

Ботулинотерапия в лечении спастичности нижней конечности

С. Е. Хатькова^{1,2}, М. А. Акулов³, О. Р. Орлова⁴, Д. Ю. Усачев³, А. С. Орлова⁴, Л. В. Крылова⁵

¹ФГАУ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России; Россия, 125367 Москва, Ивановское шоссе, 3;

²ФГБУ ГНЦ «Федеральный медицинский биофизический центр им. А. И. Бурназяна» ФМБА России; Россия, 123098 Москва, ул. Маршала Новикова, 23;

³ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н. Н. Бурденко» Минздрава России; Россия, 125047 Москва, ул. 4-я Тверская-Ямская, 16;

⁴ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. И. Сеченова Минздрава России; Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

⁵ГАЗУ «Госпиталь для ветеранов войн»; Россия, Республика Татарстан, 423802 Набережные Челны, ул. Набережная Тукая, 39

Контакты: Светлана Евгеньевна Хатькова hse15@mail.ru

В статье освещены современные представления о спастичности нижней конечности, являющейся частым инвалидизирующим последствием инсульта. Описаны биомеханика ходьбы, цикл шага, основные патологические паттерны нижней конечности (приведение бедра, сгибание колена, разгибание колена, подошвенное сгибание стопы, эквиноварусная установка стопы, сгибание пальцев, разгибание большого пальца), а также мышцы, участвующие в их формировании. Кроме того, в статье подробно изложены патофизиологические принципы формирования спастичности нижней конечности. Особое внимание уделено процессу саркомерогенеза как важнейшему компоненту в создании потенциально возможных условий для адаптации мышечной ткани к новым условиям и восстановлению длины и силы мышцы.

В настоящее время в комплексном лечении спастичности используют препараты ботулинического токсина типа А (БТА). В статье представлены результаты исследований, проведенных в мире за последнее десятилетие, подтверждающие эффективность препарата Ботокс® (Onabotulinumtoxin A) в лечении спастичности. Приведены данные об эффективных дозировках препарата. Авторами сделан вывод о том, что использование БТА в комплексной реабилитации пациентов с постинсультной спастичностью нижней конечности способствует повышению эффективности лечения за счет снижения мышечного тонуса и увеличения объема движений в суставах, вследствие чего БТА можно рассматривать как необходимое дополнение к стандартным программам реабилитации. Однако необходимо проведение дальнейших исследований для определения вовлеченных мышц, доз препарата и реабилитационных схем.

Ключевые слова: нижняя конечность, спастичность, ботулинический токсин, инсульт, ходьба, паттерн спастичности

DOI: 10.17650/2222-8721-2017-7-3-21-35

Botulinum toxin treatment of lower extremity spasticity

S. E. Khat'kova^{1,2}, M. A. Akulov³, O. R. Orlova⁴, D. Yu. Usachev³, A. S. Orlova⁴, L. V. Krylova⁵

¹Treatment and Rehabilitation Center, Ministry of Health of Russia; 3 Ivankovskoe Shosse, Moscow 125367, Russia;

²A. I. Burnazyan Federal Medical and Biological Center, FMBA of Russia; 23 Marshala Novikova St., Moscow 123098, Russia;

³N. N. Burdenko National Medical Research Center for Neurosurgery, Ministry of Health of Russia; 16 4th Tverskaya-Yamskaya St., Moscow 125047, Russia;

⁴I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;

⁵Hospital for Was Veterans; 39 Naberezhnaya Tukaya St., Naberezhnye Chelny 423802, Republic of Tatarstan, Russia

The article reviews the current concept of lower extremity spasticity, which is a frequent disabling consequence of stroke. Gait biomechanics, step cycle and main pathologic patterns of lower extremity are described (hip adduction, knee flexion, knee extension, foot plantar flexion, equinovarus foot position, toes flexion, hallux extension), including muscles involved in the pathological process. Additionally the article contains detailed information on pathologic principles of lower extremity spasticity development. Special focus is given to sarcomerogenesis as an essential element of the development of potential conditions for muscle tissue adaptation to a new state and restoration of muscle length and strength.

At present Botulinum toxin A (BTA) is used in a complex spasticity management programs. The results of clinical studies performed in the last decade supporting the efficacy of Botox® (Onabotulinumtoxin A) in the treatment of spasticity are reviewed. Effective BTA doses are proposed. Authors came to the conclusion that BTA as a part of complex rehabilitation in patients with poststroke spasticity of lower extremity promotes treatment efficacy due to a decrease of muscle tone and increase of range of movements in the joints. BTA should be regarded as an essential part of standard rehabilitation programs. Further studies to define optimal muscles for intervention, BTA doses and rehabilitation schemes are still needed.

Key words: lower extremity, spasticity, botulinum toxin, stroke, gait, spasticity pattern

Введение

Инсульт является одной из ведущих причин заболеваемости и смертности в мире [1, 2]. Его последствия занимают 3-е место по инвалидизации лиц старше 65 лет [3]. Спастичность — один из наиболее инвалидирующих симптомокомплексов, развивающихся после инсульта [4]. Распространенность постинсультной спастичности составляет от 4,0 до 42,6 % [5, 6]. Повышенный тонус мышц нижней конечности приводит к изменению походки, нарушению баланса и другим дезадаптирующим последствиям, негативно влияя на социально-бытовую активность, качество жизни и пациентов, и членов их семей.

Биомеханика ходьбы

Ходьба представляет собой сложный локомоторный акт, являющийся результатом комплексного взаимодействия мышц, суставов, скелета и др. Это сбалансированный процесс, представляющий собой волнообразное

реципрокное движение в целях достижения с помощью движения тела желаемого направления и точки пространства за определенное время [7].

Цикл шага является функциональной единицей ходьбы, характеризующей время от начала контакта с поверхностью опорной ноги до следующего такого же контакта с поверхностью той же ногой. Акт ходьбы складывается из 2 основных фаз: опоры (двойной, когда обе ноги находятся в контакте с опорой и одиночной, когда одна нога является опорной и наступает начало периода переноса позади стоящей конечности) и переноса. Фаза опоры занимает 60 % времени шага, переноса — 40 % [8].

Фаза опоры состоит из следующих этапов: начальный контакт (IC), перенос массы тела (LR), середина опоры (MSt), завершение опоры (TSt), предперенос (PSw). Этапами фазы переноса являются: начало переноса (ISw), середина переноса (MSw), окончание переноса (TSw) [9, 10]. Подробное описание каждого этапа представлено в табл. 1.

Таблица 1. Периоды цикла шага

Table 1. Phases of the gait cycle

Этап Phase	Описание Description	Цель Objective
Начальный контакт (IC) Initial contact (IC)	Момент, когда пятка касается точки опоры Moment when the heel touches the ground	Нога в позиции начала переката через пятку Foot in the starting position for rolling through the heel
Перенос массы тела (LR) Loading response (LR)	Период, когда обе ноги контактируют с полом. Этап начинается сразу после контакта пятки опорной ноги с полом и продолжается до момента подъема другой ноги в фазу переноса: опорная нога принимает массу тела Period when both feet touch the ground. The phase starts immediately after the contact of the supporting leg with the ground and continues until the other leg is lifted for the swing phase: the supporting leg takes on the weight of the body	Амортизация (стопа, колено, бедро). Стабильность при переносе массы тела Amortization (foot, knee, hip). Stability during weight transfer
Ранняя/поздняя фаза середины шага (MSt) Mid stance (MSt)	Период между отрывом не опорной ноги от поверхности и перемещение центра тяжести через стопу сзади-наперед Period between the lifting of the non-supporting leg from the ground and transfer of the mass center through the foot back to front	Перенос массы тела через опорную ногу. Стабильность опорной ноги и туловища Transfer of the weight through the supporting leg. Stability of the supporting leg and the body
Завершение фазы опоры (TSt) Terminal stance (TSt)	Длится с момента отрыва пятки опорной ноги от поверхности до постановки пятки другой ноги на опору. Масса тела перемещается вперед, что придает скорость ходьбе Lasts from the moment of lifting the supporting leg's heel from the ground until the other heel touches the ground. The weight is transferred forward which contributes to the walking speed	Перемещение оси тела вперед за ось опорной ноги Transfer of the body axis forward past the supporting leg axis
Предперенос (PSw) Pre swing (PSw)	Начинается с контакта пятки неопорной ноги с поверхностью и заканчивается отрывом пальцев опорной ноги от поверхности Starts from the contact of the non-supporting leg heel with the ground and ends with the lifting of the supporting leg toes from the ground	Подготовительная: перенос массы тела на неопорную ногу, отрыв опорной ноги от поверхности Preparatory: transfer of the weight to the non-supporting leg, lifting of the supporting leg from the ground
Начало фазы переноса (ISw) Initial swing (ISw)	Составляет около 1/3 всей фазы переноса. Начинается в момент отрыва пальцев неопорной ноги от пола и заканчивается, когда переносимая стопа находится напротив опорной ноги Constitutes about 1/3 of the swing phase. Starts from the lifting of the non-supporting leg toes from the ground and ends when the transferred foot is opposite the supporting leg	Отрыв опорной ноги от поверхности и продвижение ее вперед Lifting of the supporting leg from the ground and its movement forward

