

# Эффективность раннего применения инъекций абоботулотоксина (препарата Диспорт®) у пациентов со спастическим парезом верхней конечности после черепно-мозговой травмы в условиях реальной клинической практики: результаты многоцентрового наблюдательного неинтервенционного проспективного исследования (Adults with post Traumatic Brain Injury (TBI) upper limb (UL) spasticity – APTULS)

Хатькова С.Е.<sup>1,2</sup>, Дягилева В.П.<sup>2</sup>, Крылова Л.В.<sup>3</sup>, Похабов Д.В.<sup>4,5</sup>, Арутюнян А.Г.<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Кафедра восстановительной медицины, лечебной физкультуры и спортивной медицины, курортологии и физиотерапии Академии постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» ФМБА России, Москва;

<sup>2</sup>отделение медицинской реабилитации взрослых с нарушениями функций центральной и периферической нервной системы ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр “Лечебно-реабилитационный центр”» Минздрава России, Москва; <sup>3</sup>отделение медицинской реабилитации пациентов с поражением центральной нервной системы ГАУЗ «Госпиталь для ветеранов войн», Набережные Челны; <sup>4</sup>кафедра нервных болезней ФГБОУ ВО

«Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого»

Минздрава России, Красноярск; <sup>5</sup>центр инновационной неврологии, экстрапирамидных заболеваний и ботулинотерапии ФГБУЗ «Федеральный Сибирский научно-клинический центр» ФМБА России, Красноярск;

<sup>6</sup>отделение медицинской реабилитации КГБУЗ «Красноярская муниципальная клиническая больница скорой медицинской помощи им. Н.С. Карповича», Красноярск

<sup>1</sup>Россия, 125371, Москва, Волоколамское шоссе, 91; <sup>2</sup>Россия, 125367, Москва, Ивановское шоссе,

<sup>3</sup>Россия, 423802, Набережные Челны, набережная Габдуллы Тукая, 39; <sup>4</sup>Россия, 660022,

Красноярский край, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1; <sup>5</sup>Россия, 660037,

Красноярск, ул. Коломенская, 26; <sup>6</sup>Россия, 660062, Красноярск, ул. Курчатова, 17

В статье освещены результаты первого российского проспективного наблюдательного исследования, целью которого была оценка клинических результатов раннего применения инъекций абоботулинического токсина типа А (Або-БТА, препарата Диспорт®) у пациентов со спастичностью верхней конечности (ВК), являющейся частым инвалидизирующим последствием черепно-мозговых травм (ЧМТ). В настоящее время ботулинотерапия является неотъемлемой частью комплексного лечения пациентов со спастичностью, обладает высоким уровнем убедительности доказательств (IA), внесена в клинические рекомендации, национальные руководства многих стран. В статье проанализированы результаты исследований, проведенных в мире в последние годы, которые подтверждают эффективность инъекций Або-БТА в лечении спастичности, развивающейся в ранние сроки после очагового поражения мозга. Приведены данные собственных наблюдений, позволивших авторам сделать вывод о том, что применение инъекций Або-БТА в комплексной реабилитации пациентов со спастичностью ВК в раннем восстановительном периоде ЧМТ демонстрирует его хорошую переносимость и высокий профиль безопасности, способствует повышению эффективности лечения за счет снижения мышечного тонуса и спастичности, увеличения объема движений в суставах. Инъекции Або-БТА можно рассматривать как необходимое дополнение к стандартным программам ранней реабилитации. Однако необходимо проведение дальнейших более масштабных исследований для более точного определения сроков начала ботулинотерапии, доз Або-БТА, наиболее эффективных комбинаций реабилитационных методов при составлении индивидуальных программ медицинской реабилитации.

**Ключевые слова:** абоботулотоксин типа А; Диспорт®; спастичность; мышечный тонус; верхняя конечность.

**Контакты:** Светлана Евгеньевна Хатькова; [hse15@mail.ru](mailto:hse15@mail.ru)

**Для ссылки:** Хатькова СЕ, Дягилева ВП, Крылова ЛВ и др. Эффективность раннего применения инъекций абоботулотоксина (препарата Диспорт®) у пациентов со спастическим парезом верхней конечности после черепно-мозговой травмы в условиях реальной клинической практики: результаты многоцентрового наблюдательного неинтервенционного проспективного исследования (Adults with post Traumatic Brain Injury (TBI) upper limb (UL) spasticity – APTULS). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(5):48–55. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-5-48-55

**Effectiveness of early abobotulinum toxin (Dysport®) injections in patients with upper limb spastic paresis after traumatic brain injury in real clinical practice: results of a multicenter observational non-interventional prospective study (Adults with post Traumatic Brain Injury (TBI) upper limb (UL) spasticity – APTULS)**

**Khatkova S.E.<sup>1,2</sup>, Diagileva V.P.<sup>2</sup>, Krylova L.V.<sup>3</sup>, Pokhabov D.V.<sup>4,5</sup>, Arutunian A.G.<sup>6</sup>**

<sup>1</sup>Department of Restorative Medicine, Physical Therapy and Sports Medicine, Balneology and Physiotherapy, Academy of Postgraduate Education, Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Aid and Medical Technologies, FMBA of Russia, Moscow; <sup>2</sup>Department of Medical Rehabilitation of Adults with Central and Peripheral Nervous System Dysfunctions, Treatment and Rehabilitation Center, Ministry of Health of Russia, Moscow; <sup>3</sup>Department of Medical Rehabilitation of Patients with Central Nervous System Disorders, Veterans' Hospital, Naberezhnye Chelny; <sup>4</sup>Department of Nervous System Diseases, V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Krasnoyarsk; <sup>5</sup>Center of innovative neurology, extrapyramidal diseases and botulinum therapy, Federal Siberian Research Clinical Center, FMBA of Russia, Krasnoyarsk;

