

На правах рукописи

АГАФОНОВА

Наталья Васильевна

**БОТУЛИНОТЕРАПИЯ ПРИ РАННЕЙ ПОСТИНСУЛЬТНОЙ
СПАСТИЧНОСТИ РУКИ**

3.1.24 – неврология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Казань – 2022

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель: **Хасанова Дина Рустемовна**
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты: **Девликамова Фарида Ильдусовна**
доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии Казанской государственной медицинской академии – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

Хатькова Светлана Евгеньевна
доктор медицинских наук, профессор заведующая отделением медицинской реабилитации для больных с нарушениями функции центральной и периферической нервной системы ФГАУ «НМИЦ Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России

Ведущее учреждение: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится 15 ноября 2022 г. в 13.00 часов на заседании объединенного диссертационного совета 99.2.058.02 при ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России и ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России по адресу: 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России по адресу: 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49, и на сайте организации: www.kazangmu.ru

Автореферат разослан «___» _____ 2022 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
кандидат медицинских наук, доцент

Лапшина
Светлана Анатольевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

На первом месте среди причин инвалидизации после инсульта находятся двигательные нарушения, включая изменение мышечного тонуса с формированием спастичности. По данным J. Wissel et al., (2017) распространенность постинсультной спастичности варьирует от 4 до 42,6%: развивается через 1–4 недели после инсульта у 4–27% пациентов, через 1–3 месяца – у 19–26,7%, спустя 3 месяца – 17–42,6%. По данным E. Lundstrwm и соавт. (2020), у 75% пациентов первые проявления спастичности регистрируются в течение 6 недель от начала заболевания.

В настоящее время для лечения постинсультной спастичности широко используются инъекции ботулотоксина тип А (БТА). Исследования ONTIME (Kong K.H., 2017) и ADCDE-S (Rosalis R.L., 2012) показали эффективность ботулинотерапии при ранней спастичности руки. Ботулинотерапия включена в клинические рекомендации по диагностике и лечению синдрома спастичности II - III этапов реабилитации (утв. Минздравом России, 2021). В тоже время, клиническая практика показывает, что терапия, начатая на I этапе реабилитации, в ранние сроки инсульта, стимулирует процессы нейропластичности, способствуя более быстрому восстановлению двигательных функций. Однако нет четких представлений о сроках начала ботулинотерапии и оптимальных дозах ботулинического токсина тип А в структуре ранней нейрореабилитации.

Цель исследования: оптимизировать лечение ранней постинсультной спастичности руки с применением ботулотоксина тип А на основе изучения факторов и сроков развития спастичности на первом этапе нейрореабилитации.

Задачи исследования:

1. На основе комплексного обследования пациентов с острым инсультом определить факторы формирования ранней постинсультной спастичности руки.

2. Провести оценку динамики показателей мышечного тонуса, болевого синдрома и степени выраженности пареза руки на фоне раннего применения ботулотоксина типа А у пациентов с ранней постинсультной спастичностью руки.

3. Определить влияние раннего применения ботулинотерапии у пациентов с ранней постинсультной спастичностью руки на степень функционального восстановления.

4. Оценить эффективность различных доз ботулотоксина тип А в ранней терапии постинсультной спастичности руки.

5. Разработать алгоритм лечения пациентов с ранней постинсультной спастичностью руки с применением ботулинотерапии на первом этапе комплексной постинсультной нейрореабилитации.

Научная новизна

Показана эффективность раннего применения ботулинотерапии у пациентов в дебюте формирования спастичности руки (от 2 баллов по шкале Эшфорта) до 12 недель после перенесенного инсульта.

Доказано, что применение БТА в комплексной нейрореабилитации на раннем этапе способствует лучшему восстановлению функции верхней конечности и уменьшению степени инвалидизации относительно пациентов с ранней постинсультной спастичностью руки не получавших ботулинотерапию.

Впервые установлено, что наиболее оптимальной, является половина от средней рекомендуемой дозы препаратов группы ботулинического токсина тип А при лечении ранней постинсультной спастичности руки на первом этапе нейрореабилитации.

Практическая и теоретическая значимость работы

Определен комплекс факторов развития ранней постинсультной спастичности руки.

Разработанный алгоритм лечения пациентов с ранней постинсультной спастичностью руки с применением ботулинотерапии на первом этапе постинсультной нейрореабилитации способствует лучшему восстановлению функции верхней конечности и уменьшению степени инвалидизации.

На основе сравнительного изучения эффективности ботулинотерапии и полученных электронейромиографических данных сформировано обоснование для дальнейшего изучения и оптимизации принципов лечения пациентов с ранней постинсультной спастичностью руки с применением ботулотоксина тип А в комплексной нейрореабилитации.

Методология и методы исследования

Применялись клинический, инструментальный, электронейромиографический и статистический методы.

Объект исследования – пациенты с ишемическим и геморрагическим инсультами, до 3 месяцев от дебюта заболевания – 486 наблюдений.

Из них 104 пациента с ранней постинсультной спастичностью (РПС) руки и 46 пациентов с инсультом без спастичности.

Предмет исследования – клинические проявления, нейровизуализационные изменения вещества головного мозга, гемодинамические показатели, электронейромиографические (ЭНМГ) изменения мышечного тонуса.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Одним из частых двигательных функциональных нарушений у пациентов, перенесших инсульт, является ранняя постинсультная спастичность руки достигающая 20,1% в первую неделю от дебюта инсульта, осложняющая реабилитационный процесс.

2. Доказана эффективность включения ботулинотерапии в комплексную программу нейрореабилитации пациентов с развитием спастичности руки в остром и раннем восстановительном периодах инсульта для улучшения функционального исхода.

3. Оптимальной дозой ботулинического токсина типа А на раннем этапе постинсультной спастичности руки является половина от средней рекомендуемой дозы, позволяющая снизить мышечный тонус, болевой синдром при сохранности мышечной силы с улучшением двигательной функции руки.

Внедрение результатов исследования в практику

Полученные результаты внедрены в лечебно-диагностический процесс неврологического отделения ГАУЗ «Межрегиональный клинико-диагностический центр» (МКДЦ) г. Казань, а также используются в методике преподавания на кафедре неврологии и нейрохирургии ФПК и ППС ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России.

Апробация результатов исследования

Основные положения диссертации были доложены на Республиканской научно-практической конференций «Расстройства движения» (Казань, 2012), VII Ксеофоруме «Современные тенденции в лечении спастичности» (Тбилиси, 2017), Республиканском семинар-совещании «Ботулинотерапия в неврологии, инсультологии» (Казань, 2018), Всероссийской встрече специалистов по Ботулинотерапии – Диспорт 20 лет в России «Применение ботулинотерапии при ранней спастичности» (Казань, 2019), Онлайн-конференции «Спастичность – одна из основных причин инвалидизации пациентов после инсульта. Ранняя спастичность» (Москва, 2020).

Личное участие автора в получении результатов – выполнение планирования, организации и проведения клинико-неврологического осмотра, оценка нейровизуализационных, электронейромиографических исследований, статистическая обработка результатов, публикация материалов по теме диссертации.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 5 печатных работ в журналах, рекомендуемых ВАК Министерства науки и высшего образования РФ.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа содержит введение, три главы (обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственных исследований), заключение, выводы, практические рекомендации. Диссертация изложена на 129 страницах машинописного текста, иллюстрирована 24

таблицами и 27 рисунками, 2 клиническими наблюдениями. Список литературы содержит 267 наименований: 106 отечественных источников и 161 зарубежных.

Ожидаемые результаты

Определение оптимальных сроков начала ботулинотерапии, клинических критериев постинсультной спастичности руки, а также доз ботулинического токсина тип А являющихся оптимальными при лечении ранней постинсультной спастичности руки, позволяя увеличить количество функционально независимых пациентов, перенесших инсульт в повседневной жизни.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Исследование проводилось на клинической базе кафедры неврологии и нейрохирургии ФПК и ППС ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, в неврологическом отделении ГАУЗ МКДЦ г. Казань за период 2010–2019 гг.

