке 1 – 3 мес. у 19 % больных [6]. Как видно, данные достаточно разноречивы. Более того, в посвященных этой теме исследованиях представлены самые разнообразные выборки пациентов с отличающимися подходами к оценке двигательного и функционального дефицитов, отсутствует связь с проводимыми лечебными и реабилитационными мероприятиями. В ряде работ, и, в частности, в работе J. Wissel et al., практически у четверти больных было (24,5 %) было выявлено повышение мышечного тонуса уже через 2 недели от

момента развития инсульта [7]. Это свидетельствует о целесообразности выявления спастичности именно на ранних сроках после инсульта, поскольку ее коррекция на этом этапе является одним из ключевых звеньев успешности индивидуальной программы восстановления двигательных функций.

В связи с активным внедрением в рутинную клиническую практику доктрины ранней реабилитации, заключающейся в активном осуществлении лечебно-реабилитационных мероприятий с первых дней развития острого нарушения мозгового кровообращения или черепно-мозговой травмы, главным в современной концепции ведения пациентов со спастичностью становится отход от пассивной, выжидательной тактики, стимуляция компенсаторно-приспособительных реакций организма в период максимальной пластичности центральной нервной системы [13]. Здесь наиболее эффективной признана комплексная терапия с применением нескольких технологий [4, 14]. По мнению большинства ведущих исследователей, недостаточная эффективность лечебных мероприятий связана именно с поздним началом лечения после развития структурных изменений мышц, поддерживающих и усугубляющих спастичность [2, 5, 8, 14].

Отдельной серьезной частью проблемы является адекватная профилактика спастичности. Здесь важно всё: выявление предикторов высокого риска её развития, информирование пациентов, их родственников, врачей-неврологов, к которым попадает пациент после выписки из первичного стационара, о необходимости оценки спастичности и возможности её эффективного лечения на разных этапах и сроках реабилитации [15].

Инновационным направлением ботулинотерапии является раннее начало применения ботулотоксина с учётом предикторов спастичности [18]. На основании результатов исследования SALGOT [19] к ранним предикторам спастичности верхней конечности относят локализацию очага (островок, таламус, базальные ганглии, внутренняя капсула, продольный пучок, лучистый венец); наличие спастичности любой степени через 4 недели после инсульта; более молодой возраст пациента; сенсорные нарушения в конечности/конечностях; тяжелый парез в руке; левостороннее поражение; раннее сокращение активности в повседневной жизни; курение в анамнезе.

Диагностика, лечение и реабилитация пациентов со спастичностью остается сложной задачей с ещё не выработанными стандартными методическими подходами. В современной практике лечение спастичности откладывается до установления осложнений. Применяемая в настоящее время БТА-терапия, в сочетании с программой нейрореабилитации, при

условии, что её проводят в ранней стадии, позволяет обеспечивать более широкий спектр доступных терапевтических вмешательств для улучшения мышечного тонуса, устранения дистонии, профилактики контрактуры и боли у пациентов [20].

Всё вышесказанное обуславливает актуальность данной работы, а поиск, разработка и внедрение в практику здравоохранения наиболее эффективного метода лечения и профилактики спастичности является насущной задачей. Настоящая статья посвящена оценке эффективности применения ботулотоксина при лечении ранней спастичности верхней конечности с учетом предикторов спастичности.