<sup>6</sup>Medical rehabilitation department, N.S. Karpovich Krasnoyarsk Municipal Clinical Emergency Hospital, Krasnoyarsk  
<sup>1</sup>91, Volokolamskoe Shosse, Moscow 125371, Russia; <sup>2</sup>3, Ivankovskoe Shosse, Moscow 125367, Russia, <sup>3</sup>39, Gabdully Tukaia Embankment, Naberezhnye Chelny 423802, Russia; <sup>4</sup>1, Partisan Zheleznyak St., Krasnoyarsk 660022, Krasnoyarsk region, Russia; <sup>5</sup>26, Kolomenskaya St., Krasnoyarsk 660037, Russia; <sup>6</sup>17, Kurchatova St., Krasnoyarsk 660062, Russia

The article reveals results of the first russian prospective observational study, aimed at evaluating of the clinical results early using injections of abobotulinumtoxinA (Abo-BTA, Dysport®) in patients with upper limb spasticity (ULS), which is one of disabling consequence traumatic's brain injuries (TBI). Currently, botulinum therapy is an integral part of the complex treatment of patients with chronic spasticity, has a high level of evidence (level IA), is included in clinical recommendations, national guidelines in a lot of countries around the world countries. The article analyzes results of studies conducted in the world in recent years, which confirm the effectiveness of Abo-BTA injections in the treatment of spasticity, which developing in early period after acute brain injury. Presented data of their own observations are allowed to authors conclude, that using of Abo-BTA injections in the complex rehabilitation of patients with ULS in the early recovery period of TBI demonstrates its good tolerability and a high safety profile, contributes to improving the effectiveness of treatment by reducing muscle tone and spasticity, increasing the volume of movements in joints. Therefore, Abo-BTA injections can be considered as a necessary addition to standard early rehabilitation programs. However, it is necessary to conduct further large-scale studies to more accurately determine the timing of the start of botulinum therapy, the doses of Abo-BTA, the most effective combinations of rehabilitation methods in the creating of individual programs.

**Keywords:** abobotulinum toxin type A; Dysport®; spasticity; muscle tone; upper extremity.

**Contact:** Svetlana Evgenyevna Khatkova; [hse15@mail.ru](mailto:hse15@mail.ru)

**For reference:** Khatkova SE, Diagileva VP, Krylova LV, et al. Effectiveness of early abobotulinum toxin (Dysport®) injections in patients with upper limb spastic paresis after traumatic brain injury in real clinical practice: results of a multicenter observational non-interventional prospective study (Adults with post Traumatic Brain Injury (TBI) upper limb (UL) spasticity – APTULS). *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(5):48–55. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-5-48-55

Ежегодно в России регистрируется более полумиллиона черепно-мозговых травм (ЧМТ), из них 10–25% травм средней и тяжелой степени тяжести [1, 2]. Двигательные нарушения после ЧМТ возникают примерно у 80% пациентов [3]. У пациентов с тяжелой ЧМТ спастичность в верхней конечности (ВК) начинает развиваться уже в раннем периоде после травмы (в 70–75% случаев) [4], вызывая боль, функциональные нарушения, мешая проведению реабилитации и снижая качество жизни пострадавших [5–7]. Это указывает на необходимость раннего ее лечения с целью предотвращения долгосрочных последствий.

Реабилитация пациентов со спастическим парезом ВК после ЧМТ — это сложный и многозадачный процесс, направленный на повышение трудоспособности и улучшение качества жизни и состоящий из своевременной диагностики спастичности и применения современных высокоэффективных методов лечения, обладающих хорошей доказательной базой [8–11]. В настоящее время ботулинотерапия рассматривается как лечение первой линии в коррекции спастичности ВК после очагового поражения ЦНС (класс I, уровень доказательности A). Наибольшей доказательной базой в отношении снижения спастичности обладает один из препаратов ботулотоксина типа А — абоботулинический токсин типа А (Або-БТА)<sup>1</sup> [1, 12–17].

Хотя применение данного препарата эффективно в лечении спастичности ВК вследствие ЧМТ, однако большинство исследований показало его эффективность у пациентов со спастичностью при ЧМТ давностью более 12 нед. Своевременное лечение спастичности ВК в ранние сроки после ЧМТ может предупредить или значимо снизить инвалидизацию пациентов и экономическое бремя на систему здравоохранения за счет сокращения прямых и непрямых расходов на лечение последствий спастичности, в связи с этим необходимо изучение эффективности и безопасности применения Або-БТА.

**Цель исследования** — оценка уровня эффективности применения Або-БТА (препарата Диспорт®) в отношении снижения мышечного тонуса ВК при проведении инъекций в раннем периоде после ЧМТ.

**Пациенты и методы.** В исследовании участвовали три российских медицинских реабилитационных центра: «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России (Москва), Госпиталь для ветеранов войн (Набережные Челны), Красноярская муниципальная клиническая больница скорой медицинской помощи им. Н.С. Карповича (Красноярск). Набор пациентов проводился в 2018 и 2019 гг. В исследование было включено 47 пациентов в возрасте старше 18 лет со спастичностью ВК, развившейся в срок до 12 нед после ЧМТ.

<sup>1</sup>Международное непатентованное, или группировочное, наименование препарата Диспорт®: ботулинический токсин типа А-гемагглютинин комплекс и абоботулотоксин А — в США.

**Критерии включения, не включения и исключения из исследования.** В исследование были включены пациенты старше 18 лет со спастичностью ВК  $\geq 2$  баллов по Модифицированной шкале Эшворта (Modified Ashworth Scale, MAS) в стабильном состоянии, подписавшие информированное согласие на участие в исследовании. Пациенты не включались в исследование, если принимали участие в любом другом интервенционном клиническом исследовании в течение 12 нед до визита включения, если пациент уже был включен в это исследование, но впоследствии выбыл из него, а также беременные или кормящие грудью пациентки. В связи с неинтервенционным наблюдательным характером исследование могло быть остановлено по соображениям безопасности, при отсутствии связи с пациентом или в случае отзыва участником своего согласия по личным причинам.

По дизайну исследование было проспективным наблюдательным, состояло из трех визитов: визит включения (ВВ) и два визита последующего наблюдения (ВПН) – ВПН<sub>1</sub> и ВПН<sub>2</sub>, через  $4 \pm 1$  нед ( $28 \pm 7$  дней) и через 3–6 мес ( $\pm 14$  дней) соответственно.