Были проанализированы данные 486 пациентов, поступивших с ишемическим и геморрагическим инсультами в остром и раннем восстановительном периодах (до 3 месяцев от дебюта заболевания) с целью оценки сроков развития спастичности руки. Согласно проведенному анализу выявлено 149 пациентов с ранней постинсультной спастичностью (РПС) руки.

Из всех обследованных пациентов в дальнейшее исследование было включено 150 человек, которые были распределены на 2 группы: основная с РПС руки – 104 пациента, 49 из которых поступили из неспециализированных отделений для пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК), где не проводилась ранняя нейрореабилитация (РНР), и группа сравнения – 46 пациентов без РПС руки. Демографическая и возрастная структура основной и группы сравнения отображена в таблице 1.

Критериями включения являлись: подтвержденный диагноз инсульт, повышение мышечного тонуса с формированием РПС руки с различной степенью пареза. Критерии исключения: противопоказания к БТА, ортопедическая патология, затрудняющая оценку мышечного тонуса. Дополнительно: электронейромиографическое исследование не проводилось

при наличии двухсторонних патологических очагов в проекции двигательных и чувствительных зон головного мозга, двухстороннего поражения спинного мозга различной этиологии и двухсторонней спастичностью.

Таблица 1 – Распределение обследованных лиц в зависимости от демографических показателей

Группы	№ (чел) n=150	Me, (возраст) лет	Пол (чел.)	
			Мужской	Женский
Основная группа	104	63 [48; 76]	64 (61,5%)	40 (38,5%)
Группа сравнения	46	64 [53; 76]	26 (56,5%)	20 (43,5%)

Для оценки различных схем лечения РПС руки проанализированы результаты 104 пациентов основной группы, распределенных на 4 подгруппы: первая – 24 пациента, в схему лечения которых вошел спектр стандартных ранних нейрореабилитационных мероприятий, базисная медикаментозная терапия и БТА; вторая – 19 пациентов, получивших медикаментозную терапию и БТА, но которым не проводилась РНР; третья – 31 пациент, из схемы лечения, которых была исключена ботулинотерапия при сохранении медикаментозной терапии и РНР; в четвертую вошли 30 пациентов, получивших только медикаментозную терапию.

Часть (n=43) пациентов основной группы получала ботулинотерапию. Перед проведением ботулинотерапии от пациентов, было получено письменное информированное согласие на использование БТА, разъяснены возможные побочные эффекты, осложнения. Препараты группы БТА вводились в трех дозах: в средней рекомендуемой дозе (СРД) 500 ЕД Абоботулотоксин (АбоБТА); 200 ЕД Инкоботулотоксин (ИнкоБТА), Онаботулотоксин (ОнаБТА) и ботулинический токсин типа А – гемагглютинин комплекс (Ланчжоусский Институт биологической продукции (Ланчжоусский БТА)) – 15 пациентов; в половине (1/2) от СРД 250 ЕД АбоБТА; 100 ЕД ИнкоБТА, ОнаБТА, Ланчжоусский БТА – 14 пациентов и четверть (1/4) от СРД 125ЕД АбоБТА; 50 ЕД ИнкоБТА, ОнаБТА, Ланчжоусский БТА – 14 пациентов;

Наиболее часто выявлялся III паттерн формирования РПС руки по классификации Харальда Хефтора (Hefter H., Jost W.H. et al., 2012), включая 3–4 таргентных мышц: *m. biceps brachii*, *m. brachioradialis*, *m. flexor carpi radialis*, *m. flexor carpi ulnaris*. БТА вводился в наиболее вовлеченные в спастичность мышцы руки под электромиографическим контролем.

С целью анализа состояния двигательной функциональной системы 24 пациентам с РПС руки и 12 здоровым лицам было выполнено ЭНМГ исследование, которое включало проведение длиннолатентного (ДЛР) и коротколатентного рефлексов (КЛР). Пациенты были распределены на 3 субподгруппы: «а» – 12 пациентов с РПС руки, получивших БТА в 1/2 от СРД; «b» – 12 пациентов с РПС руки, которым не проводилась БТА и «с» – субподгруппа контроля, 12 здоровых человек, соответствующих критериям здоровья Всемирной организации здравоохранения.

Полученная в результате исследования кривая состояла из нескольких компонентов: КЛР, ДЛР 1, ДЛР 2, ДЛР 3. В проведенном исследовании ДЛР 1, ДЛР 3 не оценивались в связи с небольшой выявляемостью.

Методы обследования включали:

1. Клинико-неврологический осмотр с оценкой динамики мышечного тонуса в паретичных конечностях по модифицированной шкале спастичности Эшфорта (MAS); мышечной силы в паретичных конечностях по шестибальной шкале оценки мышечной силы (MRC); болевого феномена по визуальной аналоговой шкале VAS, оценкой функции руки по тесту Френчай, степени функциональной независимости по шкале Рэнкин.

2. Нейровизуализационные исследования: ультразвуковое исследование сосудов головного мозга (аппарат General Electric), магнитно-резонансное исследование головного мозга (аппарат Signa DHXt 1,5 Тл).

3. ЭНМГ исследование мышечного тонуса: длиннолатентный рефлекс с включением коротколатентного рефлекса (аппарат Nicolet Viking Quest).

Медикаментозная терапия проводилась препаратами вторичной профилактики инсульта и препаратами с метаболическим эффектом.

Нейрореабилитация включала специальные укладки, кинезиотерапию с вертикализацией, физиотерапию, механотерапию, эрготерапию.

Обследование состояло из 4 осмотров: первый визит (до 3 месяцев от дебюта инсульта), затем через 1, 3 месяца и 2 года.

Статистический анализ проводился с использованием пакета программ Statistica (ver. 10.0). Для оценки нормальности распределения количественных показателей использовался критерий Колмогорова-Смирнова. Для оценки достоверности отличий в группах сравнения использовались непараметрические критерии с использованием критерия Манна-Уитни. Для сравнения показателей одной группы пациентов на различных сроках наблюдения использовались критерии Вилкоксона и Фридмана. Для анализа частот встречаемости применялся критерий хи-квадрат Пирсона. Наличие корреляционных связей выявлялось с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

Результаты. Согласно результатам анализа 486 пациентов частота формирования РПС руки (до 12 недель от дебюта инсульта) 1-2-3б. (по MAS) с различной степенью пареза руки составила 30,7%.

Из числа выявленных пациентов с РПС руки (n=149) в остром периоде инсульта частота РПС руки составила 30,2% (n=45), в раннем восстановительном периоде 69,2% (n=104).

Установлено, что время развития РПС руки у 80% пациентов в остром периоде инсульта составило 2–3 недели, у 20,1% – в первую неделю от дебюта заболевания (таблица 2).

Таблица 2 – Характеристика РПС руки

Время проявления спастичности, недели, %			Выраженность мышечного тонуса по MAS, баллы, %		
1	2	3	1	2	3
20,1%	46,6%	33,3%	34,9%	44,2%	20,9%

На основе сравнительного анализа исследованных пациентов между РПС руки и без РПС при равных принципах ведения пациентов был установлен

комплекс основных факторов, которые ассоциированы с развитием РПС руки. Установлено, что в группе с РПС руки доля с чувствительными нарушениями составила 88,5%, без РПС – 60,8% ($p<0,05$). Правосторонняя локализация инсульта выявлена в 52,8% случаях у пациентов с РПС руки, среди пациентов без РПС в 41,3% случае ($p<0,05$). Доля с грубым или умеренным парезом руки (менее 3 баллов по MRC шкале) в группе с РПС руки составила 75,3%, без РПС – 56,5% ($p<0,05$). В 60,6% случаях у пациентов с РПС руки диагностирован ипсилатеральный гемодинамический стеноз (без РПС 34,7%) ($p<0,05$), в 71,2% случаях повторный инсульт (без РПС 43,5%) ($p<0,01$) (таблица 3).