В разные фазы ходьбы вовлекаются различные мышцы нижней конечности: пояснично-подвздошная, большая ягодичная, полуперепончатая, полусухожильная, передняя большеберцовая, малоберцовая, двуглавая мышца бедра, четырехглавая мышца бедра, мышцы-разгибатели стопы, трехглавая мышца голени (икроножная и камбаловидная), а также мышцы-сгибатели и разгибатели пальцев стопы и др. [9].

Вследствие аномально измененного (повышенного) мышечного тонуса в нижней конечности в зависимости от локализации повреждения верхнего мотонейрона возникают разные патологические паттерны: приведение бедра, сгибание или разгибание в тазобедренном или коленном суставе, эквиноварусная деформация стопы, сгибание пальцев стопы и др., в формировании которых принимают участие различные мышечные группы [11]. Так, эквиноварусная деформация стопы является чаще всего следствием гиперактивности икроножной, камбаловидной и/или задних большеберцовых мышц. В ряде случаев возможно вовлечение и других мышц, включая длинный сгибатель большого пальца и длинный сгибатель пальцев, что приводит дополнительно к сгибанию пальцев стопы. Повышение мышечного тонуса в четырехглавой мышце вызывает переразгибание в коленном суставе [12].

Сгибание в коленном суставе возникает вследствие гиперактивности в мышцах задней группы бедра (двуглавой, полуперепончатой и полусухожильной мышцах, икроножной мышце голени), а приведение бедра — вследствие повышения мышечного тонуса в большой

приводящей, короткой приводящей и длинной приводящей мышцах бедра и др. В результате формируются различные варианты патологической походки. Компенсаторные механизмы при двигательном аномальном акте направлены на оптимизацию движений в возникших патологических условиях и включают:

- увеличение продолжительности локомоторного цикла за счет снижения темпа ходьбы;
- увеличение времени опорной и двухопорной фаз (периода опоры на стороне интактной конечности);
- возникновение «тройного укорочения» в паретичной конечности;
- формирование циркумдукции в тазобедренном суставе в процессе ходьбы (ходьба «косца»);
- «подволакивание» выпрямленной в колене ноги с элевацией таза и наклоном корпуса вперед [13].

Зачастую оценка вовлекаемых мышц в различные фазы ходьбы крайне трудна. Весьма информативным, а в ряде случаев и необходимым, является применение специальных диагностических приборов и устройств, позволяющих оценить вовлеченность тех или иных мышц в различные фазы ходьбы.

Патофизиология спастичности нижней конечности

Спастичность — один из симптомов повреждения верхнего мотонейрона (см. рисунок), возникающий после инсульта и определяемый как сенсомоторное расстройство, характеризующееся зависимым от скорости повышением тонического рефлекса растяжения (мышечного тонуса) [14]. Спастический парез, возникающий



Синдром верхнего мотонейрона (адаптировано из [15])
Upper motor neuron syndrome (adapted from [15])

чаще всего вследствие такого повреждения, имеет характерные клинические проявления и приводит к нарушению функций конечностей, включая способность к нормальному передвижению и выполнению повседневных действий [15].

Нижняя конечность крайне важна в функциональном отношении, поскольку ее нормальная функция необходима не только для нормальной ходьбы, но и в процессе трансферинга с кровати на стул, подъеме из положения сидя в положение стоя, а также в дальнейшем в поддержании баланса перед началом ходьбы и в других действиях. Патологические паттерны, возникающие в нижней конечности, как в изолированном виде, так и в сочетании с другими нарушениями могут служить препятствием во многих аспектах повседневной жизни. Избыточно повышенный мышечный тонус способствует также формированию вторичных изменений в суставах нижней конечности, образованию контрактур, появлению болевого синдрома, что еще больше нарушает ходьбу. Невозможность полноценно передвигаться ограничивает независимость в повседневной жизни, может быть причиной падений и переломов, что резко снижает

качество жизни у данной категории пациентов [16] (табл. 2).

Ботулинотерапия в лечении спастичности нижней конечности

Лечение спастичности — сложная, мультидисциплинарная проблема, поэтому ей обычно занимаются несколько специалистов, объединенных в реабилитационные команды. Медикаментозное лечение спастичности пероральными препаратами (баклофен, тизанидин, мидокалм, дантролен, диазепам) показано при ее генерализованном варианте, в случае же возникновения фокального повышения мышечного тонуса эффективность использования пероральных миорелаксантов невысока [17]. В этой ситуации препаратом выбора является ботулинический токсин типа А (БТА), имеющий высокий уровень доказательности [18, 19]. Результаты многочисленных исследований продемонстрировали его безопасность и эффективность в лечении фокальной спастичности [20, 21]. Локальное введение БТА позволяет решить много актуальных задач у больных: снизить мышечный тонус, улучшить положение конечности, изменить ее функциональные

Таблица 2. Неблагоприятные последствия спастичности (National guidelines, 2009)

Table 2. Negative consequences of spasticity (National guidelines, 2009)

Составляющая Международной классификации функционирования Component of the International Classification of Functioning	Проблема Problem	Последствие Consequence
Нарушение Impairment	Мышечные спазмы. Muscle spasms. Нарушение позы и положения конечностей. Altered pose and limb position. Боль Pain	Боль. Pain. Сложность удержания позы. Difficulty in maintaining pose. Усталость. Fatigue. Контрактуры. Contractures. Пролежни. Bedsors. Стресс и снижение настроения. Stress and bad mood. Нарушения сна Disturbed sleep
Активность Activity	Изменение активной функции. Changes in the active function. Изменение пассивной функции Changes in the passive function	Снижение подвижности. Decreased mobility. Неспособность использовать конечности для выполнения повседневных задач. Inability to use limbs in day-to-day activities. Сложности в самообслуживании. Difficulties in selfcare. Повышение нагрузки на человека, осуществляющего уход Increased burden on the caretaker
Ограничение возможности участия Participation restrictions	Влияние чего-либо или всего из вышеперечисленного Effect of some or all of the above	Снижение самооценки. Decreased self-worth. Нарушение социальных взаимодействий. Disruption of social interactions. Влияние на семейные отношения Effect on familial relationships

возможности и уменьшить выраженность болевого синдрома [22–24].

Изменения в мышцах на фоне спастичности

Изменения в мышцах вследствие повышения мышечного тонуса в последние годы являются предметом особого научного интереса и активного изучения. Известно, что скелетные мышцы способны к адаптации изменяя свою длину для обеспечения регуляции мышечной силы [25]. Доказано, что при росте в длину в результате внешнего растяжения в мышце (за счет роста кости) последовательно увеличивается количество саркомеров [26]. Этот же базовый процесс лежит не только в основе постнатального роста мышц в длину [27], но и возникает в ответ на различные варианты растяжения, включая хроническую иммобилизацию [26, 27], хирургическое растяжение [28] и даже дистракционный остеогенез [29]. Пластичность же последовательно расположенного числа саркомеров позволяет восстановить способность к созданию мышечной силы уже через 2 нед после изменения длины мышцы [26, 27, 30].