Во время ВВ пациентам выполнялась инъекция Або-БТА в дозе, необходимой для пациента и рассчитанной в соответствии с инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата, но не более 1000 ЕД. Проводилась оценка социально-демографических и клинических характеристик пациентов. График процедур и этапов исследования представлен в табл. 1.

Доза соответствовала рекомендованной в инструкции по применению Або-БТА (препарата Диспорт®) для введения в мышцы ВК дозам (табл. 2). Восстановление препарата Диспорт®, содержащего во флаконе 500 ЕД, проводилось 2,5 мл физиологического раствора для инъекций, что составляло 200 ед/мл. Расчет дозы и определение числа точек для инъекций проводились индивидуально для каждого пациента. Во время инъекций использовался навигационный контроль: ультразвуковой – у 61,36% пациентов (95% ДИ 45,51–75,25%), электростимуляционный – у 25% (95% ДИ 13,7–40,65%), электромиографический – у 18,18% (95% ДИ 8,71–33,24%).

Таблица 1. График процедур и этапов исследования  
Table 1. Study design

Оценка	ВВ	ВПН <sub>1</sub> ( $28 \pm 7$ дней после инъекции)	ВПН <sub>2</sub> (3–6 мес $\pm 14$ дней после инъекции)
Письменное информированное согласие	X		
Физикальное обследование	X	X	X
Оценка соответствия критериям включения	X		
Демография и анамнез <sup>1</sup>	X		
MAS	X	X	X
Оценка спастичности по MTS	X	X	X
Оценка ОАД по результатам гониометрии	X	X	X
Инъекция Або-БТА <sup>2</sup>	X		
Удовлетворенность пациента лечением		X	X
Регистрация нежелательных явлений	X	X	X
Возможно проведение съемки фото/видеоматериалов, если исследователь проводит данные действия в реальной практике	X	X	X
Статус визита <sup>3</sup>	X	X	X

**Примечания.** <sup>1</sup>Включая возраст, пол пациентов, диагноз неврологического нарушения, приведшего к спастичности ВК, продолжительность (время начала спастичности после повреждения). <sup>2</sup>Фиксировались следующие данные: точки инъекций, таргетные мышцы для проведения инъекций, дозы. <sup>3</sup>Включая ожидаемый интервал времени до следующего визита. MTS – Модифицированная шкала Тардье (Modified Tardieu Scale); ОАД – объем активных движений.

Таблица 2. Рекомендованные дозы Або-БТА для мышц ВК  
Table 2. Recommended Abo-BTA doses for UE muscles

Мышцы	Рекомендованная доза Або-БТА, ЕД
Лучевой сгибатель пальцев ( <i>m. flexor carpi radialis</i> )	100–200
Локтевой сгибатель запястья ( <i>m. flexor carpi ulnaris</i> )	100–200
Глубокий сгибатель пальцев ( <i>m. flexor digitorum profundus</i> )	100–200
Поверхностный сгибатель пальцев ( <i>m. flexor digitorum superficialis</i> )	100–200
Длинный сгибатель большого пальца ( <i>m. flexor pollicis longus</i> )	100–200
Мышца, приводящая большой палец кисти ( <i>m. adductor pollicis</i> )	25–50
Плечевая мышца ( <i>m. brachialis</i> )	200–400
Плечелучевая мышца ( <i>m. brachioradialis</i> )	100–200
Двуглавая мышца плеча ( <i>m. biceps brachii</i> )	200–400
Круглый пронатор ( <i>m. pronator teres</i> )	100–200
Трехглавая мышца плеча ( <i>m. triceps brachii</i> )	150–300
Большая грудная мышца ( <i>m. pectoralis major</i> )	150–300
Подлопаточная мышца ( <i>m. subscapularis</i> )	150–300
Широчайшая мышца спины ( <i>m. latissimus dorsi</i> )	150–300

**Статистический анализ.** В исследовании использован язык программирования статистических расчетов R версии 3.6.1. За уровень статистической значимости было принято значение  $p < 0,05$  с точностью до сотых в случае, если его величина была выше 0,05, и с точностью до тысячных при  $p < 0,05$ . Описание количественных показателей выполнялось с использованием количества наблюдений ( $n$ ), среднего значения ( $M$ ), стандартного отклонения ( $SD$ ), 95% доверительного интервала (ДИ) для среднего, медианы ( $Me$ ), межквартильного размаха [25-го; 75-го перцентилей], минимального ( $min$ ) и максимального ( $max$ ) значений. Описание качественных признаков было представлено в виде абсолютного числа наблюдений, долей в процентах и 95% ДИ. Предполагалось приведение двусторонних 95% ДИ (если не было указано иное).

Первичная конечная точка была проанализирована с помощью одностороннего Z-теста с поправкой на непрерывность, с уровнем односторонней ошибки I рода ( $\alpha$ ), равной 2,2%, и мощностью 83%, и описана в виде частоты (доли) ответа на терапию и нижней границы одностороннего 95% ДИ для абсолютной разницы доли ответа на терапию в исследовании и известной по историческим данным доли 60%. Перед анализом этой точки данные оценок по MAS объединялись по всем суставам.

Для количественных показателей выбор критериев для сравнений в динамике основывался на результатах проверки нормальности распределения пациентов с помощью критерия Шапиро–Уилка. Для качественных показателей выбор критерия зависел от размерности таблицы сопряженности. Динамика мышечного тонуса по MAS определялась с помощью критерия Стюарта–Максвелла. Перед анализом данные оценок по MAS объединялись по всем суставам.

Изменение спастичности по MTS между визитами определялось для каждого сустава с помощью дисперсионного анализа с повторными измерениями (в случае нормального распределения пациентов по величинам показателей) или с помощью критерия Фридмана (в случае распределения, отличного от нормального).

Сравнение величин углов активных движений, полученных с помощью гониометрии, между визитами исследования проводилось для каждого сустава с помощью дисперсионного анализа с повторными измерениями (в случае нормального распределения пациентов по величинам показателей) или с помощью критерия Фридмана (в случае распределения, отличного от нормального).

