

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Соловьева Анна Петровна

**Клинико-экономическое обоснование и оценка риска применения
препаратов ботулотоксина А при лечении синдрома спастичности у детей с
детским церебральным параличом.**

3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

3.1.24. Неврология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научные руководители:

д.м.н. Дмитрий Владимирович Горячев

д.м.н. Владимир Владимирович Архипов

Москва – 2021 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	17
1.1. Спастичность при ДЦП.....	17
1.2. Применение ботулинического токсина в медицине.....	20
1.3. Эффективность применения ботулинического токсина типа А в лечении спастичности у детей с ДЦП	22
1.4. Безопасность применения ботулинического токсина типа А у детей с ДЦП	29
1.5. Основные классификационные системы, применяемые в оценке спастичности и других нарушений при ДЦП.....	32
1.6. Шкалы, применяемые для оценки спастичности и связанных с ней нарушений у детей с ДЦП, использование их в клинических исследованиях.....	37
Заключение.....	56
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	58
2.1. Общая схема организации исследования	58
2.2. Методика проведения ретроспективного исследования	58
2.2.1. Определение релевантных шкал, позволяющих оценить эффективность терапии у детей с ДЦП	58
2.2.2. Клиническая характеристика пациентов, включенных в клинико- экономический анализ.....	64
2.2.3. Методика расчета прямых затрат.....	68
2.2.4. Методика проведения ретроспективного фармако- эпидемиологического аналитического исследования.....	69
2.3. Статистическая обработка результатов	70

ГЛАВА 3. Результаты исследования	72
3.1. Результаты ретроспективного клинико-экономического анализа отечественного опыта применения препаратов Диспорт [®] , Ботокс [®] и Ксеомин [®] у детей с ДЦП в лечебном учреждении	72
3.1.1. Оценка эффективности	73
3.1.2. Степень воздействия препаратов БГА. Оценка безопасности применения препаратов Ботокса, Ксеомина и Диспорта	83
3.1.3. Фармакоэкономический анализ. Затраты/Эффективность	87
Заключение	93
ГЛАВА 4. Результаты ретроспективного фармако-эпидемиологического аналитического исследования	95
4.1. Результаты мониторинга безопасности при применении препарата Ботокс [®]	95
4.2. Результаты мониторинга безопасности при применении препарата Ксеомин [®]	97
4.3. Результаты мониторинга безопасности при применении препарата Диспорт [®]	99
Заключение	101
ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	103
Выводы	109
Практические рекомендации	110
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	111
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	114

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы диссертации

Детский церебральный паралич (ДЦП) – это полиэтиологическое заболевание, возникающее вследствие поражения головного мозга в пренатальном, интранатальном и раннем постнатальном периодах, когда основные центры и пути головного мозга находятся на самых ранних этапах своего развития. Частота детского церебрального паралича в популяции составляет 2,5 на 1000 живых новорожденных (Дутикова Е.М. и соавт., 2007).

С точки зрения эпидемиологии, распространенность заболеваемости ДЦП зависит от степени экономической развитости страны, в которой рожден ребенок. В среднем, встречаемость ДЦП в настоящее время составляет 1 на 500 новорожденных, с общим числом около 17 миллионов человек, имеющих этот диагноз в настоящее время (Graham Н.К. et al., 2016). Встречаемость ДЦП в странах с высоким доходом населения составляет 2,11 на 1000 рожденных живыми детей, и 2,0–2,8 на 1000 рожденных живыми детей в странах с низким и средним доходом населения (Gladstone M. et al., 2010). По некоторым данным наблюдается глобальный тренд к снижению заболеваемостью ДЦП, снижению его тяжести, в том числе и среди недоношенных детей (Australian Cerebral Palsy Register Group, 2016).

Согласно опубликованному заключению Международного Совета по Определению и Классификации Церебрального паралича от 2007 года, определение церебрального паралича следующее: «Церебральный паралич включает в себя группу постоянных нарушений развития движения и осанки, что вызывает ограничение в активности, которые являются следствием непрогрессирующих негативных изменений в процессе развития головного мозга во внутриутробном периоде или раннем детском возрасте». Детские церебральные параличи – это гетерогенная группа клинических синдромов, общим

для которых является непрогрессирующее нарушение двигательных функций и позы. Около 80% всех детских церебральных параличей составляют спастические формы, ведущим симптомом в которых является патологическое повышение мышечного тонуса в виде спастичности (Семенова К.А. и соавт., 1999).

Спастичность у ребенка с детским церебральным параличом приводит к формированию патологического двигательного стереотипа от минимального повышения мышечного тонуса в раннем возрасте до формирования контрактур на резидуальной стадии заболевания, с последующей глубокой инвалидизацией, финансово обременительной как для государства, так и для близких. При этом важно понимать - формирование деформаций конечностей и контрактур часто требует хирургической коррекции. Таким образом особую ценность имеют те лечебные мероприятия, которые позволяют избежать проведения хирургического вмешательства, либо позволяющие проводить операцию в более позднем возрасте. (В.А. Змановская и соавт., 2014).

Лечение ДЦП носит преимущественно симптоматический характер, главная цель которого максимально развить двигательные навыки доступные для ребенка. В комплексном лечении детей с ДЦП применяются по показаниям массаж, физиотерапия, различные психологические и развивающие методики, вспомогательные устройства (вертикализаторы, ортезы, фиксаторы и т.д.), занятия с логопедом и психологом, лечебная физкультура.

Преимуществом использования препаратов ботулинического токсина типа А является его прямое действие на симптоматическую группу мышц. При использовании в терапевтических дозах, практически отсутствуют системные нежелательные явления. Устранение спастического компонента является необходимым условием лечения ДЦП, так как это позволяет пациенту использовать остаточные компоненты избирательного моторного контроля более эффективно и функционально (Rosenbaum P.L.et al., 2002). Препараты ботулинического токсина типа А включены в базисную терапию локальной спастичности при ДЦП во всех странах мира. Многочисленные исследования

применения препаратов ботулинического токсина показали высокую эффективность и хорошую переносимость при лечении спастических синдромов. В Федеральном законе № 61 «Об обращении лекарственных средств» статья 4, пункт 55 указано: «комплексная оценка лекарственного препарата – оценка зарегистрированного лекарственного препарата, включающая в себя анализ информации о сравнительной клинической эффективности и безопасности лекарственного препарата, оценку экономических последствий его применения, изучение дополнительных последствий применения лекарственного препарата в целях принятия решений о возможности включения лекарственного препарата в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, нормативные правовые акты и иные документы, определяющие порядок оказания медицинской помощи, или исключения его из указанных перечня, актов и документов».

Заболееваемость ДЦП оказывает ощутимое влияние на затраты в системе образования и медицинского обслуживания. Таким образом, существует необходимость в исследовании структуры затрат, и планирования бюджета в оптимизации терапии ДЦП с учетом эффективности применяемых методов лечения и возможных факторов риска и осложнений течения заболевания.

Вопрос риска фармакотерапии при применении лекарственного средства крайне актуален, и его значимость повышается, когда речь об одной из наиболее уязвимых групп пациентов – у детей. В 2005 году в исследовании, проведенном с использованием базы данных FDA, было описано 28 смертельных исхода во всех возрастных группах и нозологических формах, сопровождающихся проявлениями спастичности, после применения инъекций БТА (Cote T.R. et al., 2005). Вопрос о безопасности применения инъекций БТА у детей стал актуален после описания случая развития нарушений дыхания и ороторных функций, после повторных введений препарата БТА пациенту мужского пола с тяжелым течением ДЦП (Howell K. et al., 2007). В 2008 году Агентство FDA обязало производителей помещать отметку с предостережением на пачки с препаратом, о возможных

рисках развития симптомов, подобных ботулизму, ассоциированных с системным распространением токсина, включая мышечную слабость, затруднения глотания или дыхания, развития бронхолегочных инфекций, или смерти (Kuehn В.М., 2009). В связи с этим оценка переносимости препаратов БГА при лечении спастичности у детей с ДЦП имеет огромное значение.

Степень разработанности проблемы

В ретроспективном исследовании (Ruiz F.J.et al., 2004), проведенном в Германии, было показано, что лечение БГА снижало количество детей, требующих хирургического вмешательства на 85%, и длительность средней госпитализации на 60% по сравнению с пациентами, в контрольной группе, не получавших лечение БГА (Ruiz F.J.et al., 2004). Было сделано заключение, что применение БГА позволяет перераспределять ресурсы в течение первого года терапии на альтернативные нужды, без ущерба эффективности лечения ДЦП. В метаанализе, проведенном Houltram J.et al., 2001 для изучения экономических аспектов ДЦП, приведены данные исследований о стоимости методов терапии ДЦП и соотношения цены к эффективности вмешательств, у детей от рождения до подросткового возраста. В одном из исследований сравнивалась экономическая обоснованность применения БГА с серийным гипсованием. Эффекты БГА-терапии сохранялись дольше, и в этом состояло преимущество этого вида вмешательства при ДЦП (Houltram J.et al., 2001). Было сделано заключение, что дополнительные затраты, вызванные применением инъекций БГА, свыше таковых при применении гипсования, были незначительными, и могли быть нивелированы непрямыми затратами (например, стоимостью проезда к месту назначения лечения), при проведении расчетов с точки зрения социальной нагрузки. В другом исследовании не было показано статистически значимой разницы для преимущества терапии БГА с последующей физиотерапией в сравнении с изолированной интенсивной физиотерапией в сфере финансовых затрат (Catsman-Berrevoets С.Е. et al., 2015). В исследовании был зафиксирована

тенденция к преимуществу использования только физиотерапевтических методов коррекции ДЦП по таким показателям, как общая моторная функция ($p=0,095$), снижению предпочтения к сидячему положению тела в течение дня ($p=0,087$), и улучшению качества жизни ($p=0,066$). Добавление к этому инъекций БТА улучшало повседневную активность в течение 24 недель наблюдения ($p=0,064$), при этом значительно увеличивая экономические затраты на лечение (с 6182 до 8963 евро, $p=0,001$). Большие затраты не гарантировали улучшения повседневной физической активности в краткосрочной перспективе, при этом активность в долгосрочной перспективе не была изучена. В исследовании, проведенном Ягудиной Р. и соавт. 2015, применялось моделирование, для симуляции эффектов абоботулинотоксина А, онаботулинотоксина А и стандартной терапии (Ягудина Р. и соавт., 2015). Эффективность терапии измерялась как процент пациентов со спастической формой ДЦП, которым не требовалось проведения ортопедических хирургических вмешательств в конце двухлетнего периода терапии, по данным, полученным из доступных клинических исследований. Абоботулинотоксин А в сочетании со стандартной терапией являлся наиболее эффективным, в плане финансовых затрат, выбором, с наименьшим показателем возрастающего соотношения цены-качества (ICER). Похожие результаты были получены в другом исследовании, в котором применение абоботулинотоксина А сравнивалось с применением онаботулинотоксина А у 895 педиатрических пациентов возрастом от 2 до 18 лет, со спастичностью (Tapias G. et al., 2016). Анализ минимизации затрат, при эквивалентной эффективности терапии у обоих препаратов, проводился в рамках длительного наблюдательного исследования. Общая разница в прямых тратах (включая фармакологические затраты, и стоимость визита специалиста) составила 208 евро на ребенка, в пользу лечения препаратами абоботулинотоксина А. В двух исследованиях бюджетной нагрузки, проведенных в России и Великобритании, показали преимущества применения абоботулинотоксина А (Диспорт) перед онаботулинотоксином А (Ботокс) и инкоботулинотоксином А (Ксеомин), как более выгодное, с точки зрения

финансовых затрат, лечение (Abogunrin S. et al., 2015; Ягудина Р. и соавт., 2015). Лечение с применением абоботулинотоксина А у пациентов со спастичностью верхних конечностей, было менее дорогим, чем «наилучшее поддерживающее лечение» в расчете на пациента в год. В проспективном популяционном исследовании, описанном Tedroff К. et al., 2018, по контролю за фармакоэкономической обоснованностью применения препаратов БТА у детей с ДЦП, с целью терапии повышенного мышечного тонуса и спастичности приняли участие 159 детей, получавших 278 инъекций препаратами БТА в 2014 году и 301 инъекцию в 2015 году. В качестве критериев эффективности выступали изменения в показателях шкал GAS, MAS, изменение в углах движения суставов, и другие. Опекуну заполняли дневник пациента, в котором отмечались возможные нежелательные явления, а также продолжительность и выраженность эффекта от терапии БТА (баллами от 0 до 10 порядковой шкалы), в соответствии с поставленными целями терапии с момента начала предыдущего курса терапии. Исследователь регистрировал цели лечения, поставленные опекуном и пациентом, и распределял по категориям их в функциональные цели, лечение боли и улучшение повседневной активности, рост и вес ребенка, препарат БТА, получаемый пациентом, функциональные параметры мышечной системы. С января 2015 года опекуны были проинформированы о смене препарата БТА в устной и письменной форме. Было сделано заключение, что, исходя из того, что продолжительность эффекта при терапии обоими препаратами была эквивалентной, ассоциированные расходы при терапии инъекциями БТА также были схожими, реальное снижение стоимости терапии препаратом Диспорт составило 40%, при переходе с терапии препаратом Ботокс (Tetroff К. et al., 2018). В другом исследовании, сравнивалась экономическая обоснованность назначения инъекций БТА (препарат Ботокс) перед проведением интенсивной физиотерапии в сравнении с интенсивной физиотерапией без назначения БТА у детей с ДЦП. Физиотерапевтическое лечение назначалось через неделю после инъекций БТА, на период 12 недель, с 3 процедурами в неделю, по 40–60 минут.

Также, по необходимости, пациентам могли назначаться серийное гипсование в течение 2–4 недель через неделю от начала терапии инъекционным БГА. Фармакоэкономическое сравнение проводилось с учетом прямых трат для пациента и стоимости ведения пациента для системы здравоохранения. В данном исследовании эффективность терапии инъекциями БГА, с последующей физиотерапией, была сравнима с таковой в группе детей, получавших только физиотерапию, без дополнительного введения БГА. Более того, средняя стоимость терапии на одного ребенка была значительно выше в группе получавших инъекции БГА. Авторы исследования предположили, что причиной отсутствия преимущества добавления БГА являлась высокая гетерогенность исследуемой популяции по системе GMFCS. Тем не менее, одним из выводов был вопрос об избирательности применения терапии БГА, который касается четкого определения группы пациентов, которые могут получить максимальный эффект от добавления к терапии инъекции БГА, в отличие от тех пациентов, у которых проявления заболевания могут корригироваться применением физиотерапевтической реабилитации (Schasfoort F. et al., 2018).

С целью изучения рисков развития нежелательных явлений, связанных с введением БГА, опубликованы данные исследования с использованием глобальной базы данных по фармаконадзору VigiBase, в котором учитывались индивидуальные отчеты о нежелательных явлениях (ICSR) при введении препаратов БГА. В исследовании сравнивались нежелательные явления, возникающие у пациентов с ДЦП разного возраста. Из 387 сообщений, 162 были зарегистрированы при введении БГА для лечения спастичности у детей с ДЦП. Отчеты поступали в основном из Северной Америки (52%). Количество сообщений увеличилось после введения обязательного предостережения на упаковке с препаратом в 2008 году (83% всех сообщений) с максимумом в 2014 году. Из 162 сообщений 109 (67%) были обозначены как «серьезные» нежелательные явления. Применение БГА было ассоциировано с развитием смертельного исхода в 19 (12%) сообщениях. Было указано, что несмотря на

схожесть типов нежелательных явлений, пропорционально большее число смертельных исходов было зарегистрировано у детей, что свидетельствует о большей уязвимости детей с ДЦП, чем взрослых, при применении инъекций БГА для лечения спастичности (Montastruc J.et al., 2017). В другом исследовании с участием 344 детей после введения БГА нежелательные явления развивались у 23,2% детей, из которых 9,6% были связаны достоверно с введением БГА. В этом исследовании все нежелательные явления были спонтанно регрессирующими, и ни в одном из случаев не приводили к смертельному исходу (O’Flaherty S.J.et al., 2011). В еще одном исследовании было показано, что нежелательные явления при введении БГА были связаны с уровнем моторных нарушений – и возникали чаще у пациентов уровня IV и V по системе GMFCS, а также у пациентов с сопутствующими заболеваниями (Naidu K.et al., 2010).

Таким образом, фармакоэкономическая оценка играет важную роль, так как она дает обоснование экономической целесообразности внедрения в клиническую практику инновационных медицинских технологий. Работа по проведению комплексного клинико-экономического анализа применения препаратов БГА у детей в условиях лечебных учреждений позволяет обеспечить большую эффективность и безопасность медикаментозной терапии при лечении синдрома спастичности у детей с ДЦП. Несмотря на наличие подобных исследований, отличительной чертой нашей работы является анализ применения препаратов БГА, разрешенных к медицинскому применению у детей в возрастной группе с 2 лет, в условиях реальной клинической практики. Использование этого подхода безусловно помогает специалистам как в объективизации результатов терапии, так и для обоснования внедрения в клинику методов лечения с применением новых лекарственных препаратов.

Высока значимость мониторинга безопасности для оценки переносимости препаратов у детей в различных возрастных группах для оценки риска фармакотерапии и выбора наиболее безопасных препаратов у детей, при этом

публикации по данной проблеме в РФ малочисленны, что говорит о необходимости пристального внимания.

Цель исследования

На основании ретроспективного анализа дать сравнительную клинико-экономическую оценку эффективности и безопасности применения препаратов БТА Ботокс[®], Диспорт и Ксеомин[®] в комплексном лечении синдрома спастичности у детей с ДЦП.

Задачи исследования

1. На основании данных литературы провести выбор критериев оценки эффективности и безопасности применения препаратов БТА при лечении синдрома спастичности у детей с ДЦП.

2. Оценить взаимосвязь эффекта терапии препаратами БТА с клинико-демографическими характеристиками, оценить риски применения препаратов БТА у детей с ДЦП старше 2 лет в различных возрастных группах с учетом оценки частоты развития нежелательных реакций (НР).

3. Разработать предложения по клинико-экономической оптимизации применения препаратов БТА для лечения спастичности у детей с ДЦП.

4. Проанализировать безопасность применения препаратов БТА по данным литературы, базам данных ВОЗ (VigiBase) и «АИС» Росздравнадзор-Фармаконадзор».

Научная новизна исследования

Обоснован выбор шкалы Эшворта в качестве наиболее чувствительного показателя клинического эффекта терапии спастичности у детей с ДЦП. Разработана методологическая база для оценки эффективности, безопасности и проведения клинико-экономического анализа применения препаратов БТА у детей с ДЦП с выраженным синдромом спастичности.

Впервые проведен ретроспективный клинико-экономический анализ отечественного опыта применения препаратов Диспорт[®], Ботокс[®] и Ксеомин[®] у детей с ДЦП в лечебном учреждении. Впервые проведен анализ частоты клинических проявлений нежелательных побочных реакций на примере препаратов ботулотоксина у детей с ДЦП по результатам клинических исследований и мирового опыта постмаркетингового применения, данных проведенного клинико-экономического анализа отечественного опыта применения, проведена сравнительная оценка НР у детей в различных возрастных группах в зависимости от выбора препарата.