Несмотря на то, что факт саркомерогенеза в мышцах взрослого организма является общепринятым, клеточные механизмы, лежащие в основе этого адаптационного процесса, изучены мало. Одна из гипотез предполагает, что клетки-сателлиты, например стволовые клетки скелетных мышц [31], принимают участие в создании дополнительных саркомеров в результате хронического изменения длины мышцы. Клетки-сателлиты являются незаменимым компонентом мышечного роста как в период постнатального развития, так и в процессе регенерации ткани после повреждения [32–34]. В частности, они служат источником новых миобластов в процессе роста и репарации мышечной ткани [35, 36].

Влияние ботулинического токсина типа А на механику мышечного сокращения

Местное введение БТА широко применяется для снижения повышенного мышечного тонуса вследствие блокирования рефлекса растяжения [37, 38], что также может снижать и мышечную силу [39, 40].

Влияние БТА на механику мышечного сокращения и изменения, наблюдаемые на фоне лечения, активно изучаются в последние годы. Так, в ряде работ показано, что моделирование по методу конечных элементов демонстрирует увеличение длины большинства саркомеров по сравнению с идентичными саркомерами до начала терапии БТА [41]. Возникновение этого эффекта связывают с взаимодействием мышечных волокон и внеклеточного матрикса [42]. Эффект удлинения саркомеров способствует повышению потенциала для создания активной мышечной силы в непарализованных частях мышцы и вызывает уменьшение диапазона длины, в котором мышца снижает свою

силу в результате воздействия БТА, особенно сразу после повреждения. Таким образом показано, что влияние БТА на биомеханику мышцы не ограничивается одним лишь снижением мышечной силы.

Результаты недавно проведенных экспериментальных исследований на животных также продемонстрировали сходный эффект и показали увеличение мышечной силы [43, 44], что связывают с увеличением содержания коллагена во внеклеточном матриксе в течение нескольких дней после введения БТА [43, 45]. Эти данные показывают потенциальную возможность изменений свойств внеклеточного матрикса на фоне длительного действия БТА и также возможность адаптации мышечной ткани к новым условиям, создания условий для восстановления мышцы — ее длины и силы.

Результаты многочисленных исследований демонстрируют снижение степени выраженности спастичности верхней и нижней конечностей по модифицированной шкале Эшворта и улучшение функции конечности на фоне применения БТА [46]. В разных странах препараты БТА имеют различные показания к применению для лечения спастичности верхней и нижней конечностей, возникшей в результате инсульта или травмы [45, 46].

На сегодняшний день существующие на мировом рынке несколько препаратов БТА имеют различные зарегистрированные показания и дозы в России. В 2016 г. на территории нашей страны лидер мирового рынка, «золотой стандарт» в лечении многих заболеваний, препарат Ботокс® (Onabotulinumtoxin A) получил новое показание — «лечение спастичности нижней конечности» [47].

Цель настоящего обзора — анализ существующих на сегодняшний день исследований с оценкой результатов лечения пациентов со спастичностью нижней конечности вследствие инсульта с применением одного из препаратов БТА — Ботокс® (Onabotulinumtoxin A) — в период с 2010 по 2016 г. Основные работы по данному направлению приведены в табл. 3 [48–58].

Результаты клинических исследований по препарату Ботокс® (Onabotulinumtoxin A)

Первое масштабное клиническое исследование, продемонстрировавшее значимое снижение мышечного тонуса в нижней конечности при использовании БТА Ботокс® (Onabotulinumtoxin A), было проведено R. Kaji и соавт. Тонус мышц-сгибателей стопы оценивали исходно и через 12 нед после лечения по модифицированной шкале Эшворта. Также оценивали характер походки и скорость ходьбы. Первичной конечной точкой являлось изменение баллов по модифицированной шкале Эшворта относительно исходного уровня. Продemonстрировано значительное снижение мышечного тонуса у пациентов на фоне лечения БТА в дозе 300 ЕД по сравнению с группой плацебо

Таблица 3. Основные исследования оценки эффективности препарата Ботокс® (*Onabotulinumtoxin A*) в лечении спастичности нижней конечности за период с 2010 по 2016 гг.

Table 3. Main studies of the effectiveness of the drug Botox® (*Onabotulinumtoxin A*) in treatment of lower limb spasticity conducted in 2010–2016

Автор, источник Author, reference	Год, страна Year, country	Дизайн исследования Study design	Число пациен- тов, n (заболевание) Number of patients, n (disease)	Группа Group
1	2	3	4	5
R. Kaji [48]	2010, Япония 2010, Japan	Многоцентровое рандоми- зированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование с параллельны- ми группами Multicenter randomized double- blind parallel-group placebo- controlled study	120 (ОНМК) 120 (stroke)	БТА (n = 58) BTA (n = 58) Плацебо (раствор NaCl) (n = 62) Placebo (NaCl solution) (n = 62)
J. Borg [49]	2011, Германия, Шве- ция, Великобритания, Канада 2011, Germany, Sweden, United Kindom, Canada	Проспективное многоцент- ровое рандомизированное двойное слепое плацебо- контролируемое исследова- ние стадии IIIb с открытым продолжением (IV фаза) Phase IIIb prospective multicenter randomized double-blind placebo- controlled study with open-label continuation (phase IV)	300 (ОНМК) 300 (stroke)	БТА (n = 150) BTA (n = 150) Плацебо (раствор NaCl) (n = 150) Placebo (NaCl solution) (n = 150)
J. Boudarham [50]	2013, Франция 2013, France	Открытое наблюдательное исследование Open-label observational study	14 (ОНМК) 14 (stroke)	—
M. Rousseaux [51]	2014, Франция 2014, France	Открытое наблюдательное исследование Open-label observational study	11 (ОНМК, ЧМТ) 11 (stroke, TBI)	—
U.M. Fietzek [52]	2014, Германия 2014 Germany	Одноцентровое двойное слепое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование Single center randomized double- blind placebo-controlled study	52 (ОНМК, ЧМТ, гипоксическая энцефалопатия) 52 (stroke, TBI, hypoxic encephalopathy)	БТА (n = 26) BTA (n = 26) Плацебо (раствор NaCl) (n = 26) Placebo (NaCl solution) (n = 26)
D. Cioncoloni [53]	2014, Италия 2014, Italy	Открытое наблюдательное исследование Open-label observational study	20 (ОНМК, рассе- янный склероз) 20 (stroke, multiple sclerosis)	—

Таблица 3. Основные исследования оценки эффективности препарата Ботокс® (Onabotulinumtoxin A) в лечении спастичности нижней конечности за период с 2010 по 2016 гг.

Table 3. Main studies of the effectiveness of the drug Botox® (Onabotulinumtoxin A) in treatment of lower limb spasticity conducted in 2010–2016