Критерий Стюарта–Максвелла использовался для качественной оценки уровня удовлетворенности пациентов лечением. Уровень удовлетворенности лечением как количественный показатель оценивался с помощью t-критерия для связанных выборок (в случае нормального распределения пациентов по величинам показателей) или критерия Вилкоксона (в случае распределения, отличного от нормального).

Сравнение частот сопутствующего лечения между визитами проводилось с помощью критерия Мадански. Критерий Кохрена или критерий Мадански использовался в зависимости от размерности таблицы сопряженности для сравнения частот степеней нарушений со стороны пораженной верхней конечности, других и общих нарушений.

**Результаты.** Из 47 включенных пациентов 44 завершили исследование. Трое пациентов были исключены из ис-

следования, так как были включены ошибочно и не соответствовали критерию включения по давности ЧМТ. Проводился анализ результатов 44 пациентов (79,55% мужчин и 20,45% женщин; средний возраст —  $37,7 \pm 12,79$  года), завершивших исследование. Средняя давность ЧМТ составляла  $8,11 \pm 1,82$  нед (95% ДИ 7,57–8,65 нед), средняя давность развития спастичности —  $4,73 \pm 2,19$  нед (95% ДИ 4,08–5,38 нед).

Тяжелая ЧМТ наблюдалась у 40 (90,91%) пациентов: ушиб головного мозга ( $n=32$ ); гематомы различной локализации: субдуральные и экстрадуральные (в 25 и 9,1% случаев соответственно от общего числа пациентов); тяжелая форма травматического повреждения головного мозга — диффузное аксональное повреждение ( $n=11$ ), субарахноидальное кровоизлияние ( $n=13$ ). Спастический гемипарез отмечен у 28 (63,64%) пациентов, чаще левосторонний — у 16 (57,14%); монопарез выявлен у 8 (18,18%) больных (у 87,5% из них — левосторонний), тетрапарез — у 8 (18,18%) пациентов. Сопутствующие заболевания (нарушения ритма сердца: аритмия, фибрилляция предсердий, атеросклероз коронарных артерий и ишемия миокарда) наблюдались лишь у 6 субъектов, т. е. в 13,6% (95% ДИ 5,67–28,05%) случаев.

Средняя суммарная доза препарата Диспорт®, вводимого в мышцы ВК, составила  $990,34 \pm 95,12$  ед. (95% ДИ 962,23–1018,45 ед.), а средняя общая доза (включая инъекции по другим показаниям, в том числе в мышцы нижней конечности) —  $1333,33 \pm 288,68$  ед. (95% ДИ 1248,03–1418,63 ед.). Анализ инъекций показал, что они проводились в мышцу как в одну, так и в несколько точек — 97,73% (95% ДИ 86,49–99,88%) и 95,45% (95% ДИ 83,3–99,21%) соответственно. Преобладали инъекции в следующие мышцы: лучевой сгибатель запястья — у 97,73% пациентов (95% ДИ 86,49–99,88%), двуглавую мышцу плеча — у 95,45% (95% ДИ 83,3–99,21%) и поверхностный сгибатель пальцев — у 93,18% участников (95% ДИ 80,29–98,22%). У 18,18% пациентов (95% ДИ 8,71–33,24%) проведена инъекция в широчайшую мышцу спины, у 13,64% (95% ДИ 5,67–28,05%) — в плечелучевую мышцу, у одного пациента, т. е. у 2,27% (95% ДИ 0,12–13,51%), — в мышцу квадратный пронатор; в другие мышцы предплечья и мышцы кисти паретичной ВК инъекции не проводились. Мышцы плечевого пояса выбирали в качестве целевых редко: большая круглая мышца — у трех пациентов (6,82%; 95% ДИ 1,78–19,71%), малая круглая мышца — у двух (4,55%; 95% ДИ 0,79–16,7%), надостная и подостная мышцы — еще у двух пациентов (по 2,27% соответственно; 95% ДИ 0,12–13,51%).

**Оценка мышечного тонуса по MAS.** В конце исследования, на ВПН<sub>2</sub>, выявлено статистически значимое уменьшение числа пациентов со значительным повышением мышечного тонуса в плечевом суставе после инъекции Або-БТА: с оценкой 3 балла по MAS — от 65,91% (95% ДИ 50–79,07%) до 9,09% (95% ДИ 2,95–22,58%); с оценкой 4 балла — от 6,82% (95% ДИ 1,78–19,71%) до 0% (95% ДИ 0–10%;  $p < 0,001$ ). Отмечено увеличение числа пациентов с незначительным и умеренным повышением мышечного тонуса на ВПН<sub>2</sub>: 1 и 1+ балла по MAS — от 0% (95% ДИ 0–10%) до 9,09% (95% ДИ 2,95–22,58) и от 0% (95% ДИ 0–10%) до 20,45% (95% ДИ 10,33–35,75%) соответственно, 2 балла по MAS — от 25% (95% ДИ 13,7–40,65%) до 54,55% (95% ДИ 39–69,31%).



В локтевом суставе также зарегистрировано значимое снижение тонуса. Так, число пациентов с мышечным тонусом 3 балла по MAS снизилось с 65,91% (95% ДИ 50–79,07%) до 13,64% (95% ДИ 5,67–28,05%) на ВПН<sub>1</sub> и до 2,27% (95% ДИ 0,12–13,51%) в конце исследования, на ВПН<sub>2</sub>. У пациентов с мышечным тонусом 4 балла по MAS отмечалось снижение с 65,91% (95% ДИ 50–79,07%) до 6,82% (95% ДИ 1,78–19,71%) к ВПН<sub>1</sub>; на ВПН<sub>2</sub> таких пациентов не было – 0% (95% ДИ 0–10%;  $p < 0,001$ ). Нормализовался мышечный тонус (0 баллов по MAS) у 6,82% (95% ДИ 1,78–19,71%) пациентов, незначительно повышенным (1 и 1+ балла по MAS) остался у 31,82% (95% ДИ 19,07–47,71%) и 50% (95% ДИ 35,83–64,17%) пациентов соответственно ( $p < 0,001$ ), а умеренно повышенным – 2 балла по MAS – у 9,09% (95% ДИ 2,95–22,58%).