Материал и методы

В исследовании приняло участие 20 пациентов, из которых было сформировано две группы: группа испытуемых и контрольная, в каждой из которых состояло по 10 человек. Контрольная группа включала 4 мужчин и 6 женщин, средний возраст которых составил 59 ± 12 лет, из них 8 пациентов – с ОНМК и 2 пациента – с ЧМТ. Группа испытуемых состояла из 6 мужчин и 4 женщин, средний возраст которых 41 ± 13, из них 7 пациентов – с ОНМК и 3 пациента - с ЧМТ. Распределение пациентов по группам проводилось случайно. В обеих группах проводилась нейрореабилитация, в опытной группе она сочеталась с введением ботулотоксина на 7 - 14 сутки от начала заболевания. Пациенты контрольной группы инъекций ботулотоксина не получали. Критериями включения в исследование являлись возраст от 18 до 75 лет; острый период нарушения мозгового кровообращения или черепно-мозговой травмы; наличие предикторов и синдрома спастичности (оценка по модифицированной шкале Эшворта от 1 баллов и более); отсутствие ортопедической патологии в анамнезе; отсутствие когнитивных нарушений уровня деменции. Оценка мышечного тонуса осуществлялась с помощью функциональных шкал: модифицированная шкала Эшворта (modified Ashworth Scale, mAS), модифицированная шкала Тардье (Tardieu Scale), оценка объема активных движений (ОАД). В ходе исследования оценивался мышечный тонус в разных сегментах верхней конечности, а именно: в плечевом, локтевом и лучезапястном суставе, а также мышечный тонус пальцев кисти и отдельно большого пальца руки. В исследуемых группах оценка мышечного тонуса проводилась в три этапа. На первом этапе мышечный тонус оценивался в среднем через 7 – 14 дней от момента начала заболевания и до проведения ботулинотерапии (в опытной группе). Второй этап включал в себя оценку мышечного тонуса через 4 недели с момента начала заболевания, а на третьем этапе мышечный тонус оценивался в среднем через 10 - 12 недель. Введение ботулотоксина проводилось на 7 – 14 день с момента начала заболевания. Точное введение препарата в мышцу достигалось с помощью проведения манипуляций под УЗИ-контролем. Мышцы-мишени и дозировки ботулотоксина определялись индивидуально и в основном зависели от формируемого у пациента спастического паттерна, выраженности спастики. В среднем дозировки ботулотоксина варьировали от 100 до 150 ЕД. В исследовании использовался ботулинический токсин типа А в комплексе с гемагглютинином — препарат релатокс[®].

Все полученные данные были занесены в базу и первично обработаны в программе Microsoft Excel. Анализ данных проводился в программе IBM SPSS Statistics 23 классическими методами статистики: для проверки на нормальность распределения был использован критерий Шапиро-Уилка. Показатели контрольной группы сравнивались с показателями опытной группы с помощью U-критерия Манна-Уитни и *t*-критерия Стьюдента, выбор критерия основывался на результатах определения нормальности распределения. Кроме того, данные были обработа-

ны нелинейным методом упругих карт в программе VidaExpert [16, 17].

Само исследование проводилось на базе КГБУЗ КМКБСМП им. Н.С.Карповича и было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Результаты и обсуждение

Все полученные данные были обработаны стандартными методами статистики. В таблице представлено описание нормально распределенных данных в виде среднего значения и стандартного отклонения баллов, полученных при оценке мышечного тонуса в контрольной и опытной группе с помощью различных функциональных шкал в различные временные интервалы исследования (ячейки белого цвета). Данные, не подчиняющиеся закону нормального распределения, представлены с помощью медианы, 1 и 3 квартиля (ячейки серого цвета).

Таблица Описание данных, полученных при оценке мышечного тонуса в контрольной и опытной группе Table Description of the data obtained during muscle tone assessment in control and experimental group

		Контрольная группа			Группа испытуемых		
Этап	Сегмент верхней конечности	Шкала Эшворта	Шкала Тардье	Оценка объема активных движений	Шкала Эшворта	Шкала Тардье	Оценка объема активных движений
Этап 1	Плечевой сустав	2 [1,25;2,75]	38,0±16,9	48,0±29,0	1,9 ±1,4	32,0±26,2	44,0±26,7
	Локтевой сустав	2,5 [2;3]	51,0±18,5	40,0±24,9	3 [2,25; 3]	53,5±17,6	40,0±27,9
	Лучезапястный сустав	2,5 [1,25;3]	60 [37,5; 70]	60 [12,5; 60]	2,3 ±1,3	45,0±22,7	20 [10; 35]
	Пальцы кисти	1,6±1,2	109,0±82,1	73,0±62,0	2,1 ±1,4	120 [37,5; 120]	101,0±91,7
	Большой палец руки	1[1;2,75]	66,0±49,5	64,5±51,0	2,0±1,4	64,0±38,4	77,5 ± 59,4
Этап 2	Плечевой сустав	2[2;3,75]	62,0±23,9	35 [20; 40]	1,3 ± 1,1	13,0±9,5	60 [60; 70]
	Локтевой сустав	3[3;3,75]	62,0±16,9	25,0±18,4	2 [1,25; 2]	28,5±12,0	85 [47,5; 100]
	Лучезапястный сустав	3[2;3,75]	70 [70; 87,5]	47,5 [20; 50]	1,5 [1; 2]	25,0±15,8	70,0 ±38,6
	Пальцы кисти	2,8±1,0	173,0±55,4	58,0±47,1	1 [1; 1,75]	75 [22,5; 87,5]	151,0±85,3
	Большой палец руки	2[2;3,5]	120 [100; 135]	45 [30;60]	1 [1; 2]	60 [42,5; 60]	105,0±65,2
Этап 3	Плечевой сустав	2,5 [2;4]	80 [72,5; 80]	36,0±22,7	1 [0,25; 1,75]	12,0±10,3	69,0±21,8
	Локтевой сустав	4 [4;4]	79,0±11,0	10 [10; 27,5]	2 [1; 2]	26,5±13,3	80,0±28,7
	Лучезапястный сустав	4 [3;4]	79,0±20,8	26,0±14,3	1 [1; 1,75]	25,0±15,8	75,0±38,7
	Пальцы кисти	4 [3;4]	225 [200; 240]	30 [30; 52,5]	1 [1;1]	65 [22,5; 80]	164,0 ±88,5
	Большой палец руки	3 [3; 3,75]	135 [120; 160]	30 [30; 52,5]	1 [1;1]	45,0±26,4	112,0±68,9