Продолжительность исследования Study duration	Дозировка БТА. Мышцы-мишени BTA dose. Targeted muscles	Вывод Conclusion
6	7	8
12 нед 12 weeks	Суммарная доза 300 ЕД под ЭМГ-контролем инъекций. Total dose 300 U under EMG control of injections. Медиальная и латеральная головки икроножной мышцы, камбаловидная и задняя большеберцовая мышцы (3 точки) Medial and lateral gastrocnemius heads, soleus and posterior tibial muscle	БТА в дозе 300 ЕД эффективен и безопасен в лечении спастичности нижней конечности BTA at dose 300 U is effective in treatment of lower limb spasticity
52 нед 52 weeks	Доза БТА для каждого пациента определялась исследователем на основании его клинического опыта и общепринятой практики в зависимости от вовлеченных в процесс мышц и степени тяжести спастичности BTA dose was determined individually for each patient in accordance with the doctor's experience and standard practice depending on the muscles involved and severity of spasticity	Клиническая эффективность и рентабельность применения БТА в сочетании со стандартным лечением Clinical effectiveness and efficiency of BTA use in combination with standard treatment
4 нед 4 weeks	164 ± 50 ЕД под контролем ЭС. 164 ± 50 U under ES control. Прямая мышца бедра (3 точки: в области перехода проксимальной трети в среднюю треть, в середине мышцы и в области перехода средней трети в дистальную треть) Rectus femoris (3 points: where the proximal third changes into the middle third, at the middle of the muscle, and where the middle third changes into the distal third)	Изменение амплитуды и частоты пиков ЭМГ в мышце, в которую вводился БТА при отсутствии изменений в мышцах-синергистах и мышцах-антагонистах Changes in EMG peak intensity and frequency in the muscle in which BTA was injected without changes in synergistic and antagonistic muscles
21 нед 21 weeks	300–400 ЕД 300–400 U Подвздошная часть подвздошно-поясничной мышцы, прямая мышца бедра, задние мышцы бедра (двуглавая и др.), приводящие мышцы бедра, мышцы, отводящие бедро (передняя или задняя область средней ягодичной мышцы), а также икроножная и камбаловидная мышцы Iliac part of the iliopsoas muscle, rectus femoris, posterior tibial muscles (biceps muscle et al.), hip adductors and abductors (anterior and posterior areas of the mesogluteus), as well as gastrocnemius and soleus muscles	Умеренное улучшение разгибания бедра и колена (по модифицированной шкале Эшворта), изменение объема пассивных движений, улучшение положения конечности и улучшение пассивной функции, а также уменьшение болевого синдрома. Изменений активной функции нижней конечности не отмечено Moderate improvement of hip and knee extension (per the modified Ashworth scale), changes in the volume of passive movements, improved limb position and passive function as well as decreased pain syndrome. No changes in the active function of the lower limb were observed
36 нед 36 weeks	230 ЕД 230 U Медиальная головка икроножной мышцы, латеральная головка икроножной мышцы, камбаловидная и задняя большеберцовая мышцы Medial gastrocnemius head, lateral gastrocnemius head, soleus and posterior tibial muscle	Снижение мышечного тонуса при спастической эквиноварусной деформации стопы через 3 мес после очагового поражения головного мозга Decreased muscle tone in spastic equinus foot deformity 3 months after local brain damage
3 мес 3 months	200–400 ЕД 200–400 U Прямая мышца бедра, длинная приводящая, полуперепончатая мышцы, латеральная и медиальная головки икроножной мышцы и камбаловидная мышца Rectus femoris, long adductor, semimembranous muscle, lateral and medial gastrocnemius heads and soleus	Снижение тонуса в приводящих мышцах бедра, мышцах-сгибателях стопы, а также увеличение скорости ходьбы. Введение БТА пациентам с хронической спастичностью, в том числе в мышцы бедра, позволяет достичь значительного улучшения в ходьбе Decreased adductor, foot flexor tone as well as increased walking speed. Administration of BTA to patients with chronic spasticity, including injections into hip muscles, allows to achieve significant improvement of the gait

Окончание таблицы 3

End of table 3

Автор, источник Author, reference	Год, страна Year, country	Дизайн исследования Study design	Число пациен- тов, <i>n</i> (заболевание) Number of patients, <i>n</i> (disease)	Группа Group
1	2	3	4	5
Е. В. Костенко [54] E. V. Kostenko [54]	2014, Россия 2014, Russia	Открытое наблюдательное исследование Open-label observational study	31 (ОНМК) 31 (stroke)	—
X. D. Ding [55]	2015, Китай 2015, China	Проспективное рандомизи- рованное контролируемое исследование Prospective randomized controlled study	103 (ОНМК) 103 (stroke)	Контрольная (массаж, физиотерапия, эрготерапия, бобат-терапия) (<i>n</i> = 33) Control (massage, physical therapy, ergotherapy, bobath therapy) (<i>n</i> = 33) Наблюдения (то же лечение, что и контрольная группа, а также инъекции БТА) (<i>n</i> = 35) Observation (same treatment as control and BTA injections) (<i>n</i> = 35) Активной терапии (в сочета- нии с лечением как у группы наблюдения проводилось ортезирование для фиксации лодыжки) (<i>n</i> = 35) Active therapy (same treatment as observation and orthotics for ankle fixation) (<i>n</i> = 35)
A. Baricich [56]	2015, Италия 2015, Italy	Ретроспективный анализ применения Retrospective analysis of use	31 (ОНМК) 31 (stroke)	—
W. Tao [57]	2015, Китай 2015, China	Одноцентровое двойное слепое плацебоконтролируе- мое пилотное исследование II фазы Phase II single center double-blind placebo-controlled pilot study	23 (подострая стадия ОНМК) 23 (subacute stroke stage)	БТА (<i>n</i> = 11) BTA (<i>n</i> = 11) Плацебо (раствор NaCl) (<i>n</i> = 12) Placebo (NaCl solution) (<i>n</i> = 12)
T. Hara [58]	2016, Япония 2016, Japan	Ретроспективный анализ применения Retrospective analysis of use	68 (ОНМК) 68 (stroke)	—

Примечание. БТА – ботулинический токсин типа А; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ЭМГ – электромиография; ЭС – электростимуляция; ЧМТ – черепно-мозговая травма; УЗ – ультразвуковой.

Окончание таблицы 3
End of table 3

Продолжительность исследования Study duration	Дозировка БТА. Мышцы-мишени BTA dose. Targeted muscles	Вывод Conclusion
6	7	8
16 нед 16 weeks	400 ЕД 400 U Икроножная, камбаловидная, задняя большеберцовая мышцы, длинный сгибатель большого пальца стопы, длинный сгибатель пальцев, большая приводящая и длинная приводящая мышцы бедра Gastrocnemius, soleus, posterior tibial muscle, flexor hallucis longus, flexor digitorum longus, hip adductor magnus and adductor longus muscle	Снижение мышечного тонуса, дискомфорта в голени и стопе, возможность самостоятельного передвижения больного, увеличение скорости ходьбы Decreased muscle tone, discomfort in calf and foot; patients were able to move by themselves, increased walking speed
6 мес 6 months	Под УЗ-контролем проводили инъекции БТА в мышцу-мишень, в которой спазмы были наиболее выраженными (на основе индивидуальной оценки). Under US control, BTA was injected into the targeted muscle with the strongest spasms (based on individual evaluation). В зависимости от толщины мышцы выполняли послойные инъекции. Depending on the muscle thickness, layered injections were performed. Выбор места инъекции и дозы были индивидуальными Injection site and dose were individual	Уменьшение выраженности мышечных спазмов, улучшение подвижности, что позволило улучшить равновесие и повседневную деятельность Decreased strength of muscle spasms, improved mobility which lead to improved balance and ability to perform day-to-day tasks
3 мес 3 months	404,4 ± 112,4 ЕД под УЗ-контролем. 404.4 ± 112.4 U under US control. Медиальная и латеральная головки икроножной мышцы, камбаловидная мышца, длинный сгибатель большого пальца стопы, передняя и задняя большеберцовые мышцы, длинный разгибатель большого пальца стопы Medial and lateral gastrocnemius heads, soleus, flexor hallucis longus, anterior and posterior tibial muscles, extensor hallucis longus	Значительное уменьшение мышечного тонуса и функциональное улучшение (по шкале оценки степени инвалидизации) Significant decrease in muscle tone and functional improvement (per the Disability Status Scale)
8 нед 8 weeks	200 ЕД под контролем ЭС. 200 U under ES control. Икроножная мышца (медиальная и латеральная головки – 100 ЕД, камбаловидная мышца – 50 ЕД, задняя большеберцовая мышца – 50 ЕД) Gastrocnemius (medial and lateral heads – 100 U, soleus – 50 U, posterior tibial muscle – 50 U)	Раннее лечение низкими дозами БТА у пациентов в подострой стадии ОНМК позволяет снизить мышечный тонус, улучшить ходьбу и повседневную деятельность Early treatment with low BTA doses of patients at subacute stroke stage allows to decrease muscle tone, improve gait and day-to-day activity
3 мес 3 months	300 ЕД на 1 нижнюю конечность. 300 U for 1 lower limb. При введении БТА в заднюю большеберцовую мышцу использовался УЗ-контроль инъекций, при введении БТА в другие мышцы – метод анатомических ориентиров BTA injections into the posterior tibial muscle were performed under US control; injections in other muscles were performed using the method of anatomical landmarks	Статистически значимое улучшение по всем оцениваемым показателям (модифицированная шкала Эшворта, тест 10-минутной ходьбы, шкала Fugl-Meyer, тест «встал и иди» (“Timed Up & Go”, Functional research test) Statistically significant improvement of all evaluated characteristics (Modified Ashworth Scale, 10-meter walk test, Fugl-Meyer scale, Timed Up & Go test (functional research test)

Note. BTA – botulinic toxin A; EMG – electromyography; ES – electric stimulation; TBI – traumatic brain injury; US – ultrasound.