Динамика изменений мышечного тонуса в лучезапястном суставе также была позитивной. Произошло статистически значимое снижение числа пациентов со значительным повышением мышечного тонуса: 3 балла по MAS – с 70,45% (95% ДИ 54,61–82,75%) до 29,55% (95% ДИ 17,25–45,39%) на ВПН<sub>1</sub> и до 6,82% (95% ДИ 1,78–19,71%) на ВПН<sub>2</sub>, отсутствовали пациенты с 4 баллами по MAS – к ВПН<sub>1</sub> и ВПН<sub>2</sub> 0% (95% ДИ 0–10%) по сравнению с 9,09% (95% ДИ 2,95–22,58%) при исходной оценке ( $p < 0,001$ ). При этом доли пациентов с незначительным (1 и 1+ балла по MAS) и умеренным (2 балла по MAS) повышением мышечного тонуса возросли: с 0% (95% ДИ 0–10%) до 6,82% (95% ДИ 1,78–19,71%), с 0% (95% ДИ 0–10%) до 11,36% (95% ДИ 4,26–25,35%) и с 18,18% (95% ДИ 8,71–33,24%) до 72,73% (95% ДИ 56,96–84,54%) соответственно.

При оценке динамики мышечного тонуса по MAS в пальцах кисти в конце исследования также было зарегистрировано достоверное увеличение числа пациентов с легким и умеренным повышением мышечного тонуса по MAS – 1, 1+ и 2 балла: с 0% (95% ДИ 0–10%) до 4,55% (95% ДИ 0,79–16,7%), с 0% (95% ДИ 0–10%) до 18,18% (95% ДИ 8,71–33,24%) и с 27,27% (95% ДИ 15,46–43,04%) до 70,45% (95% ДИ 54,61–82,75%) соответственно. Количество же пациентов с оценкой по MAS 3 балла снизилось с 59,09% (95% ДИ 43,31–73,3%) до 2,27% (95% ДИ 0,12–13,51%) на ВПН<sub>2</sub>, с 4 баллами – с 11,36% (95% ДИ 4,26–25,35%) до 0% (95% ДИ 0–10%;  $p < 0,001$ ).

**Оценка спастичности по MTS.** Оценка спастичности по MTS проводилась в два этапа: оценивались наличие и степень мышечного укорочения, присутствие в мышце стретч-чувствительности (гиперактивности) путем выявления феномена «catch» (определение угла возникновения сопротивления при разной скорости совершаемого пассивного движения и расчет угла спастичности); также определялась степень спастичности (выраженность клонуса). В рамках данного исследования использовался только первый оценочный этап MTS.

В плечевом суставе было показано статистически значимое уменьшение угла спастичности (в градусах) в конце исследования от 85° [70°; 93,75°] до 60° [47,5°; 70°] ( $p < 0,001$ ). Аналогичная ситуация зарегистрирована в локтевом и лучезапястном суставах: в локтевом суставе медиана угла спастичности изменилась с 80° [70°; 87,5°] на ВВ до 50° [40°; 60°] к концу исследования; в лучезапястном суставе – с 80° [70°; 90°] до 60° [55°; 70°] ( $p < 0,001$ ; рис. 1).

В пальцах кисти не было отмечено статистически значимых различий между значениями угла спастичности, но оценка показателей мышечного сопротивления в пальцах кисти при пассивном растяжении на максимально медленной и максимально быстрой скорости (Xv1 и Xv3) выявила значимое увеличение углов растяжения: Xv1 – с 210° [200°; 230°] при исходном измерении до 260° [250°; 265°] в динамике на ВПН<sub>2</sub>; Xv3 – с 90° [90°; 100°] до 130° [120°; 155°] соответственно ( $p < 0,001$ ).

**Оценка объема активных движений ВК с помощью гониометрии.** Среднее значение объема движений в плечевом суставе увеличилось с 68,26° [61,32°; 75,2°] на ВВ до 94,53° [86,3°; 102,76°] на ВПН<sub>1</sub>, а к ВПН<sub>2</sub> – до 115,12° [107,04°; 123,2°] ( $p < 0,001$ ). Аналогичные результаты показало сравнение объема активных движений в локтевом, лучезапястном суставах и суставах пальцев кисти. Так, в локтевом суставе медиана и межквартильный размах исследуемого показателя увеличились с 100° [90°; 112,5°] на ВПН<sub>1</sub> до 170° [150°; 172,5°] к ВПН<sub>2</sub>, в лучезапястном суставе – с 90° [80°; 90°] до 130° [120°; 142,5°], в суставах пальцев кисти – с 90°

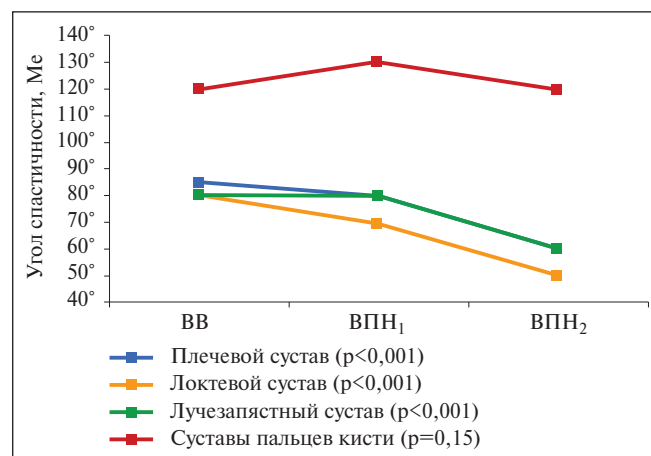


Рис. 1. Оценка динамики спастичности по MTS

Fig. 1. Assessment of the spasticity changes according to MTS

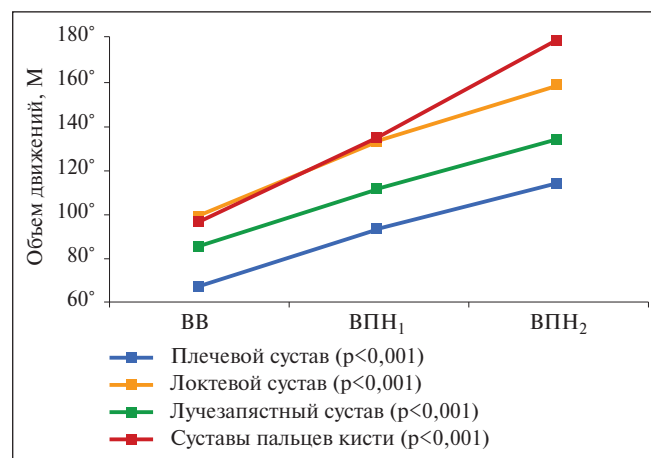


Рис. 2. Оценка объема активных движений ВК с помощью гониометрии

Fig. 2. Assessment of the volume of active movements in the UE using goniometry

Таблица 3. *Сопутствующее лечение спастичности ВК*  
Table 3. *Concomitant treatment for UE spasticity*

