Патофизиологические аспекты применения препарата ботулотоксина диспорт при поражении верхнего мотонейрона

З.А. ЗАЛЯЛОВА

ГОУ ВПО «Казанский медицинский университет»; Консультативно-диагностический центр экстрапирамидной патологии и ботулинотерапии Министерства здравоохранения Республики Татарстан, Казань

Pathophysiological aspects of the use of botulinum toxin dysport in the upper motor neuron lesion

Z.A. ZALYALOVA

Kazan Medical University; Diagnostic Center of Movement Disorder and Botulinotherapy, Kazan

Двигательные нарушения при поражении верхнего мотонейрона, вызванные повреждением головного и/или спинного мозга, приводя к формированию спастических парезов и параличей, представляют одну из наиболее частых причин инвалидности больных с неврологическими заболеваниями. Правильное понимание патофизиологических основ формирования клинических проявлений поражения верхнего мотонейрона позволит выбрать наиболее адекватные и прогностически успешные методы коррекции. В настоящее время одним из них является использование ботулинотерапии. В сочетании с методами немедикаментозной реабилитации данный метод позволяет уменьшить активность фазических и тонических рефлексов на растяжение, содружественные сокращения, синкинезии, спастическую дистонию и спастичность, что приводит к повышению мышечной эластичности, подвижности конечности, устранению болезненности, тугоподвижности суставов, деформации мягких тканей, а это, в свою очередь, может снизить зависимость больного от окружающих.

Ключевые слова: *поражение верхнего мотонейрона, лечение, ботулинотерапия, диспорт.*

The most frequent causes of disability of patients with neurological diseases are motor disorders in the upper motor neuron lesion caused by the damage of the brain and/or the spinal cord that resulted in the formation of spastic paresis and paralysis. The correct understanding of the pathophysiological basis of clinical presentations of the upper motor neuron lesion will allow to chose the most adequate and prognostically successful methods of treatment. Currently, treatment with botulotoxin can be considered as such a method. This method in the combination with non-pharmacological rehabilitation decreases the activity of phasic and tonic stretching reflexes, associated contractions, synkinesia, spastic dystonia and spasticity that leads to the increase in muscle elasticity, mobility of extremities, reduction of pain, joint stiffness and soft tissue deformation that, in its turn, can increase the independence of the patient from any help.

Key words: *upper motor neuron lesion, treatment, botulinotherapy, dysport.*

Двигательные нарушения при поражении верхнего мотонейрона (ВМН), вызванные повреждением головного и/или спинного мозга, приводя к формированию спастических парезов и параличей, представляют одну из наиболее частых причин инвалидности среди неврологических больных. Наиболее часто к спастическому парезу приводят инсульт, черепно-мозговая и спинальная травмы, перинатальная энцефалопатия (детский церебральный паралич) и рассеянный склероз.

В этой статье рассматриваются вопросы, относящиеся к феноменологии поражения ВМН, проблемам мышечно-скелетных и кожных осложнений, стратегии лечения и определению роли ботулинотерапии.

Поражение ВМН приводит к формированию негативных и позитивных проявлений заболевания [1]. Эти данные суммированы в **таблице**.

Негативные симптомы в совокупности определяют феномен снижения мышечной активности; позитивные приводят к мышечной гиперактивности, влияя на произвольные движения в большей степени, чем негативные [2, 3]. Эффективной коррекции негативных симптомов на сегодняшний день не существует. Некоторые из позитивных проявлений поддаются лечению. Одним из основных методов лечения в этих случаях является ботулинотерапия.