($-3,428$; 95 % доверительный интервал $-5,841... -1,016$; $p = 0,006$; t -критерий). В группе БТА по сравнению с группой плацебо отмечалось более выраженное снижение мышечного тонуса по модифицированной шкале Эшворта относительно исходного уровня на 4, 6 и 8-й неделях лечения ($p < 0,001$), а также улучшение по шкале Общего клинического впечатления (CGI) по мнению исследователей ($p = 0,016-0,048$; тест Вилкоксона), на фоне отсутствия значимых изменений по мнению пациентов и врача-физиотерапевта. Скорость ходьбы и характер походки не продемонстрировали значимых различий, однако наблюдалась тенденция к улучшению в группе БТА. Частота возникновения связанных с лечением побочных эффектов в группах БТА и плацебо существенно не различалась [48].

Одно из самых крупных исследований проведено в Германии в 2011 г. J. Vogt и соавт. В исследование вошли 300 взрослых пациентов более чем через 3 мес после перенесенного инсульта с фокальной спастичностью в нижней конечности. Больные были распределены на 2 группы. В 1-й группе пациенты получали инъекции БТА (Onabotulinumtoxin A) на фоне стандартной терапии (реабилитация, в том числе функциональная электростимуляция, сестринский уход, прием пероральных препаратов, иммобилизация и применение шин при необходимости, а также комплекс упражнений для самореабилитации). Во 2-й группе пациенты получали только стандартную терапию. Доза и количество точек введения препарата определяли индивидуально на основании степени выраженности спастичности и пареза. БТА вводили исходно и при необходимости через 12 нед, период наблюдения составил 52 нед. Анализировали достижение основных целевых показателей функционального восстановления по результатам оценки исследователей (по шкале GAS) через 10 нед после 2-й инъекции (22–34-я неделя) или через 24 нед при проведении только 1 инъекции. Также оценивали изменение качества жизни и достижение цели, улучшение активной (ходьба или подъем по лестнице) и пассивной (облегчение симптомов боли и спазмов, изменение положения конечности, элементы повседневной деятельности и др.) функций конечности. В результате исследования продемонстрированы безопасность и эффективность ботулинотерапии, необходимость ее использования у пациентов со спастичностью нижней конечности [49].

Результаты исследования M. Rousseaux и соавт. продемонстрировали, что инъекции БТА (Onabotulinumtoxin A) в мышцы-сгибатели бедра и колена снижают мышечный тонус и увеличивают объем пассивных движений, улучшают пассивную функцию конечности и повышают удовлетворенность пациента лечением. Причем у пациентов с высокой степенью спастичности, наличием боли, выраженными

нарушениями повседневной активности, которые составляли большинство в данном исследовании, и затруднениями в ходьбе отмечалось более значимое улучшение [51].

U.M. Fietzek и соавт. оценивали эффект от применения БТА (Onabotulinumtoxin A) через 3 мес после тяжелого повреждения головного мозга у пациентов с эквиноварусной деформацией стопы и изменением тонуса в мышцах голени в течение 36 нед после инъекции. Введение БТА приводило к снижению мышечного тонуса по сравнению с инъекциями плацебо в слепой фазе исследования. В открытой же фазе исследования после введения БТА у пациентов, которым на 1-м этапе вводили плацебо, наблюдался меньший эффект от лечения БТА, в то время как пациенты, получившие 2-ю инъекцию препарата, продемонстрировали дальнейшее снижение мышечного тонуса по модифицированной шкале Эшворта, а длительность эффекта составила 12 нед [52].

В исследовании X.D. Ding с соавт. 103 пациента с постинсультной спастичностью нижней конечности были разделены на 3 группы: контрольную (стандартное лечение – физиотерапия, массаж и т. д.), наблюдения (инъекции БТА (Onabotulinumtoxin A) в дополнение к стандартному лечению) и активного наблюдения (в дополнение к лечению группы наблюдения использовался ортез для фиксации лодыжки). Инъекции БТА выполняли под ультразвуковым контролем. Через 1 мес после лечения отмечены значимые различия по шкале спастичности Clinic Spasticity Influx (CSI), шкале Fugl–Meurer и шкале функциональной независимости в группах наблюдения и активного наблюдения ($p < 0,05$), в то время как в контрольной группе различий не обнаружено ($p > 0,05$). Через 1, 3 и 6 мес лечения сумма баллов по шкале равновесия Берга была выше во всех 3 группах по сравнению с предыдущим лечением ($p < 0,05$). Кроме того, продемонстрированы значимые различия на 3-й и 6-й месяцы лечения по сравнению с 1-м месяцем ($p < 0,05$). Во всех группах обнаружены значимые различия при сравнении показателей на 3-й и 6-й месяцы лечения с наилучшим результатом в группе активного наблюдения ($p < 0,05$). Было сделано заключение о том, что инъекции БТА, проведенные под ультразвуковым контролем, в сочетании с ношением ортеза для фиксации лодыжки повышают эффективность лечения, уменьшают выраженность мышечных спазмов, способствуют улучшению подвижности, равновесия и повседневной деятельности у пациентов с постинсультной спастичностью нижней конечности [55].

Таким образом, результаты современных исследований демонстрируют эффективность препарата БТА (Onabotulinumtoxin A) в лечении спастичности нижней конечности в сочетании с различными методами реабилитации. Однако вопрос определения вовлеченных мышц и доз БТА остается до сих пор активно изучаемым.

Таблица 4. Диапазон доз Onabotulinumtoxin A в мышцы нижней конечности [60]

Table 4. Onabotulinumtoxin A dose range for injections into lower limb muscles [60]

Мышца Muscle	Рекомендованная доза, ЕД Recommended dose, U
Икроножная Gastrocnemius	110–220
Камбаловидная Soleus	45–110
Задняя большеберцовая Posterior tibial	45–110
Длинный сгибатель пальцев Flexor hallucis longus	30–65
Медиальная икроножная Medial gastrocnemius	45–110
Латеральная икроножная Lateral gastrocnemius	45–110
Большая приводящая Adductor magnus	50–80
Короткая приводящая Adductor brevis	25–40
Длинная приводящая Adductor longus	25–40

Так, по результатам метаанализа 70 исследований, оценивающих различные схемы введения БТА в мышцы верхней и нижней конечностей у 2163 взрослых пациентов со спастичностью, проведенного L. Nalysnyk и соавт. в 2013 г., было показано, что наиболее часто инъецируемыми мышцами являются икроножная (66,1 %), камбаловидная (54,7 %) и задняя большеберцовая (50,5 %) [59]. В табл. 4 представлен диапазон доз БТА для мышц нижней конечности по данным К. Dashtipour и соавт. [60].

В 2017 г. опубликовано консенсусное решение по применению БТА (Onabotulinumtoxin A) для лечения спастичности нижней конечности. Опрос экспертов был проведен по методу Дэлфи в несколько туров для выработки единого мнения специалистов [61]. Были выделены 7 основных клинических паттернов спастичности нижней конечности: 1) приведение бедра; 2) сгибание колена; 3) разгибание колена; 4) подошвенное сгибание стопы; 5) эквиноварусная установка стопы; 6) сгибание пальцев; 7) разгибание большого пальца.

Показаны наиболее распространенные комбинации паттернов спастичности нижней конечности: 1) эквиноварусная деформация стопы в сочетании со сгибанием пальцев; 2) разогнутое колено в сочетании

с подошвенным сгибанием стопы; 3) подошвенное сгибание стопы и сгибание пальцев.