Далее находились различия между всеми группами при помощи *t*-критерия Стьюдента или критерия U-критерия Манна-Уитни в зависимости от нормальности распределения, проверенной критерием Шапиро-Уилка. Между показателями, распределение которых не отличается от нормального, различия проверялись с помощью *t*-критерия Стьюдента, между ненормально распределенными данными — U-критерием Манна-Уитни. Статистически значимые различия на уровне значимости α = 0,05 были обнаружены в следующих показателях: при оценке с помощью модифицированной шкалы Эшворта — в показателях мышечного тонуса плечевого сустава (p = 0,009), локтевого (p = 0,002) и лучезапястного (p = 0,002) суставов, пальцев кисти (p = 0,002) и большого пальца руки (p = 0.015) на 2 этапе исследования и показателях мышечного тонуса плечевого (p < 0.001), локтевого (p < 0.001) и лучезапястного (p < 0.001) суставов, пальцев кисти (р < 0,001) и большого пальца руки (p < 0.001) на 3 этапе исследования; при оценке с помощью модифицированной шкалы Тардье — в показателях мышечного тонуса плечевого (p < 0.001), локтевого (p < 0.001) и лучезапястного (p = 0.001) суставов, пальцев кисти (р < 0,001) и большого пальца руки (p < 0.007) на 2 этапе исследования и показателях мышечного тонуса плечевого (p < 0.001), локтевого (p < 0.001) и лучезапястного (p < 0.001) суставов, пальцев кисти (р < 0,001) и большого пальца руки (р < 0,001) на 3 этапе исследования; при оценке объема активных движений — в показателях мышечного тонуса плечевого (p = 0.023), локтевого (p = 0.001) и лучезапястного (p = 0.015) суставов, а также пальцев кисти (p = 0.007) на 2 этапе исследования и в показателях мышечного тонуса плечевого (p = 0.004), локтевого (p < 0.001) и лучезапястного (p = 0.003) суставов,

пальцев кисти (p=0,007) и большого пальца руки (p=0,019) на 3 этапе исследования. Таким образом, статистически значимые различия между опытной и контрольной группами были обнаружены при оценке мышечного тонуса с помощью модифицированной шкалы Эшворта (mAS) и модифицированной шкалы Тардье — во всех исследуемых частях верхней конечности на втором и третьем этапе исследования, при оценке объема активных движений (ОАД) — в плечевом, локтевом и лучезапястном суставе, а также пальцах кисти (за исключением большого пальца) на втором этапе обследования и во всех исследуемых частях верхней конечности на третьем этапе.

Итак, статистически значимые различия между исследуемыми группами были найдены по всем показателям, кроме тех, которые были сняты на первом этапе (через 7 – 14 дней от момента начала заболевания и до проведения ботулинотерапии в опытной группе) с помощью всех трёх функциональных шкал. Учитывая, что на первом этапе в опытной группе ботулинотерапия ещё не была начата, отсутствие различий в показателях мышечного тонуса указывает на исходную относительную клиническую однородность обеих групп, что подчеркивает корректность исследования и подтверждает случайный характер распределения пациентов по группам. Также различия не были обнаружены между мышечным тонусом большого пальца при оценке объема активных движений (ОАД) на втором этапе (через 4 недели с момента начала заболевания).