В норме в ответ на эфферентную нейрональную активность ЦНС в мышце развивается крутящий момент, вследствие чего в конечности возникают произвольные движения. В повседневной жизни произвольные движения носят двунаправленный характер, то есть крутящие моменты агонистов и антагонистов накладываются друг на друга и взаимодействуют. Действие, которое начинает-

© З.А. Залялова, 2014

e-mail: z.zalyalova@gmail.com

Негативные и позитивные признаки поражения ВМН

Позитивные признаки	Негативные
Фазические и тонические рефлексы на растяжение	Мышечная слабость
Содружественное сокращение мышц	Уменьшение ловкости в пальцах
Расторможенные флексорные рефлексы	Снижение селективного контроля на движениями конечностей
Спастическая дистония	Ассоциированные реакции (синкинезии)
Тугоподвижность мышц, приводящая к контрактурам	



Схема компонентов, определяющих явление скручивания конечностей по осям суставов.

ся со сгибания локтя, может вскоре генерировать экстензию, и наоборот, а фиксированные позы не сохраняются долгое время.

При поражении ВМН нарушается произвольный контроль над индивидуальной степенью свободы в суставах. Активация позитивных проявлений способствует возникновению однонаправленных движений, что проявляется формированием определенной позы. Патологическая статичная поза конечности в отсутствие контроля произвольных действий в сочетании со сниженной произвольной мышечной активностью и возникновением непроизвольной гиперактивности приводят к стойким изменениям костно-мышечного аппарата и мягких тканей [4]. Возникает скручивание конечности по осям суставов. На его формирование при поражении ВМН оказывает влияние совокупность патологических составляющих: ассоциированные реакции, мышечная слабость, повышение сгибательных рефлексов, спастическая дистония, спастическое содружественное сокращение мышц, спастичность, а также реологические изменения **(см. схему)**. Рассмотрим теперь каждый из перечисленных компонентов.

Ассоциированные реакции (синкинезии)

F. Walshe [5] первым описал ассоциированные реакции как высвобождение постуральных реакций, лишенных произвольного контроля. Термин «синкинезии» был введен относительно недавно D. Bourbonnais [6]. Синкинезии ассоциированы с произвольными движениями в здоровых конечностях. В их основе может лежать снижение центрального контроля распространения произвольной моторной активности на пораженные конечности. Выраженность синкинезий прямо пропорциональна интенсивности произвольного усилия. Повседневные произвольные движения предоставляют массу возможностей для ассоциированных реакций. Однако различные произвольные двигательные акты вызывают стереотипные ассоциированные движения. Стойкие, выраженные, повторяющиеся синкинезии являются неблагоприятным прогностическим фактором, становясь показателем дальнейшего повышения мышечного тонуса и возможного формирования контрактур. Грубые нарушения произвольных движений в пораженных конечностях приводят к недостатку двигательной продукции, противодействующей направлению ассоциированных реакций, повышая вероятность костно-мышечных деформаций.

Сгибательные и разгибательные рефлексы

Сгибательный рефлекс — полисинаптический рефлекс, приводящий к сгибательному мышечному сокращению [1, 7]. Он активируется совокупностью афферентных стимулов, которые объединяются понятием «афференты флексорного рефлекса» (АФР) и включают: кожные рецепторы (давления, тактильные, температурные), ноцицепторы, мышечные веретена, свободные нервные окончания.

После достижения спинного мозга АФР образуют систему восходящих и нисходящих интернейронов, обеспечивающих связь с центральной и периферической нервной системой. Продолжительность полисинаптического рефлекса значительно больше, чем рефлекса на растяжение, и представляет координированную активность мотонейронов множества спинальных сегментов, обеспечивая сокращение мышц, соединяющих несколько суставов. Флексорный рефлекс обеспечивает протективные реакции, например быстрое отдергивание конечности при воздействии внешнего раздражающего фактора. Разгибательные рефлексы также полисинаптические и межсуставные; они необходимы для поддержания двигательной функции. Флексорные и экстензорные рефлексы играют ключевую роль в комплексных координаторных реакциях, таких как локомоция ходьбы и движение вперед. Рас-

тяжение мышцы вызывает рефлекторное тоническое сокращение мышечных волокон, которое противодействует растяжению, обеспечивая сложные двигательные акты.