Согласно мнению экспертов выбраны наиболее часто инъецируемые мышцы-мишени для различных паттернов спастичности и определены рекомендуемые дозы БТА (Onabotulinumtoxin A) (табл. 5).

Таким образом, в ряде исследований последних лет показана эффективность БТА (Onabotulinumtoxin A) в лечении спастичности нижней конечности, уменьшении симптомов (боли, мышечных спазмов) и улучшении пассивной функции конечности (увеличения объема движений в суставах, облегчения проведения гигиенических процедур и одевания), однако улучшение активной функции конечности не всегда очевидно. Увеличение объема движений в суставах и облегчение ряда симптомов после введения БТА помогают в проведении реабилитации пациента, позволяют повысить эффективность лечения. Поскольку инъекции БТА являются лишь частью реабилитационного процесса, включающего проведение кинезиотерапии и комплекса других мероприятий, необходима разработка наиболее эффективных программ, которые позволят достичь оптимального функционального восстановления пациентов.

В последние годы проведены исследования, результаты которых показали эффективность инъекций БТА в сочетании с активным вовлечением непосредственно самих пациентов в реабилитационный процесс (самореабилитации) [62–63]. Необходимые для определенных групп мышц упражнения пациент самостоятельно проводит дома несколько раз в день, что в итоге улучшает восстановление утраченных функций. Например, упражнения на улучшение равновесия – шаги в сторону, стойка на одной ноге, ходьба, приставляя пятку одной ноги к носку другой, ходьба на носках и на пятках, пассивное растяжение мышц, в которые проводились инъекции, и др. [64]. Подобная программа самореабилитации предполагает ведение дневника тренировок, позволяет контролировать выполнение упражнений, мотивирует пациента и дает врачу возможность руководить реабилитационным процессом, когда пациент находится в домашних условиях.

Заключение

Инъекции БТА в мышцы нижней конечности являются эффективным средством для снижения в ней мышечного тонуса у пациентов после очагового поражения головного мозга при формировании патологических паттернов, затрудняющих процесс восстановления.

Они дают возможность облегчить реабилитацию, улучшить функциональное использование конечности и повысить результативность лечения у пациентов со спастичностью нижней конечности. В этом контексте инъекции БТА можно рассматривать как необходимое дополнение к стандартным программам реабилитации.

Таблица 5. Основные мышцы-мишени и дозы Onabotulinumtoxin A при различных паттернах спастичности нижней конечности
Table 5. Main targeted muscles and Onabotulinumtoxin A doses in different lower limb spasticity patterns

Мышца—мишень Targeted muscle	Средняя доза Onabotulinumtoxin A (диапазон), ЕД Onabotulinumtoxin A average dose (range), U	Рекомендуемая доза Onabotulinumtoxin A (диапазон), ЕД Onabotulinumtoxin A recommended dose (range), U	Мышца—мишень Targeted muscle	Средняя доза Onabotulinumtoxin A (диапазон), ЕД Onabotulinumtoxin A average dose (range), U	Рекомендуемая доза Onabotulinumtoxin A (диапазон), ЕД Onabotulinumtoxin A recommended dose (range), U
Приведение бедра <i>Hip adduction</i>			Стриарный палец <i>Striatal toe</i>		
<i>Adductor magnus</i>	100 (75–100)	200 (150–200)	<i>Extensor hallucis longus</i>	50	50
<i>Adductor longus</i>	75 (75–80)		Согнутые пальцы <i>Flexed toes</i>		
<i>Adductor brevis</i>	25 (20–25)		<i>Flexor digitorum longus</i>	50 (50–80)	125 (100–125)
Согнутое колено <i>Flexed knee</i>			<i>Flexor digitorum brevis</i>	25	
<i>Medial hamstrings</i>	125	200 (100–200)	<i>Flexor hallucis longus</i>	50 (40–50)	
<i>Lateral hamstrings</i>	75		Разогнутое колено <i>Extended knee</i>		
<i>Rectus femoris</i>	100 (80–125)	200 (125–200)	Эквиноварусная установка стопы <i>Equine foot placement</i>		
<i>Vastus lateralis</i>	50 (50–70)		<i>Tibialis posterior</i>	100	300 (250–300)
<i>Vastus medialis</i>	50		<i>Gastrocnemius</i>	125	
Эквиноварусная установка стопы <i>Equine foot placement</i>			<i>Soleus</i>	75 (75–100)	
Подощенное сгибание стопы <i>Plantar flexion</i>			Подощенное сгибание стопы <i>Plantar flexion</i>		
<i>Gastrocnemius</i>	125	200	<i>Gastrocnemius</i>	125	200
<i>Soleus</i>	75		<i>Soleus</i>	75	

Однако существующие в настоящее время на территории России показания к применению препаратов БТА, в частности для Onabotulinumtoxin A, позволяют использовать его лишь для лечения фокальной спастичности голеностопа у взрослых пациентов, перенесших инсульт, в терапевтической дозе 300 ЕД, распределенной на 3 мышцы (табл. 6).

Для определения эффективности инъекций в другие мышцы нижней конечности и понимания оптимальных доз как для каждой мышцы, так и суммарных доз для однократного введения при формировании различных патологических паттернов необходимо проведение дальнейших крупномасштабных исследований. Имеющиеся в настоящее время результаты не позволяют пока сделать четких выводов.

Таблица 6. Дозировки Onabotulinumtoxin A, одобренные для лечения фокальной спастичности в России
Table 6. Onabotulinumtoxin A doses approved for treatment of focal spasticity in Russia

Мышца Muscle	Суммарная доза, ЕД Total dose, U	Число точек для инъекции Number of injection points
Икроножная: <i>Gastrocnemius:</i>		
медиа́льная головка medial head	75	3
лате́ральная головка lateral head	75	3
Камбаловидная <i>Soleus</i>	75	3
Задняя большеберцовая <i>Posterior tibial</i>	75	3