Таблица 3 – Факторы, влияющие на развитие РПС руки (абс, %)

Факторы	Основная группа (n=104)		Группа сравнения (n=46)		Р
	абс.	%	абс.	%	
Легкий парез (более 3 б.)	26	25,0	20	43,5	$>0,05$
Умеренный/грубый парез (менее 3 б.)	78	75,0	26	56,5	$<0,05$
Повторный инсульт	74	71,2	20	43,5	$<0,01$
Нарушение чувствительности	92	88,5	28	60,8	$<0,05$
Ипсилатеральный гемодинамически значимый стеноз	63	60,6	16	34,7	$<0,05$
Ишемический инсульт	75	72,1	26	56,5	$>0,05$
Геморрагический инсульт	29	27,9	20	43,5	$>0,05$
Левосторонняя локализация очага	46	44,2	26	56,5	$>0,05$
Правосторонняя локализация очага	55	52,8	19	41,3	$<0,05$
Стволовая локализация очага	3	3,0	1	2,2	$>0,05$

Далее проведена оценка динамики степени спастичности руки (по шкале MAS), степени пареза (по шкале MRC), уровня болевого синдрома (по шкале VAS), степени функциональной независимости (по шкале Рэнкин), а также функции руки (по тесту Френчай) (таблица 4).

Исследование показало, до начала лечения отсутствовали статистически достоверные различия в выраженности клинических синдромов, степени функциональной независимости у пациентов с РПС руки четырех сравниваемых подгрупп ($p>0,05$).

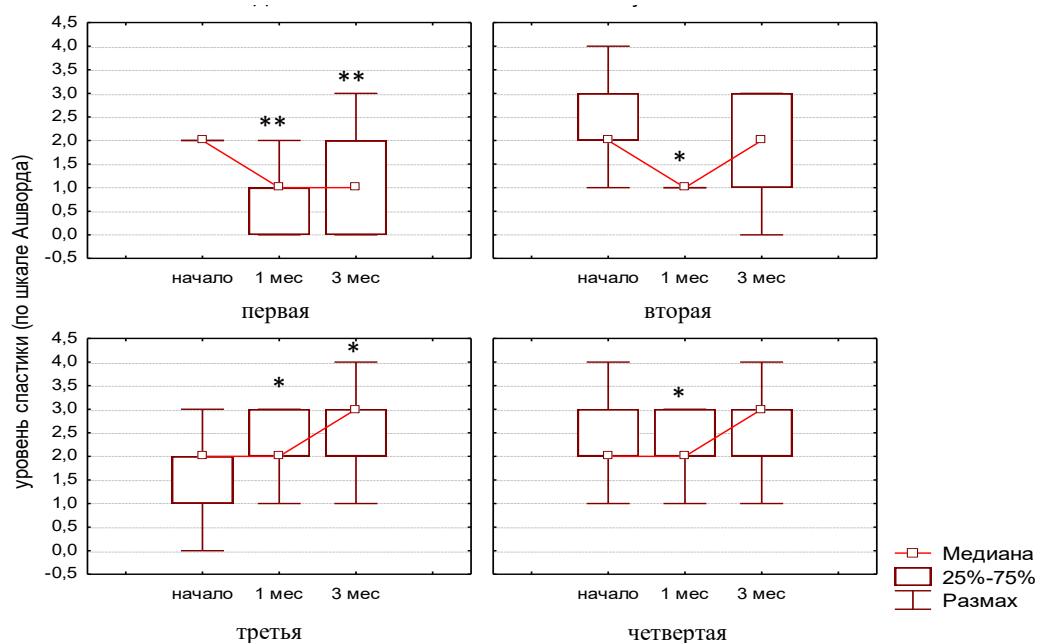
Таблица 4 – Средние значения (Me) выраженности клинических синдромов и степени функциональной независимости у пациентов с РПС руки четырех сравниваемых подгрупп до начала лечения (в баллах)

Клинический синдром / Степень функциональной независимости	Подгруппы сравнения			
	Первая	Вторая	Третья	Четвертая
Степень пареза (по MRC)	3 [1; 3]	2 [1; 2]	3 [1; 4]	2 [1; 3]
Выраженность РПС руки (по MAS)	2 [2; 2]	2 [2; 3]	2 [1; 2]	2 [2; 3]
Выраженность болевого синдрома (по VAS)	3 [2; 3,5]	4 [2; 6]	3 [0; 5]	4 [2; 5]
Степень функционального исхода по шкале Рэнкин	4 [3; 4]	4 [3; 4]	4 [3; 5]	4 [3; 4]
Тест руки Френчай	2 [1; 3]	3 [2; 4]	2 [1; 3]	3 [2; 3]

Проведенный анализ лечения РПС руки с оценкой состояния мышечного тонуса (по MAS) с применением БТА с РНР и без БТА и отсутствия РНР, показал статистически значимые различия у пациентов через месяц ($p<0,01$) и 3 месяца ($p<0,01$).

Выявлено более стойкое снижение мышечного тонуса при применении БТА в сочетании с РНР от 2 [2; 2] до 1 [0; 3] б. через 1, 3 месяца ($p<0,01$), в отличие от пациентов без РНР – от 2 [1; 4] до 1 [1; 1] б. через месяц ($p<0,05$) и с вновь повышением тонуса до 2 [0; 3] б. через 3 месяца ($p>0,05$).

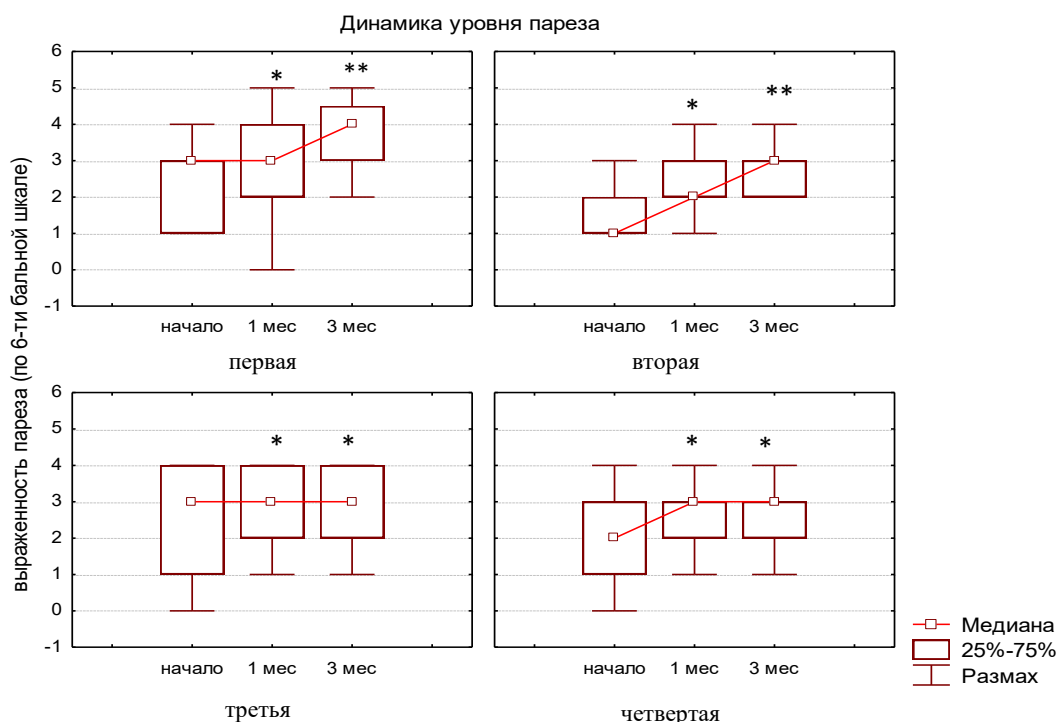
В подгруппах без БТА независимо от реабилитации, отмечалась отрицательная динамика в виде нарастания мышечного тонуса к 3 месяцу: с РНР – до 3 [1; 4] от исходного 2 [0; 3] б. ($p<0,05$) и без РНР – до 3 [1; 4] от 2 [1; 4] б. ($p>0,05$) (рисунок 1).