При поражении ВМН увеличивается активность АФР, при этом степень активации АФР зависит от локализации поражения ВМН. Флексорный спазм наиболее типичен для пациентов со спинальным поражением, включая спинальную форму рассеянного склероза [8, 9]. R. Herman и соавт. [10] обнаружили у таких пациентов снижение реципрокного ингибирования двигательной активности. Характер афферентации в спинном мозге отличается также у пациентов с пара- и гемиплегией.

Флексорный и экстензорный спазмы могут резко усиливаться как при воздействии какого-либо явного (холод, внезапный звук, прикосновение), так и скрытого стимула (например, при полном мочевом пузыре или кишечнике, ишемизации конечности при пребывании в одном положении и т.д.), либо спонтанно. Клинически флексорные рефлексы могут быть выражены в различной степени — от появления рефлекса Бабинского и патологических сгибательных рефлексов до массивных межсуставных сгибательных движений, делающих невозможным перемещение пациента и уход за ним [11]. Инъекции ботулотоксина при генерализованных флексорных спазмах с вовлечением проксимальных и дистальных мышц не оправданы [12]. При локальных мышечных спазмах ботулинотерапия, напротив, является весьма эффективным видом лечения.

Спастичность, чувствительная к растяжению

Дефиниция спастичности предполагает чрезмерную устойчивость мышцы к пассивному растяжению, усиливающуюся по мере продолжения оценки мышечного тонуса исследователем. Клинически повышенная чувствительность к растяжению проявляется также гиперрефлексией и клонусами [13]. Термин «спастичность» — популярное определение для описания клинических свойств центрального пареза в виде «спастического гемипареза», «спастичности руки», «спастической походки». Термин удобен, но не объясняет сущности процесса. Например, понятие «спастическая походка» не определяет основную проблему ходьбы пациента, а лечение феномена спастичности может не только не повлиять на функцию ходьбы, но и ухудшить ее [14]. Поражение центрального мотонейрона приводит к снижению тормозных влияний, что повышает возбудимость нижележащих структур, включая интернейроны спинного мозга, приводящее в совокупности к увеличению числа импульсов, достигающих α-мотонейронов в ответ на растяжение мышцы [15—17].

При спастичности возникают вторичные изменения в мышцах, сухожилиях и суставах, усугубляющие двигательные расстройства. Повышенный мышечный тонус обусловлен нейрональным и ненейрональным компонентом. Первый — это собственно повышенный тонический рефлекс на растяжение. Второй обусловлен реологическими и физиологическими свойствами мышц и мягких тканей [18].

Многие пациенты с поражением ВМН имеют ненейрональную резистентность, являющуюся источником напряжения и пластичности собственно мышцы. В случаях, когда спастичность возникает внезапно после повреждения ВМН, повышение мышечного тонуса связано с нейрональным компонентом. Со временем мышечный тонус еще больше повышается за счет ненейронального компонента, когда мышца теряет эластичность. Четкое разграничение нейронального и ненейронального компонентов имеет важное терапевтическое значение в ботулинотерапии, применяемой для устранения нейрональной составляющей и неэффективной при периферической [19]. Лечение ненейрональной спастичности, особенно контрактур, требует активной физиотерапии и хирургического вмешательства [20].

Спастическое содружественное сокращение мышц

В отличие от спастичности, проявляющейся в покое, содружественное сокращение мышц появляется в пораженной конечности при попытке выполнить какое-либо действие. Содружественное сокращение определяется как усиленное, неуместное или неадекватное синхронное сокращение мышц-антагонистов при произвольной активности агонистов. Гиперактивность антагонистов ведет к дисбалансу скручивания и инверсии движения. Содружественное сокращение мышц-антагонистов делает движение отрывистым, неловким. Причиной содружественного сокращения может быть нарушение ингибирующего супраспинального контроля Iα-мотонейронов.