Лечение	Число пациентов (n=44)	
	n	%, М (95% ДИ)
Наложение шины	10	22,73 (11,99–38,22)
Использование ортопедических приспособлений	17	38,64 (24,75–54,49)
Лечебная физкультура	41	93,18 (80,29–98,22)
Пассивное растяжение	14	31,82 (19,07–47,71)
Функциональная электростимуляция	4	9,09 (2,95–22,58)
Позиционирование	29	65,91 (50–79,07)
Антиспастические препараты	16	36,36 (22,83–52,26)

*Примечание.* Пациент мог использовать несколько методов, поэтому сумма частот видов лечения может превышать число пациентов в исследуемой популяции.

[75°; 115°] до 185° [145°; 210°]. Во всех суставах увеличение ОАД было статистически значимым (во всех случаях  $p < 0,001$ ; рис. 2).

**Сопутствующее лечение спастичности ВК.** Во время исследования пациенты могли продолжать занятия лечебной физкультурой, проводить позиционирование и применять другие методы реабилитации (табл. 3).

**Оценка уровня удовлетворенности лечением.** Число пациентов с высокой оценкой удовлетворенности лечением к концу исследования значимо увеличилось по сравнению с исходным значением: с 47,73% (95% ДИ 32,73–63,12%) до 88,64% (95% ДИ 74,65–95,74%;  $p < 0,001$ ; рис. 3)

**Оценка нарушений в ВК, которые могли повлиять на функциональный исход.** У 100% пациентов зарегистрированы изменение мышечной силы и нарушение контроля движений (95% ДИ 90–100%). Выявлено значительное нарушение движений в проксимальном (поднятие/вытягивание руки)

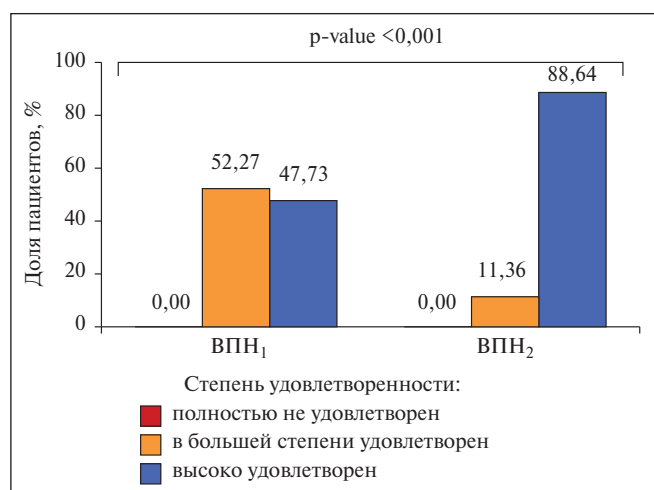


Рис. 3. Оценка уровня удовлетворенности лечением, качественный показатель

Fig. 3. Assessment of the level of treatment satisfaction, a qualitative indicator

и в дистальном отделе (пальцах и кисти) ВК у 79,55% (95% ДИ 64,25–89,67%) и 70,45% (95% ДИ 54,61–82,75%) пациентов соответственно. Полное отсутствие движений в проксимальном отделе ВК было отмечено у 4,55% пациентов (95% ДИ 0,79–16,7%), в дистальном – у 11,36% пациентов (95% ДИ 4,26–25,35%).

Значительная степень нарушения чувствительности была зафиксирована у 29,55% участников (95% ДИ 17,25–45,39%), легкая – у 27,27% (95% ДИ 15,46–43,04%), нормальная чувствительность – у 25% участников (95% ДИ 13,7–40,65%).

**Оценка взаимосвязи степени спастичности по MAS с другими клиническими показателями.** Между нарушением чувствительности ВК и степенью спастичности по MAS в локтевом

суставе выявлена корреляционная связь средней силы, доля дисперсии степени спастичности составила 15,79%. При увеличении степени нарушения чувствительности возрастало и значение степени спастичности по MAS в локтевом суставе; при уменьшении выраженности нарушений чувствительности снижался и уровень спастичности в суставе. Более тяжелые степени нарушения чувствительности (значительная гипестезия и анестезия) и чувствительность, не поддающаяся оценке, ассоциировались со значительным повышением мышечного тонуса в локтевом суставе.

По результатам анализа корреляций степени спастичности по MAS в локтевом суставе с прочими параметрами, влияющими на эффективность лечения, было найдено шесть статистически значимых корреляций на ВВ (с чувствительностью пораженной ВК, нарушением ориентации, памяти, внимания, инициативы, целенаправленной деятельности) и одна на ВПН<sub>2</sub> (с нарушением общения).

**Безопасность и нежелательные явления.** Было зарегистрировано 19 нежелательных явлений у 13 (29,5%) пациентов (у одного и того же пациента могло развиваться несколько нежелательных явлений). Все они относились к реакциям, указанным в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата (т. е. к категории ожидаемых), не требовали специфического лечения и проходили самостоятельно.

**Обсуждение.** Представлены результаты первого российского проспективного наблюдательного исследования, посвященного оценке эффективности и безопасности применения инъекций Або-БТА (препарата Диспорт®) у пациентов со спастичностью ВК. В проведенном исследовании изучалась эффективность лечения спастичности как самого распространенного и инвалидирующего последствия ЧМТ. Авторы предшествующих исследований показали, что в клинической картине спастического пареза именно спастичность, а не парез является наиболее инвалидирующим фактором – причиной потери функции конечности, возникновения контрактур, боли, ограничения жизнедеятельности, затруднений в проведении реабилитации [18, 19].