Помимо классических способов обработки данных был также использован нелинейный метод упругих карт для выделения кластеров обследуемых. На рисунке 1 представлены 3 упругие карты, где изображено распределение обследуемых в соответствии со

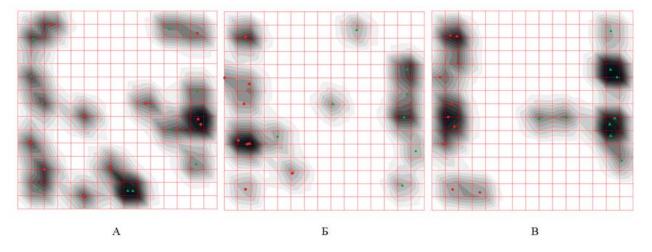


Рисунок 1. Распределение опытной и контрольной групп на первом (A), на втором (B) и третьем (B) временном интервале.

Figure 1. Distribution of experimental and control groups in the first (A), second (B) and third (C) time intervals.

значениями показателей на каждом из этапов. Красным многоугольником обозначены испытуемые, которым проводилась реабилитация с проведением ботулинотерапии, зеленым треугольником — контрольная группа. На представленном рисунке можно наблюдать как улучшается качество кластеризации от первого к третьему этапу, что говорит о значимом различии выраженности мышечного тонуса в исследуемых группах в разные временные интервалы.

На рисунке 2 показано распределение опытной и контрольной групп, учитывая значения показателей на всех трёх этапах.

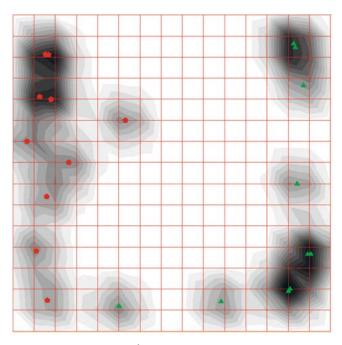


Рисунок 2. Распределение опытной и контрольной групп.

Figure 2. Distribution of experimental and control groups.

Для поиска наиболее информативных показателей была выполнена двойственная задача: была построена упругая карта распределения показателей обследуемых. То есть, на рисунке 3 точками в многомерном пространстве являются сами показатели, их местоположение на карте зависит от совокупности значений данного показателя у всех обследуемых. На карте видно, что некоторые из показателей слились в единую точку — это показатели оценки мышечного тонуса с помощью модифицированной шкалы Эшворта, снятые на всех трёх этапах.

Исключив показатели, слившиеся в единую точку, и вновь построив упругую карту, где точками в пространстве являются обследуемые люди (рис. 4), мы обнаружили, что качество кластеризации ухудшается. Это свидетельствует о том, что показатели оценки мышечного тонуса с помощью модифици-

рованной шкалы Эшворта вносят значимый вклад в различие исследуемых групп и исключать их из анализа нельзя.

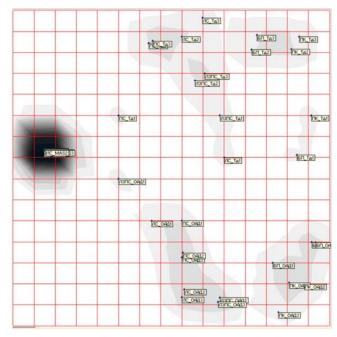


Рисунок 3. Упругая карта распределения показателей.

Figure 3. Elastic map of indicators distribution.

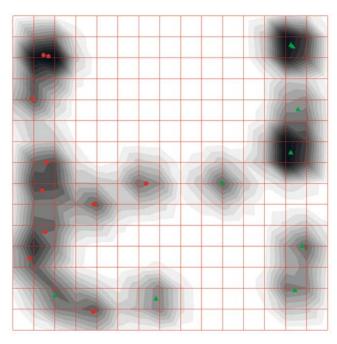


Рисунок 4. Упругая карта распределения опытной и контрольной группы при исключении из анализа показателей оценки мышечного тонуса с помощью модифицированной шкалы Эшворта.

Figure 4. Elastic map of distributing experimental and control groups with exclusion of muscle tone assessment indicators from the analysis using modified Ashworth scale.