На практике во время произвольного действия содружественное сокращение и спастичность, чувствительную к растяжению, разграничить невозможно. Поэтому многие авторы используют термин «спастическое содружественное сокращение», чтобы обозначить общность феномена [1, 21]. По данным электромиографии, при содружественном сокращении активность в антагонистах предшествует выполнению движения.

Когда движение продолжается и мышцы-антагонисты удлиняются, возникает рефлекс на растяжение. Произвольное усилие активирует последующее содружественное сокращение. Это и есть синхронная активация агонистов и антагонистов. Ботулинотерапия является наиболее подходящим лечебным воздействием, направленным на уменьшение содружественного сокращения антагонистов.

Спастическая дистония

Термин «спастическая дистония» впервые был предложен B. Denny-Brown [3]. Он сообщил, что обезьяны принимают устойчивую позу после абляции коры мозга. Любые попытки вытянуть конечность и вывести из этого состояния приводили к усилению сопротивления по типу пружины. Важный термин описывает устойчивую позу конечности, поддерживаемую активным мышечным сокращением. Такое сокращение мышц, лежащее в основе дистонии, определяется посредством электромиографии. Сокращение представлено при отсутствии движения в конечности и не прекращается при перерезке заднего корешка спинного мозга, из чего следует, что дистония запускается эфферентами супраспинальных источников. B. Denny-Brown считает, что дистония является следствием высвобождения активности α-мотонейронов передних рогов спинного мозга. В отсутствие произвольного усилия или пассивного растяжения у пациентов с поражением ВМН персистирующая поза является дистонической. Такие пациенты также имеют повышенный рефлекс на растяжение, поэтому такое состояние правильнее называть «спастическая дистония». Повышенный рефлекс на растяжение может не только усиливать дистоническую позу,

но и уменьшать дистоническую активность, особенно после пролонгированного растяжения, что может использоваться в процессе реабилитации. Однако у пациентов с длительным поражением ВМН изменения эластичности мышц усиливают дистонию. Также ее усиливают и другие позитивные симптомы [22, 23]. С началом применения локальных инъекций ботулотоксина появился метод уменьшения спастической дистонии [24].

Контрактуры и изменения пластичности тканей

Мышечные контрактуры определяются как физическое укорочение длины мышцы. Укорочение мышцы сопровождается и укорочением фасции, нервов, кровеносных сосудов, кожи. Острый парез нарушает цикл сокращения и растяжения агонистов и антагонистов в повседневной работе мышцы, а гравитационная сила генерирует позиционный эффект в суставах и сегментах конечности [25].

Концепция пластических изменений после поражения ВМН поддерживается многими авторами. R. Herman [16] описал изменения свойств мышц у 220 пациентов с гемиплегией. У пациентов с контрактурами снижается рефлекторная активность, но усиливается резистентность к пассивному растяжению [26]. Считается, что повышенный рефлекс на растяжение сам по себе может приводить к изменениям пластических свойств мышцы. Ряд авторов считают, что гиперрефлексия уменьшает эластичность мягких тканей у пациентов с постинсультной спастичностью и детским церебральным параличом [27, 28]. Нарушение взаимодействия между актином и миозином в миоцитах усиливает резистентность к растяжению, и эти изменения становятся более выраженными при формировании фиксированных положений [29]. Длительная иммобилизация конечности приводит к обезвоживанию ее мягких тканей и накоплению коллагена [29]. На моделях животных было показано, что при иммобилизации уменьшается число сарколемм, а сохранившиеся становятся короче и жестче [30].

Поскольку не только мышцы, но и нервы, и сосуды вовлекаются в контрактуру, физиотерапия и хирургические методы лечения имеют ограниченное применение. Мышечная контрактура может сопровождаться и контрактурой кожи, тогда пациенты вслед за хирургическим иссечением мышц и сухожилий нуждаются и в кожной пластике. Контрактуры не отвечают на лечение центральными (баклофен) и периферическими (дентрален, фенол) мышечными релаксантами и хемоденервацию ботулотоксином.