Теоретическая и практическая значимость исследования

С целью разработки и совершенствования подходов к управлению рисками фармакотерапии предложен вариант проведения клинико-фармакологической оценки терапии препаратами БГА у детей с ДЦП с выраженным синдромом спастичности. Результаты исследования подтвердили сопоставимую эффективность лечения при применении препаратов Диспорт[®], Ботокс[®] и Ксеомин[®] у детей с синдромом спастичности при ДЦП, при этом применение комплексной терапии в сочетании с применением препаратов БГА оказывает более выраженный эффект по всем оцениваемым параметрам, а эффективность лечения коррелирует с возрастом детей. Применение фармакоэкономического анализа не позволило выделить преимуществ определенного препарата БГА при лечении синдрома спастичности у пациентов с ДЦП, что позволило сделать вывод о сопоставимости данных препаратов. Показана высокая значимость мониторинга безопасности для оценки переносимости препаратов у детей в различных возрастных группах. Разработаны методические рекомендации по проведению клинико-фармакологической оценки фармакотерапии препаратами БГА у детей, а также рекомендации по мониторингу безопасности применения препаратов БГА у детей.

Методология и методы исследования

Методологической основой исследования послужили современные принципы фармакоэкономических и фармакоэпидемиологических исследований. Для решения поставленных задач использовано ретроспективное клинико-экономическое и ретроспективное фармакоэпидемиологическое аналитическое исследование.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Эффективность лечения при применении препаратов Диспорт, Ботокс и Ксеомин у детей с синдромом спастичности при ДЦП является сопоставимой, при этом применение комплексной терапии в сочетании с применением препаратов БГА оказывает более выраженный клинический эффект по всем оцениваемым параметрам.

2. Продемонстрированная обратная связь между возрастом пациентов и эффективностью проведенного лечения подтверждает необходимость раннего начала комплексного лечения детей с ДЦП.

3. Применение клинико-экономического анализа не позволило выделить преимуществ определенного препарата БГА при лечении синдрома спастичности у пациентов с ДЦП.

4. Результаты анализа спектра выявленных нежелательных реакций показали, что все они соответствуют данным в инструкциях по медицинскому применению на препараты Диспорт[®], Ботокс[®] и Ксеомин[®], являются прогнозируемыми, при этом имеется недостаточность сбора информации по нежелательным реакциям.

Степень достоверности и апробация результатов

Степень достоверности результатов проведенных исследований определяется количеством проанализированных медицинских карт с использованием современных методик сбора первичной информации и

статистической обработкой материала. Использованные методы исследования соответствуют целям и задачам диссертационного исследования. Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, основаны на результатах исследований. Достоверность подтверждается актом проверки первичного материала (07.11.2019). Материалы диссертации доложены: на VII Междисциплинарном научно-практическом конгрессе с международным участием «Детский церебральный паралич и другие нарушения движения у детей» (Москва, 30–31 октября 2017 года); на Международной конференции «Научные основы поиска и создания новых лекарств», V съезд фармакологов (г. Ярославль, 14–18 мая 2018 г.), на заседании секции № 2 ученого совета ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (2018 г.), на заседании ученого совета ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (2019 г.).

Личный вклад автора в выполнение исследования

Автор непосредственно участвовала в разработке самой идеи, организации и проведении всех этапов исследования, при формировании цели и задач, выборе методов исследования, обработке медицинского и статистического материала, анализе и интерпретации полученных данных, а также в подготовке публикаций по диссертационной теме. Автором досконально изучена и проработана отечественная и зарубежная литература по теме диссертации, проведен математический анализ данных, сформулированы результаты и выводы. Результаты исследования опубликованы в рецензируемых журналах и доложены на научных конференциях.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты настоящего исследования используются в деятельности Центра экспертизы и контроля готовых лекарственных средств ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Методические рекомендации «Варианты проведения клинико-фармакологической оценки фармакотерапии препаратами ботулотоксина А у детей с детским церебральным параличом с выраженным синдромом спастичности», утверждены генеральным директором ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России Олефиром Ю.В. 23 ноября 2018 г.).

Соответствие паспорту специальности

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 3.3.6 – фармакология, клиническая фармакология и 3.1.24 – неврология. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 10, 12, 14, 15, 17, 18 паспорта специальности «фармакология, клиническая фармакология», а также пунктам 2 и 20 паспорта специальности «неврология» (медицинские науки).

Публикации

По результатам диссертации опубликовано 11 печатных работ соискателя, в том числе 4 статьи – в рецензируемых научных журналах, рекомендованных для соискателей ученой степени кандидата медицинских наук, 2 публикации – в журналах, индексируемых Web of Science и в базе данных SCOPUS, 1 публикация – в зарубежных изданиях.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 129 страницах печатного текста, содержит: введение, обзор литературы, материал и методы исследования, результаты и обсуждение, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы и приложения. Иллюстрирована 23 таблицами, 1 схемой, 1 графиком и 11 рисунками. Библиографический указатель включает 204 наименований, из них 20 отечественных и 184 иностранных источника.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Спастичность при ДЦП

Согласно современным представлениям, спастичность развивается в результате супраспинального или спинального поражения двигательных систем при обязательном вовлечении в процесс кортикоспинального тракта (Noth J. et al., 1991). Некоторые авторы указывают, что спастичность представляет собой двигательное нарушение, характеризующееся зависящим от скорости возрастанием тонических рефлексов растяжения (мышечного тонуса), повышением сухожильных рефлексов, что является результатом гипервозбудимости рефлекса растяжения как одного из компонентов синдрома верхнего мотонейрона (Delwaide P.J., 1997). При этом спастичность также определяется как повышение тонического рефлекса на растяжение, зависимое от скорости. Спастичность при поражении головного мозга (церебральная спастичность) обусловлена уменьшением тормозных влияний на альфа-мотонейроны в большей степени в антигравитационных мышцах (преимущественно сгибатели руки, разгибатели ноги), что вызывает появление постуральных антигравитационных феноменов: приведение плеча, сгибание в локтевом и лучезапястном суставах, приведение бедра, разгибание колена и подошвенное сгибание в голеностопном суставе (Гусев Е.И. и соавт., 1999). В исследованиях, посвященных изучению нейрохимических механизмов церебральной спастичности, указано, что ключевую роль в нарушениях мышечного тонуса играют возбуждающие аминокислоты – глутамат и аспартат, воздействующие на рецепторы N-метил-D-аспартата (NMDA) и другие типы рецепторов (Плотникова А.Г. и соавт., 2009). В спинном мозге возбуждающие нейротрансмиттеры секретируются из пресинаптических терминалей первичных афферентных систем, вставочных нейронов кортикоспинального тракта. На активность спинальных интернейронов и мотонейронов влияют также глутамат- и аспартатергические системы проекционных нейронов ядер мозжечка, возможно, входящие в состав руброспинального и ретикулоспинального путей.

Спастичность возникает в основном вследствие снижения активности нескольких спинальных ингибиторных систем, в меньшей степени – в результате повышенной возбудимости некоторых сегментарных образований. Доказанными механизмами, приводящими к развитию спастичности являются пресинаптическое растормаживание ГАМК-эргических 1А-терминалей, уменьшение глицинергического реципроктного торможения, гипервозбудимость α -мотонейронов, гиповозбудимость 1В-интернейронов и дезорганизация постсинаптического глицинергического ингибирования (Завалишин И.А., 2004).

Спастичность при ДЦП характеризуется рядом особенностей: наличие патологических тонических рефлексов (лабиринтный тонический рефлекс, симметричный шейный тонический рефлекс, асимметричный шейный тонический рефлекс и др.), что особенно ярко проявляется при перемене положения тела; появление патологической синкинетической активности при выполнении произвольных движений; нарушение координаторных взаимодействий мышц синергистов и антагонистов, так называемый феномен ко-контракции; повышение общей рефлекторной возбудимости – наличие четко выраженного стартал-рефлекса (Батышева Т.Т. и соавт., 2011). На ранней стадии болезни нарушения мышечного тонуса приводят к ограничению функциональных возможностей пациента, что в итоге ведет к двигательному дефициту. Со временем формируются патологические установки в вертикальном положении, приводящие к формированию контрактур, подвывихов и вывихов суставов.

При спастических формах детского церебрального паралича выделяют несколько типов нарушения движения, которые приводят к формированию деформаций в суставах и позвоночнике (Батышева Т.Т. и соавт., 2016):

- трицепс-синдром или динамичный эквинус, формируется при участии шейного симметричного тонического рефлекса. Наиболее часто возникает при повышении тонуса в *m. triceps surae*. При этом повышен тонус в икроножной и камбаловидной мышцах, а также возможно участие подошвенных мышц. Подошвенное сгибание стопы происходит при

участии *m. triceps surae*, *m. tibialis posterior*, *m. plantaris*, *m. flexor hallucis longus*, *m. flexor digitorum longus*, *m. peroneus longus* и *m. peroneus brevis*;

- аддукторный синдром, который обусловлен спастической контрактурой приводящих мышц бедра (*m. adductor magnus*, *m. adductor longus*, *m. adductor brevis*, *m. gracilis* – при внутренней ротации бедра). Он, как правило, сопровождается дисплазией тазобедренных суставов, иногда с подвывихом или вывихом головки бедренной кости и положительным симптомом Тренделенбурга, при этом также часто наблюдается парез ягодичных мышц (антагонистов приводящей группы);

- hamstring-синдром, сопровождающийся повышением тонуса заднемедиальной группы мышц бедра (*m. semimembranosus*, *m. semitendinosus*, длинной головки *m. biceps femoris*), которые разгибают тазобедренный сустав, сгибают голень и осуществляют внутреннюю ротацию согнутого колена. Также возможен тотальный кифоз позвоночника;

- rectus-синдром, который формируется при повышении шейного симметричного тонического рефлекса и лабиринтного тонического рефлекса;

- спастичность кисти.

Лечение начинают при спастичности умеренной степени выраженности.

В то же время лечение гипертонуса необходимо только в том случае, если он приводит к функциональным нарушениям, так как нередко у детей с детским церебральным параличом он может играть положительную роль, в некоторой степени улучшая двигательную деятельность.

При генерализованной спастичности показано назначение пероральных антиспастических препаратов. В мире для лечения спастичности базовыми препаратами признаны такие как баклофен, тизанидин, бензодиазепины и дантролен. В России препаратом выбора для лечения синдрома спастичности при детском церебральном параличе в педиатрии ранее традиционно считался

миорелаксант центрального действия—толперизон. При выраженной спастичности показано применение препарата баклофен. Однако, необходимо отметить, что миорелаксанты центрального действия не обладают избирательностью и снижают мышечный тонус всей скелетной мускулатуры, а не только целевых спастичных мышц.

В качестве базисной терапии локальной спастичности в настоящее время применяются препараты ботулинического токсина типа А, механизм действия которых состоит в блокировании высвобождения ацетилхолина на пресинаптическом уровне.

1.2. Применение ботулинического токсина в медицине

Ботулинический токсин представляет собой экзотоксин, продуцируемый спорообразующими анаэробными бактериями *Clostridium botulinum*. Ботулинический токсин – это полипептид, который состоит из легкой цепи (50 кДа) и тяжелой цепи (100 кДа), которые соединены между собой дисульфидными мостиками и атомарным цинком. Известно семь серотипов ботулинического токсина (А, В, С, D, Е, F, G), сходных по первичной и третичной структуре, а также по функции. Помимо этого, ботулинический токсин по своей структуре гомологичен столбнячному токсину. Разные серотипы ботулинического токсина связываясь с одним и тем же рецептором, воздействуют на разные белки в одном синапсе. При этом они имеют различную эффективность и длительность действия. Ботулинический токсин типа А из них является самым мощным по силе и продолжительности действия по сравнению другими серотипами. Поэтому именно ботулинический токсин типа А наиболее широко применяют в лечебных целях, хотя серотипы В, С и F также нашли применение как в терапии, так и в экспериментальных исследованиях. Ботулотоксин А в 20 раз токсичнее серотипа В и приблизительно в 10 раз более токсичен, чем серотип С. При применении в лечебной практике эффект ботулинического токсина В сохраняется в течение 6 недель, а ботулинического токсина А – до 5 недель.

История изучения ботулотоксина в качестве лекарственного средства началась с подробного описания клинической картины смертельного пищевого отравления - ботулизма Юстинус Кернером из Вюртемберга. По результатам своих наблюдений 1817–1822 гг., Юстинус Кернер описал наблюдаемые им симптомы ботулизма в начальном периоде: затрудненное глотание, рвота, диарея, диплопия, мидриаз, неустойчивая походка, недомогание, а на терминальных стадиях – судороги, нисходящий паралич, потеря сознания, озноб, холодный пот, опистотонус, и затем смертельный исход. При этом Кернер сделал предположение, что чрезвычайно малые дозы могут быть эффективны для лечения гиперкинезов (Brin M.F. et al., 2002). В 1897 г. Эмиль Пьер Мари ван Эрменгем бельгийский врач, профессор доказал, что ботулизм имеет бактериальную природу, а анаэробные спорообразующие бациллы, которые он выделил были названы *Bacillus botulinum* (от лат. *botulus* – колбаса). Позже их назвали *Clostridium botulinum*. Это и послужило названию «колбасный яд». В этот же период Кернер создает и первую иммунную сыворотку для лечения ботулизма. Исследования ботулинического токсина по определению его способности снижать тонус мышц у животных впервые были проведены в 1973 году Аланом Брауном Скоттом, а предварительные данные по применению ботулотоксина А в лечении косоглазия были опубликованы в 1980 году (Scott A.V., 1980). Затем уже в 1982 году было проведено исследование по изучению влияния ботулотоксина типа А на нистагм, лицевой гемиспазм, спастическую кривошею и спастичность ног. Полученные результаты исследований послужили основой для дальнейшего изучения применения ботулинического токсина А по другим показаниям.

Препарат ботулинического токсина типа А был впервые одобрен FDA для лечения косоглазия, лицевого гемиспазма и блефароспазма в декабре 1989 года. (Delgado M.R. et al., 2010). Первым утвержденным показанием в неврологической практике для препаратов ботулинического токсина типа А стала дистония. В настоящее время препараты ботулинического токсина типа А применяются для лечения целого ряда неврологических синдромов, таких как блефароспазм,

спастическая кривошея, дисфония, тики, нистагм, лицевой гемиспазм, спастичность скелетной мускулатуры, а также для уменьшения тремора. Ботулинический токсин А в качестве лекарственного средства применяется для лечения более сотни патологических состояний, проявляющихся мышечной гиперактивностью, гиперфункцией экзокринных желез и хронической болью.

Препараты ботулинического токсина А являются базисной терапией локальной спастичности при церебральном параличе в мировой практике уже более 20 лет (Heinen F. et al., 2006). В России препараты ботулинического токсина типа А разрешены к применению в педиатрии с 1999 года.

1.3. Эффективность применения ботулинического токсина типа А в лечении спастичности у детей с ДЦП

Первое сообщение о применении БТА для лечения спастичности при ДЦП у детей было опубликовано в 1993 году (Koman L.A. et al., 1993). Первый метаобзор применения БТА при лечении спастичности нижних конечностей у детей с ДЦП был опубликован в 2000 году, с описанием результатов рандомизированных клинических исследований, в которых было продемонстрировано значительное уменьшение гипертонуса мышц, в которые вводился БТА, лучшая переносимость терапии и повышение эффективности терапии, в сравнении с наложением серийных гипсовых лангет (Graham H.K. et al., 2000). Кроме того, были проведены рандомизированные клинические исследования эффективности инъекций БТА, в комбинации с физиотерапией у пациентов с патологическими изменениями походки (Flett P.J. et al., 1999). Наиболее выраженным положительным примером применения инъекций БТА у детей с ДЦП является значительное уменьшение частоты применения ортопедических хирургических вмешательств в последующем (Scholtes V.A. et al., 2007).

С целью изучения применения БТА в рутинной клинической практике было проведено проспективное наблюдательное исследование BOTULOSCOPE в специализированных реабилитационных центрах. В исследовании наблюдались дети возрастом от 2 до 16 лет, страдающие ДЦП, которые нуждались в

специфической терапии по поводу фокальной спастичности (истинная конская стопа и другие спастические проявления), предварительно получавшие инъекции БТА, или не получавшие такового, с периодом наблюдения 12 месяцев. В результате исследования было показано, что применение БТА у детей с ДЦП является эффективным консервативным лечением, улучшающим функциональные параметры пораженных мышц и устраняющим болевые проявления, которое безопасно с точки зрения врачей, опекунов ребенка и самих детей. Применение БТА в дозах, превышающих рекомендуемые даже в два раза не приводило к развитию нежелательных явлений, кроме уже описанных в литературе, также как и применение инъекций препарата off-label. Нежелательные явления выражались в ощущении общей усталости, отсутствии энергии, что было связано с проведением процедуры инъекции, а не с использованием препаратов БТА (Chaléat-Valayer E. et al., 2011).

Препараты БТА при детском церебральном параличе показаны в следующих случаях: спастические (спастическая диплегия, гемипаретическая) формы ДЦП; максимум проявления спастичности в одной или двух областях (фокальная или регионарная спастичность); отсутствие фиксированных контрактур суставов; сохранный интеллект или незначительное снижение когнитивных функций; умеренная степень пареза мышцы мишени (снижение мышечной силы не должно превышать 3 баллов); возможность использования функции синергистов и антагонистов для овладения новым локомоторным актом; наличие феномена фокальной или сегментарной дистонии при спастических формах ДЦП. Противопоказаниями для применения препаратов ботулинического токсина типа А у детей с ДЦП являются: атонически-астатическая форма ДЦП; наличие фиксированных контрактур; генерализованная спастичность, за исключением случаев, когда препарат вводится для улучшения ухода за пациентом; изменение структуры мышечного волокна со значительным снижением мышечной активности, наличием выраженного фиброза и атрофии в мышце; грубое поражение головного мозга.

Препараты, содержащие в качестве действующего вещества ботулинический токсин типа А разрешены к применению в педиатрии у пациентов с двух лет. Эффективность препаратов ботулотоксина А зависит от возраста ребенка (чем младше ребенок, тем больше эффективность) и от вводимой дозы (чем больше доза, тем больше эффективность) (Miller G. et al., 1998).

При назначении препаратов ботулотоксина А у педиатрических пациентов при церебральном параличе необходимо полагаться на следующие ключевые моменты: двигательное нарушение имеет преимущественно локальный или регионарный характер; необходимо иметь динамический компонент без наличия фиксированной деформации.

Преимуществами лечения лекарственными препаратами ботулотоксина А является (Куренков А.Л. и соавт., 1999): 1) малая инвазивность процедуры; 2) высокая эффективность в коррекции спастичности и дистонии; 3) длительность эффекта в течение 3–5 месяцев; 4) обратимость эффекта (что наиболее важно в раннем возрасте, так как возможна трансформация двигательного стереотипа, а следовательно потребуются изменение тактики лечения); 5) сочетаемость с другими методами восстановительного лечения; 6) отсутствие противопоказаний при симптоматической эпилепсией; 7) скорость развития эффекта, что является дополнительной мотивацией к лечению; 8) безопасность многократного применения.