В настоящее время ботулинотерапия рассматривается как лечение первой линии в коррекции спастичности ВК после очагового поражения ЦНС (*класс I, уровень доказательности A*). Один из применяющихся с этой целью препаратов — Диспорт® — обладает самой внушительной доказательной базой, широким спектром показаний в отношении снижения спастичности и внесен в клинические рекомендации 2021 г. по ишемическому инсульту и транзиторной ишемической атаке у взрослых. Так, несколько крупных международных рандомизированных мультицентровых исследований последних лет продемонстрировали благоприятный профиль безопасности и высокий уровень эффективности инъекций Або-БТА у пациентов со спастическим парезом ВК после очагового поражения ЦНС [1, 12, 20–23]. Однако все эти исследования были проведены на популяции пациентов с хронической спастичностью (>6 мес после очагового поражения мозга). Наблюдений за пациентами с ранним формированием спастичности, особенно после ЧМТ, мало. Те немногие исследования, которые были проведены до настоящего времени, показывают эффективность ботулинотерапии в ранние сроки после очагового поражения мозга [17, 24, 25]. Однако ни масштаб исследований, ни степень доказательности полученных результатов не позволяют сделать однозначные выводы об эффективных дозах БТА; влиянии раннего введения БТА на дальнейшее восстановление моторной функции ВК; наилучших комбинациях БТА с другими реабилитационными методиками.

Проведенное исследование демонстрирует, что через 3–6 мес после выполнения инъекций Або-БТА в мышцы ВК у пациентов со спастичностью, статистически значимо снижается не только мышечный тонус по MAS, но и угол спастичности по MTS, а также увеличивается объем актив-

ных движений в суставах ВК. В проведенном исследовании наблюдалась хорошая переносимость инъекций Або-БТА, что согласуется с результатами ранее опубликованных исследований [1, 12, 20–23].

В соответствии с современными междисциплинарными принципами реабилитации пациентов со спастичностью [21, 26, 27], в проведенном исследовании пациенты получали не только ботулинотерапию, но и другие нелекарственные методы лечения — лечебную гимнастику, наложение шины, антиспастические препараты, ортопедические приспособления, пассивное растяжение, функциональную электростимуляцию, позиционирование.

На основании данных проведенного исследования и результатов предшествующих исследований инъекции Або-БТА могут быть рекомендованы для лечения спастичности ВК начиная с раннего восстановительного периода после ЧМТ.

**Заключение.** Анализ результатов этого исследования в нашей стране публикуется впервые. Проанализированы клинические результаты применения инъекций Або-БТА (препарата Диспорт®), показаны его хорошая переносимость и высокий профиль безопасности в популяции российских пациентов. Отмечена эффективность препарата в отношении не только снижения мышечного тонуса, спастичности, увеличения объема активных движений, но и уменьшения уровня инвалидизации и боли, высокой удовлетворенности лечением пациентов после инъекции. И хотя данное исследование выполнено на небольшом количестве пациентов, в совокупности с результатами предшествующих исследований можно вполне обоснованно рекомендовать инъекции Або-БТА для практического здравоохранения с целью лечения спастичности ВК начиная с раннего восстановительного периода после ЧМТ.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Marque P, Gracies J-M, Brashear A, et al. Duration of effect of abobotulinumtoxinA (Dysport) in adult patients with upper limb spasticity (ULS) post stroke or traumatic brain injury. *Ann Phys Rehabil Med*. 2017;60(Suppl):e24–e25. doi: 10.1016/j.rehab.2017.07.167
2. Bohannon RW, Smith MB. Interrater reliability of a modified Ashworth scale of muscle spasticity. *Phys Ther*. 1987 Feb;67(2):206–7. doi: 10.1093/ptj/67.2.206
3. Verplancke D, Snape S, Salisbury CF, et al. A randomized controlled trial of botulinum toxin on lower limb spasticity following acute acquired severe brain injury. *Clin Rehabil*. 2005 Mar;19(2):117–25. doi: 10.1191/0269215505cr827oa
4. Rosales RL, Efendy F, Teleg ES, et al. Botulinum toxin as early intervention for spasticity after stroke or non-progressive brain lesion: A meta-analysis. *J Neurol Sci*. 2016 Dec 15;371:6–14. doi: 10.1016/j.jns.2016.10.005. Epub 2016 Oct 11.
5. Simpson DM, Hallett M, Ashman EJ, et al. Practice guideline update summary: Botulinum neurotoxin for the treatment of blepharospasm, cervical dystonia, adult spasticity, and headache: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2016 May 10;86(19):1818–26. doi: 10.1212/WNL.0000000000002560. Epub 2016 Apr 18.
6. Bhakta BB, O'Connor RJ, Cozens JA. Associated reactions after stroke: a randomized controlled trial of the effect of botulinum toxin type A. *J Rehabil Med*. 2008 Jan;40(1):36–41. doi: 10.2340/16501977-0120
7. Shaw LC, Price CI, van Wijck FM, et al; BoTULS Investigators. Botulinum Toxin for the Upper Limb after Stroke (BoTULS) Trial: effect on impairment, activity limitation, and pain. *Stroke*. 2011 May;42(5):1371–9. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.582197. Epub 2011 Mar 17.
8. Kaji R, Osako Y, Suyama K, et al; GSK1358820 Spasticity Study Group. Botulinum toxin type A in post-stroke upper limb spasticity. *Curr Med Res Opin*. 2010 Aug;26(8):1983–92. doi: 10.1185/03007995.2010.497103
9. Jahangir AW, Tan HJ, Norlinah MI, et al. Intramuscular injection of botulinum toxin for the treatment of wrist and finger spasticity after stroke. *Med J Malaysia*. 2007 Oct;62(4):319–22.
10. Kanovsky P, Slawek J, Denes Z, et al. Efficacy and safety of botulinum neurotoxin NT 201 in poststroke upper limb spasticity. *Clin Neuropharmacol*. 2009 Sep-Oct;32(5):259–65. doi: 10.1097/WNF.0b013e3181b13308
11. Bhakta BB, Cozens JA, Chamberlain MA, Bamford JM. Impact of botulinum toxin type A on disability and carer burden due to arm spasticity after stroke: a randomised double blind placebo controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000 Aug;69(2):217–21. doi: 10.1136/jnnp.69.2.217. Erratum in: *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001 Jun;70(6):821.
12. Gracies JM, O'Dell M, Vecchio M, et al; International AbobotulinumtoxinA Adult Upper Limb Spasticity Study Group. Effects of repeated abobotulinumtoxinA injections in upper limb spasticity. *Muscle Nerve*. 2018 Feb;57(2):245–54. doi: 10.1002/mus.25721. Epub 2017 Aug 13.