Кожные и мышечно-скелетные осложнения

Сохранение определенной позы конечности приводит к формированию кожной складки со склонностью к раздражению кожи, инфицированию, повреждению и альтерации. Эти процессы особенно активно развиваются в подмышечной области, локтевом сгибе, ладони и межпальцевых промежутках. Например, большая грудная и большая круглая мышцы приводят к приведению плеча с последующей мацерацией подмышечной впадины. Инъекции ботулотоксина в эти мышцы служат профилактике и заживлению этих повреждений. Но наиболее характерна мацерация локтевого сгиба. Четвертая степень изъязвления, характеризующаяся глубоким процессом с оголением мышц, ассоциирована с выраженными контрактурами. В этой ситуации в качестве мишеней для инъекций ботулотоксина должны рассматриваться 5 основных мышц: двуглавая, плечевая, плечелучевая, круглый пронатор и лучевой разгибатель кисти.

Лучезапястный сустав мацерируется редко. Кожа проксимальных отделов ладони особенно подвержена повреждению, когда кисть согнута с ульнарным отклонением. Сжатые в кулак пальцы приводят к мацерации их кожи. При постоянно сжатых пальцах быстро возникают инфекции ногтевого ложа. Ситуация осложняется затруднениями при уходе за ногтями, и ногти впиваются в ладонь. В этом случае мишенью для инъекций является глубокий сгибатель пальцев. Метакарпофаланговые и межфаланговые сочленения мацерируются вследствие гиперактивности длинного сгибателя пальцев. Согнутый и приведенный большой палец является причиной побледнения и ирритации радиального края указательного пальца. В этом случае полезно обкалывание ботулотоксином короткого и длинного сгибателей пальцев, аддуктора большого пальца.

При преобладании влияния негативных знаков под действием гравитации возникает натяжение капсулы плечевого сустава. Это приводит к верхней сублюксации (подвывих) и ограничению подвижности сустава [31]. Обычно антигравитационную функцию выполняют надостная и дельтовидная мышцы, ослабевающие при парезе. Сублюксация проявляется болевым синдромом и возникает, когда конечность провисает при ходьбе. Болевой синдром может усилиться за счет растяжения капсулы сустава, верхней части трапециевидной мышцы или натяжения плечевого сплетения [32]. В уменьшении сублюксации может помочь электростимуляция дельтовидной и надостной мышц или ношение ортопедических фиксаторов. При неэффективности указанных мер показано хирургическое пособие с укорочением сухожилия длинной головки двуглавой мышцы [33]. Боли в плече могут быть обусловлены и адгезивным капсулитом в сочетании с регионарным болевым синдромом [31]. Таким пациентам показаны нестероидные противовоспалительные средства, физиотерапия и внутрисуставные инъекции [34]. Костно-суставные осложнения нередко ошибочно воспринимаются как болезненность вследствие спастичности мышц, обеспечивающих функцию плечевого сустава, и предпринимаются попытки лечения с помощью ботулотоксинов.

Подвывих лучезапястного сустава возникает при чрезмерной флексии и слабости экстензоров и вызывает синдром «карпального канала». Длинный ладонный сгибатель, лучевой и локтевой сгибатели кисти, сгибатели пальцев в данном случае являются мишенями для инъекций.

Рандомизированные плацебо-контролируемые исследования с применением препарата диспорт в лечении позитивных симптомов при поражении ВМН

Ботулинотерапия — доказанный метод эффективного лечения спастичности. Наиболее значимая доказательная база имеется в отношении постинсультной спастичности.