В недавно опубликованном систематическом обзоре исследований, проведенных у детей младше 2 лет со скелетно-мышечными нарушениями различной природы, получавших терапию БГА, были проанализированы данные 17 исследований, полученные у 473 детей, из которых 55 страдали ДЦП (3 исследования). Результаты оценки безопасности применения препаратов БГА у детей до 2 лет показали, что частота легких нежелательных явлений варьировала от 5 до 25%, тогда как доказать эффективность применения препаратов БГА у детей этого возраста в клинических исследованиях однозначно не удалось,

вследствие небольшого числа исследований, и низкого уровня их доказательности. Регистрировалось увеличение угла коленного сустава, значительное уменьшение спастичности четырехглавой мышцы бедра спустя 1 и 3,5 года после назначения лечения в сравнении с контрольной группой, при этом не было показано различий в показателях пассивного сгибания лодыжечного сустава в дорсальном направлении, а также в спастичности сгибателей стопы у детей, получавших инъекции БТА в трицепс, и контрольной группе через тот же промежуток времени. В другом исследовании не было найдено положительных эффектов на вероятность развития подвывиха в бедренном суставе у пациентов, получавших инъекции БТА в приводящие мышцы бедра. Только при стратификации пациентов по возрасту и тяжести поражения эффективность инъекций БТА была показана у детей возрастной группы до 2 лет, у которых индекс Римера (Reimer) был менее 30%. В этой группе пациентов регистрировалось статистически значимое улучшение индекса Римера на 3%. В двух других исследованиях не было показано статистически значимого улучшения в моторной функции по шкалам PEDI или GMFM-66 спустя 1 и 3,5 года после терапии БТА (Bourseul J.S. et al., 2017).

Рекомендуемые дозы БТА установлены по результатам проведенных рандомизированных исследований с повышающейся дозой. В основном исследования проводились с инъекциями БТА в икроножную мышцу с целью коррекции спастического эквинуса. В одном из исследований оптимальная доза была установлена в 20 ЕД/кг (Baker R. et al., 2002), при сравнении доз в другом исследовании, было установлено, что доза 24 ЕД/кг превосходит по эффективности дозу в 8 ЕД/кг, без увеличения частоты побочных явлений (Polak F. et al., 2002), в третьем исследовании было установлено, что в группе с большей дозой БТА наблюдается более выраженное снижение спастичности, увеличение объема движений и улучшение походки, но со статистически незначимым увеличением количества незначительных побочных явлений (Wissel J. Et al., 1999). В обширном исследовании, с применением трех доз препарата Ботокс

наблюдалось дозозависимое улучшение в состоянии динамических деформаций походке в группе с высокой дозой, без регистрации значимых различий в развитии нежелательных явлений (Wang Y.et al., 2008). В исследованиях по изучению эффективности инъекций БТА в сравнении с плацебо, была продемонстрирована превосходящая эффективность БТА в лечении спастического эквинуса, при оценке объективных параметров функционального статуса и походки (Sutherland D.H.et al., 1999).

В лечебном протоколе в руководстве, выпущенном организацией WeMove (церебральный паралич), рекомендуются дозы БТА на мышцу при максимальной общей дозе 16 ЕД/кг веса или 400 ЕД. В рецензии Американской академии неврологии сделано научно обоснованное заключение о том, что ботулинический токсин типа А следует использовать в качестве эффективного и в целом безопасного (уровень А) метода лечения локализованной / сегментарной спастичности верхних и нижних конечностей у детей с ДЦП, требующих лечения, при этом диапазон применяемых доз составляет от 2 до 30 ЕД/кг для различных мышц верхних и нижних конечностей (Delgado M.R. et al, 2010).

По данным в Совместном Европейском заключении для препаратов ботулинического токсина типа А указан диапазон от 1 до 20 ЕД/кг при максимальной дозе 50 ЕД в одну зону инъекции и общей максимальной дозе 400 ЕД (Heinen et al., 2010 г.). Комиссия по болезням верхних конечностей у детей и подростков в рамках Совместного международного заключения рекомендовала диапазон доз для препарата Ботокс от 0,5 до 3 ЕД/кг для разных мышц верхних конечностей, при общей дозе 16 ЕД/кг веса или 400 ЕД на один сеанс. Комиссия по болезням нижних конечностей у детей и подростков в экспертном мнении указала диапазон общей дозы от 16 до 20 ЕД/кг для пациентов по классификации общей моторики (GMFCS), относящихся к I–IV уровню и для пациентов V уровня по GMFCS от 12 до 16 ЕД/кг.

Результаты исследований, в которых изучалось преимущество инъекций БТА в сравнении с серийным гипсованием конечностей выглядят менее

доказательно, так как большинство таких исследований имели методологические недостатки, не обладали достаточной мощностью, и в некоторых отсутствовали объективные параметры измерения эффективности терапии, или была недостаточно четкая постановка конечной задачи коррекции контрактуры эквинуса и динамической коррекции эквинуса. В одном из исследований было показано улучшение в кинематике лодыжечного сустава через две недели после проведенного лечения, причем в группе пациентов с серийным гипсованием наблюдалось возвращение к исходному состоянию через 12 недель, тогда как в группе БТА эффект был устойчив и сохранялся после 12 недель (Corry I.S.et al., 1998). В другом исследовании было продемонстрировано более частое развитие нежелательных явлений в отношении параметров походки в группе пациентов, которым назначалось серийное гипсование, что приводило к предпочтению инъекций БТА опекуном (Flett P.H.et al., 1999). Также было продемонстрировано снижение спастичности, улучшение параметров походки и незначительное повышение балла по шкале GMFM при применении комбинации инъекций БТА и серийного гипсования в сравнении с применением инъекций БТА (Bottos M.et al., 2003), при этом, не было зарегистрировано дополнительного преимущества комбинированного применения инъекций БТА с серийным гипсованием в сравнении с серийным гипсованием (Kay R.M. et al., 2004). Таким образом, серийное гипсование может быть сравнимым по эффективности методом коррекции, при этом важно учитывать мнение родителей/опекунов при выборе терапии. В другом исследовании оценивалась эффективность инъекций БТА в мышцы квадрицепса бедра. Было показано, что введение БТА значительно снижает спастичность аддукторов, при этом не влияет на значение шкалы GMFM, но улучшает показатели шкалы GAS по сравнению с контрольной группой (Mall V.et al., 2006). При этом, в сравнении инъекций БТА и применения компрессионной шины Джонсона, у пациентов группы БТА регистрировалось улучшение показателей шкалы GMFM (Hazneci B.et al., 2006). В многоцентровом исследовании было показано, что серийные инъекции БТА в аддукторы бедра и

мышцы квадрицепса бедра совместно с применением поддерживающего устройства для бедра, в сравнении со стандартными процедурами терапии, снижали частоту потребности в хирургическом лечении. Это было связано с меньшей частотой прогрессии заболевания и формирования контрактур. При этом, авторами был сделан вывод, что терапия БГА не является эффективным методом предотвращения и лечения вывиха бедра в долгосрочной перспективе у пациентов с ДЦП. Не было выявлено изменений в показателях шкалы GMFM и регистрировалось большее число нежелательных явлений в группе БГА (Graham H.K.et al., 2008).

При сравнении исследований, результаты которых демонстрируют различные изменения в общей моторной функции у детей с ДЦП наблюдается значительная вариабельность в возрасте пациентов и их исходном уровне по системе GMFCS: у детей младшей возрастной группы уровня I и II наблюдается устойчивое улучшение в общей моторной функции; при этом у детей более старшей возрастной группы и детей уровня III и IV наблюдается улучшение меньшей выраженности или отсутствие улучшения. У более взрослых детей с выраженными физическими ограничениями имеется меньший потенциал к улучшению моторной функции, кроме того, присутствие скрытых контрактур может являться важным фактором, снижающим эффективность инъекций БГА (Love S.C.et al., 2010).

Препарат ботулотоксина А инкоботулинотоксин А (Ксеомин), изучался в двойном слепом, рандомизированном клиническом исследовании возрастающих доз, применительно к терапии спастичности верхней конечности у детей с ДЦП. У пациентов спастичность присутствовала на протяжении более 6 месяцев до включения в исследование: большинство участников исследования страдало изолированной фокальной спастичностью флексоров запястья или в сочетании со спастичностью флексоров локтя. Спастичность определялась, как значение в 2 и более баллов по шкале Эшворта для мышечного тонуса в пораженных мышцах. В исследовании дизайна не меньшей эффективности, пациентам вводилось 20–

50 ЕД/мл инкоботулинотоксина А (однократное введение с варьирующими дозами ≤ 400 ЕД, медианной дозой 300 ЕД, и общей суммарной дозой во всех пораженных группах мышц, схожей во всех группах лечения). Первичным параметром эффективности была частота ответа на терапию по шкале DAS для пораженной группы мышц на 4-й неделе после введения БТА. В результате исследования было показано, что однократное введение инкоботулинотоксина А приводило к улучшению функционального состояния в условиях нарушения функции руки, связанного со спастичностью. Более низкая доза инкоботулинотоксина А (20 ЕД/мл) обладала не меньшей эффективностью, чем более высокая (50 ЕД/мл) после 4 недель наблюдения. Профиль безопасности применения сравниваемых доз препарата инкоботулинотоксина А был сравним, препарат хорошо переносился пациентами со спастичностью верхней конечности. Наиболее частым нежелательным явлением, которое регистрировалось более чем у 2 реципиентов инкоботулинотоксина А, являлись гематома в месте введения (2,1%), мышечная слабость (1,6%), болевые ощущения в месте введения (1,0%), тошнота (1,0%), при этом серьезных нежелательных явлений в данном исследовании зарегистрировано не было (Barnes M. et al., 2010).

На данный момент не разработаны четкие рекомендации по выбору конкретного препарата БТА для лечения спастичности разной локализации у пациентов с ДЦП (Simpson D.M. et al., 2016).

1.4. Безопасность терапии пациентов с детским церебральным параличом препаратами ботулинического токсина типа А

В 2008 году агентство FDA обязало производителей помещать отметку с предостережением на пачки с препаратом, о возможных рисках развития симптомов, подобных ботулизму, ассоциированных с системным распространением токсина, включая мышечную слабость, затруднения глотания или дыхания, развитие бронхо-легочных инфекций, или смерть (Kuehn V.M., 2009).

Имеются данные, что нежелательные явления при применении БТА у детей с ДЦП, зарегистрированные в рамках проводимых рандомизированных клинических исследований, показали связь возникновения нежелательных явлений с конкретными патологическими проявлениями заболевания и местом введения инъекций БТА, но не с возрастом пациента (Oleszek J.L. et al., 2005). Кроме того, имеются предварительные данные о том, что инъекции БТА способны приводить к изменениям в мышечной ткани при многократном введении, но исследований, посвященных изучению краткосрочных и долгосрочных эффектов таких изменений, к настоящему времени, не проводилось (Schroeder A.S. et al., 2013).

С целью изучения рисков развития нежелательных явлений, связанных с введением БТА, было проведено исследование с использованием глобальной базы данных по фармаконадзору *VigiBase*, в которой учитываются индивидуальные отчеты о нежелательных явлениях (ICSR) при введении препаратов БТА. В исследовании сравнивались нежелательные явления, возникающие у пациентов с ДЦП разного возраста. Все нежелательные явления у детей с ДЦП были изучены между январем 1995 года и августом 2015 года. Был проведен диспропорциональный анализ для сравнения данных у детей и взрослых. Из 387 сообщений 162 были зарегистрированы при введении БТА для лечения спастичности у детей с ДЦП. Отчеты поступали в основном из Северной Америки (52%). Количество сообщений увеличилось после введения обязательного предостережения на упаковке с препаратом в 2008 году (83% всех сообщений) с максимумом в 2014 году. Из 162 сообщений 109 (67%) были обозначены как «серьезные» нежелательные явления. Применение БТА было ассоциировано с развитием смертельного исхода в 19 (12%) сообщениях. Развитие нежелательных явлений вызывало увеличение времени нахождения в условиях стационара в 42 случаях (26%), было жизнеугрожающим в 3 (2%), и инвалидизирующим в 1 случае. В 162 сообщениях было описано 287 нежелательных явлений у детей. Наиболее частым нежелательным явлением была дисфагия (включая аспирацию)

– в 27 ICSR (17%), астения и утомляемость – в 25 ICSR (16%), мышечная слабость – в 25 ICSR (16%). Смертельные исходы были описаны в 19 случаях (12%), пневмония в 16 (10%), развитие ботулизма в 11 (7%). У взрослых наиболее частыми нежелательными явлениями были астения и утомляемость, сообщения о которых были зарегистрированы в 68 ICSR (20%), мышечная слабость в 58 ICSR (17%), дисфагия (включая аспирацию) в 56 (17%), одышка в 36 (10%), смертельные исходы в 28 (8%), пневмония в 19 (5%) и ботулизм в 13 (4%). Статистически значимая корреляция между применением БТА и развитием нежелательных явлений у детей наблюдалась для астении, дисфагии/аспирации, пневмонии, мышечной слабости, ботулизма у детей, а также для дисфагии/аспирации, мышечной слабости и ботулизма у взрослых. В отношении смертельных исходов, результаты анализа диспропорциональности были значимыми для детей (ROR=11,1, 95% доверительный интервал 7,0–17,7), но не для взрослых. Кроме того, риски развития астении, дисфагии/аспирации, пневмонии, мышечной слабости и смертельных исходов были выше у детей, чем у взрослых ($p < 0.05$). У детей большинство смертельных исходов было связано с нарушением дыхания, или связанными с ним осложнениями (аспирация, пневмония). Несмотря на схожесть типов нежелательных явлений, пропорционально большее число смертельных исходов было зарегистрировано у детей, что свидетельствует о большей уязвимости детей с ДЦП, чем взрослых, при применении инъекций БТА для лечения спастичности (Montastruc J. et al., 2017).

В другом исследовании, с участием 344 детей, собирались данные о состоянии здоровья пациентов за месяц до начала введения БТА, и нежелательные явления, которые развивались после начала терапии. Было показано, что дети с ДЦП обладают значительным числом нарушений здоровья, не связанными с основным заболеванием. После введения БТА, нежелательные явления развивались у 23,2% детей, из которых 9,6% были достоверно связаны с введением БТА (остальные могли быть объяснены совместным применением

седативных препаратов или сопутствующими заболеваниями). В этом исследовании все нежелательные явления были спонтанно регрессирующими, и ни в одном из случаев не приводили к смертельному исходу (O’Flaherty S.J. et al., 2011). В еще одном исследовании было показано, что нежелательные явления при введении БГА были связаны с уровнем моторных нарушений – и возникали чаще у пациентов уровня IV и V по системе GMFCS, а также у пациентов с сопутствующими заболеваниями (Naidu K. et al., 2010).

1.5. Основные классификационные системы, применяемые в оценке спастичности и других нарушений при ДЦП

Церебральный паралич включает в себя гетерогенную группу расстройств, выражающихся в спастичности, дистонии, мышечных контрактурах, слабости и затруднении в координации движений, что в итоге приводит к нарушению способности контролировать двигательные функции (Gormley M.E., 2001). Традиционно, ДЦП классифицируется с использованием комбинации типа моторных нарушений и их топографических характеристик. Типы моторных нарушений включают в себя спастические, гипотонические, атаксические, дискинетические и смешанные расстройства. Топографическая классификация определяет, какие из конечностей вовлечены в патологический процесс, а именно, диплегия (или дипарез), три-, тетра-, квадри- или гемиплегия. Тяжесть течения ДЦП описывается субъективно, как легкая, умеренная или тяжелая (Graham H.K., 2005; Stanley F.J. et al., 2000). Клиницисты и исследователи в течение последних 20 лет создавали разнообразные системы классификации, которые позволяли получать более четкие представления о течении заболевания, но не описывали потенциальные улучшения в состоянии пациента, и не затрагивали этиологических основ заболевания. Такие системы, как Функциональная Система Подвижности (FMS) (Graham H.K. et al., 2004) основаны на проведении интервью с опекунами, в которой проводится оценка способности ребенка преодолевать три дистанции: 5, 50 и 500 метров. Для оценки тонких движений руки применялись в разное время шкалы Тонкой Моторной Функции обеих рук (BFMF) (Beckung E. et

al., 2002) и Классификационная Система Функций Верхних Конечностей (MACS (Eliasson A.C. et al., 2006). Другие системы предлагалось применять для оценки осанки, дистонии, такие как Шкала Дистонии Барри-Олбрайта (BAD), Шкала Дистонических Нарушений (DIS) (Monbaliu E. et al., 2012), шкала Бурке, а также шкалы для оценки слюнотечения, боли, нарушений речи и оро motorной функции (Pavone V. et al., 2015).

Классификационная Система Общей Моторной Функции (GMFCS) является наиболее обоснованной и используемой функциональной системой для классификации ДЦП. Впервые она была предложена в 1997 году (Palisano R. et al., 1997). GMFCS учитывает степень моторного дефицита, соотношенную с возрастом ребенка. Шкала включает пятиуровневую оценку двигательного развития больного, основанную на оценке самостоятельных движений с акцентом на функцию во время сидения, стояния и ходьбы, при этом учитывая, что у детей двигательные возможности и требования к ним динамически изменяются с возрастом. Система GMFCS описывает самостоятельные движения и использование вспомогательных средств (костыли, инвалидные кресла и т.д.) в процессе ежедневной активности пациента. После стратификации по типичным моторным функциям у детей с ДЦП, было принято решение, что 5-уровневая классификационная система способна достаточно четко описывать клинически значимые различия в моторной функции. В момент создания система GMCSF использовалась у детей 2–12 лет (Rosenbaum P.L. et al., 2008). В 2007 году система была пересмотрена и расширена с целью расширения описываемого возраста пациентов с 12 до 18 лет, а также для введения дополнительных параметров, исходя из возраста пациента, с учетом достижения важных этапов созревания двигательных функций (Palisano R. et al., 2007).

Система GMFCS является общим инструментом для специалистов различного профиля, с целью одинакового подхода к оценке общей моторной состоятельности у детей с ДЦП. Это классификационная система, которая не является инструментом для определения исходов или эффективности терапии, но

которая необходима для выбора способов терапии пациентов с ДЦП, так как выбор целей лечения и подбор терапевтических вмешательств необходимо основывать на прогнозировании состояния моторной функции ребенка в долгосрочной перспективе. Это дает возможность получить количественную оценку результатов лечения, сопоставлять данные разных исследователей, что, несомненно, повышает клиническое и эпидемиологическое значение GMFCS (Gorter J.W., 2004). Так, дети уровня I и II по системе GMFCS способны самостоятельно передвигаться в амбулаторных условиях, обладают сравнительно небольшими нарушениями походки, которые корригируются применением инъекций БГА, в комбинации с терапевтической коррекцией. Дети уровня III нуждаются в использовании специальных поддерживающих приспособлений, но при этом способны преодолевать краткие дистанции. Дети уровня IV обладают ограниченными способностями к прямостоянию и ходьбе, а дети уровня V не способны к ходьбе. У детей уровня V по системе GMFCS могут присутствовать выраженный генерализованный мышечный гипертонус, в котором спастичность является лишь одним из компонентов, требующий дополнительных вмешательств, кроме введения БГА. Клинически реализуемые цели могут быть приблизительно сгруппированы, согласно уровню: улучшение походки и моторной функции (уровень I–III), улучшение осанки (уровень III–IV), облегчение боли и дискомфорта, а также снижение нагрузки для опекуна (уровень V) (Love S.C. et al., 2010).