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. Authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ключихина О.А., Стаховская Л.В. Анализ эпидемиологических показателей инсульта по данным территориально-популяционных регистров 2009–2012 гг. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2013;(6–1):63–9. [Klochikhina O.A., Stakhovskaya L.V. An analysis of epidemiological indices of stroke based on the data of a regional population register from 2009 to 2012. Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2013;(6–1):63–9. (In Russ.)].
2. Behrouz R., Powers C.J. Epidemiology of classical risk factors in stroke patients in the Middle East. Eur J Neurol 2016;23(2):262–9. DOI: 110.1111/ene.12742. PMID: 26041584.
3. Zhong W., Geng N., Wang P. et al. Prevalence, causes and risk factors of hospital readmissions after acute stroke and transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis. Neurol Sci 2016;37(8):1195–202. DOI: 110.1007/s10072-016-2570-5. PMID: 27129874.
4. Румянцева С.А., Силина Е.В., Орлова А.С., Бoleвич С.Б. Оценка реабилитационного потенциала у коморбидных больных с инсультом. Вестник восстановительной медицины 2014;(3):91–2. [Rumyantseva S.A., Silina E.V., Orlova A.S., Bolevich S.B. Evaluation of rehabilitation potential in comorbid patients after stroke. Vestnik vosstanovitel' noy meditsiny = Journal of Restorative Medicine and Rehabilitation 2014;(3):91–2. (In Russ.)].
5. Зиновьева О.Е., Головачева В.А. Вопросы патогенеза и лечения постинсультной спастичности. Медицинский совет 2016;(8):63–7. [Zinov'eva O. E., Golovacheva V.A. Questions of pathogenesis and treatment of post-stroke spasticity. Meditsinskiy Sovet = Medical Council 2016;(8):63–7. (In Russ.)].
6. Wissel J., Verrier M., Simpson D.M. et al. Post-stroke spasticity: predictors of early development and considerations for therapeutic intervention. PM R 2015;7(1):60–7. DOI: 110.1016/j.pmrj.2014.08.946. PMID: 25171879.
7. Sburlea A.I., Montesano L., Minguez J. Advantages of EEG phase patterns for the detection of gait intention in healthy and stroke subjects. J Neural Eng 2017;14(3):036004. DOI: 110.1088/1741-2552/aa5f2f. PMID: 28291737.
8. Янсон Х.А. Биомеханика нижней конечности человека. Рига: Зинатне, 1975. 324 с. [Yanson Kh.A. Biomechanics of the human lower limb. Riga: Zinatne, 1975. 324 p. (In Russ.)].
9. Zajac F.E., Neptune R.R., Kautz S.A. Biomechanics and muscle coordination of human walking. Part I: introduction to concepts, power transfer, dynamics and simulations. Gait Posture 2002;16(3):215–32. PMID: 12443946.
10. Zajac F.E., Neptune R.R., Kautz S.A. Biomechanics and muscle coordination of human walking: part II: lessons from dynamical simulations and clinical implications. Gait Posture 2003;17(1):1–17. PMID: 12535721.
11. Хатькова С.Е. Анализ эффективности и безопасности лечения больных с постинсультной спастичностью нижней конечности с применением ботулотоксина. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2013;113(5):73–9. [Khat'kova S.E. Analysis of efficacy and safety in patients with post-stroke spasticity of the lower limbs using botulinotoxin. Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2013;113(5):73–9. (In Russ.)].
12. Caty G.D., Detrembleur C., Bleyenheuft C. et al. Effect of simultaneous botulinum toxin injections into several muscles on impairment, activity, participation, and quality of life among stroke patients presenting with a stiff knee gait. Stroke 2008;39(10):2803–8. DOI: 110.1161/STROKEAHA.108.516153. PMID: 18635841.
13. Banky M., Ryan H.K., Clark R. et al. Do clinical tests of spasticity accurately reflect muscle function during walking: a systematic review. Brain Inj 2017;31(4):440–55. DOI: 110.1080/026699052.2016.1271455. PMID: 28267368.
14. Esquenazi A., Albanese A., Chancellor M.B. et al. Evidence-based review and assessment of botulinum neurotoxin for the treatment of adult spasticity in the upper motor neuron syndrome. Toxicon 2013;67:115–28. DOI: 110.1016/j.toxicon.2012.11.025. PMID: 23220492.
15. Bhimani R., Anderson L. Clinical understanding of spasticity: implications for practice. Rehabil Res Pract 2014;2014:279175. DOI: 110.1155/2014/279175. PMID: 25276432.
16. Esquenazi A. Falls and fractures in older post-stroke patients with spasticity: consequences and drug treatment considerations. Clin Geriatr 2004;12(8):27–35.
17. Montané E., Vallano A., Laporte J.R. Oral antispastic drugs in nonprogressive neurologic diseases: a systematic review. Neurology 2004;63(8):1357–63. PMID: 15505149.
18. Хатькова С.Е., Орлова О.Р., Боцина А.Ю. и др. Основные принципы ведения пациентов с нарушением мышечного тонуса после очагового повреждения головного мозга. Consilium Medicum 2016;18(2–1):25–33. [Khat'kova S.E., Orlova O.R., Botsina A.Yu. et al. The basic principles of managing the patients with impaired tone after focal brain damage. Consilium Medicum 2016; 18(2–1):25–33. (In Russ.)].
19. Seo H.G., Paik N.J., Lee S.U. et al. Neuronox versus BOTOX in the treatment of post-stroke upper limb spasticity: a multicenter randomized controlled trial. PLoS One 2015;10(6):e0128633. DOI: 110.1371/journal.pone.0128633. PMID: 26030192.
20. Rosales R.L., Chua-Yap A.S. Evidence-based systematic review on the efficacy and safety of botulinum toxin-A therapy in post-stroke spasticity. J Neural Transm (Vienna) 2008;115(4):617–23. DOI: 110.1007/s00702-007-0869-3. PMID: 18322637.
21. Teasell R., Foley N., Pereira S. et al. Evidence to practice: botulinum toxin in the treatment of spasticity post stroke. Top Stroke Rehabil 2012;19(2):115–21. DOI: 110.1310/tsr1902–115. PMID: 22436359.
22. Акулов М.А., Орлова О.Р., Хатькова С.Е. и др. Электромиографический контроль при проведении инъекций ботулотоксина типа А в мышцы верхней конечности при спастичности различной этиологии. Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко 2015;79(6):38–45. [Akulov M.A., Orlova O.R., Khat'kova S.E. et al. Electromyographic control of botulinum toxin A injections in the upper extremities in patients with spasticity of various etiology. Voprosy neyrokhirurgii im. N.N. Burdenko = Burdenko's Journal of Neurosurgery 2015;79(6):38–45. (In Russ.)].
23. Акулов М.А., Хатькова С.Е., Мокиенко О.А. и др. Эффективность ботулинотерапии в лечении спастичности верхней конечности у пациентов с черепно-мозговой травмой. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2016;116(58):30–35. [Akulov M.A., Khat'kova S. E., Mokienko O.A. et al. The efficacy of botulinum toxin therapy in patients with upper limb spasticity due to traumatic brain injury. Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2016;116(58):30–35. (In Russ.)].