13. Cousins E, Ward A, Roffe C, et al. Does low-dose botulinum toxin help the recovery of arm function when given early after stroke? A phase II randomized controlled pilot study to estimate effect size. *Clin Rehabil.* 2010 Jun;24(6):501-13. doi: 10.1177/0269215509358945. Epub 2010 May 18.
14. Baker JA, Pereira G. The efficacy of Botulinum Toxin A on improving ease of care in the upper and lower limbs: a systematic review and meta-analysis using the Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation approach. *Clin Rehabil.* 2015 Aug;29(8):731-40. doi: 10.1177/0269215514555036. Epub 2014 Oct 28.
15. Ozcakir S, Sivrioglu K. Botulinum toxin in poststroke spasticity. *Clin Med Res.* 2007 Jun;5(2):132-8. doi: 10.3121/cmr.2007.716
16. Turner-Stokes L, Ashford S, Bhakta B, et al. Spasticity in Adults: Management Using Botulinum Toxin: National Guidelines, Royal College of Physicians. London; 2009. Available from: <https://www.rcplondon.ac.uk/guidelines-policy/spasticity-adults-management-using-botulinum-toxin>
17. Lindsay C, Simpson J, Ispoglou S, et al. The early use of botulinum toxin in post-stroke spasticity: study protocol for a randomised controlled trial. *Trials.* 2014 Jan 8;15:12. doi: 10.1186/1745-6215-15-12
18. Hesse S, Mach H, Fröhlich S, et al. An early botulinum toxin A treatment in subacute stroke patients may prevent a disabling finger flexor stiffness six months later: a randomized controlled trial. *Clin Rehabil.* 2012 Mar;26(3):237-45. doi: 10.1177/0269215511421355. Epub 2011 Oct 4.
19. Wissel J, Ward AB, Erztgaard P, et al. European consensus table on the use of botulinum toxin type A in adult spasticity. *J Rehabil Med.* 2009 Jan;41(1):13-25. doi: 10.2340/16501977-0303
20. McCrory P, Turner-Stokes L, Baguley IJ, et al. Botulinum toxin A for treatment of upper limb spasticity following stroke: a multi-centre randomized placebo-controlled study of the effects on quality of life and other person-centred outcomes. *J Rehabil Med.* 2009 Jun;41(7):536-44. doi: 10.2340/16501977-0366
21. Muller F, Cugy E, Ducerf C, et al. Safety and self-reported efficacy of botulinum toxin for adult spasticity in current clinical practice: a prospective observational study. *Clin Rehabil.* 2012 Feb;26(2):174-9. doi: 10.1177/0269215511412799. Epub 2011 Sep 21.
22. Olvey EL, Armstrong EP, Grizzle AJ. Contemporary pharmacologic treatments for spasticity of the upper limb after stroke: a systematic review. *Clin Ther.* 2010 Dec;32(14):2282-303. doi: 10.1016/j.clinthera.2011.01.005
23. Gracies J-M, Brashear A, Jech R, et al. Safety and efficacy of abobotulinumtoxinA for hemiparesis in adults with upper limb spasticity after stroke or traumatic brain injury: a double-blind randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2015 Oct;14(10):992-1001. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00216-1. Epub 2015 Aug 26.
24. Spasticity in Adults: Management Using Botulinum Toxin. National Guidelines, Royal College of Physicians, London, 2009. Available from: <https://www.rcplondon.ac.uk/sites/default/files/documents/spasticity-in-adults-managementbotulinum-toxin.pdf> (accessed 18.02.2015).
25. Winstein CJ, Stein J, Arena R, et al. Guidelines for Adult Stroke Rehabilitation and Recovery: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2016 Jun;47(6):e98-e169. doi: 10.1161/STR.0000000000000098. Epub 2016 May 4.
26. Хатькова СЕ, редактор. Клинические рекомендации: Очаговое повреждение головного мозга у взрослых: синдром спастичности. Москва: МЕДпрессинформ; 2017. 95 с. [Khat'kova SE, editor. *Klinicheskiye rekomendatsii: Ochagovoye povrezhdeniye golovnogo mozga u vzroslykh: sindrom spastichnosti* [Clinical practice guideline: Focal brain injury in adults: spastic syndrome]. Moscow: MEDpress-inform; 2017. 95 p. (In Russ.)].
27. Хатькова СЕ, Костенко ЕВ, Акулов МА и др. Современные аспекты патофизиологии нарушений ходьбы у пациентов после инсульта и особенности их реабилитации. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2019;119(12-2):43-50. doi: 10.17116/jnevro201911912143 [Khatkova SE, Kostenko EV, Akulov MA, et al. Modern aspects of the pathophysiology of walking disorders and their rehabilitation in post-stroke patients. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2019;119(12-2):43-50. doi: 10.17116/jnevro201911912143 (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

4.06.2021/9.08.2021/15.09.2021

#### Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Ипсен» Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

This article has been supported by «Ipsen». The conflict of interest has not affected the results of the investigation. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Хатькова С.Е. <https://orcid.org/0000-0002-3071-4712>

Дягилева В.П. <http://orcid.org/0000-0002-7424-7167>

Похабов Д.В. <https://orcid.org/0000-0003-3355-6278>

Арутюнян А.Г. <https://orcid.org/0000-0001-9335-5692>