В момент создания системы GMFCS, ее межэкспертная надежность была оценена, как достоверно соотносимая с каппой $\kappa=0-55$ у детей младше 2 лет, и $\kappa=0,75$ у детей 2–12 лет (Palisano R. et al., 1997). Расширенная и пересмотренная версия системы была валидирована с помощью групповых методов и получила одобрение у более 80% членов экспертного сообщества (Palisano R.J. et al., 2008). Определяемый уровень моторной состоятельности пациента сохранялся стабильным более 2 лет, и при независимой оценке двумя специалистами с использованием видеозаписи, межэкспертная надежность сохранялась на уровне

$\kappa=0,84$ (Bodkin A.W. et al., 2003). Ретроспективная оценка надежности и стабильности системы в клинической практике позволила установить межэкспертную надежность в 0,93, и надежность теста-ретеста в 0,79. Положительная предсказательная способность шкалы у детей 1–2 лет, в отношении вероятности формирования навыка хождения к 12 годам, составила 0,74, а негативная способность составила 0,9 (Wood E. et al., 2000). У детей младше 6 лет взвешенная каппа стабильности показателей системы составила 0,84, а у детей старше 6 лет она была равна 0,89 (Palisano R.J. et al., 2006). Кроме того, была доказана стабильность шкалы для детей от 12 лет и выше, со взвешенной $\kappa=0,895$. Межэкспертная надежность составила 0,978 (McCormick A. et al., 2007). Кроме того, важным фактором использования этой системы является возможность ее использования опекуном для описания общих моторных функций у детей 6–12 лет (Morris C. et al., 2004).

Для описания моторных нарушений в верхних конечностях, в 2006 году была разработана система MACS (Классификационная Система Функций Верхних Конечностей). Эта система также представляет собой 5-уровневую порядковую классификацию, аналогичную и комплементарную системе GMFCS, разработанную для детей 4–18 лет. Система MACS является апробированным инструментом у пациентов с ДЦП, с помощью которой возможна классификация типичного использования ребенком обеих рук, без оценки преимущества одной руки, над другой (Eliasson A.C. et al., 2006). Межэкспертная надежность системы MACS у детей 2–5 лет с ДЦП имеет линейную взвешенную $\kappa=0,67$. При этом для детей моложе 2 лет каппа составила 0,55, что свидетельствует о необходимости использования дополнительных инструментов для более тщательной классификации детей младшего возраста (Plasschaert V.F. et al., 2009).

С целью оценки способности координировать работу верхних конечностей у детей младше 4 лет была разработана система mini-MACS. Система mini-MACS обладает межэкспертной надежностью, равной 0,97, а между врачом и опекуном – 0,90. Описательный компонент системы mini-MACS схож с таковым у системы

MACS, изменены лишь формулировки, чтобы сделать их более подходящими для детей младшего возраста (Eliasson A.C. et al.,2016).

Исходя из того, что 80% пациентов с ДЦП имеют сопутствующие нарушения в коммуникации, кроме измерения двигательных нарушений, у детей с ДЦП оценивают нарушения в коммуникативных способностях с использованием системы CFCS, разработанной в 2011 году, в качестве дополнения и по аналогии со структурой систем GMFCS и MACS (Hidecker M.J. et al., 2011). Кроме того, в дополнение к нарушению общей моторной функции, тонкой моторной функции, и коммуникативных способностей, от 27 до 90% пациентов с ДЦП также испытывают затруднения в потреблении твердой пищи и жидкостей, как следствие этих нарушений (Reilly S. et al., 1996). Система EDACS (классификационная система способности к потреблению пищи и воды) была разработана в 2014 году для оценки состояния детей от 3 лет и старше. Это простая 5-уровневая система, составленная комплементарно системам GMFCS, MACS и CFCS, по которой определяют эффективность потребления пищи (количество и время, затраченное на ее съедание) и безопасность потребления пищи (аспирация, поперхивание и т.д.). Кроме того, добавлена порядковая шкала с 3 дополнительными параметрами, определяющими объем требующейся помощи ребенку: независимое потребление пищи, требуется помощь, полностью зависит от постороннего вмешательства для потребления пищи и воды. В составлении системы приняли участие специалисты, занимающиеся патологией речи. Абсолютная межэкспертная корреляция результатов оценки составила 78%, с коэффициентом корреляции 0,93. Корреляция между оценкой специалиста и опекуна составила 58%, с коэффициентом корреляции 0,86 (Sellers D. et al.,2014).

Использование всех 4 классификационных систем позволяет стандартизировать популяции пациентов в контексте клинических исследований для обоснованной стратификации и учета эффективности терапии спастичности с использованием порядковых шкал и инструментальных методов оценки.

1.6. Шкалы, применяемые для оценки спастичности и связанных с ней нарушений у детей с ДЦП, использование их в клинических исследованиях

В клинической практике используются различные шкалы, тесты и классификации, применяемые для оценки степени моторного дефицита и спастичности, что необходимо как для динамической оценки состояния больного, так и для оценки эффективности терапии.

Шкала Измерения Общей Моторной Функции (GMFM) это инструмент, который был разработан для оценки изменений в общей моторной функциональности у детей с ДЦП, возрастом от 5 месяцев до 16 лет (Russell D.J. et al., 1989). Данная шкала измеряет «активность», определение которой было дано Международной Классификацией Функционирования, Инвалидности и Здоровья (ICF) ВОЗ (World Health Organisation.WHO; 2001). Применение шкалы позволяет измерить моторную способность ребенка (или то, что ребенок может выполнить в стандартизированных контролируемых условиях), но не его производительность (то, что ребенок выполняет в своей повседневной жизни) (Holsbeeke L. et al., 2009). Шкалы GMFM имеют следующие ограничения: они не разработаны для детей с незначительными нарушениями общих моторных функций, вследствие наличия «эффекта потолка» (Vos-Vromans D.C. et al., 2005); шкалы измеряют способность ребенка к выполнению задачи, и таким образом, не учитывают влияния внешних параметров в повседневной жизни ребенка. Для всеобъемлющей оценки состояния ребенка использование шкалы GMFM должно производиться совместно с применением дополнительных инструментов измерения, которые должны дополнять друг друга для обеспечения полного описания всех аспектов нарушения моторных и других функций у ребенка, больного ДЦП, в соответствии с рекомендациями ICF. Видоизмененные шкала GMFMS-66 и шкала GMFMS-88 (оригинальная версия шкалы) позволяют сопоставить оценку двигательного навыка ребенка с возрастной нормой детей с ДЦП, а не здоровой группы. Это дает возможность получить количественную

оценку результатов лечения, сопоставлять данные разных исследователей, что, несомненно, повышает клиническое и эпидемиологическое значение GMFM (Gorter J.W. et al., 2004). Шкала GMFM-66 была разработана в Канаде в качестве наблюдательного клинического инструмента для измерения общих моторных функций у детей с ДЦП. Для работы со шкалой GMFM-66 требуется применение программного обеспечения, которое рассчитывает общее значение по шкале. Преимуществом этого является возможность преобразования баллов по индивидуальным параметрам в общую интервальную оценку. Хотя модификация GMFM-66 считается более прогрессивной версией, чем GMFM-88, последняя обладает своими преимуществами, и в некоторых ситуациях является незаменимой. Для детей младшего возраста и детей с тяжелыми моторными нарушениями шкала GMFM-88 дает более детальное описание их способностей и ограничений. Кроме того, шкалу GMFM-88 можно применять у детей в обуви, с устройствами, облегчающими ходьбу, или ортезами, что невозможно при использовании шкалы GMFM-66. При этом преимуществами шкалы GMFM-66 являются меньшее время, затрачиваемое на оценку, возможность сфокусироваться на выборочных измеряемых единицах, наличие интервальных уровней для общего балла, и возможность расчета доверительных интервалов общего балла. Кроме того, возможно определить какие достигнуты улучшения по конкретным единицам, и какие ближайшие улучшения в двигательной сфере можно ожидать у ребенка в ближайшем будущем (Russell D.J. et al., 2013). Еще одна из шкал, используемая в клинических исследованиях, в том числе у детей с ДЦП – GAS (шкала оценки достижения поставленных целей), позволяет оценивать степень достижения поставленной цели в реабилитации. В то же время, при анализе специфичности и чувствительности этой шкалы сделан вывод о том, что она обладает достаточной чувствительностью к изменениям в ходе терапии пациентов с ДЦП. Но этих данных недостаточно для полной оценки эффективности лечения при анализе реабилитационных мероприятий у детей с ДЦП (SteenbeekD. et al., 2007). Более того, в ретроспективном исследовании

(Desloovere K. et al., 2012), в котором изучался ответ на терапию БТА у детей в зависимости от дозы вводимого БТА, было показано значительная вариабельность ответа как между пациентами, так и у одного и того же пациента. Для измерения функционального улучшения широко использовалась шкала GMFM, при использовании шкалы GMFM в качестве первичной меры эффективности инъекций БТА были получены конфликтующие результаты. Причиной невозможности зарегистрировать улучшение с помощью шкалы GMFM они указали низкую чувствительность этой шкалы к изменениям на уровне конкретного пациента. Исследователи дополнили показатели шкалы GMFM результатами измерения по шкале GAS, что позволило установить основные параметры эффективности терапии БТА у детей с ДЦП, которыми являются возраст ребенка, тяжесть функциональных нарушений, специфичность конечных целей терапии, уровень введения и использование гипсования (Desloovere K. et al., 2012). Шкала GAS представляет собой индивидуализированный, основанный на определенных критериях, инструмент, который используется для оценки изменений в самостоятельно выбранных целях. Она представляет собой 5-уровневую шкалу, от -2 (исходный уровень) через 0 (что представляет собой ожидаемый исход поставленной цели) до +2 (результат, превосходящий запланированный). Результаты, полученные с помощью этой шкалы, могут быть суммированы и конвертированы в стандартные показатели T-score. Показатели T-score от 50 и выше отражают успех терапевтического вмешательства (Kiresuk T.J. et al., 1994). Шкала GAS позволяет оценивать эффект терапевтического воздействия у конкретного пациента. Валидность шкалы GAS была подтверждена в исследованиях в различных клинических областях (Shefler G. et al., 2001; Rushton P. et al., 2002; Palisano R.J. et al., 1993).

Все имеющиеся инструменты для клинической оценки спастичности могут быть разделены на три основные группы, исходя из способа оценки и методологических особенностей. В первую группу входят так называемые «Эшворт-подобные» шкалы (Ashworth-like scales). Эшворт впервые описал

принцип оценки мышечного тонуса путем измерения сопротивления, возникающего в определенной мышечной группе при пассивном движении конечности с одной скоростью в возможных пределах движения у данного пациента, по 5-балльной шкале (Ashworth B., 1964). Шкала Эшворта имеет 3 модификации: первая была сделана путем добавления промежуточного балла, преобразуя ее в 6-балльную шкалу (модифицированная шкала Эшворта-Боганнона; MAS-B (Bohannon R.W. et al., 1987); вторая модификация комбинировала шкалы MAS и MAS-B и добавляла оценку для тяжести спастичности (модифицированная шкала Эшворта-Пикока; MAS-P (Peacock W.J. et al., 1991); третья модификация комбинировала шкалу MAS с измерением интервала пассивных движений при высокой скорости пассивного движения (Нью-Йоркская шкала тонуса; NYU (Johann-Murphy M., 1990)). Многие шкалы и тесты имеют и ряд сложностей и недостатков. Так, например, несмотря на простоту оценки спастичности по шкале Эшворта, в данной методике присутствует определенный субъективизм получаемых данных, что влечет за собой неполное совпадение баллов при тестировании разными специалистами (Батышева Т.Т. и соавт., 2016). Так, согласно данным проведенного исследования, при изучении валидности применения шкалы Эшворта (AS) и модифицированной шкалы Эшворта (MAS) у 38 детей со спастической диплегией при ДЦП показано, что надежность AS и MAS варьировалась от умеренной до хорошей. Был использован внутриклассовый коэффициент корреляции (ICC) для оценки внутри- и межэкспертной надежности рейтинговых оценок AS и MAS. Значения ICC были между 0,31 и 0,82 для AS и между 0,36 и 0,83 для MAS (Mutlu A. et al., 2008). Во вторую группу входят шкалы, подобные шкале Тардье. Тардье описал принципы оценки спастичности путем измерения угла сустава при различных скоростях растяжения мышц конечности (Tardieu G. et al., 1954). С помощью Шкалы Тардье спастичность измеряется клинически путем пассивного движения суставов с тремя определенными скоростями, в результате чего регистрируются интенсивность и продолжительность мышечной реакции на растяжение (X) по 5-

балльной системе, с регистрацией угла сустава (Y) при котором данная мышечная реакция была зарегистрирована. Метод требует больших затрат времени, поэтому используется модифицированная шкала Тардье (MTS), которая регистрирует момент первого двигательного затруднения при быстром пассивном движении конечности, и угол, при котором это затруднение возникло (Johann-Murphy M. Et al., 1990). Межэкспертная надежность и надежность повтора теста, что важно при оценке эффективности терапии с использованием шкалы Тардье, были измерены у пациентов с ДЦП со спастичностью нижних конечностей. Надежность межэкспертной оценки спастичности в разных группах мышц нижних конечностей составила более 0,7 в течение 3 дней измерений, что было выше, чем при оценке по шкале Эшворта. Значение ICC варьирует в зависимости от исследуемой группы мышц: для мышц задней поверхности бедра оно составило 0,68–0,90, для *m. gastrocnemius* 0,38–0,90, для приводящих мышц бедра – 0,61–0,93. В данном исследовании было сделано заключение о том, что вариабельность между повторными тестами имеет широкие границы при проведении теста разными исследователями. В качестве рекомендаций авторы исследования высказали мнение о необходимости проведения теста одним специалистом у каждого конкретного пациента от исходного уровня до регистрации результатов проведенной терапии БТА (Fosang A.L. et al., 2003). Межэкспертная надежность применения теста в другом исследовании, составила для модифицированной шкалы Тардье от 0,22 до 0,71 (Yam W.K. et al., 2006).

Психометрические свойства основных шкал, используемых для оценки спастичности и нарушения функции у детей и подростков с ДЦП, были описаны в систематическом обзоре клинических исследований, посвященных их изучению. Изучаемые инструменты оценки спастичности были распределены на три категории: клинические шкалы, биомеханические инструменты, и нейропсихологические инструменты. Клинические шкалы включали в себя шкалу Эшворта, и модифицированную шкалу Эшворта (5- и 6-уровневые порядковые шкалы соответственно), которые оценивают сопротивление мышц пассивному

движению (Bohannon R.W. et al., 2008); шкалу Тардье и модифицированную шкалу Тардье, которые оценивают сопротивление спазмированных мышц пассивному растяжению при трех разных скоростях растяжения по 6-уровневой порядковой шкале, и измеряют два угла с помощью гониометра (Yam W.K. et al., 2006; Gracies J. et al., 2010; Mackey A.H. et al., 2004). В числе клинических шкал также описана многокомпонентная шкала спастичности (CSS), которая включает в себя 5-уровневую шкалу для оценки сокращения Ахиллова сухожилия; модифицированную шкалу Эшворта из 8 пунктов для оценки сопротивления к пассивному разгибанию лодыжки на большой скорости; 4-уровневую шкалу для оценки клонуса (Poon D.M. et al., 2009). Биомеханические методы оценки спастичности включают в себя использование миотонометра – портативного электронного устройства, который позволяет количественно определить уровень тяжести спастического состояния мышц путем анализа и сравнения этих двух измерений (Aarrestad D.D. et al., 2004). Кроме того, биомеханическое тестирование можно проводить с помощью маятника Вартенберга для оценки гипертонуса мышц нижних конечностей. Тест состоит в отпускании устройства с целью придания ногам свободного ускорения падения и качания из полностью горизонтального положения. Трехмерный маятниковый тест: с помощью системы анализа в трехмерном пространстве регистрируется большее число переменных из теста маятника, такие как частота колебаний (White H. et al., 2007). Динамометрия измеряет силу сопротивления мышц с помощью одноосевого ручного динамометра (миометра) или изокинетического динамометра, в то время как пораженная мышца пассивно растягивается с низкой, а затем высокой скоростью (Pierce S.R. et al., 2006). Пассивный объем движений, измеренный с помощью гониометрии представляет собой угловое расстояние, которое сустав может преодолеть при разгибании его исследователем из позиции относительного мышечного укорочения к позиции относительного мышечного растяжения на низкой скорости для минимизации рефлекса на растяжение (Van den Noort J.C. et al., 2009). К нейрофизиологическим методам оценки относятся электромиография

(ЭМГ), тестирование тонических рефлексов на растяжение, измерение рефлекса Хоффмана икроножной мышцы (Н-рефлекс). ЭМГ анализирует средние максимальные соотношения ротационных движений и совместных сокращений из максимальных самостоятельных изометрических сокращений дорсифлексоров и/или сгибателей стопы (Poop D.M. et al., 2009). Механическое перемещение в суставе вызывает пассивное растяжение определенной группы мышц, и регистрация ЭМГ позволяет получить физиологическое значение пороговых углов и скоростей рефлекса растяжения (Poop D.M. et al., 2009). Н-рефлекс голени представляет собой электрический аналог рефлекса растяжения, получаемого путем анодальной стимуляции заднего большеберцового нерва (иннервирующего волокна *m. soleus*) в подколенной ямке. Небольшие интенсивности стимуляции избирательно активируют волокна Ia, которые возбуждают альфа-мотонейроны, и вызывают ответный рефлекс в *m. soleus* (миотактическая рефлексорная дуга, или Н-волна, при записи на ЭМГ в среднем через 30–33 мс после стимула, в зависимости от роста субъекта). Более высокие интенсивности напрямую стимулируют аксоны альфа-мотонейронов и вызывают прямую активацию *m. soleus* (волна М, записываемая через 8–10 мс после стимуляции). Соотношение максимальных амплитуд волны Н и волны М (H_{\max}/M_{\max}) позволяют судить об уровне возбудимости спинного мозга (Kohan A.H. et al., 2010). Существует небольшое число данных о текущей валидности критериев у шкал, применяемых для оценки спастичности. Сравнивали шкалы Эшворта и Тардье в комбинации с ЭМГ и данными биомеханических инструментов исследования спастичности (которые считаются референтным стандартом, разработанным в лабораторных условиях). Было показано, что существует значительная и высокая степень согласованности ($\kappa=0,73$, $p<0,001$) результатов применения шкалы Тардье с лабораторными исследованиями (в корректном определении наличия спастичности в сгибателях подошвы на голени), но пограничное удовлетворительное согласованность ($\kappa=0,24$, $p=0,057$) шкалы Эшворта с лабораторными показателями. Подшкала спастичности шкалы НАТ также была

протестирована на валидность: в результате была показана удовлетворительная и хорошая согласованность ее применения с неврологическим диагнозом, поставленным специалистом (откорректированный размах каппа с учетом предвзятости исследователя и преобладающего мнения (РАВАК) составил 0,57–0,74) (Jethwa A. et al., 2010). Был сделан вывод о том, что шкала Тардье способна характеризовать тяжесть контрактуры (Alhusaini A.A. et al., 2010). Межэкспертный показатель ICC находились в промежутке от 0,31 до 0,83 для шкал Эшворта и модифицированной шкалы Эшворта (Mutlu A. et al., 2008), хотя в другом исследовании хорошая межэкспертная надежность для этих шкал была показана лишь при измерении спастичности задних мышц бедра (hamstrings), тогда как этот показатель был умеренно надежным для других групп мышц (сгибатели локтя, приводящих мышц бедра, квадрицепсов бедра, m.gastrocnemius, m. soleus), и составлял 0,54–0,67 (Clopton N. et al., 2005), а другие авторы репортировали данные для ICC в пределах от удовлетворительных до высоких (0,21–0,85), в сочетании с высокой межэкспертной надежностью показателей PROM, измеренных с помощью гониометра, и для показателей модифицированной шкалы Тардье (ICC=0,55–0,97 и 0,38–0,93 соответственно) со сравнимыми стандартными ошибками измерения для PROM и модифицированной шкалы Тардье (стандартная ошибка средней, SEM=2,1–9,6) (Fosang A.L. et al., 2003). Другие авторы исследовали внутриэкспертную надежность модифицированной шкалы Тардье для оценки спастичности бицепсов, в частности, углы локтевых суставов R1 и R2, которые измерялись с помощью трехмерного кинематического анализа. Было показано, что медиана абсолютной разницы между двумя измерениями, сделанными во время одной и той же сессии измерения, а также между двумя измерениями, сделанными во время разных сессий измерения, находилась в промежутке от 3° до 13°, тогда как ошибки измерения достигали 25°–30° у некоторых пациентов на самой большой скорости измерения (Maskey A.H. et al., 2004). Высокая внутриэкспертная надежность была продемонстрирована при использовании миотонометра для