Примечание: * – статистически значимые различия по сравнению с результатами до лечения с $p<0,05$; ** – с $p<0,001$

Рисунок 1 – Оценка мышечного тонуса (спастичности) на фоне терапии в течение 3 месяцев (баллы)

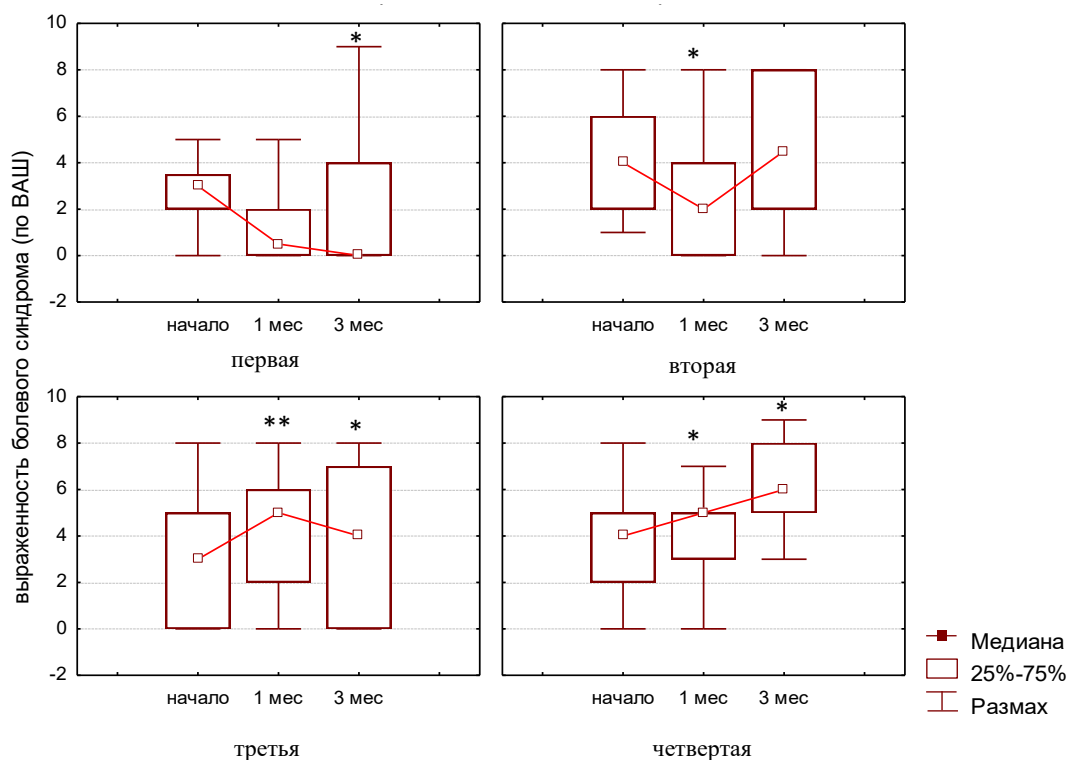
Анализ степени пареза (по MRS) показал положительную динамику во всех исследуемых подгруппах. Максимальная степень нарастания мышечной силы руки была определена в подгруппе, где БТА применялся в сочетании с РНР: с 2,5 [1; 4] до 3 [0; 5] б. через месяц ($p<0,05$) и 4 [2; 5] б. через 3 месяца ($p<0,01$), относительно подгруппы без РНР, где парез уменьшился к концу 1 месяца с 1 [1; 3] до 2 [1; 4] б. ($p<0,01$) и до 3 [2; 4] б. к 3 месяцу ($p<0,01$). В подгруппе без БТА степень пареза не менялась через 1, 3 месяца, составив 3 [2; 4] б. от исходного 3 [1; 4] б. ($p<0,01$). В подгруппе без БТА и РНР отмечалось увеличение мышечной силы с 2 [1; 4] до 3 [1; 4] б. через месяц после инъекции ($p<0,05$) и сохранением мышечной силы к 3 месяцу до 3 [1; 4] б. ($p<0,05$) (рисунок 2).



Примечание: * – статистически значимые различия по сравнению с результатами до лечения с $p<0,05$; ** – с $p<0,001$

Рисунок 2 – Динамика изменения степени пареза на фоне терапии в течение 3 месяцев (баллы)

У 54,8% пациентов был выявлен болевой синдром в парализованной конечности. Применение БТА привело к снижению болевого синдрома (по VAS) через месяц от инъекции как с РНР, так и без РНР: до 0,5 [0; 2] б. от исходного 3 [1; 5] б. ($p<0,05$) в подгруппе с РНР, до 2 [0; 4] от исходного 4 [1; 8] б. без РНР ($p<0,05$). Однако к 3 месяцу в группе с РНР отмечен регресс болевого синдрома до 0 [0; 4]б. ($p<0,05$). У пациентов без БТА болевой синдром к 3 месяцу продолжал нарастать (с РНР с 3 [1; 7] до 4 [0; 8] б. ($p<0,05$); без РНР с 4 [1; 8] до 6 [3; 8] б. $p<0,01$) (рисунок 3).

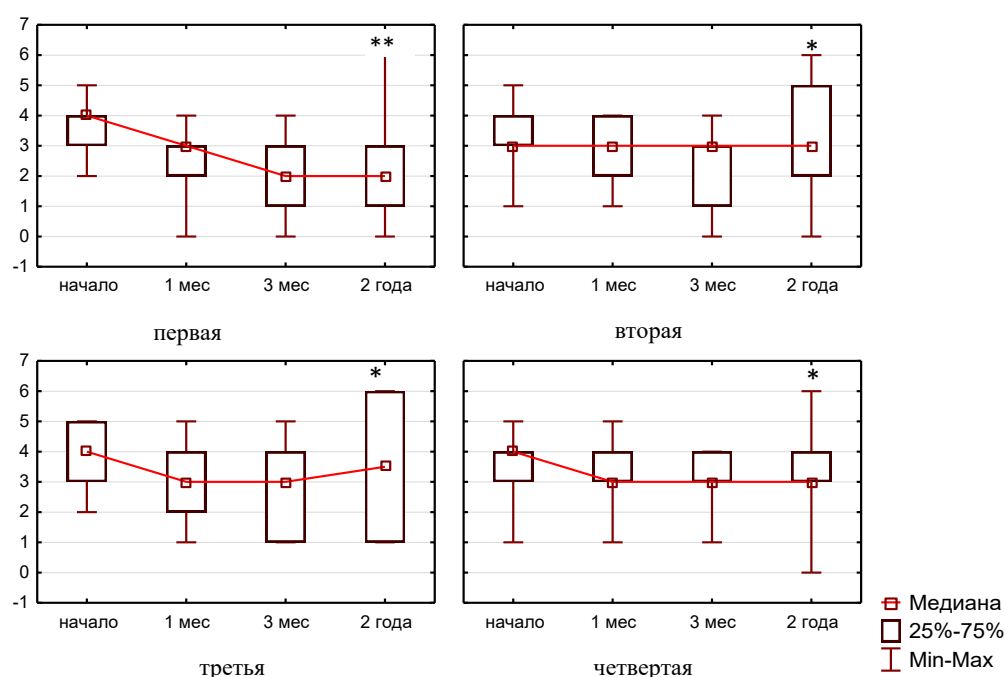


Примечание: * – статистически значимые различия по сравнению с результатами до лечения с $p < 0,05$; ** – с $p < 0,001$