Заключение

Результаты исследования показали, что пациентам в остром периоде очагового поражения головного мозга, с наличием предикторов спастичности и начальными проявлениями повышения мышечного тонуса в верхней конечности (по MAS >16), проведение ботулинотерапии на ранних сроках в комплексе с реабилитационными мероприятиями значимо снижает в последующем времени (до 12 недель) степень выраженности патологического мышечного тонуса (спастичности) в верхней конечности. Это позволяет увеличить реабилитационный потенциал пациента и улучшить долгосрочный прогноз на восстановление. Кроме того, полученные результаты показывают, что начало коррекции мышечного тонуса на ранних сроках (от 7 до 14 дней от начала заболевания) возможно позволяет сократить расходы на препарат ботулотоксина благодаря использованию небольших дозировок для лечения еще не сформированной грубой спастики, но это требует отдельного изучения.

Таким образом, применение ботулотоксина типа А, в коррекции мышечного тонуса, является эффективным при применении именно на ранних сроках, что позволяет рекомендовать активное внедрение в современную медицинскую практику данного метода лечения спастичности у пациентов в остром периоде очагового поражения головного мозга. Важными условиями для масштабирования данного подхода в сосудистые центры и отделения нейрореабилитации являются: наличие подготовленных специалистов в области ботулинотерапии; корректная оценка патологических паттернов и соответственно таргетных мышц и эффективных доз; использование методов интраинъекционного контроля (УЗИ и/или игольчатая НМГ/электростимуляция).

Литература / References

- 1. Епифанов ВА, Епифанов АВ. Реабилитация больных, перенесших инсульт. М.: МЕДпресс-информ; 2013. 243 с. [Epifanov VA, Epifanov AB. Rehabilitation of stroke patients. М.: MEDpress-inform; 2013.243 р.(In Russian)]
- 2. Кадыков АС, Черникова ЛА, Шахпаронова НВ. Реабилитация неврологических больных. М.: МЕДпресс-информ; 2015. 560 с. [Kadykov AS, Chernikov LA, Shakhparonov NV. Rehabilitation of neurological patients. М.: MEDpress-inform; 2015.560 р.(In Russian)]
- 3. Иванова ГЕ, Петрова ЕА, Гудкова ВВ, Микадзе ЮВ, Гордеев МН, Поляев БА, Скворцова ВИ. Система реабилитации больных с церебральным инсультом в острый период течения заболевания. Сборник лекций и тезисов «Инсульт: мультидисциплинарная проблема»; 2008: 28-32. [Ivanova GE, Petrova EA, Gudkova VV, Mikadze SE, Gordeev MN, Polyaev BA, Skvortsova VI.

Rehabilitation system for patients with cerebral stroke in the acute period of the disease. Stroke: a Multidisciplinary Problem. 2008: 28-32.(In Russian)]

- 4. Королев АА. К вопросу о ботулинотерапии постинсультного спастического пареза: механизмы действия ботулотоксина, алгоритм восстановительного лечения. *Лечащий врач*; 2012;(2):78-84. [Korolev AA. To the question of botulinum therapy of post-stroke spastic paresis: the mechanisms of action of botulinum toxin, the algorithm of rehabilitation treatment. *Lechaschij Vrach.* 2012;(2):78-84.(In Russian)]
- 5. Антипова ЛН. Постинсультная спастичность. Аспекты выбора терапии. *Вестник МУЗ ГБ*. 2011;(1)3:73-89. [Antipova LN. Post-stroke spasticity. Aspects of treatment choice. *Bulletin of the MUZ GB*. 2011;(13): 73-89.(In Russian)]
- 6. Sommerfeld DK, Eek E, Svensson AK, Holmqvist LW, von Arbin MH. Spasticity after stroke: its occurrence and association with motor impairments and activity limitations. *Stroke*.2004;(35):134–140.
- 7. Wissel J, Schelosky LD, Scott J, Christe W, Faiss JH, Mueller J. Early development of spasticity following stroke: a prospective, observational trial. *Journal of Neurology*. 2010. 257(7): 1067-1072.
- 8. Орлова ОР. Возможности и перспективы использования ботулотоксина в клинической практике. *Русский медицинский журнал.* 2006; 14 (23):3-10. [Orlova OR. Opportunities and prospects for the use of botulinum toxin in clinical practice. *Russian Medical Journal.* 2006;14 (23): 3-10.(In Russian)]
- 9. Завалишина ИА, Осадчих АИ, Власова ЯВ. Синдром верхнего мотонейрона. Самара:Самарское отд. Литфонда; 2005.440с. Zavalishina IA, Osadchih AI,Vlasova YaV. Syndrome of the upper motor neuron. Samara: Samara Dep. Literary fund; 2005.440p. (In Russian)]
- 10. Kheder A, Nair KP. Spasticity: pathophysiology, evaluation and management. *Practical Neurology*. 2012;12 (5):289-298.
- 11. Хатькова СЕ. Лечение спастичности после инсульта. *Неврология, нейропсихиатрия, психосомати-* ка. 2010;(3):76-78. [Hatkova CE. Treatment of spasticity after a stroke. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2010;(3):76-78.(In Russian)]
- 12. Urban PP, Wolf T, Uebele M, Marx JJ, Vogt T, Stoeter P, Bauermann T, Weibrich C, Vucurevic GD, Schneider A, Wissel J. Occurrence and clinical predictors of spasticity after ischemic stroke. *Stroke*. 2010; 41 (9):2016–2020.
- 13. Хатькова СЕ. Современные тенденции в лечении постинсультной спастичности с использованием ботулинотерапии (Диспорт). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2012; (8):92-99. [Hatkova SE. Current trends in the treatment of post-stroke