оценки спастичности бицепса плеча и медиальных мышц *gastrocnemius* (ICC=0,82–0,99 и 0,88–0,99 соответственно) (Aarrestad D.D. et al., 2004). От хорошей до высокой степени надежности были результаты измерения спастичности миотонометром в бицепсах плеча (ICC=0,74–0,99) и высокая степень надежности при измерении спастичности медиальных мышц *m. gastrocnemius* (ICC=0,84–0,99) (Aarrestad D.D. et al., 2004). Внутренняя согласованность шкалы изучалась с помощью формулы Kuder-Richardson (KR-20) для подшкалы спастичности шкалы НАТ, и было показано, что эта шкала обладает умеренной внутренней согласованностью (альфа=0,58), и устранение пункта 12 из подшкалы увеличивало индекс внутренней согласованности KR-20 (альфа=1.0) (Jethwa A. et al., 2010). Для улучшения точности и надежности получаемых результатов в оценке спастичности на фоне терапии ботулотоксином А, учеными из Южной Кореи была предложена новая система, основанная на применении инерционного измерительного устройства в сочетании с регистрацией оценки спастичности по модифицированной шкале Тардье. Система была опробована в клинических условиях, с привлечением детей, больных церебральным параличом, со спастичностью нижних конечностей. Спастичность оценивалась двумя независимыми экспертами. Ученые сделали вывод, что возможно улучшение функциональности шкалы Тардье, путем стандартизации скорости пассивного растяжения мышц, и унификации гониометрических измерений с помощью применения алгоритма расчета угла сустава (без применения магнетометра), учета аномальной мышечной реакции («схватывание и клонус»), и использования визуального механизма обратной связи (для регулирования пассивной скорости растяжения). Таким образом, сочетание инструментальных методов с применением шкалы Тардье повышает точность оценки спастичности у детей с церебральным параличом в динамике (Choi S et al, 2018). Шкала Тардье (и ее модифицированная версия) признана одной из наиболее широко применяемых шкал в России. Она основана на измерении динамического угла в суставе, что может быть применено к

большинству суставов и использовано в качестве количественной оценки спастичности (Helders P.J.M. et al., 2003). Измерение по шкале Тардье имеет огромное практическое значение в оценке спастичности, так как помогает дифференцировать спастичность и контрактуру; количественно определять степень спастичности; выбирать те мышцы, которые могут ответить на лечение спастичности; мониторировать состояние мышцы при лечении спастичности (Куренков А.Л. и соавт., 2013). В метаанализе 119 исследований, в которых применялись различные шкалы оценки спастичности, был сделан вывод, что только оригинальная шкала Тардье является подходящим инструментом для измерения спастичности у детей с церебральным параличом. Спастичность, по определению, это увеличение мышечного тонуса, зависимое от скорости движения в суставе, при этом инструменты, наиболее часто используемые для оценки спастичности у детей с церебральным параличом, концептуально не удовлетворяют требованиям этого определения, в отличие от шкалы, предложенной Тардье. С другой стороны, оригинальный протокол использования шкалы Тардье предполагает затраты длительного времени, и не обладает стандартизацией скорости выполнения процедуры растяжения мышц. Кроме того, оценка выраженности мышечного ответа не является единственным показателем спастичности, так как в определение спастичности входит и мышечный клонус (Scholtes V.A. et al., 2006).

Третья группа, или «другие клинические оценочные шкалы», это комбинация шкал клинической оценки или тестов, которые отличаются от двух других групп либо по способу оценки, либо по методике количественного определения (тест Дункана Эли (Bleck E.E., 1987), ранжирование спастичности Синду-Жанмоно-Лазарева (Lazareff J.A. et al., 1990), модифицированный суммарный индекс спастичности Левина-Чана-Жобина (Jobin A. et al., 2000), и другие. Кроме того, в оценке эффективности при лечении и реабилитации детей с ДЦП, применяют следующие шкалы: шкалу тонуса аддукторов (шкала оценки тонуса приводящих мышц); hamstring-тест, который позволяет количественно

определить объем пассивного разгибания в коленном суставе, зависящий от мышечного тонуса задней группы мышц бедра; угол разведения нижних конечностей, который отражает уровень тонуса приводящих мышц. В то же время, нередко необходима оценка отдельных функций, например, только моторики верхних конечностей для контроля социальной адаптации и самообслуживания (Eliasson A.C. et al., 2008). Для этих целей разработаны специализированные шкалы, в том числе используются: Шкала оценки вспомогательной функции руки (Assisting Hand Assessment, АНА); Шкала оценки качества навыков верхней конечности (Quality of Upper Extremity Skills Test, QUEST); Шкала оценки моторного развития PeabodyII, подраздел «Оценка тонкой моторики» (Peabody Development al Motor Scale II); Педиатрическая Шкала Ограничения Функции (Pediatric Evaluation of Disability Inventory, PEDI); объем движения (ОД); Шкала Измерения Общей Моторной Функции (GMFM); кинетический анализ запястья при указании на объект (КАТ); канадская шкала производительности труда (COPM), шкалу тонуса аддукторов, угол разведения нижних конечностей и т.д. Однако эти шкалы зачастую не адаптированы для пациентов с ДЦП, некоторые из них требуют специального оборудования либо компьютерных программ, обучения и лицензирования. Наиболее удобны и просты шкалы, основанные на оценке игровых функций ребенка или демонстрации ими повседневных бытовых навыков. В метаанализе, проведенном австралийскими исследователями, рассматривались психометрические свойства шкал, применяемых для оценки динамики состояния ребенка с ДЦП, которые использовались в 29 контролируемых рандомизированных исследованиях (Harvey A. et al., 2008). В проведенных исследованиях измерялись 8 различных шкал для оценки исходов терапии: Шкала активности для детей (Activities Scale for Kids (ASK)), Опросник здоровья ребенка (Child Health Questionnaire (CHQ)), Опросник функциональной оценки Жилетта (Gillette Functional Assessment Questionnaire (FAQ)), Функциональная Система Подвижности (Functional Mobility Scale (FMS)), Шкала измерения общей моторной функции (Gross Motor Function Measure

(GMFM)), Педиатрическая Шкала Ограничения Функции (Pediatric Evaluation of Disability Inventory (PEDI)); Инструмент для сбора данных о динамике состояния у детей (Pediatric Outcomes Data Collection Instrument (PODCI)), Шкала измерения функциональной самостоятельности у детей (Functional Independence Measure for Children (WeeFIM)). Наиболее часто используемой шкалой является шкала GMFM, на втором месте стоят шкалы WeeFIM и PEDI, затем следуют шкалы CHQ и PODCI. Выбор шкалы обуславливался возрастом пациентов, тяжестью течения и формой ДЦП. Время, затрачиваемое на применение той или иной шкалы, разнилось от 9 до 60 минут. Наибольшее количество времени требовалось на выполнение оценки по шкалам GMFM и PEDI, оно составило от 45 до 60 минут. Выполнение оценки по шкалам CHQ и PODCI занимало около 30 минут, шкале WeeFIM – 20 минут, шкале ASK – 9 минут, а шкалам FMS и FAQ – 10 минут. Многие из шкал описывают текущее состояние ребенка, тогда как шкалы ASK и PODCI описывают состояние за последнюю неделю, а шкала CHQ – за предыдущие 4 недели. Для использования шкал ASK, CHQ, FAQ, FMS, и PODCI не требуется проводить специального обучения персонала, так как эти шкалы основаны на самостоятельной оценке пациентом. Опросники, заполняемые пациентом или его опекуном, применяются в шкалах ASK, CHQ, FAQ, и PODCI. Шкала GMFM снабжена руководством по применению, ее применение требует обучение персонала, а также наличия программного обеспечения для версии GMFM-66, также, как и шкала PEDI. Шкала GMFM разработана для оценки общей моторной функции, тогда как шкалы FAQ и FMS нацелены на измерение мобильности ребенка. Шкалы ASK, PEDI и WeeFIM дают оценку широкому кругу параметров функциональности пациента, включая способность к самообслуживанию, с включением данных о социальной функции (PEDI), когнитивных способностях (WeeFIM) и способности к игровым задачам (ASK), в дополнение к оценке мобильности. Шкалы CHQ и PODCI обладают возможностью оценки качества жизни пациента, одновременно с оценкой физических возможностей. Перспективы для опекунов определяются в шкалах

CHQ и PODCI (версии шкал для опекунов), а также в специальных разделах шкал PEDI и FAQ. Оценка нагрузки на опекуна включена в шкалы PEDI, WeeFIM и CHQ, тогда как в шкале PODCI имеется информация об ожидаемой нагрузке. При оценке психометрических свойств шкал исходят из того, что показатель надежности шкалы должен составлять более 0,7 (Nunnally J.C. et al., 1994). Шкала CHQ требует оценки ее надежности, чувствительности и универсальности ее наполнения для пациентов с ДЦП (Vitale M.G. et al., 2001; McCarthy M.L. et al., 2002). Шкала FAQ изучалась только у детей, способных к хождению (уровни 6–10), и результаты ее можно экстраполировать только на таких пациентов (Novacheck T.F. et al., 2000). Таким образом, различные шкалы, применяющиеся для оценки динамики состояния и спастичности у детей с ДЦП, были изучены на их пригодность с разной степенью глубины. Как правило, надежность большинства инструментов является адекватной, так как большинство из них имеют хорошие или выраженные показатели надежности. Проблемой в использовании шкал зачастую является тот факт, что нет пороговых значений в изменении получаемых результатов, для того чтобы можно было утверждать, что определенное из полученных значений является отражением клинически значимых изменений в состоянии пациента с ДЦП. Некоторые авторы предлагают использовать несколько способов измерения, ввиду того, что отсутствует консенсус в процедуре оценки чувствительности шкалы (Young N.L. et al., 2000). Некоторые инструменты специализируются на способности к ходьбе и передвижению (FAQ, FMS). Различаются также и источники информации о состоянии ребенка: она может поступать от медицинского специалиста, опекуна или самого ребенка. Точность этих оценок может меняться в зависимости от периода времени, за который требуется воспроизвести данные о параметрах измерения. При этом ни одна из предлагаемых шкал не покрывает все домены, предусмотренные положениями Классификации Функции, Инвалидности и Здоровья (ICF). Для полноценной характеристики ребенка с ДЦП обычно требуется применение сразу нескольких инструментов и шкал, выбор которых

зависит от клинической ситуации, пациента и задачи измерения. (Young N.L. et al., 1996).

К настоящему моменту нет единого клинического инструмента, который бы демонстрировал простоту использования, портативность и допустимые уровни валидности и надежности. С целью разработать такой инструмент ученые из Австралии в течение 10 лет изучали свойства новой шкалы оценки спастичности: Австралийской шкалы оценки спастичности (ASAS). Шкала ASAS включает в себя лучшие аспекты шкал Тардье и MTS, и использует оценочный механизм, схожий с таковым в шкале MAS. Шкала создавалась с целью улучшить качество оценки и повысить внутриэкспертную надежность клинической оценки спастичности. Для определения значения по шкале эксперт должен располагать данными об интервале движений в суставе, и где располагается «схватывание», зависящее от скорости движения мышцы (R1), в пределах этого интервала движения (R2). Шкала ASAS способна определить и одновременно количественно оценить спастичность и провести сравнение между мышечными группами, между конечностями и между пациентами. Шкала ASAS измеряет истинную спастичность, позволяя идентифицировать любой преувеличенный ответ на высокой скорости пассивного движения в суставе. Межэкспертная надежность шкалы ASAS как минимум соответствует, и во многих случаях превосходит уже существующие инструменты оценки спастичности. Эти данные свидетельствуют о том, что шкала ASAS является наиболее надежной шкалой оценки спастичности в данное время для всех наиболее часто оцениваемых мышц верхних и нижних конечностей. При этом, в исследовании применимости шкалы ASAS оценивались в основном пациенты уровня I–III по системе GMFCS, но, исходя из наличия лишь слабой корреляции между уровнем спастичности и общей моторной функцией, было высказано предположение о том, что и у пациентов с более высоким уровнем по системе GMFSC шкала ASAS будет эффективна в обнаружении и измерении спастичности (Love S. et al., 2016).

В мировой практике при проведении клинических исследований по изучению эффективности и безопасности применения препаратов ботулинического токсина типа А у детей с ДЦП выбираются шкалы с учетом поставленных целей и задач исследований. Использование зарекомендовавших себя в клинических исследованиях оценочных шкал является необходимым методом определения эффективности терапии ДЦП. Большинство клинических исследований, в которых изучалась эффективность БТА в терапии спастичности, опиралось на результаты оценки по шкале Эшворта (AS), или ее модифицированной версии (MAS), в качестве первичного критерия эффективности. Хотя эта шкала считается удобным и доступным инструментом для оценки физических признаков спастичности, некоторые авторы высказывают сомнения в ее всеобъемлющей роли: многие клинически важные аспекты болезни недостаточно адекватно описываются этим оценочным инструментом (Gracies J.M. et al., 2015 (1)). Таким образом, оценочные шкалы, описывающие функцию, должны быть использованы в качестве первичных параметров измерения эффективности терапии, учитывая, что уменьшение спастичности является стартовым моментом на длительном пути реабилитации пациента (Elia A.E. et al., 2009).

Ретроспективный анализ опубликованных с 1994 г. клинических исследований применения препарата Ботокс для лечения спастичности у детей при ДЦП показал, что во всех случаях были выбраны различные первичные и вторичные конечные точки для оценки эффективности, а, следовательно, и различные оценочные шкалы. Так, для оценки спастичности верхних конечностей наиболее часто использовалась Шкала оценки качества навыков верхней конечности (QUEST), а при оценке спастичности нижних конечностей – Врачебная Рейтинговая Шкала (PRS) (Koman L.A. et al., 1994). Различие в суммарном балле шкалы PRS в 2 балла и более считается хорошим ответом на терапию. В одном из исследований наблюдались значительные различия в эффективности терапии БТА, когда дети со спастичностью нижних конечностей,

получавшие две и менее инъекций БТА до исследования, показывали лучший результат по шкале PRS в сравнении с детьми, которые получали более 2 инъекций БТА. При этом не было различий между детьми, которые получали инъекции до исследования, и детьми, получившими первую в жизни инъекцию БТА в рамках проводимого исследования на 6, 12 и 24 неделе терапии. Оценка с помощью шкалы PRS показала, что терапия БТА была эффективна ($PRS \geq 2$) после 24 недель от введения БТА (Hong B.Y. et al., 2017). При этом, в некоторых исследованиях оценка проводилась либо в сравнении с эрготерапией, либо как дополнительная терапия к эрготерапии. В большей части этих исследований были получены статистически достоверные результаты улучшения по выбранным первичным показателям эффективности (Fehlings D. et al., 2010). В одном из исследований, при сравнении эффективности совместного применения препарата Ботокс улучшения отмечались в группе совместного применения препарата Ботокс и эрготерапии, по сравнению с эрготерапией в контрольных точках по результатам теста QUEST через один и через три месяца, но отсутствовали через шесть месяцев. В то же время по результатам других шкал, в том числе и по шкале Эшворта, были отмечены статистически значимые улучшения во всех временных точках (Lowe K. et al., 2006). В другом исследовании, при оценке эффективности использовалась шкала Эшворта. Несмотря на то что результаты совместного применения препарата Ботокс и эрготерапии отличались незначительно по сравнению с эффективностью только эрготерапии, были отмечены клинически значимые улучшения активной тыльной флексии запястья на 2-й неделе и снижения тонуса запястья. В исследовании, посвященном сравнению эффективности высоких и низких доз препарата Ботокс, первичным критерием эффективности была оценка по шкале QUEST через три месяца, при этом значимые различия между двумя дозами по их воздействию на функцию верхней конечности в течение трех месяцев не были получены (Kawamura A. et al., 2007). Для оценки эффективности применения БТА в некоторых из ранних исследований использовалась Врачебная Рейтинговая Шкала (Physician's Rating

Scale (PRS)), в основе которой лежит простая оценка походки (Koman L.A. et al., 1993). Позднее предложили новую модификацию этой оценки – Шкала Интервальной Визуальной Оценки Походки (Edinburgh Visual Gait Analysis Interval Testing; GAIT) (Read H.S. et al., 1999).

В одном из исследований, проводимых компанией «Ипсен» по изучению диапазона доз препарата Диспорт у пациентов с динамической конской стопой, связанной с церебральным параличом, оценка эффективности проводилась по степени улучшения контакта стопы с поверхностью, по функциональной оценке походки, а также с помощью Шкалы Измерения Общих Моторных Функций (GMFM) (Tilton A. et al., 2017). В других аналогичных исследованиях в качестве критерия эффективности была выбрана оценка изменения динамического компонента икроножного сокращения, в том числе, по показателю медианы максимального пассивного тыльного сгибания в голеностопном суставе (MPAD). В другом исследовании применения препарата Диспорт, оценивали эффективность и безопасность трех доз ботулинического токсина (Dysport®) у 125 больных детей (средний возраст составил 5,2 года, 54% из которых – мальчики) с динамическим эквинусом и спастичностью при ходьбе. Участники были рандомизированы на группы, получавшие Диспорт (10, 20 или 30 ЕД/кг) или плацебо в икроножные мышцы обеих ног. Основным критерием эффективности была длина мышцы, вычисляемая на основе электрогонометрических измерений и изменения динамического компонента сокращения икроножной мышцы через 4 недели. Все группы лечения показали статистически значимое снижение динамической составляющей по сравнению с плацебо через 4 недели после инъекции (Vaker R. et al., 2002). В проспективном, рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, проведенном с целью оценки многократных циклов лечения препаратом Диспорт при спастичности нижней конечности, эффективность оценивалась по Педиатрической Шкале Ограничения Функции (PEDI) и по показателю медианы максимального пассивного тыльного сгибания в голеностопном суставе (MPAD) (Moore A.P. et al., 2008).