Рисунок 3 – Изменения уровня болевого синдрома по VAS в течение 3 месяцев (баллы)

Оценка функции руки (по тесту Френчей) в подгруппах с применением БТА независимо от РНР выявила значимое улучшение функции руки: с РНР – с 2 [0,5; 3] до 3 [1; 5] б. ($p < 0,05$); без РНР – с 1 [0; 3] до 2 [1; 4] б. ($p < 0,01$) к концу первого месяца. Аналогичный результат отмечался в подгруппах без БТА (как с РНР так и без) через месяц от начала лечения, однако эффект был незначительным: с РНР – с 3 [0; 5] до 2 [0,5; 4,5] б. ($p > 0,05$), а без РНР – с 0,5 [0; 2] до 2 [0; 3] б. ($p > 0,05$). К 3 месяцу наблюдения у пациентов, получавших БТА совместно с РНР, отмечалась устойчивая положительная динамика 4 [3; 5] б. ($p < 0,05$) в отличие от пациентов без РНР, где вновь отмечалось ухудшение до 2 [0; 5] б. ($p < 0,05$). У пациентов без БТА независимо от РНР сохранялось незначительное улучшение функции руки: с РНР – до 4 [0,5; 4,5] б. ($p < 0,05$), без РНР – до 2 [0; 3] б. ($p < 0,05$) (рисунок 6).

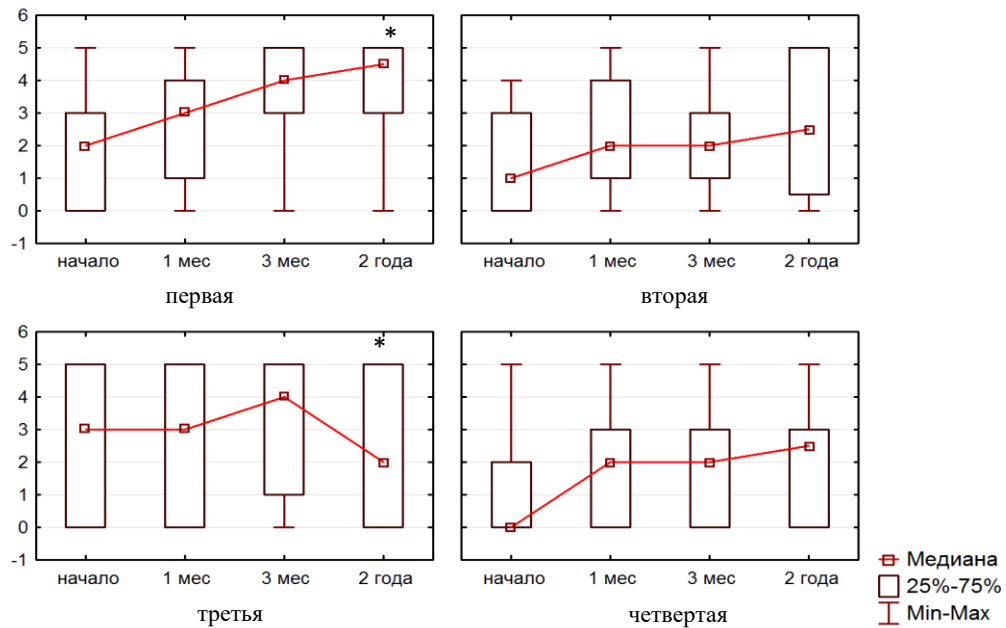
Двухлетнее наблюдение показало, что в первой, второй, четвертой подгруппах сохранилась прежняя степень функциональной независимости (по шкале Рэнкин), достигнутая на первом этапе РНР: в первой подгруппе – 2 [0; 4] б. в 3 месяца и 2 [0; 4] б. через 2 года ($p<0,01$); во второй – 3 [1; 4] б. в 3 месяца и 3 [0; 6] б. через 2 года ($p<0,05$), в четвертой – 3 [1; 4] б. в 3 месяца и 3 [0; 6] б. через 2 года ($p<0,05$). В третьей подгруппе выявлена отрицательная динамика с 3 [1; 5] до 3,5 [1; 6] б. ($p<0,05$) (рисунок 4).



Примечание: * – статистически значимые различия по сравнению с результатами до лечения с $p<0,05$; ** – с $p<0,001$

Рисунок 4 – Динамика функционального восстановления по шкале Рэнкин в течение 2 лет (баллы)

Динамика функции руки (по тесту Френчай) показала статистически значимое улучшение в первой подгруппе, где БТА применялся в сочетании с РНР, с 4 [2,5; 5] от исходного в 3 месяца до 4,5 [3; 5] б. через 2 года ($p<0,05$). В третьей подгруппе с применением РНР без БТА выявлено ухудшение функции руки с 4 [1; 5] до 2,5 [0; 5] б. через 2 года ($p<0,05$). В подгруппах без БТА независимо от РНР статистически достоверных изменений функции руки не выявлено (рисунок 5).



Примечание: * – статистически значимые различия по сравнению с результатами до лечения с $p < 0,05$

Рисунок 5 – Динамика восстановления функции руки по тесту Френчай в течение 2 лет (баллы)

Установлено, что разность баллов по тесту Френчай в начале исследования и через 2 года коррелирует с количеством инъекций БТА (коэффициент корреляции $r=0,59$), чем раньше начата ботулинотерапия, тем меньше необходимо курсов БТА: 3 курса при раннем и 5 при позднем начале лечения (рисунок 6). Согласно данным литературы, ботулинотерапия (до 3 месяцев от дебюта заболевания) замедляет развитие спастичности уменьшая экономические затраты (Rosales R.L., 2012, Fietzek U.M., 2014).

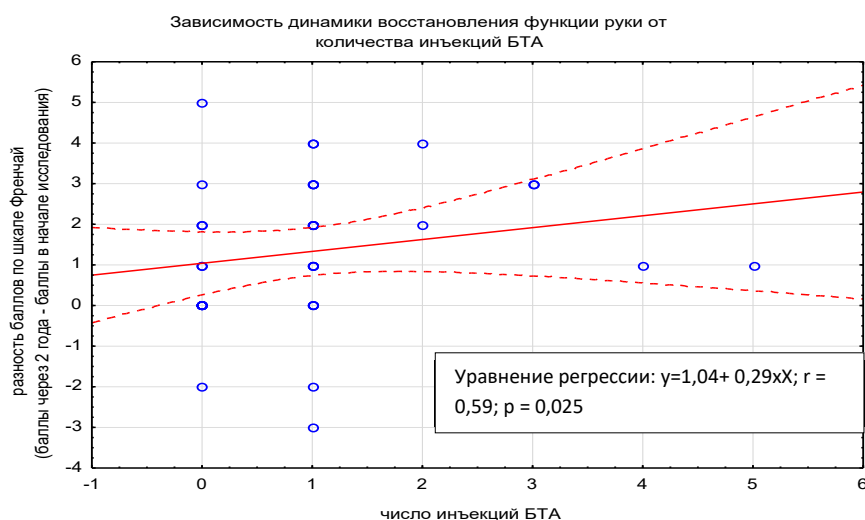
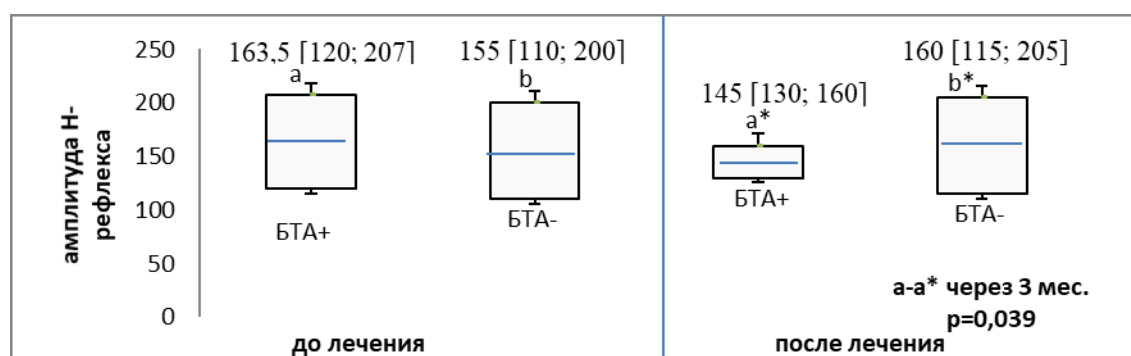