Эффективность диспорта при постинсультной спастичности верхней конечности доказана в 3 исследованиях класса I доказательности и соответствует уровню доказательности А. Эффективность диспорта оценивалась также при постинсультной спастичности нижних конеч-

ностей (клиническое исследование класса I доказательности) [35]. На верхних конечностях исследовалась сгибательная спастичность в области локтевого, лучезапястного суставов и пальцев, на нижних — голеностопного сустава [28, 36, 37]. Значительное улучшение по шкале Эшворта в верхних конечностях в сравнении с плацебо сохранялась от 4 до 8 нед. Доза диспорта варьировала от 200 до 600 ЕД в двуглавую мышцу и 75—225 ЕД во флексоры кисти и пальцев. При этом не было обнаружено дозозависимого ответа даже при использовании высоких доз (до 1500 ЕД) [38]. Значительное улучшение в отношении возможностей гигиены ладони было получено при использовании комбинации ботулинотерапии и электростимуляции [39].

Несколько исследований касалось влияния ботулинотерапии на выраженность болезненности при спастичности [36, 40]. По данным визуальной аналоговой шкалы, инъекций 250 ЕД диспорта в большую грудную и двуглавую мышцы для уменьшения боли оказались недостаточными, но введение 500 ЕД в подлопаточную мышцу значительно уменьшало алгический синдром на 4 нед. Сведения о дозозависимом противоболевом эффекте противоречивы.

Клинически была доказана связь между снижением спастичности на фоне применения 500 и 1000 ЕД диспорта и повышением возможности самообслуживания [41].

В рассматриваемой области особый интерес представляет программа «Международное исследование спастичности верхней конечности» — ULIS (Upper limb international spasticity study) [42]. Она была нацелена на получение данных о клиническом профиле и целях лечения взрослых пациентов со спастичностью верхней конечности при использовании инъекций ботулотоксина А. Результаты его применения при постинсультной спастичности оценивались по шкале достижения цели — GAS (Goal Attainment Scale), интерес к которой в последнее время растет. По результатам ULIS II, примерно 80% пациентов (363 из 456, участвующих в данном исследовании) достигли или перевыполнили первичные цели лечения, 75% пациентов достигли вторичных целей лечения. Среднее изменение по шкале GAS составило 17,6 балла (p<0,001). Улучшение по шкале GAS коррелировало с повышением уровня самообслуживания и улучшением по другим шкалам (коэффициент корреляции 0,38 и 0,63 соответственно, p<0,001). Таким образом, в программе ULIS было установлено, что ботулинотерапия оказывает клинически значимый эффект при постинсультной спастичности верхней конечности.

Обзор плацебо-контролируемых исследований по эффективности и переносимости ботулотоксинов, включая диспорт, при постинсультных спастических парезах верхних и нижних конечностей позволил сделать вывод о том, что ботулотоксины уменьшают мышечный тонус и способствуют увеличению амплитуды движений [25]. В то же время для убедительной оценки влияния ботулотоксинов на функциональные возможности конечности требуются дальнейшие исследования с высокодифференцированной селекцией пациентов с большими выборками и четкими критериями оценки.