Эффективность и безопасность применения абоботулинотоксина А для лечения эквинуса у детей с ДЦП была изучена в крупном рандомизированном клиническом исследовании, в котором одновременно оценивались показатели мышечного тонуса и общеклинического улучшения (Delgado M.R. et al., 2016). В первичном иерархическом анализе требовалось доказательство преимущества любой из доз БТА перед плацебо по первичному показателю эффективности (изменение значений шкалы MAS с начала терапии до недели 4 терапии) и ключевому вторичному показателю эффективности (значение шкалы PGA на 4 неделе терапии). Оценка по шкале MAS на 4 неделе терапии значительно улучшилась в группе получавших абоботулинотоксин А. Разница в значениях шкалы PGA между группами абоботулинотоксина А и плацебо составила 0,77 (от 0,45 до 1,10) для группы 15 Ед/кг/конечность и 0,82 (от 0,50 до 1,14) для группы 10 Ед/кг/конечность, в обоих случаях, $p < 0,0001$. Улучшения по шкале MAS сохранялись статистически значимыми на 12 неделе от начала терапии, и, хотя исследование не было разработано для сравнения эффективности лечения между группами, получавшими разные дозы абоботулинотоксина А, в группе, получавшей БТА в большей дозе, наблюдалась тенденция к несколько большему положительному эффекту по шкале MAS, чем в группе с меньшей дозой, на неделях 4 и 12 после начала терапии. В продолжение ослепленного этапа исследования, часть пациентов, которым требовалось повторное введение БТА, была приглашена на открытый этап исследования, в котором изучались долговременная эффективность повторных инъекций БТА и их безопасность (Delgado M.R. et al., 2017). Пациенты, окончившие первую фазу исследования, получали дополнительно 4 цикла абоботулинотоксина А в дозах от 5 до 30 Ед/кг с интервалом в 12 недель, в зависимости от индивидуальной продолжительности терапевтического эффекта после каждой процедуры. Первая реинъекция производилась через не менее 12 недель от предыдущей инъекции БТА. Положительные эффекты БТА в отношении снижения тонуса мышц и спастичности, наблюдаемые в двойной слепой фазе исследования, сохранялись в

течение 1 года открытой фазы. При этом не наблюдалось кумуляции нежелательных явлений при повторном назначении БТА.

Еще одна шкала – ABILHAND-Kids представляет из себя опросник, заполняемый опекуном ребенка, с целью измерения возможностей управления рукой у детей с ДЦП. Результаты измерения по шкале ABILHAND-Kids значительно связаны с уровнем школьного образования, конкретного проявления ДЦП, и общего моторного поражения. Шкала ABILHAND-Kids позволяет устанавливать функциональные цели и планировать терапию в клинических условиях (Arnould C. et al., 2004). Было показано, что шкала ABILHAND-Kids обладает достаточной чувствительностью в регистрации изменений в процессе реабилитации у детей с ДЦП, и может быть хорошим инструментом для оценки функционального статуса детей с односторонним ДЦП в клинических исследованиях (Vleyenheuft Y. et al., 2017).

Находят свое применение и нейрофизиологические методы оценки спастического синдрома, в том числе методы стимуляционной миографии: регистрация М-ответа, Н-рефлекса и F-волны; и ультразвуковой эластографии. Ультразвуковая эластография это метод визуализации, для неинвазивной оценки вязко-эластических характеристик тканей, основной принцип которого заключается в измерении упругости тканей с использованием разнообразных технических приемов и методик, таких как промежуточная эластография, эластография в реальном времени, и эластография с использованием радиационной силы акустического импульса (ARFI) (Ruan Z. et al., 2015; Brandenburg J.E. et al., 2014). ARFI это относительно новая методика для определения эффективности терапии спастичности у пациентов с ДЦП, которая способна оценить количественно степень жесткости тканей и локализацию поражения, без необходимости применения наружной компрессии, в отличие от компрессионной эластографии, которая является полуколичественным методом (Fahey B.J. et al., 2005). Для оценки динамики спастичности мышц у пациентов с ДЦП после инъекций БТА предлагается использовать результаты ультразвуковой

эластографии в сочетании с клиническими шкалами. В одном из недавних исследований было изучено применение ARFI эластографии для оценки степени спастичности медиальной порции *m. gastrocnemius* после инъекции БТА у детей с ДЦП до и после лечения (Bilgici M. et al., 2018). В этом исследовании было показано достоверное снижение значения SWV после проведенного лечения БТА, которое коррелировало с изменениями по шкале MAS. Кроме того, было показано, что у пациентов, у которых не наблюдалось изменений по шкале MAS после проведенной терапии БТА, наблюдалось минимальное увеличение значений SWV. При этом, гистопатологические исследования у пациентов с ДЦП показали увеличение содержания коллагена в мышечной ткани при одновременном уменьшении количества саркомер, при этом наблюдалась корреляция между показателями шкалы MAS и содержанием коллагена в пораженных мышцах (Park G.Y. et al., 2012; Booth C.M. et al., 2001; Smith L. R, et al., 2011). В пилотном исследовании, посвященном оценке долгосрочного эффекта от применения онаботулинотоксина А на пассивные свойства мышц у детей с церебральным параличом, изучалась применимость инструментальных методов ультразвуковой эластографии. Между 1 и 3 месяцами после введения ботулотоксина А наблюдались значительные улучшения в показателях эластичности латеральной *m. gastrocnemius* при плантарном сгибании. Таким образом, метод инструментального измерения степени спастичности обладает возможностью определять различия в пассивных свойствах мышц у детей с церебральным параличом после терапии ботулотоксином А и является возможным инструментом для оценки эффективности внутримышечного введения ботулотоксина А (Brandenburg J.E. et al., 2018).

Заключение

Таким образом, анализ существующей литературы свидетельствует, что получение фармакоэкономического обоснования для оптимизации применения препаратов ботулинического токсина типа А у детей с ДЦП имеет огромное значение. Большинство опубликованных фармакоэкономических исследований

препаратов, содержащих в качестве действующего вещества БТА, основано на результатах клинических исследований и метаанализов, что сопряжено с определенными недостатками, такими как наличие жестких критериев включения/невключения, недостаточная продолжительность исследования, а также оценка эффективности терапии только по одной первичной конечной точке при использовании альтернативных стратегий, что делает проблематичным сравнение их эффективности с использованием других суррогатных критериев. Анализ литературы подтвердил необходимость выбора валидированных инструментов при оценке эффективности терапии синдрома спастичности у детей с ДЦП препаратами БТА в каждом конкретном случае в зависимости от поставленных целей и задач. К настоящему моменту нет единого клинического инструмента, который бы демонстрировал простоту использования, портативность и допустимые уровни валидности и надежности, и в литературе описывается большое количество шкал и их комбинации при оценке эффективности терапии.

В настоящее время в РФ применение лекарственных препаратов ботулинического токсина типа А (БТА) у детей проводится в большинстве своем препаратами Ботокс® и Диспорт®. В тоже время публикаций о сравнительной оценке фармакоэкономических аспектов применения препарата Ксеомин® с широко применяемыми в педиатрии у детей с ДЦП препаратами Ботокс® и Диспорт® при постмаркетинговом применении недостаточно.

Имеется ряд нерешенных проблем, связанных с рациональным использованием терапии БТА с учетом риска фармакотерапии. Недостаточность оценки профиля переносимости терапии БТА, малое репортирование о нежелательных реакциях в реальной клинической практике сказывается на объективном анализе постмаркетингового применения препаратов БТА у детей.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая схема организации исследования

Настоящее исследование проводилось в два этапа.

В ходе научно-исследовательской работы были выполнены:

1. Ретроспективный клинико-экономический анализ отечественного опыта применения препаратов Диспорт[®], Ботокс[®] и Ксеомин[®] у детей с ДЦП в лечебном учреждении.

2. Ретроспективное фармакоэпидемиологическое аналитическое исследование по оценке частоты, клинических проявлений и степени тяжести нежелательных побочных реакций препаратов ботулотоксина А у детей с ДЦП по результатам клинических исследований и мирового опыта постмаркетингового применения, данных лечебного учреждения.

2.2. Методика проведения ретроспективного исследования

2.2.1. Определение релевантных шкал, позволяющих оценить эффективность терапии у детей с ДЦП

На первом этапе была составлена сводная таблица методик, применяемых для оценки величины эффекта при применении препаратов БТА у детей с ДЦП по результатам анализа опубликованных клинических исследований, проводимых с 1995 по 2017 гг. для выбора наиболее валидированных и достоверных шкал, позволяющих оценить эффективность терапии у детей с ДЦП. Нами был проведен анализ ряда клинических исследований, для выбора наиболее валидированных и достоверных шкал, позволяющих оценить эффективность БТА терапии у детей с ДЦП. Для оценки клинического эффекта по выбранной шкале было рассчитано стандартизованное различие с использованием метода анализа величины эффекта (EffectSize). В таблице 1 представлены результаты оценки величины эффекта по результатам отдельных клинических исследований, доступных в литературе последних лет.

Таблица 1 – Оценка величины эффекта при применении препаратов БТА у детей с ДЦП по результатам клинических исследований

Исследование, автор, год	Шкала	Исходная величина	Величина эффекта и SD	Effectsize (Δ/SD) *
1	2	3	4	5
Двухлетнее плацебо-контролируемое исследование ботулинического токсина А при спастичности ног при церебральном параличе, Moore A.P. et al., 2008	GMFM (шкала измерения общей двигательной функции)	БТА 66,5 (SD= 23,8) плацебо 69,1 (SD= 25,1)	БТА 6, 8 (SD=6,0) плацебо 8,2 (SD=6,3)	0,23
	PEDI scaled score, Self-Care, Functional (Педиатрическая оценка инвалидности: самообслуживание, функциональность)	БТА 57,2 (SD= 11,0) плацебо 55,1 (SD= 10,6)	БТА 10,1 (SD= 6,9) плацебо 12,6 (SD= 6,3)	0,38
	Mobility, Functional	БТА 56,0 (SD= 15,9) плацебо 55,2 (SD= 15,4)	БТА 8,9 (SD= 5,5) плацебо 9,6 (SD= 5,2)	0,13
Влияние ботулинического токсина совместно с реабилитационной терапией на положение у детей со спастическим диплегическим параличом, Gehanm et al., 2010	MAS (модифицированная шкала Эшворта)	БТА 3,133 (SD =0,7) Без терапии 3 (SD =0,53)	БТА 1,6 (SD =0,57) Без терапии 2,73 (SD= 0,59)	1,95
Лечение спастичности ботулиническим токсином при диплегическом церебральном параличе: рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование с диапазоном доз, Baker R., 2002; Dysport	изменения динамического компонента сокращения икроножной мышцы (электрогонометрические измерения)	БТА 3,4 (SD =1,7) Плацебо 3,4 (SD =1,9)	БТА 1,6 (SD =1,4) Плацебо 3,3 (SD =1,9)	1,02
	GMFM (общая оценка на 4 неделе)	БТА 73 (SD =19) Плацебо 70 (SD =17)	БТА 76 (SD =19) Плацебо 73 (SD =16)	0,17
	GMFM (целевая общая оценка на 4 неделе)	БТА 52 (SD =29) Плацебо 45 (SD =26)	БТА 57 (SD =29) Плацебо 49 (SD =27)	0,29

Продолжение таблицы 1				
1	2	3	4	5
ботулинический токсин при спастичности у детей с церебральным параличом: комплексная оценка, Bjornson K.F., 2007	QEK (EMG)	БТА9,92 (SD =10,63) Плацебо11,2 0 (SD =9,06)	БТА4,8 (SD =14) Плацебо3,2 (SD=8,2)	0,14
	(ЭНМГ) Ashworth scale (шкала Эшворта)	БТА2,50 (SD =64,9) Плацебо3,0 (SD =82,5)	БТА5 (SD =3) Плацебо0 (SD=1,5)	2,11
Влияние инъекции ботулинического токсина типа А в икроножную мышцу на переносимость сидячего положения у детей со спастическим диплегическим церебральным параличом, EunSookPark, 2006	Изменения кинематических и кинетических параметров (конечный угол сгибания в коленном суставе) Максимальный момент разгибания колена	БТА26,95 (SD =16,53) Плацебо19,5 4 (SD =15,97)	БТА 20,87 (SD =11,20) Плацебо 17,2 (SD =13,20)	0,26
		БТА0,13 (SD =0,05) Плацебо0,20 (SD =0,11)	БТА0,18 (SD =0,14) Плацебо 0,20 (SD =0,11)	0,16
Действие ботулинического токсина А при спастичности подвздошно-поясничной мышцы при церебральном параличе у детей, Liu J.-J., 2014	MAS	БТА2,14 (SD =0,93) Плацебо2,31 (SD =1,07)	БТА1,02 (SD =0,18) Плацебо1,97 (SD =0,62)	1,47
	(модифицированная шкала Эшворта) GMFM (шкала измерения общей двигательной функции)	БТА64,5 (SD =9,76) Плацебо 63,2 (SD =11,45)	БТА72,7 (SD =10,17) Плацебо 66,1 (SD =11,35)	0,61
Функциональные результаты внутримышечного применения ботулинического токсина А и трудотерапии на верхние конечности у детей с церебральным параличом: рандомизированное контролируемое исследование, 2007 MargaretWallen, MA	COPM (оценка производительности)	БТА3,1 (SD =1,3) Плацебо3,2 (SD =0,7)	БТА2,3 (SD =1,5) Плацебо1,2 (SD =1,2)	0,81
	GAS (шкала оценки достижения поставленных целей)	БТА2,3 (SD =1,5) Плацебо1,2 (SD =1,2)	БТА42,3 (SD =13,7) Плацебо32,9 (SD =10,3)	0,78

Вычисления проводились по следующим формулам

$$d = M_1 - M_2 / \sigma_{pooled}, \text{ где } \sigma_{pooled} = \sqrt{[(\sigma_1^2 + \sigma_2^2) / 2]}$$

Таким образом, в соответствии с полученным результатом анализа величины эффекта по данным выборки из исследований, опубликованных в иностранной литературе, наиболее чувствительными инструментами для оценки клинического эффекта БТА в лечении синдрома спастичности в исследуемой популяции у детей с ДЦП можно считать шкалу Эшворта и ее модификацию.

На графике 1 представлены результаты оценки с использованием методов метаанализа, проведенного по совокупности исследований, указанных в таблице 1, для определения величины эффекта, а, следовательно, чувствительности первичных параметров эффективности для шкалы GMFM.

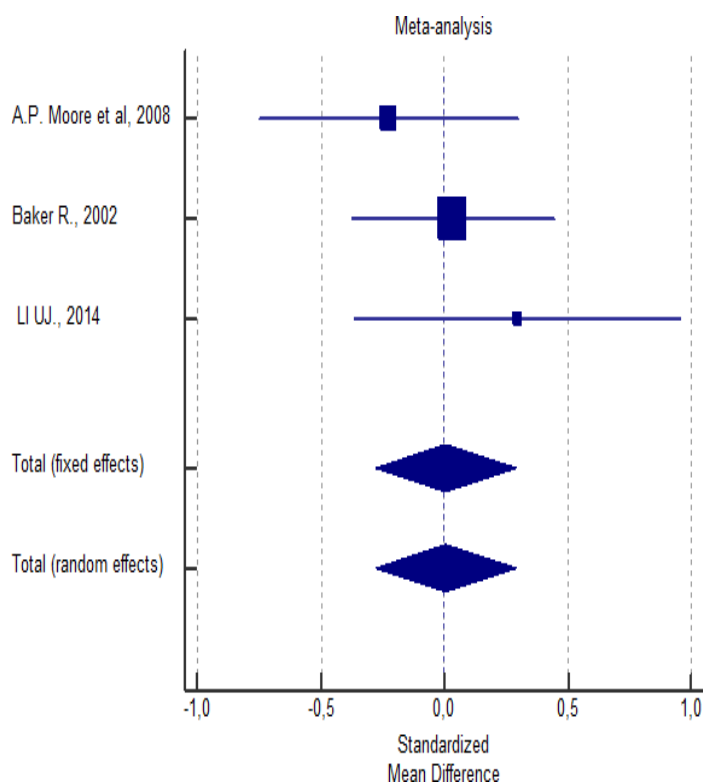


График 1

Индекс несогласованности данных был предельно низкий (0%), что свидетельствует о согласованности результатов исследований. В результате данного анализа можно сделать вывод, что терапия БТА существенно не меняет

значение по GMFM, так как суммарное значение стандартизованного различия близко к 0 (график 1).

Таблица 2 – Результат оценки эффекта с использованием методов метаанализа по шкале GMFM

Исследование	N1	N2	Total	SMD	SE	95 % CI	t	P	Weight (%)	
									Fixed	Random
Moore A.P. et al., 2008	30	28	58	-0,225	0,260	-0,74 to 0,29			30,88	30,88
Baker R., 2002	94	31	125	0,0348	0,206	-0,37 to 0,44			49,29	49,29
Liu J.-J., 2014	17	20	37	0,299	0,325	-0,36 to 0,95			19,82	19,82
Total (fixed effects)	141	79	220	0,00698	0,145	-0,27 to 0,29	0,048	0,962	100,00	100,00
Total (random effects)	141	79	220	0,00698	0,145	-0,27 to 0,29	0,048	0,962	100,00	100,00

Таблица 3 – Тест на гетерогенность

Q	1,6193
DF	2
Significance level	P = 0,4450
I ² (inconsistency)	0,00%
95% CI for I ²	0,00 to 95,86

Следует также отметить, что данные о чувствительности различных шкал, представленные в таблицах, могут быть дискутабельны, поскольку анализ проводился на основе отдельных клинических исследований, при этом выборка пациентов в каждом из них имела четкие критерии включения/невключения, необходимые для конкретного исследования, предусмотренные его дизайном.

В то же время, в 2014 году в работе Alotaibi M. et al., при проведении метаанализа точности шкал GMFM-88 и GMFM-66 для оценки изменений с течением времени у детей с церебральным параличом, в опубликованных

исследованиях за период с января 2000 по январь 2011 года, были рассмотрены 62 работы с результатами исследований с использованием данных шкал, 21 из этих исследований было проанализировано. В выводах было указано, что GMFM-88 и GMFM-66 могут быть использованы в качестве оценки результата для обнаружения изменений при двигательной дисфункции у детей с церебральным параличом. А, учитывая тот факт, что точная оценка изменения в двигательных навыках имеет важное значение для определения эффективности программ лечения у детей с церебральным параличом, использование шкал GMFM-88 и GMFM-66 является актуальным.

В соответствии с полученным результатом анализа величины эффекта по данным выборки из исследований, наиболее чувствительными инструментами для оценки клинического эффекта БТА в лечении синдрома спастичности в исследуемой популяции у детей с ДЦП можно считать шкалу Эшворта и её модификацию. Результаты оценки с использованием методов метаанализа, проведенного по совокупности исследований, для определения величины эффекта, а, следовательно, чувствительности первичных параметров эффективности для шкалы GMFM показали, что терапия БТА существенно не меняет значение по GMFM, в тоже время может быть использована в качестве оценки для обнаружения изменений при двигательной дисфункции у детей с церебральным параличом. Учитывая тот факт, что точная оценка изменения в двигательных навыках имеет важное значение для определения эффективности программ лечения у детей с церебральным параличом это является актуальным. Таким образом, для настоящего исследования были определены шкалы GMFM и шкала Эшворта.

В процессе работы были выбраны критерии отбора, оптимизирована система подхода к вопросу клинико-фармакологического анализа медицинских карт, определены критерии включения/не включения для анализа подобранных медицинских карт с оценкой их соответствия методологическому протоколу проведения терапии. Для однородности материала в исследование включены

медицинские карты пациентов, у которых применялись сопоставимые дозы вводимого препарата для схожих форм ДЦП, что имеет принципиальное значение для оценки эффективности и безопасности применения препаратов БГА у детей с ДЦП.

Однако при проведении ретроспективного анализа амбулаторных карт данных по шкале GMFM получено не было, но имелась оценка пациентов по системе глобальных моторных функций (Gross Motor Function Classification System – GMFCS), которая также оценивает моторную функцию и близка к GMFM, поэтому она и была использована в исследовании.