Рисунок 6 – Корреляционная зависимость между разностью баллов по шкале Френчай в начале исследования, через 2 года и количества курсов БТА

Анализ ЭНМГ характеристик РПС в начале исследования выявил повышение амплитуды КЛР на пораженной стороне (стороне спастичности) 163,5 [120; 207] мс относительно непораженной стороны 87,5 [65; 110] мс и здоровой субподгруппы контроля 115,0 [90; 140] мс ($p < 0,05$), и снижение амплитуды 40,5 [22,0; 59,0] мс и латентности 10,6 [6,2; 15,0] мкВ ДЛР 2 на стороне спастичности, относительно непораженной стороны (амплитуда 129 [58,0; 200,0] мс, латентность 48,6 [43,0; 54,2] мкВ, $p < 0,01$) и здоровой субподгруппы (амплитуда 160,0 [60,0; 260,0] мс, латентность 50,4 [45,2; 55,5] мкВ $p < 0,05$).

Сравнительная оценка амплитуды и латентности КЛР у пациентов с РПС руки с применением БТА (а) и без БТА (б) выявила снижение амплитуды в субподгруппе с БТА ($p < 0,05$), в отличие от субподгруппы без БТА, где отмечено повышение амплитуды через 3 месяца ($p > 0,05$), что может указывать на повышение мышечного гипертонуса. Динамика латентности статистически значимых изменений не выявила ($p > 0,05$) (рисунок 7).

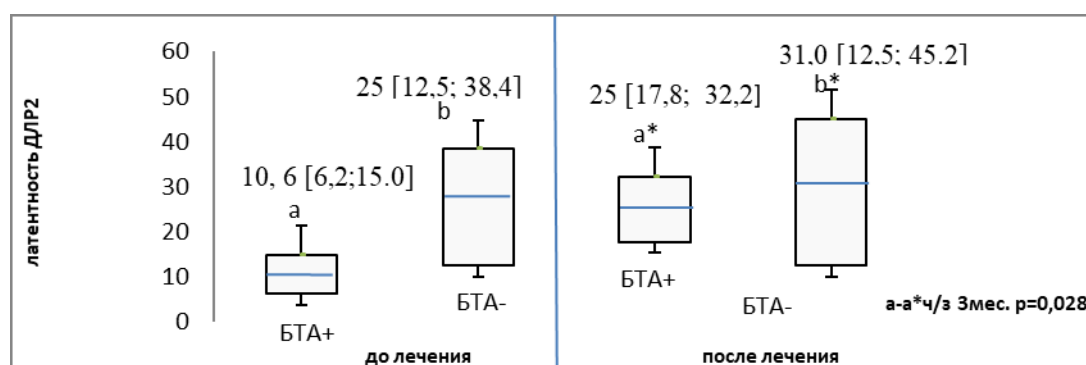


Примечание: * – статистически значимые различия по сравнению с результатами до лечения с $p<0,05$

Рисунок 7 – Динамика амплитуды КЛР между субподгруппами а, b до и через 3 месяца, (Ме)

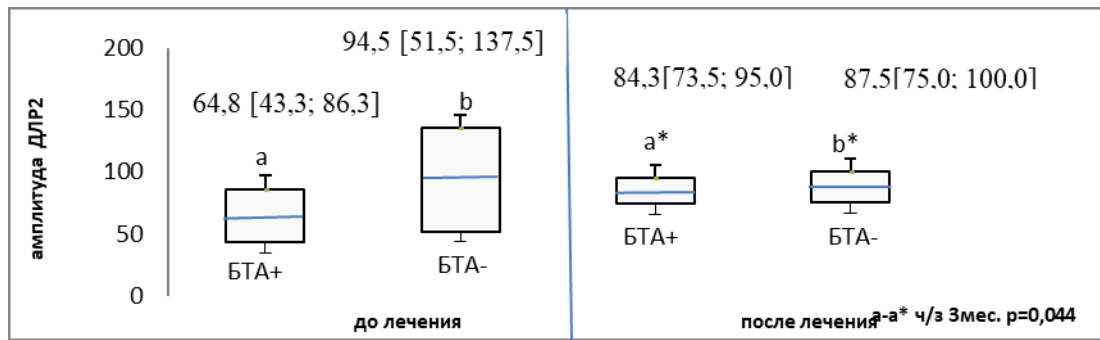
Сравнительный анализ латентности и амплитуды ДЛР 2 у пациентов с РПС с применением БТА (а) и без БТА (b) показал увеличение латентности в субподгруппе с БТА через 3 месяца ($p<0,05$) (рисунок 8). Анализ амплитуды достоверных различий не выявил ($p>0,05$) (рисунок 9).

Оценка латентности и амплитуды ДЛР 2 внутри субподгруппы с БТА (а–а*) показала достоверное увеличение латентности ($p<0,05$) и амплитуды через 3 месяца ($p<0,05$). Вместе с тем, значения были ниже в сравнении с непораженной стороной. Сравнительный анализ внутри субподгруппы без БТА (b–b*) статистически значимых изменений латентности и амплитуды через 3 месяца от исходного не выявил.



Примечание: * – статистически значимые различия по сравнению с результатами до лечения с $p<0,05$

Рисунок 8 – Динамика латентности ДЛР 2 между субподгруппами а, b до и через 3 месяца, (Ме)

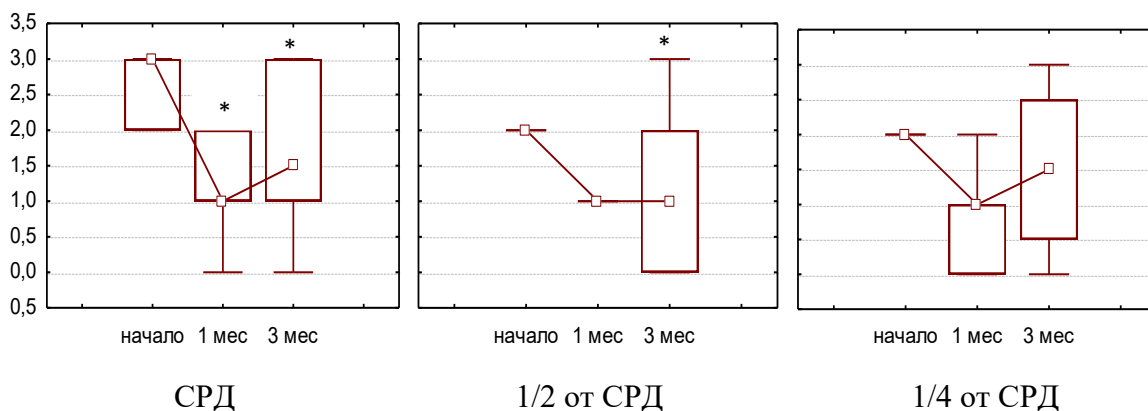


Примечание: * – статистически значимые различия по сравнению с результатами до лечения с $p < 0,05$

Рисунок 9 – Динамика амплитуды ДЛР 2 между субподгруппами а, б до и через 3 месяца, (Ме)

Особое внимание при лечении РПС руки было уделено сравнительной оценке трех доз БТА (СРД, 1/2 и 1/4 от СРД).