Заключение

Поражение ВМН — сложная терапевтическая проблема. Продуманная ранняя реабилитация, основанная на знании патофизиологических механизмов формирования позитивных и негативных симптомов, должна привести к максимальному лечебному успеху. В этом отношении большие перспективы связывают с ботулотерапией, методы которой требуют тем не менее дальнейшей разработки и изучения как в клиническом, так и патофизиологическом аспектах.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Sheean G.* Neurophysiology of spasticity. In: M.P. Barnes, G.R. Johnson., eds. Upper Motor Neurone Syndrome and Spasticity, Clinical Management and Neurophysiology. Cambridge, UK: Cambridge University Press 2001: 12—78.
2. *Ada L., O'Dwyer N., O'Neill E.* Relation between spasticity, weakness and contracture of the elbow flexors and upper limb activity after stroke: an observational study. Disabil. Rehabil. 2006; 28: 891—897.
3. *Denny-Brown B.* Historical aspects of the relation of spasticity to movement. In: R.G. Feldman, R.R. Young, W.P. Koella, eds. Spasticity: Disordered Movement control. Chicago: Year Book Medical Publshers 1980: 1—15.
4. *Mayer N.H., Herman R.M.* Phenomenology of muscle overactivity in the upper motor neuron syndrome. Eura Medicophys. 2004; 40: 85—110.
5. *Walshe F.M.R.* On certain tonic or postural reflexes in hemiplegia, with special reference to the so-called «associated movements». Brain. 1923; 46: 1—37.
6. *Bourbonnais D.* Quantification of upper limb synkinesis in hemiparetic subjects. In: Rehabilitation and Progress Report 1994. Dept of Veterans Affairs 32. 1995: 118—119.
7. *Никифоров А.С.* Двигательная система: строение, функции, терминология. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2004; 8: 73—76.
8. *Парфенов В.А.* Постинсультная спастичность. Лечащий врач. 2008; 5: 34—39.
9. *Smith C., Birnbaum G. et al.* US Tizanidine Study Group. Tizanidine treatment of spasticity caused by multiple sclerosis: results of a double-blind, placebo-controlled trial. Neurology. 1994; 44: 34—44.
10. *Herman R., Meeks S.M.* Physiological aspects of hemiplegic and paraplegic spasticity. In: New Developments in Electromyography and Clinical Neurophysiology, Basel: Karger 1973: 579—588.
11. *Meythaler J.M., Guin-Renfroe S., Brunner R.C. et al.* Intrathecal baclofen for spastic hypertonia from stroke. Stroke. 2001; 32: 2099—2109.
12. *Залялова З.А., Хасанова Д.М., Калашникова О.С.* Ботулинотерапия в неврологической практике республики Татарстан по данным работы республиканского консультативно-диагностического центра экстрапирамидной патологии и ботулинотерапии. Казанский медицинский журнал. 2012; 4: 675—677.
13. *Sheean G.* The pathophysiology of spasticity. Eur. J Neurol. 2002; 9 (Suppl. 1): 3—9.
14. *Gracies J.M., Elovic E., Zorowitz R. et al.* Traditional pharmacologic treatment for spasticity part I: Local treatment. In: Brasher J., Mayer N.H., eds. Upper Motor Neuron Syndrome: Etiology, Evaluation, Management and the Role of Botulinum Toxin. New York: WE MOVE 2008: 57—79.
15. *Пантелеева Е.А. и др.* Спастический парез при рассеянном склерозе: клинические, нейрофизиологические и биохимические аспекты. Неврологический журнал. 2009; 5: 18—22.
16. *Herman R.* The myotatic reflex. Clinico-physiological aspects of spasticity and contracture. Brain. 1970; 93: 273—312.
17. *Jankowska E., Lackberg Z.S., Dyrehag L.E.* Effects of monoamines on transmissiom from group II muscle afferents in sacral segments in the cat. Eur. J Neurosci. 1994; 6: 1058—1061.
18. *Dietz V., Trippel M., Burger W.* Reflex activity and muscle in spasticity. Ann. Neurol. 1991; 30: 767—779.