2.2.2. Клиническая характеристика пациентов, включенных в клинико-экономический анализ

Было проведено комплексное ретроспективное исследование методом выборки историй болезни пациентов с детским церебральным параличом с выраженным синдромом спастичности, проходивших лечение, в том числе принимавших участие в клиническом исследовании в ГБУЗ «Научно-практический Центр Детской психоневрологии Департамента здравоохранения города Москвы» с 2015 по 2018 гг.

Было проанализировано 189 карт пациентов в возрасте от 2 до 17 лет с детским церебральным параличом, одним из ведущих симптомов в клинической картине у которых был синдром спастичности. При этом в 169 (89,4%) случаях в документации была информация об эффективности проведенного лечения, в ряде карт – 12 (6,3%) трактовка была неоднозначна из-за некорректности ведения медицинской документации (в частности, не были указаны изменения в объективном статусе пациентов после лечения, в ряде случаев не отражена динамика в шкалах, что затрудняло однозначную оценку эффективности лечения). Согласно документации, в 8 случаях (4,2%) эффекта от лечения не отмечено (Схема 1).

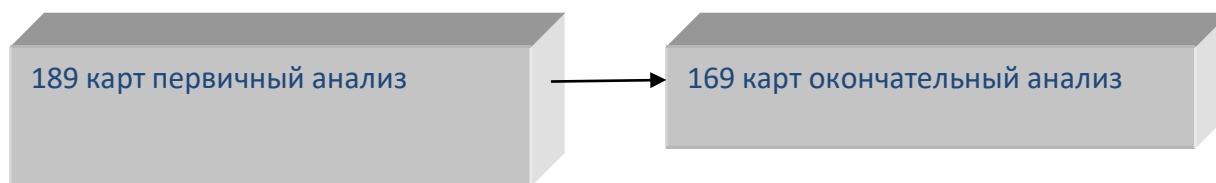


Схема 1

При лечении синдрома спастичности в рассматриваемых медицинских картах использовались три коммерческих препарата БГА – Ботокс[®], Диспорт[®] и Ксеомин[®]. Доза препарата Ботокса[®] для инъекции в крупную и активную мышцу составляла 2–4 ЕД/кг массы тела ребенка. При этом доза препарата в небольшую мышцу составляет 1–2 ЕД/кг массы тела ребенка. Общая суммарная доза препарата на одну процедуру составляла не более 200 ЕД. В возрасте ребенка до 6 лет общая допустимая доза рассчитывалась на массу тела пациента с распределением на заинтересованные мышцы. При применении препарата Ксеомин[®] у детей суммарная доза препарата при введении в одну ногу составляла 4 ЕД/кг массы тела ребенка. Общая доза препарата для введения в процессе одной процедуры не превышала 200 ЕД. Доза препарата Диспорт составляла от 10 до 30 ЕД/кг, но не более 30 ЕД/кг или 1000 ЕД на пациента (меньшая из двух). Стандартная терапия не включала миорелаксанты центрального действия (препарат Баклофен). Пациентам в группах с комплексной терапией проводилась физиотерапия, ЛФК, также при необходимости этапное гипсование и другие методы реабилитации. Сопутствующая комплексная терапия проводилась в соответствии со стандартами оказания стационарной и амбулаторной медицинской помощи: «Стандарт первичной медико-санитарной помощи при детском церебральном параличе» и «Стандарт специализированной медицинской помощи при детском церебральном параличе». Медицинские карты к рассмотрению не принимались в случаях, когда в процессе лечения дозы препаратов отличались от средних рекомендуемых значений по причине вовлеченности большего или меньшего количества мышечных элементов.

Карты, подлежащие анализу, были разбиты на 6 групп, с оценкой эффективности в комплексной терапии и без: в первой и второй группе анализировались пациенты, у которых в составе комплексной терапии и без применялся препарат Ботокс® (88 карт), в третьей и четвертой группах применялся препарат Ксеомин® (32 карты), в пятой и шестой группах применялся препарат Диспорт® (69 карт). Информация о клинической эффективности в группах, получающих Ботокс была в 84 (95,5% карт), в группах пациентов, получающих Ксеомин была в 31 случае (96,9% карт), в группах, получающих Диспорт – 54 случая (78,3%).

Таким образом в исследование вошли карты 169 пациентов, из них 49% были мужского пола, 51% – женского (распределение пациентов по полу в группах лечения – рис. 1).

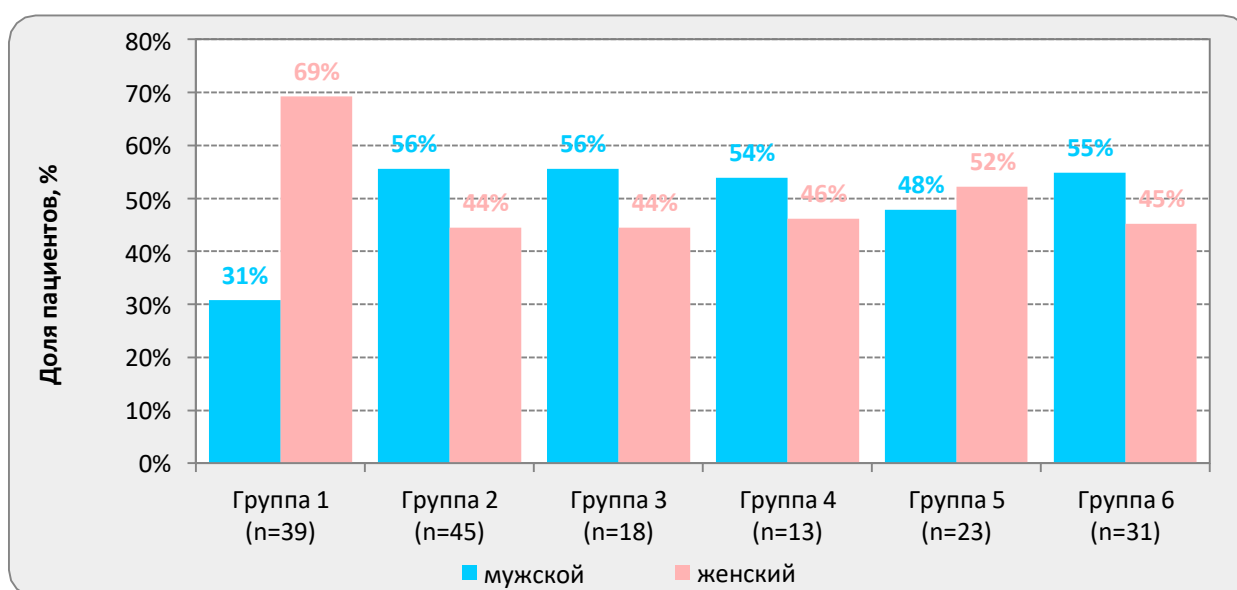


Рисунок 1 – Распределение пациентов по полу

Истории болезни для включения в исследование отбирались путем оценки соответствия с критериями включения в исследование.

Принимались к рассмотрению только те карты, в которых имелись: 1) неврологические осмотры с применением ортопедических тестов и установленными формами ДЦП; 2) определялась степень спастичности по модифицированной шкале Эшворта (степень 2–4); 3) проводилось ЭМГ-

исследование (наличие ЭМГ-активности в покое; амплитуда биопотенциалов мышц-мишеней при максимальном произвольном усилии, вовлечении мышц в патологические синергии; определение координаторных межмышечных взаимоотношений синергист – антагонист – феномен ко-контракции); 4) имелись результаты стабилографических и биомеханических исследований.

Критериями эффективности были: изменение объема движений (не менее 50% от исходного уровня по шкалам); изменение тонуса (до 1,5–2 баллов по шкале). Рассматривались только медицинские карты амбулаторного и стационарного лечения пациентов в возрасте от 2 до 12 лет обоего пола с эквиноварусной и эквинусной установкой стопы при спастической диплегии и гемипаретической форме ДЦП в случаях, когда спастичность икроножной мышцы составляла 2 балла и более по модифицированной шкале Эшворта. Статистическое сравнение групп, вошедших в анализ, представлено в таблице 4.

Таблица 4 – Статистическое сравнение групп пациентов по состоянию на начало лечения

Характеристика		Показатель	Группа 1 (n=39)	Группа 2 (n=45)	Группа 3 (n=18)	Группа 4 (n=13)	Группа 5 (n=23)	Группа 6 (n=31)	<i>p</i>
пол	мужской	n (%)	12 (31%)	25 (56%)	10 (56%)	7 (54%)	11 (48%)	17 (55%)	0,235 ^z
	женский		27 (69%)	20 (44%)	8 (44%)	6 (46%)	12 (52%)	14 (45%)	
Возраст, лет		Median [Q1-Q3] min...max	8 [5,5-11] 2 ...12	11 [6-12] 2 ...12	9 [7-10] 2 ...12	5 [4-8] 2 ...12	8 [6-11,5] 2 ...12	8 [5,5-11] 2 ...12	0,119 ^h
Оценка мышечной спастичности по шкале Эшворта, баллы		Median [Q1-Q3] min...max	3 [3-3] 2 ...4	3 [3-3] 2 ...4	3 [3-3] 2 ...3	3 [3-3] 2 ...4	3 [3-3] 2 ...4	3 [3-3] 2 ...4	0,708 ^h
Уровень Моторных функций по системе GMFCS	1	n (%)	5 (13%)	4 (9%)	1 (6%)	2 (15%)	3 (13%)	3 (10%)	0,749 ^g
	2		23 (59%)	27 (60%)	8 (44%)	5 (38%)	13 (57%)	18 (58%)	
	3		10 (26%)	11 (24%)	7 (39%)	5 (38%)	3 (13%)	7 (23%)	
	4		1 (3%)	3 (7%)	2 (11%)	1 (8%)	4 (17%)	3 (10%)	
	5		0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	

p – значение согласно: χ^2 – критерия Хи-квадрат Пирсона, Ω –критерия Фримана–Холтона, *K*-дисперсионного анализа Краскела–Уоллиса. Условное обозначение показателей: *n* – количество пациентов в группе, Median – медиана, [Q1-Q3] – интерквартильный размах (первый квартиль - третий квартиль), min...max – разброс значений (диапазон)

Помимо этого, были проанализированы амбулаторные карты 19 пациентов 5–14 лет, поступивших впервые и ранее регулярно не получавших лечения в специализированном стационаре. В 9 случаях у пациентов имелись те или иные ортопедические деформации, включающие выраженный паралитический вывих бедра (1), паралитический подвывих (2), грубая сгибательная деформация коленных суставов и хамстринг-синдром (3), спастическая нестабильность тазобедренных суставов (6), нейропаралитический сколиоз (8), а у 4 пациентов имелись сразу две и более деформации. Во всех случаях была назначена стандартная терапия, физиотерапия, реабилитационные мероприятия и решался вопрос об оперативном лечении. Препараты БТА не назначались. Отмечено достоверное различие в частоте деформаций у больных в зависимости от характера и регулярности лечения. Анализ этих карт подтвердил необходимость раннего начала двигательной реабилитации, включающей в себя в первую очередь ЛФК, физиотерапию, формирование выпрямительных реакций, вертикализацию, вспомогательные лечебные мероприятия – массаж, плавание и другие.

2.2.3. Методика расчета прямых затрат

Использованы утвержденные предельные отпускные цены согласно данным Государственного реестра лекарственных средств, при этом не учитывалась предельная оптовая надбавка, НДС. Анализ затрат на заболевание был представлен расчетом затрат на терапию по каждой из сравниваемых схем (затраты на ЭНМГ, препараты БТА, визиты наблюдения, комплексное лечение (ЛФК, массаж, физиотерапия и т.д.), а также затраты на медицинские манипуляции) и затраты в связи с НР. При сравнении вариантов лечения

использовалась стоимость в соответствии с прейскурантом цен на платные услуги лечебного учреждения. Стоимость примененного препарата рассчитывалась по введенной дозе и того факта, что из одного или при необходимости из двух-трех флаконов препарат вводили только одному пациенту, а неиспользованный препарат уничтожали. Расчет курсовой стоимости лечения для одного пациента препаратом Ботокс® составил 11905,06 рублей за упаковку (максимальная суммарная доза 200 ЕД – 2 упаковки), Ксеомин® – 8743,79 рублей за упаковку (максимальная суммарная доза 200 ЕД – 2 упаковки), Диспорт – стоимость флакона, содержащего 500 ЕД – 14389,26 рублей, 300 ЕД 10900,00 рублей, при этом если использовалось 520 ЕД, стоимость составляла два флакона (по 500 ЕД и 300 ЕД). В анализе были учтены максимальные суммарные дозы, вводимые пациентам, согласно данным карт. Другая терапия, получаемая пациентами, в том числе ранее назначенная пациентам, не учитывалась в работе.

2.2.4. Методика проведения ретроспективного фармако-эпидемиологического аналитического исследования

На следующем этапе объектом исследования были все спонтанные сообщения о НР при применении препаратов БТА по базе данных ВОЗ (VigiBase), а также зарегистрированные в базе данных подсистемы «Фармаконадзор» Автоматизированной информационной системы (АИС) Росздравнадзора с 1995 по 2017 годы. Определение степени достоверности причинно-следственной связи между развитием НР и применением препаратов проводилось по шкале Наранжо [Naranjo S.A., 1981], при этом учитывались и анализировались только нежелательные реакции с высокой (определенной, вероятной и возможной) причинно-следственной связью. При установлении серьезности НР, использовались критерии, указанные в Решении Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 87 «Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза».

2.2.5. Статистическая обработка результатов

Статистический анализ проводился на популяции ИТТ (*intent-to-treat*, подлежащая лечению популяция), определенной как группа из всех пациентов, получивших как минимум одну инъекцию. Показателями эффективности были: оценка мышечной спастичности по модифицированной шкале Эшворта в баллах (первичный показатель) и уровень моторных функций по системе GMFCS. Оценки эффективности были нацелены на выявление улучшений балльной оценки мышечной спастичности по модифицированной шкале Эшворта, а также на снижении уровня нарушений моторных функций по системе GMFCS в результате лечения. Уровень значимости двусторонних статистических тестов принимался равным $\alpha=0,05$. Для всех количественных показателей, измеряемых в интервальной шкале, гипотеза о нормальном законе распределения была отвергнута при $p<0,05$ согласно теста Шапиро–Уилка (*Shapiro–Wilk's W-test*). Поэтому применялись непараметрические методы статистики. Демографические данные и анамнез болезни пациента были рассмотрены для оценки сопоставимости групп при помощи соответствующих критериев (критерия Хи-квадрат Пирсона – для пола, критерия Фримана–Холтона (*Fisher–Freeman–Haltontest*) – для уровня нарушений моторных функций по системе GMFCS, дисперсионного анализа Краскела–Уоллиса (*Kruskal–Wallis ANOVA*) – для возраста и для балла по модифицированной шкале Эшворта). Для оценки статистической значимости динамики в значениях показателей применялся непараметрический дисперсионный анализ Фридмана (*Friedman ANOVA*). В качестве описательной статистики использовались: варианты средних величин, медиана, интерквартильный размах, разброс значений (минимум и максимум), графическая интерпретация результатов. Для решения проблемы множественности при сравнении нескольких групп лечения применялись специальные методы: если по результатам дисперсионного анализа Краскела–Уоллиса гипотеза об одинаковости средних рангов в группах отвергалась при $p<0,05$, то для выявления различающихся между собой групп в парных сравнениях использовался критерий Данна (*Bonferroni–Dunn posthoc test*). Для

проверки статистической гипотезы о наличии/отсутствии статистической связи между частотой НР и примененной дозой БТА использовался корреляционный анализ – оценивался точечно-бисериальный коэффициент корреляции. Для проверки статистической гипотезы о наличии/отсутствии статистической связи между величиной регресса мышечной спастичности, оцениваемой по модифицированной шкале Эшворта, и примененной дозой БТА использовался корреляционный анализ – оценивался τ -коэффициент Кендалла.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Результаты ретроспективного клинико-экономического анализа отечественного опыта применения препаратов Диспорт[®], Ботокс[®] и Ксеомин[®] у детей с ДЦП в лечебном учреждении

В ходе проведенного анализа методов оценки эффективности терапии препаратами БТА у детей с ДЦП по опубликованным данным результатов клинических исследований было принято решение, что для оценки с использованием анализа «затраты-эффективность», в качестве основного критерия целесообразно использовать Шкалу глобальных моторных функций (Gross Motor Function Classification System – GMFCS) и Шкалу Эшворта (Ashworth scale), так как они в достаточно короткие сроки и при минимальных затратах позволяют объективно оценить эффективность применения препаратов БТА.

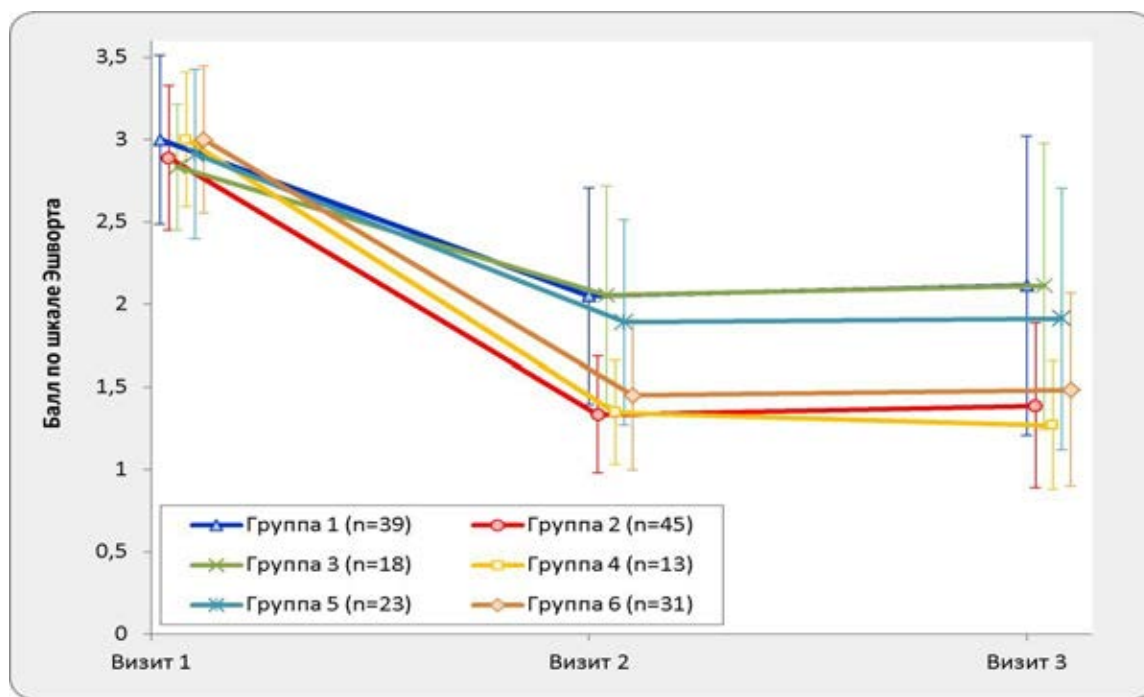
При лечении синдрома спастичности в рассматриваемых медицинских картах использовались три коммерческих препарата БТА – Ботокс[®], Диспорт[®] и Ксеомин[®].

Стандартная терапия не включала миорелаксанты центрального действия (препарат Баклофен). Пациентам в группах с комплексной терапией проводилась физиотерапия, ЛФК, также при необходимости этапное гипсование и другие методы реабилитации. Сопутствующая комплексная терапия проводилась в соответствии со стандартами оказания стационарной и амбулаторной медицинской помощи: «Стандарт первичной медико-санитарной помощи при детском церебральном параличе» и «Стандарт специализированной медицинской помощи при детском церебральном параличе».