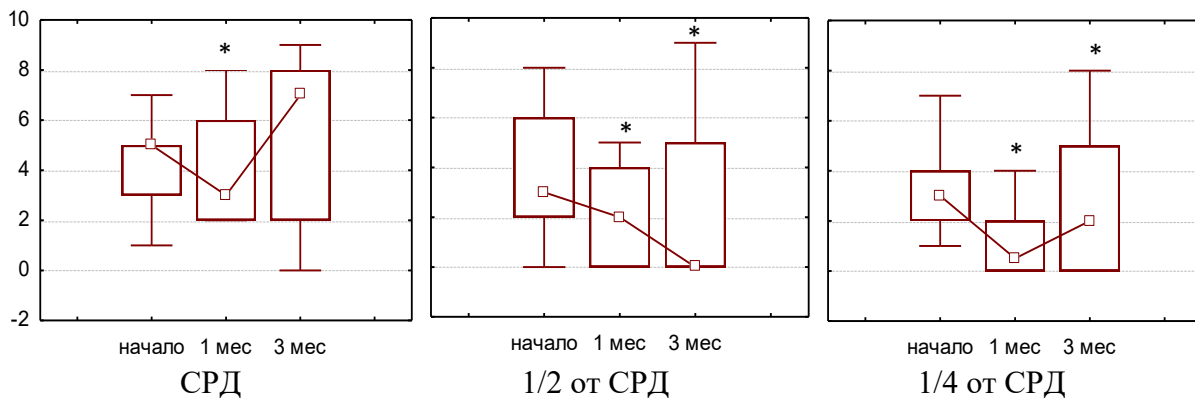
Оценка мышечного тонуса при первом осмотре установила наиболее выраженную спастичность в группе со СРД 3 [2; 3] б. по сравнению с группами с 1/2 (2 [0; 0] б.) и 1/4 от СРД (2 [0; 0] б. $p < 0,05$). Применение БТА в 1/2 от СРД выявило снижение спастичности с 2 [0; 0] до 1 [0; 2] б. к 3 месяцу ($p < 0,05$). Использование СРД также показало снижение спастичности с 3 [2; 3] до 1,5 [0; 3] б. через 3 месяца ($p < 0,05$), однако это привело к усилению боли в парализованной конечности и нарастанию степени пареза. Применение 1/4 от СРД значимого эффекта не показало (рисунок 10).



Примечание: * – статистически значимые различия по сравнению с результатами до лечения с $p < 0,05$

Рисунок 10 – Динамика изменения мышечного тонуса в зависимости от доз БТА (баллы)

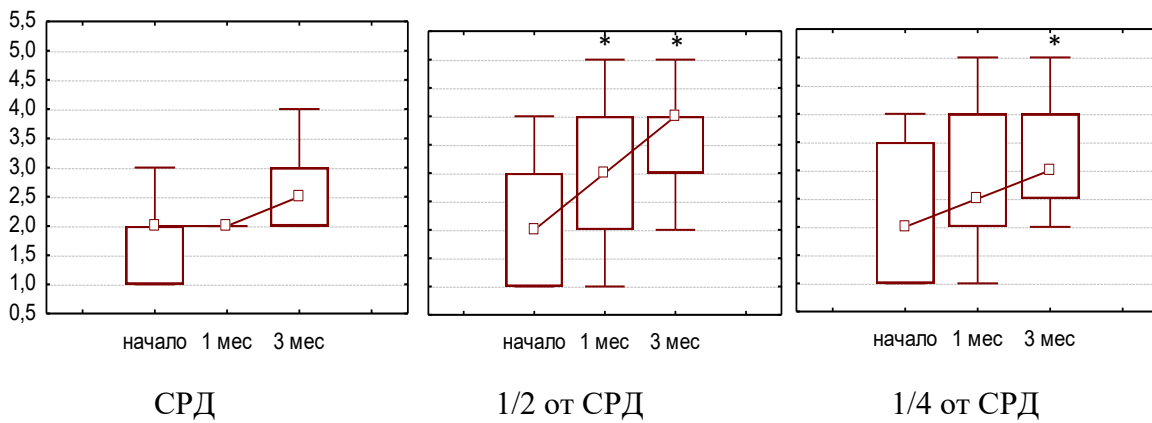
Сравнительная оценка болевого синдрома показала уменьшение боли (по VAS) в парализованной конечности через месяц до 1 [1;1] б. от 2 [0; 4] б. ($p<0,05$) в группе с 1/2 от СРД и регрессом боли через 3 месяца до 0 [0; 5] б. ($p<0,05$). Применение СРД привело к усилению боли к 3 месяцу до 7 [2; 9] б. от исходного 5 [1; 7] б ($p>0,05$), что сопровождалось выраженным снижением мышечного тонуса. В группе с 1/4 от СРД отмечено уменьшение боли через месяц до 0,5 [0; 2] от 2,5 [2; 4] б. ($p<0,05$) и вновь нарастание боли через 3 месяца до 2 [0; 5] б. ($p<0,05$) (рисунок 11).



Примечание: * – статистически значимые различия по сравнению с результатами до лечения с $p<0,05$

Рисунок 11 – Динамика выраженности болевого синдрома в зависимости от доз БТА (баллы)

Анализ динамики пареза показал, что применение 1/2 от СРД привело к максимальному нарастанию мышечной силы в руке с 2 [1; 3] до 4 [3; 4] б. ($p<0,05$) к 3 месяцу. При использовании СРД и 1/4 от СРД уменьшение пареза через 3 месяца было минимальным при СРД от 2 [2; 3] до 2,5 [1; 3] б. ($p>0,05$), при 1/4 от СРД с 2 [1; 3,5] до 3 [2,5; 4] б. ($p>0,05$) (рисунок 12).



Примечание: * – статистически значимые различия по сравнению с результатами до лечения с $p < 0,05$

Рисунок 12 – Динамика выраженности пареза в зависимости от доз БТА (баллы)

На основе полученных результатов разработан алгоритм лечения РПС руки с применением ботулинотерапии на первом этапе комплексной постинсультной нейрореабилитации (рисунок 13).