spasticity using botulinum toxin therapy (Dysport). *Journal of Neurology and Psychiatry S.S. Korsakova.* 2012;(8): 92-99.(In Russian)]

- 14. Хасанова АР, Агафонова НВ. Применение различных доз ботулотоксина типа А в лечении ранней постинсультной спастичности руки. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2014;(10):68-71. [Khasanova AR, Agafonova HB. The use of various doses of botulinum toxin type A in the treatment of early poststroke spasticity of the arm. Journal of Neurology and Psychiatry S.S. Korsakova. 2014;(10): 68-71.(In Russian)]
- 15. Хрипун АВ, Кладова ИВ, Кивва ВН, Андреева ЖА, Прудиус ЕП, Костюков ДС, Баталина АЮ, Гавашели ДВ, Куликовских ИВ. Ботулинотерапия постинсультной спастичности: место в концепции успешной реабилитации. Медицинский вестник Юга России.2016;(2):9-16. [Khripun AB, Kladova IV, Kivva VN, Andreeva ZhA, Prudius EP, Kostyukov DS, Batalin AY, Gavasheli DV, Kulikovsky IV. Botulinum therapy of post-stroke spasticity: a place in the concept of successful rehabilitation. Medical Bulletin of the South of Russia.2016;(2): 9-16.(In Russian)]
- 16. Gorban AN, Kegl B, Wunsch D, Zinovyev AY. Principal manifolds for data visualisation and dimension reduction. Germany: Springer; 2007.323p.
- 17. Gorban, AN, Zinovyev AY. Fast and user-friendly non-linear principal manifold learning by method of elastic maps. 2015 IEEE International Conference on Data Science and Advanced Analytics (DSAA); 2015:1–9.
- 18. Urban PP, Wolf T, Uebele M, Marx JJ, Vogt T, Stoeter P, Bauermann T, Weibrich C, Vucurevic GD, Schneider A, Wissel J. Occurrence and clinical predictors of spasticity after ischemic stroke. *Stroke*; 2010. 41(9): 2016-2020.
- 19. Opheim A, Danielsson A, Alt Murphy M, Persson H, Sunnerhagen K. Early prediction of long-term upper limb spasticity after stroke: Part of the SALGOT study. *Neurology*. 2015; 85(10): 873-880.
- 20. Хатькова СЕ, Костенко ЕВ, Похабов ДВ, Густов АВ, Калягин АН, Жукова НГ. Оценка безопасности и эффективности российского препарата Ботулотоксина А Релатокс в сравнении с Ботоксом при спастичности руки после ишемического инсульта. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2017;(1):71-77. [Khatkova CE, Kostenko EV, Pokhabov DV, Gustov AB, Kalyagin AN, Zhukova NG. Assessment of the safety and effectiveness of the Russian drug Botulinum toxin A Relatox in comparison with Botox for spasticity of the hand after an ischemic stroke. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2017;(1): 71-77. (In Russian)]