24. Куликов А.Ю., Угрехелидзе Д.Т. Фармакоэкономическое исследование применения препаратов ботулинического токсина при терапии постинсультной спастичности верхней конечности. *Фармакоэкономика: теория и практика* 2014;2(3):28–37. [Kulikov A.Yu., Ugrekhlidze D.T. Pharmacoeconomic study of botulinic toxin drugs use in therapy of post-stroke spasticity of the upper limb. *Farmakoeconomika: teoriya i praktika = Pharmacoeconomics: Theory and Practice* 2014;2(3):28–37. (In Russ.)].
25. Kinney M.C., Dayanidhi S., Dykstra P.B. et al. Reduced skeletal muscle satellite cell number alters muscle morphology after chronic stretch but allows limited serial sarcomere addition. *Muscle Nerve* 2017;55(3):384–92. DOI: 110.1002/mus.25227.
26. Williams P.E., Goldspink G. Longitudinal growth of striated muscle fibres. *J Cell Science* 1971;9(3):751–67. PMID: 5148015.
27. Williams P.E., Goldspink G. Changes in sarcomere length and physiological properties in immobilized muscle. *J Anat* 1978;127(Pt 3):459–68. PMID: 744744.
28. Takahashi M., Ward S.R., Marchuk L.L. et al. Asynchronous muscle and tendon adaptation after surgical tensioning procedures. *J Bone Joint Surg Am* 2010;92(3):664–74. DOI: 110.2106/JBJS.I.00694. PMID: 20194325.
29. Boakes J.L., Foran J., Ward S.R., Lieber R.L. Muscle adaptation by serial sarcomere addition 1 year after femoral lengthening. *Clin Orthop Relat Res* 2007;456:250–3. DOI: 110.1097/01.blo.0000246563.58091.af. PMID: 17065842.
30. Tardieu G., Thuilleux G., Tardieu C., de la Tour E.H. Long-term effects of surgical elongation of the tendo calcaneus in the normal cat. *Dev Med Child Neurol* 1979;21(1):83–94. PMID: 437387.
31. Mauro A. Satellite cell of skeletal muscle fibers. *J Biophys Biochem Cytol* 1961;9:493–5. PMID: 13768451.
32. Kuang S., Rudnicki M.A. The emerging biology of satellite cells and their therapeutic potential. *Trends Mol Med* 2008;14(2):82–91. DOI: 110.1016/j.molmed2007.12.004. PMID: 18218339.
33. Lepper C., Conway S.J., Fan C.M. Adult satellite cells and embryonic muscle progenitors have distinct genetic requirements. *Nature* 2009;460(7255):627–31. DOI: 110.1038/nature08209. PMID: 19554048.
34. Zammit P.S., Partridge T.A., Yablonka-Reuveni Z. The skeletal muscle satellite cell: the stem cell that came in from the cold. *J Histochem Cytochem* 2006;54(11):1177–91. DOI: 110.1369/jhc.6R6995.2006. PMID: 16899758.
35. Macconnachie H.F., Enesco M., Leblond C.P. The mode of increase in the number of skeletal muscle nuclei in the postnatal rat. *Am J Anat* 1964;114:245–53. DOI: 110.1002/aja.1001140205. PMID: 14131858.
36. Snow M.H. An autoradiographic study of satellite cell differentiation into regenerating myotubes following transplantation of muscles in young rats. *Cell Tissue Res* 1978;186(3):535–40. PMID: 627031.
37. Filippi G.M., Errico P., Santarelli R. et al. Botulinum A toxin effects on rat jaw muscle spindles. *Acta Otolaryngol* 1993;113(3):400–4. PMID: 8390772.
38. Giladi N. The mechanism of action of botulinum toxin type A in focal dystonia is most probably through its dual effect on efferent (motor) and afferent pathways at the injected site. *J Neurol Sci* 1997;152(2):132–5. PMID: 9415532.
39. Longino D., Frank C., Herzog W. Acute botulinum toxin-induced muscle weakness in the anterior cruciate ligament-deficient rabbit. *J Orthop Res* 2005;23(6):1404–10. DOI: 110.1016/j.orthres.2005.02.014.1100230624. PMID: 15913943.
40. Yucesoy C.A. Epimuscular myofascial force transmission implies novel principles for muscular mechanics. *Exerc Sport Sci Rev* 2010;38(3):128–34. DOI: 110.1097/JES.0b013e3181e372ef. PMID: 20577061.
41. Turkoglu A.N., Huijing P.A., Yucesoy C.A. Mechanical principles of effects of botulinum toxin on muscle length-force characteristics: an assessment by finite element modeling. *J Biomech* 2014;47(7):1565–71. DOI: 110.1016/j.jbiomech.2014.03.017. PMID: 24704169.
42. Yucesoy C.A., Emre Arkan Ö., Ateş F. BTX-A administration to the target muscle affects forces of all muscles within an intact compartment and epimuscular myofascial force transmission. *J Biomech Eng* 2012;134(11):111002. DOI: 110.1115/1.4007823. PMID: 23387784.
43. Ateş F., Yucesoy C.A. Effects of botulinum toxin type A on non-injected bi-articular muscle include a narrower length range of force exertion and increased passive force. *Muscle Nerve* 2014;49(6):866–78. DOI: 110.1002/mus.23993. PMID: 24122931.
44. Yucesoy C.A., Turkoğlu A.N., Umur S., Ateş F. Intact muscle compartment exposed to botulinum toxin type A shows compromised intermuscular mechanical interaction. *Muscle Nerve* 2015;51(1):106–16. DOI: 110.1002/mus.24275. PMID: 24796973.
45. Wissel J., Ward A.B., Erztgaard P. et al. European consensus table on the use of botulinum toxin type A in adult spasticity. *J Rehabil Med* 2009;41(1):13–25. DOI: 110.2340/16501977-0303. PMID: 19197564.
46. Brashear A., Gordon M.F., Elovic E. et al. Intramuscular injection of botulinum toxin for the treatment of wrist and finger spasticity after a stroke. *N Engl J Med* 2002;347(6):395–400. DOI: 110.1056/NEJMoa011892. PMID: 12167681.
47. Ботокс. Инструкция к применению. Доступно по: http://www.botulin.ru/instruktsii_botoks/. [Botox: Instructions for use. Available at: http://www.botulin.ru/instruktsii_botoks/. (In Russ.)].
48. Kaji R., Osako Y., Suyama K. et al. Botulinum toxin type A in post-stroke upper limb spasticity. *Curr Med Res Opin* 2010;26(8):1983–92. DOI: 110.1185/03007995.2010.497103. PMID: 20569068.
49. Borg J., Ward A.B., Wissel J. et al. Rationale and design of a multicentre, double-blind, prospective, randomized, European and Canadian study: evaluating patient outcomes and costs of managing adults with post-stroke focal spasticity. *J Rehabil Med* 2011;43(1):15–22. DOI: 110.2340/16501977-0663. PMID: 21174051.
50. Boudarham J., Hameau S., Pradon D. et al. Changes in electromyographic activity after botulinum toxin injection of the rectus femoris in patients with hemiparesis walking with a stiff-knee gait. *J Electromyogr Kinesiol* 2013;23(5):1036–43. DOI: 110.1016/j.jelekin.2013.07.002. PMID: 23928281.
51. Rousseaux M., Daveluy W., Kozłowski O., Allart E. Onabotulinumtoxin A injection for disabling lower limb flexion in hemiplegic patients. *NeuroRehabilitation* 2014;35(1):25–30. DOI: 110.3233/NRE-141093. PMID: 24990003.
52. Fietzek U.M., Kossmehl P., Schelosky L. et al. Early botulinum toxin treatment for spastic pes equinovarus – a randomized double-blind placebo-controlled study. *Eur J Neurol* 2014;21(8):1089–95. DOI: 110.1111/ene.12381. PMID: 24754350.
53. Cioncoloni D., Taddei S., Bielli S. et al. Meaningful improvement in walking performance after Botulinum neurotoxin A (BoNT-A) in chronic spastic patients. *NeuroRehabilitation* 2014;34(1):185–92. DOI: 110.3233/NRE-131021. PMID: 24284465.
54. Костенко Е.В., Петрова Л.В. Постинсультная спастичность нижней конеч-

- ности: комплексная реабилитация пациентов с применением ботулотоксина (Онаботулотоксин А). Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова 2014;114(10):39–48. [Kostenko E.V., Petrova L.V. Post-stroke spasticity of the lower limb: A comprehensive rehabilitation of patients with the use of botulin toxin (onabotulinumtoxin A). Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2014;114(10):39–48. (In Russ.)].
55. Ding X.D., Zhang G.B., Chen H.X. et al. Color Doppler ultrasound-guided botulinum toxin type A injection combined with an ankle foot brace for treating lower limb spasticity after a stroke. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2015;19(3):406–11. PMID: 25720711.
56. Baricich A., Grana E., Carda S. et al. High doses of Onabotulinumtoxin A in post-stroke spasticity: a retrospective analysis. J Neural Transm(Vienna) 2015;122(9):1283–7. DOI: 110.1007/s00702-015-1384-6. PMID: 25724294.
57. Tao W., Yan D., Li J.H., Shi Z.H. Gait improvement by low-dose botulinum toxin A injection treatment of the lower limbs in subacute stroke patients. J Phys Ther Sci 2015;27(3):759–62. DOI: 110.1589/jpts.27.759. PMID: 25931725.
58. Hara T., Abo M., Hara H. et al. Effects of botulinum toxin A therapy and multidisciplinary rehabilitation on upper and lower limb spasticity in post-stroke patients. Int J Neurosci 2016;27:1–10.
59. Nalysnyk L., Papapetropoulos S., Rotella P. et al. Onabotulinumtoxin A muscle injection patterns in adult spasticity: a systematic literature review. BMC Neurol 2013;13:118. DOI: 110.1186/1471-2377-13-118. PMID: 24011236.
60. Dashtipour K., Chen J.J., Walker H.W., Lee M.Y. Systematic literature review of Abobotulinumtoxin A in clinical trials for lower limb spasticity. Medicine (Baltimore) 2016;95(2):e2468. DOI: 110.1097/MD.0000000000002468. PMID: 26765447.
61. Esquenazi A., Alfaro A., Ayyoub Z. et al. Onabotulinumtoxin A for lower-limb spasticity: guidance from a delphi panel approach. PM R 2017; S1934–1482(16): 31113–3. DOI: 110.1016/j.pmrj.2017.02/014. PMID: 28286053.
62. Niama Natta D.D., Alagnide E., Kpadonou G.T. et al. Feasibility of a self-rehabilitation program for the upper limb for stroke patients in Benin. Ann Phys Rehabil Med 2015;58(6):322–5. DOI: 110.1016/j.rehab.2015.08.003. PMID: 26419296.
63. Roche N., Zory R., Sauthier A. et al. Effect of rehabilitation and botulinum toxin injection on gait in chronic stroke patients: a randomized controlled study. J Rehabil Med 2015;47(1):31–7. DOI: 110.2340/16501977-1887. PMID: 25268656.
64. Gallagher S., Phadke C.P., Ismail F., Boulias C. Physical therapy for an adult with chronic stroke after botulinum toxin injection for spasticity: a case report. Physiother Can 2015;67(1):65–8. DOI: 110.3138/ptc.2013-73. PMID: 25931655.