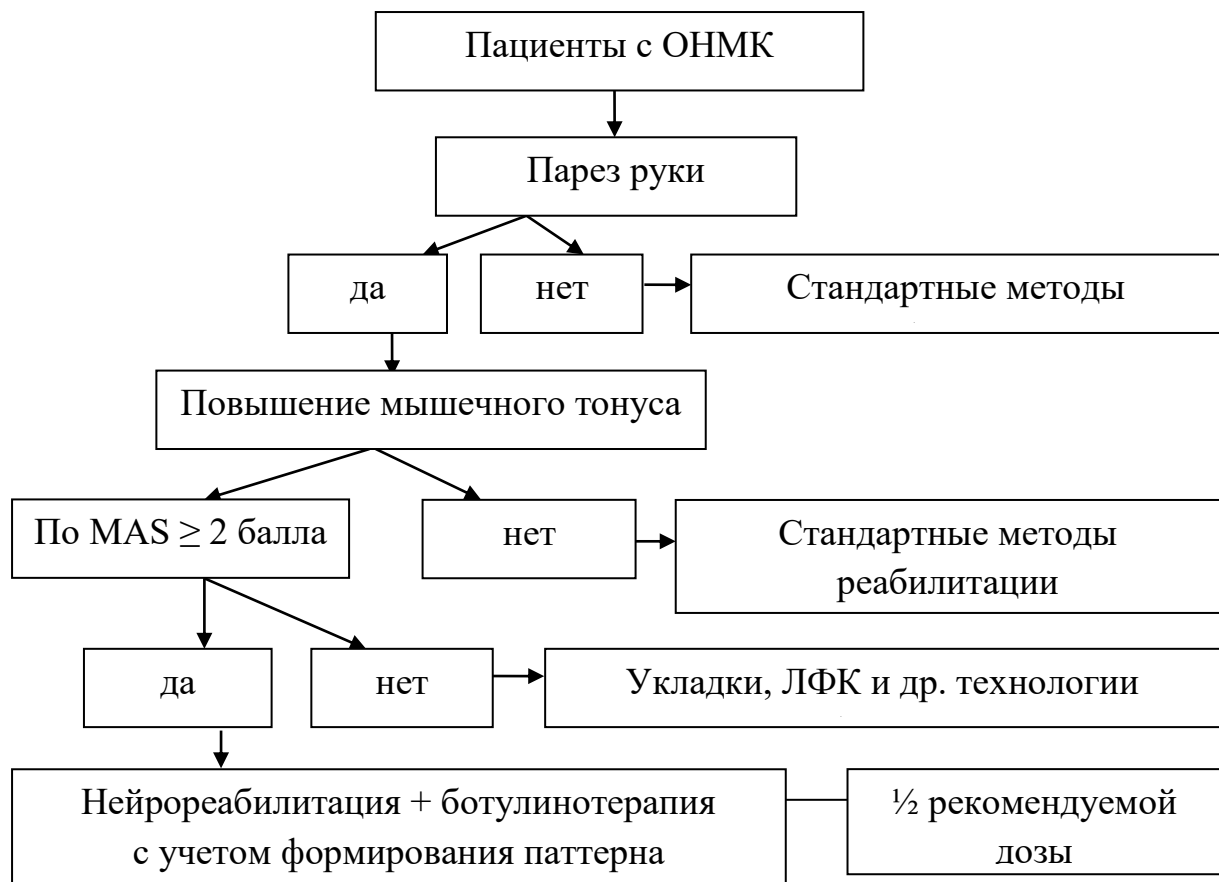


Рисунок 13 – Алгоритм лечения пациентов с РПС руки

ВЫВОДЫ

1. Определено, что факторами риска развития ранней постинсультной спастичности руки являются правосторонняя локализация очага поражения 52,8% (без спастичности 41,3%, $p<0,05$), парез руки менее 3 баллов по шкале MRC 75% (без спастичности 56,5%, $p<0,05$), чувствительные нарушения 88,5% (без спастичности 60,8%, $p<0,05$), ипсилатеральный гемодинамический стеноз 60,6% (без спастичности 34,7%, $p<0,05$) и повторный инсульт 71,2% (без спастичности 43,5%, $p<0,01$).

2. Установлено, что применение ботулинотерапии в комплексной нейрореабилитации при лечении ранней постинсультной спастичности руки способствует снижению мышечного тонуса по шкале MAS с 2 [2; 2] до 1 [0; 3] балла ($p<0,01$), более стойкому снижению болевого синдрома по шкале VAS от исходного уровня в 2,5 [3; 6] балла до 0 [0; 5] баллов ($p<0,05$), усилению силы в руке по MRC шкале с 2,5 [1; 4] до 4 [2; 5] баллов ($p<0,01$), ассоциировано с трансформацией патологического двигательного паттерна по данным ЭНМГ характеристик (увеличение ($p<0,05$) амплитуды с 64,8 [43,3; 86,3] МкВ до 84,3 [73,5; 95,0] МкВ и латентности длиннолатентного рефлекса с 10,6 [6,2; 15,0] мс до 25 [17,8; 32,2] мс и уменьшение ($p<0,05$) амплитуды коротколатентного рефлекса с 163,5 [120; 207] мкВ до 145 [130; 160] мкВ) через 3 месяца.

3. В 2х-летнем проспективном наблюдении показана оптимальность раннего применения ботулинотерапии в комплексной нейрореабилитации пациентов с ранней постинсультной спастичностью руки, что способствует лучшему функциональному восстановлению до 2 [0; 4] баллов (по шкале Рэнкин) ($p<0,01$) и наилучшему восстановлению функции руки до 4,5 [3; 5] баллов (по шкале Френчай) ($p<0,05$) при меньшем количестве курсов инъекций ботулинического токсина тип А.

4. Выявлено, что оптимальной дозой ботулотоксина тип А при лечении ранней постинсультной спастичности руки на первом этапе реабилитации является половина от средней рекомендуемой дозы (250ЕД Абоботулотоксин; 100 ЕД Инкоботулотоксин, Онаботулотоксин, и ботулинический токсин типа А

– гемагглютинин комплекс). Применение «большей» дозы ботулотоксина тип А может приводить к усилению болевого синдрома в парализованной конечности и меньшему восстановлению силы руки.

5. Предложен алгоритм лечения пациентов с ранней постинсультной спастичностью руки с применением ботулинотерапии на первом этапе. У пациентов с парезом руки при выявлении на раннем этапе повышения мышечного тонуса по MAS от 2 баллов и более необходимо применение ботулотоксина типа А в половине от средней рекомендуемой дозы.

Практические рекомендации

Всем пациентам с ОНМК (в первые дни и недели после инсульта) необходимо своевременное выявление факторов риска развития ранней постинсультной спастичности руки. При выявлении ранней постинсультной спастичности руки необходимо оценить степень ее выраженности, индивидуальный мышечный паттерн, которые значимы для успешного проведения ботулинотерапии. Применение ботулинического токсина тип А в половине от средней рекомендуемой дозы возможно у пациентов при умеренном и легком парезе.

Перспективы дальнейшей разработки темы исследования

Важным научным направлением остается дальнейшее изучение факторов риска развития РПС руки, патофизиологии постинсультной спастичности, разработка новых методов лечения с включением ботулинотерапии с целью снижения стоимости курса реабилитации.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Хасанова, Д.Р. Ботулинотерапия при ранней постинсультной спастичности руки / Д.Р. Хасанова, **Н.В. Агафонова** // Клиническая геронтология. – 2012. – № 11– 12. – С. 25–30.
2. **Агафонова, Н.В.** Применение различных доз ботулотоксина тип А в лечении ранней постинсультной спастичности руки / **Н.В. Агафонова**, Д.Р. Хасанова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2014. – Т. 114, № 10. – С. 68–71.

3. Хасанова, Д.Р. Применение тизанидина в комбинированном лечении постинсультной спастичности руки / Д.Р. Хасанова, **Н.В. Агафонова**, Г.Х. Старостина // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова . – 2014. – Т. 114, № 11. – С. 57–60.
4. Хасанова, Д.Р. Постинсультная спастичность /Д.Р. Хасанова, **Н.В. Агафонова**, Г.Х. Старостина, Л.В. Крылова // Consilium Medicum. – 2016. – № 18 (2). – С. 31–36.
5. Крылова, Л.В. Современные тенденции в реабилитации пациентов со спастическим парезом при очаговом поражении головного мозга / Л.В. Крылова, Д.Р. Хасанова, **Н.В. Агафонова** // Медицинский совет. – 2021. – №10. – С.101–107.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АбоБТА – абоботулотоксин

БТА – ботулинический токсин тип А

б.– баллы

ДЛР – длиннолатентный рефлекс

ИнкоБТА – инкоботулотоксин

КЛР – коротколатентный рефлекс

ЛФК – лечебная физическая культура

МКДЦ – «Межрегиональный клинико-диагностический центр»

Me – медиана

ОнаБТА – онаботулотоксин

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

РПС – ранняя постинсультная спастичность

РНР – ранняя нейрореабилитация

СРД – средняя рекомендуемая доза

ЭНМГ – электронейромиография

VAS – визуальная аналоговая шкала боли

MAS – модифицированная шкала спастичности Эшфорта

MRC – шестибальная шкала оценки мышечной силы.