Сведения об авторах

Похабов Дмитрий Владимирович, д.м.н., профессор, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г.Красноярск, ул.Партизана Желгзняка, д. 1; Федеральный Сибирский научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентава; адрес: Российская Федерация, 660037, г.Красноярск, ул.Коломенская, д. 26; тел.: +79135338387, e-mail neurodmit@mail.ru, https://orcid.org/0000-0003-3355-6278

Арутюнян Артем Гагикович, аспирант, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г.Красноярск, ул.Партизана Железняка, д. 1; тел.: +79135183445, e-mail: artem.a.arm@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-9335-5692

Туник Мария Евгеньевна, орбинатор, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г.Красноярск, ул.Партизана Железняка, д. 1; тел.: +79135549399, e-mail: tsuprikova.mary.maria@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0003-0194-1219

Абрамов Владислав Геннадьевич, заведующий отделом организации клинических исследований, разработки и внедрения инновационных неврологических технологий Центра инновационной неврологии, экстрапирамидных заболеваний и ботулинотерапии, Федеральный Сибирский научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства; адрес: Российская Федерация, 660037, г.Красноярск, ул.Коломенская, д. 26; тел.: +79232816028, e-mail: excalibr@mail.ru, https://orcid.org/0000-0003-4902-5666

Туценко Ксения Олеговна, студент, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г.Красноярск, ул.Партизана Железняка, д. 1; тел.: +79632563405, e-mail: kseniamkib@gmail.com, https://orcid.org/0000-0003-3979-1172

Хорошавина Алина Алексеевна, студент, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г.Красноярск, ул.Партизана Железняка, д. 1; тел.: +79293341121, e-mail: horoshavina-lina-yan@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0001-9732-7920

Садовский Михаил Георгиеви⁴, д.ф.-м.н., Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г.Красноярск, ул.Партизана Железняка, д. 1; Институт вычислительного моделирования СО РАН, Российская Федерация, 660036, г.Красноярск, Академгородок, д.50; тел.: +79029904597, e-mail: msad@icm.krasn.ru, https://orcid.org/0000-0002-1807-0715

Author information

Dmitry V. Pokhabov, Dr.Med.Sci., Professor, Professor V. F. Voino-YasenetskyKrasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Federal Siberian Research Clinical Centre FMBA of Russia, Address: 26, Kolomenskaya Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660037; Phone: +79135338387, e-mail: neurodmit@mail.ru, https://orcid.org/0000-0003-3355-6278

Årtem G. Arutyunyan, graduate student, Professor V. F. Voino-YasenetskyKrasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +79135183445, e-mail: artem.a.arm@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-9335-5692

Maria E. Tunik, resident, Professor V. F. Voino-YasenetskyKrasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +79135549399, e-mail: tsuprikova.mary.maria@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0003-0194-1219

Vladislav G. Abramov, Head of the department of organization of clinical research, development and implementation of innovative neurological technologies, center of innovation neurology, extrapyramidal diseases and botulinotherapy, Federal Siberian Research Clinical Centre FMBA of Russia, Address: 26, Kolomenskaya Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660037; Phone: +79232816028, e-mail: excalibr@mail.ru, https://orcid.org/0000-0003-4902-5666

Ksenia O. Tutsenko, student, Professor V. F. Voino-YasenetskyKrasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +79632563405, e-mail: kseniamkib@gmail.com, https://orcid.org/0000-0003-3979-1172

Alina A. Khoroshavina, student, Professor V. F. Voino-YasenetskyKrasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +79293341121, e-mail: horoshavina-lina-yan@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0001-9732-7920

Michael G. Sadovsky, Dr. Sci in Phys. and Math. Sciences (biophysics), Professor V. F. Voino-YasenetskyKrasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; research leader at Institute of computational modeling of SB RAS, Address: 50, Akademgorodok, Krasnoyarsk, Russian Federation 660036; Phone: +79029904597, e-mail: msad@icm.krasn.ru, https://orcid.org/0000-0002-1807-0715

Дата поступления: 18.05.2020 Дата рецензирования: 29.06.2020 Принята к печати: 08.07.2020

> Received 18 May 2020 Revision Received 29 June 2020 Accepted 08 July 2020



This work is licensed under the Creative Commons Attribution 4.0 International License. To view a copy of this license, visit http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/.