19. *Хатькова С.Е.* Опыт применения ботулотоксина типа А (препарат ксеомин) в лечении постинсультной спастичности. Неврологический журнал. 2011; 1: 50—53.
20. *Graham H., Selber P.* Musculoskeletal aspects of cerebral palsy. J. Bone Joint Surg. 2003; 85B: 157—166.
21. *Mayer N.H., Esquenazi A.* Upper Limb Skin and Musculoskeletal consequences of the upper motor neuron syndrome. In: Jankovic J., eds. Botulinum Toxin Therapeutic Clinic Practice and Science. Houston. 2009: 131—146.
22. *Axelson H.W.* Signs of muscle thixotropy during human ballistic wrist joint movements. J. Appl. Physiol. 2005; 99: 1922—1929.
23. *Thilmann A.F., Fellows S.I., Ross H.F.* Biomechanical changes at the ankle joint after stroke. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 1991; 54: 134—139.
24. *Залялова З.А., Krystkowiak P., Charpentier P.* Опыт лечения препаратом ботулотоксина типа А (ботокс) во Франции. Неврологический вестник. 2005; 1—2: 108—110.
25. *Mayer N.H., Esquenazi A., Childers M.K.* Common patterns of clinical motor dysfunction. In: Mayer N.H., Simpson D.M., eds. Spasticity: Etiology, Evaluation. Management and the role of Botulinum Toxin. New York: WE MOVE 2002: 16—26.
26. *Pohl M., Mehмrholz J., Rockstroh G. et al.* Contractures and involuntary muscle overactivity in severe brain injury. Brain Inj. 2007; 21: 421—432.
27. *Dietz V., Trippel M., Burger W.* Reflex activity and muscle in spasticity. Ann. Neurol. 1991; 30: 767—779.
28. *Vattanasilp W., Ada L., Crosbie J.* Contribution ofthixotropy, spasticity, and contracture to ankle stiffness after stroke. J. Neurol. Nurosurg. Psychiatry. 2006; 69: 34—39.
29. *Gossman M.R., Rose S.J., Sahrmann S.A. et al.* Length and circumference measurement in one-joint and multijoint muscles in rabbits after immobilization. Phys. Ther. 1986; 66: 516—520.
30. *Witzmann F.A., Kim D.H., Fitts R.H.* Hindlimb immobilization: length-tension and contractile properties of skeletal muscle. J. Applied Physiol. 1982; 53: 335—345.
31. *Keenan M.A.E., Mehta S.* Neuro-orthopedic management of shoulder deformity and dysfunction in brain-injured patients. J. Head Trauma Rehabil. 2004; 19: 143—154.
32. *Богданов Э.И., Зиннатуллина Э.С., Тахавиева Ф.В.* Клиническая характеристика миофасциального болевого синдрома у больных с церебральными гемипарезами. Неврологический вестник. 2002; 1: 21—23.
33. *McDaid P.K., Keenan M.A.E.* Management of upper extremity dysfunction following stroke and brain injury. In: Chapman M., ed. Chapman's Orthopaedic Surgery, Philadelphia: Lippincott Wiliams & Wilkins 2001: 1809—1854.
34. *Богданов Э.И., Тахавиева Ф.В.* Симптоматическая терапия при спастичности. Неврологический вестник. 2002; 3: 45—50.
35. *Esquenazi A. 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—128; doi: 10.1016/j.toxicon.2012.11.025.
36. *Bakheit A.M., Pittock S., Moore A.P. et al.* A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of botulinum toxin type A in upper limb spasticity in patients with stroke. Eur. J Neurol. 2001; 8: 559—565.
37. *Burbaud P., Wiart L., Dubos J.L. et al.* A randomized, double blind, placebo controlled trial of botulinum toxin in the treatment of spastic foot in hemiparetic patients. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 1996; 61: 265—269.
38. *Smith S.J., Ellis E., White S. et al.* A double-blind placebo-controlled study of botulinum toxin in upper limb spasticity after stroke or head injury. Clin. Rehabil. 2000; 14: 5—13.
39. *Hesse S., Reiter F., Konrad M. et al.* Botulinum toxin type A and short-term electrical stimulation in the treatment of upper limb flexor spasticity after stroke: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Clin. Rehabil. 1998; 12: 381—388.
40. *Bhakta B.B., Cozens J.A., Chamberlain M.A. et al.* Impact of botulinum toxin type A on disability and carer burden due to arm spasticity after stroke: a randomized double blind placebo controlled trial. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2000; 69: 217—221.
41. *Francis H.P., Wade D.T., Turner-Stokes L., Kingswell R.S., Dott C.S., Coxon E.A.* Does reducing spasticity translate into functional benefit? An exploratory meta-analysis. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 2004; 75: 1547—1551.
42. *Turner-Stokes L. et al.* Results from the Upper Limb International Spasticity Study-II (ULIS-II): a large, international, prospective cohort study investigating practice and goal attainment following treatment with botulinum toxin A in real-life clinical management. BMJ Open. 2013; 3: e002771; doi:10.1136/bmjopen-2013-002771.