Медицинские карты к рассмотрению не принимались в случаях, когда в процессе лечения дозы препаратов отличались от средних рекомендуемых значений по причине вовлеченности большего или меньшего количества мышечных элементов.

3.1.1. Оценка эффективности

Во всех группах лечения наблюдалась положительная динамика – снизилась оценка мышечной спастичности по модифицированной шкале Эшворта (рис. 2).



«Усы» на диаграмме соответствуют интерквартильному размаху, точечные значения – медианам.

Рисунок 2 – Динамика балла по модифицированной шкале Эшворта

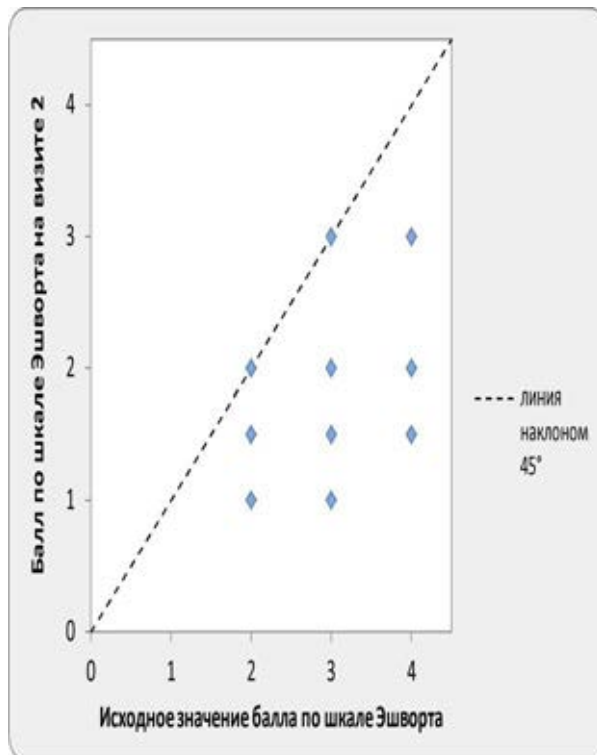
Наличие динамики по анализируемому показателю было подтверждено с помощью дисперсионного анализа Фридмана при $p < 0,001$ в каждой группе пациентов (табл. 5). Балл по модифицированной шкале Эшворта перед началом лечения варьировал в диапазоне 2–4 балла и по этому показателю группы статистически значимо не различались ($p = 0,708$). Наибольшее снижение балла по модифицированной шкале Эшворта наблюдалось к визиту 2, после которого к визиту 3 дальнейшего снижения в среднем не было.

Таблица 5 – Статистическая оценка мышечной спастичности по модифицированной шкале Эшворта в группах лечения

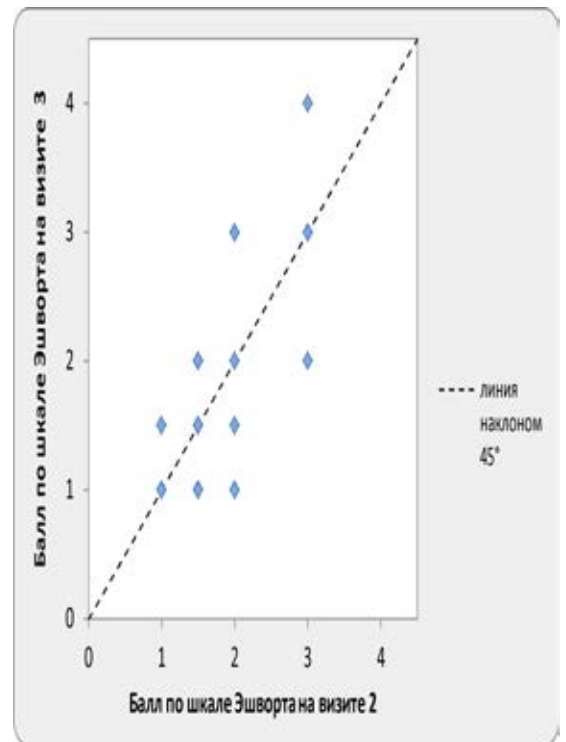
Группы	Оценка мышечной спастичности по модифицированной шкале Эшворта, баллы Median [Q1-Q3] / min...max						<i>p</i> *
	Визит 1		Визит 2		Визит 3		
Группа 1 (n=39)	3	[3-3]	2	[1,5-2,5]	2	[1,5-3]	<0,001
	2	...4	1	...3	1	...4	
Группа 2 (n=45)	3	[3-3]	1,5	[1-1,5]	1,5	[1-1,5]	<0,001
	2	...4	1	...2	1	...3	
Группа 3 (n=18)	3	[3-3]	2	[1,5-2,75]	2	[1,5-3]	<0,001
	2	...3	1	...3	1	...3	
Группа 4 (n=13)	3	[3-3]	1,5	[1-1,5]	1	[1-1,5]	<0,001
	2	...4	1	...2	1	...2	
Группа 5 (n=23)	3	[3-3]	2	[1,5-2]	2	[1,5-2]	<0,001
	2	...4	1	...3	1	...4	
Группа 6 (n=31)	3	[3-3]	1,5	[1-2]	1,5	[1-2]	<0,001
	2	...4	1	...2	1	...3	

**p*-значение согласно дисперсионного анализа Фридмана (значимость динамики)

Данные об изменении индивидуальных оценок мышечной спастичности по модифицированной шкале Эшворта (рис.3) свидетельствуют о том, что к визиту 2 редукция мышечной спастичности наблюдалось у 92% пациентов обеих групп. Оценка мышечной спастичности не изменилась у 8% пациентов. Ухудшения оценок не было. В период между визитами 2 и 3 улучшение оценок наблюдалось только у 18% пациентов. У 64% оценки мышечной спастичности остались на прежнем уровне, у остальных 18% пациентов оценки ухудшились (в том числе у 13% вернулись к исходному уровню).



а) изменение от визита 1 до визита 2



б) изменение от визита 2 до визита 3

Рисунок 3 – Изменение индивидуальных оценок мышечной спастичности по модифицированной шкале Эшворта в процессе исследования

Особенности динамики мышечной спастичности, иллюстрируемые диаграммами рис. 2, состоят в том, что у пациентов с комплексным лечением регресс мышечной спастичности был более выражен, нежели без лечения. Так, на визите 2 медиана относительного снижения балла по модифицированной шкале Эшворта в группах без комплексного лечения (№ 1, 3, 5) составила 33%, в группах с комплексным лечением (№ 2, 4, 6) – 50% (табл. 6). К визиту 3 картина регресса мышечной спастичности в основном сохранилась, за исключением того, что в группе «Ксеомин + комплексное лечение», регресс увеличился с 50 до 67% (рис 4).

Таблица 6 – Статистическое сравнение групп лечения по регрессу мышечной спастичности в процессе исследования

Группа	Регресс мышечной спастичности по модифицированной шкале Эшворта (в сравнении с визитом 1), %			
	Визит 2		Визит 3	
	Median [Q1-Q3]	min...max	Median [Q1-Q3]	min...max
Группа 1 (n=39)	33,3% [25–50%] 0% ...67%	33,3% [13–50%] 0% ...67%		
Группа 2 (n=45)	50,0% [50–67%] 25% ...67%	50,0% [50–67%] 0% ...75%		
Группа 3 (n=18)	33,3% [6–46%] 0% ...50%	33,3% [6–46%] 0% ...67%		
Группа 4 (n=13)	50,0% [50–67%] 33% ...67%	66,7% [50–67%] 33% ...67%		
Группа 5 (n=23)	33,3% [29–50%] 0% ...67%	33,3% [33–50%] 0% ...67%		
Группа 6 (n=31)	50,0% [42–67%] 33% ...67%	50,0% [33–67%] 0% ...67%		
p^*	<0,001		<0,001	

* p – значение согласно дисперсионного анализа Краскела–Уоллиса (межгрупповое сравнение)

В целом различия между шестью группами на визитах 2 и 3 по величине регресса мышечной спастичности были статистически значимы ($p < 0,001$).

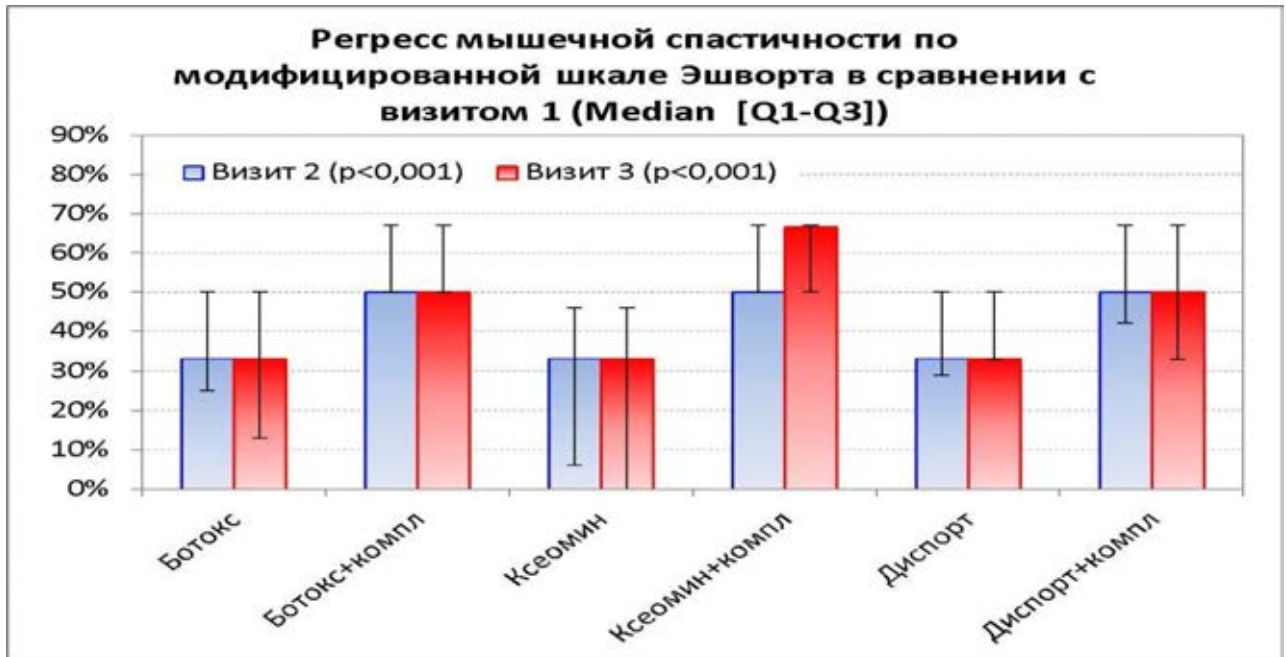


Рисунок 4 – Регресс мышечной спастичности по шкале Эшворта

Попарное сравнение вариантов лечения по анализируемому показателю (табл. 7) продемонстрировало, что эффект не зависел от того, какой применялся препарат БТА и был обусловлен тем, было ли комплексное лечение или нет. На фоне применения препаратов БТА комплексное лечение вносит существенный вклад в снижение мышечной спастичности детей с ДЦП.

Таблица 7 – Попарное сравнение групп по регрессу мышечной спастичности

Сравниваемые группы		p^*	
		Визит 2	Визит 3
1	2	<0,001	0,001
	3	>0,999	>0,999
	4	0,002	0,003
	5	>0,999	>0,999
	6	<0,001	0,007
2	3	<0,001	0,003
	4	>0,999	>0,999
	5	0,001	0,032
	6	>0,999	>0,999
3	4	0,002	0,004
	5	>0,999	>0,999
	6	0,001	0,013
4	5	0,017	0,027
	6	>0,999	>0,999
5	6	0,011	0,110

* p – значение согласно критерия Данна

Взаимосвязь между эффектом (относительным снижением балла по

модифицированной шкале Эшворта) и примененной дозой БТА была статистически не значима при $p > 0,05$ во всех группах (табл. 8).

Таблица 8 – Статистический анализ наличия/отсутствия связи между эффектом (величиной регресса мышечной спастичности) и суммарной примененной дозой БТА

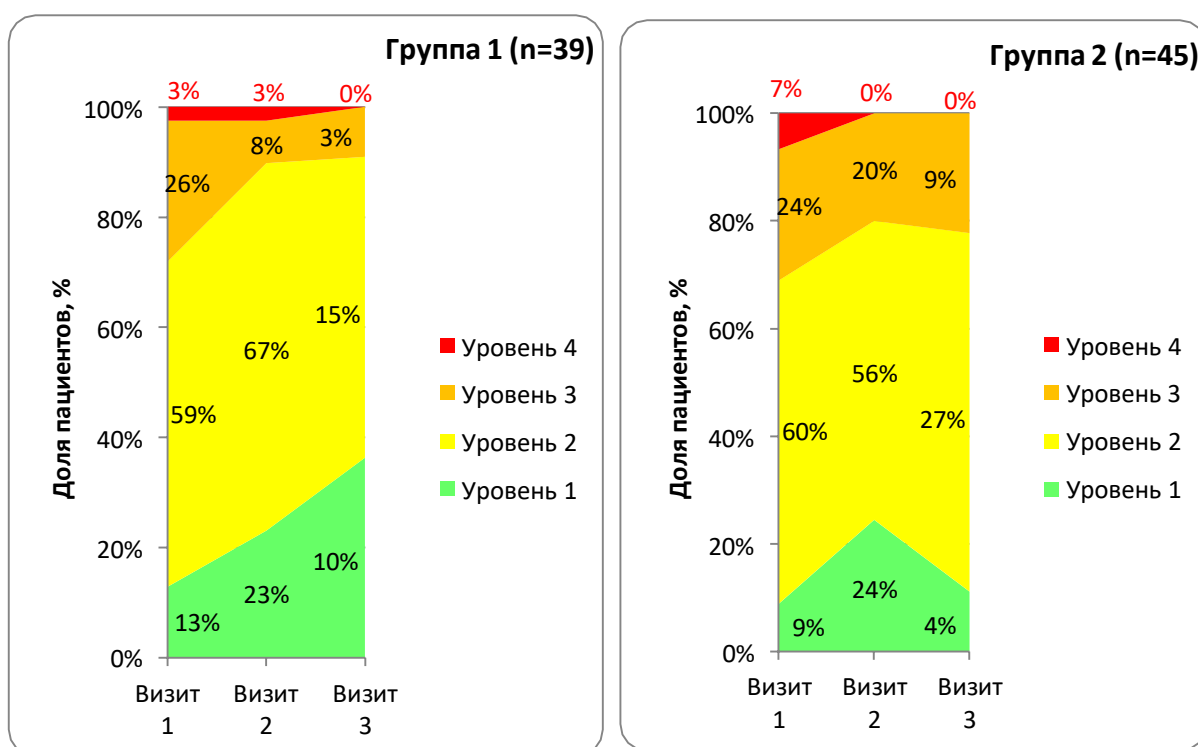
Группа	Статистический показатель	
	τ -коэффициент Кендалла	p
Группа 1 (n=39)	0,119	0,285
Группа 2 (n=45)	0,009	0,931
Группа 3 (n=18)	0,320	0,063
Группа 4 (n=13)	0,115	0,584
Группа 5 (n=23)	0,069	0,643
Группа 6 (n=31)	0,027	0,834
Все группы (n=169)	0,001	0,986

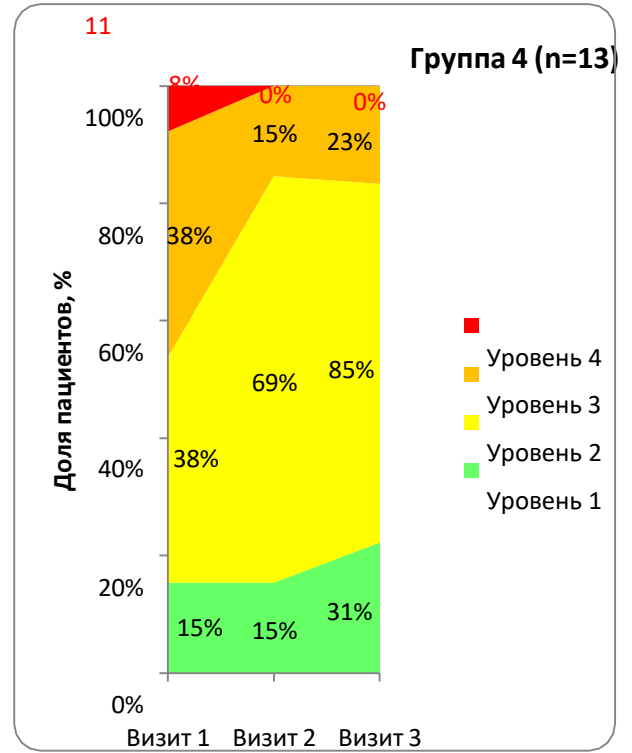
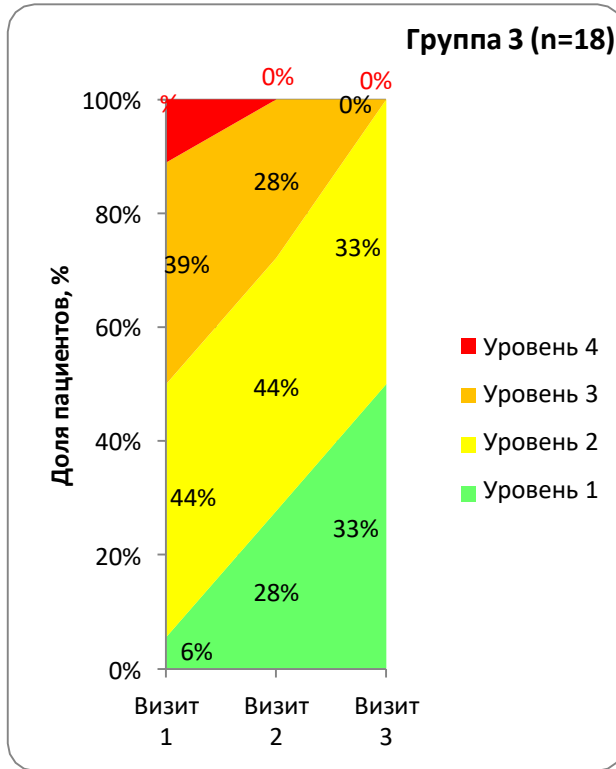
Одновременно было выявлено, что во всех группах имеется статистически значимая отрицательная корреляция между эффектом (относительным снижением балла по модифицированной шкале Эшворта) и возрастом пациента (табл. 9).

Таблица 9 – Статистический анализ наличия/отсутствия связи между эффектом (величиной регресса мышечной спастичности) и возрастом пациента

Группы	Статистический показатель	
	τ -коэффициент Кендалла	<i>p</i>
Группа 1 (n=39)	-0,666	<0,001
Группа 2 (n=45)	-0,406	<0,001
Группа 3 (n=18)	-0,608	<0,001
Группа 4 (n=13)	-0,429	<0,001
Группа 5 (n=23)	-0,665	<0,001
Группа 6 (n=31)	-0,482	<0,001
Все группы (n=169)	-0,291	<0,001

В процессе исследования во всех группах одновременно со снижением мышечной спастичности у пациентов наблюдались качественные изменения, связанные с уровнем двигательной активности согласно GMFCS, – увеличивалась доля пациентов с первым уровнем и уменьшалась доля пациентов с уровнями 3 и 4. (рис. 5)





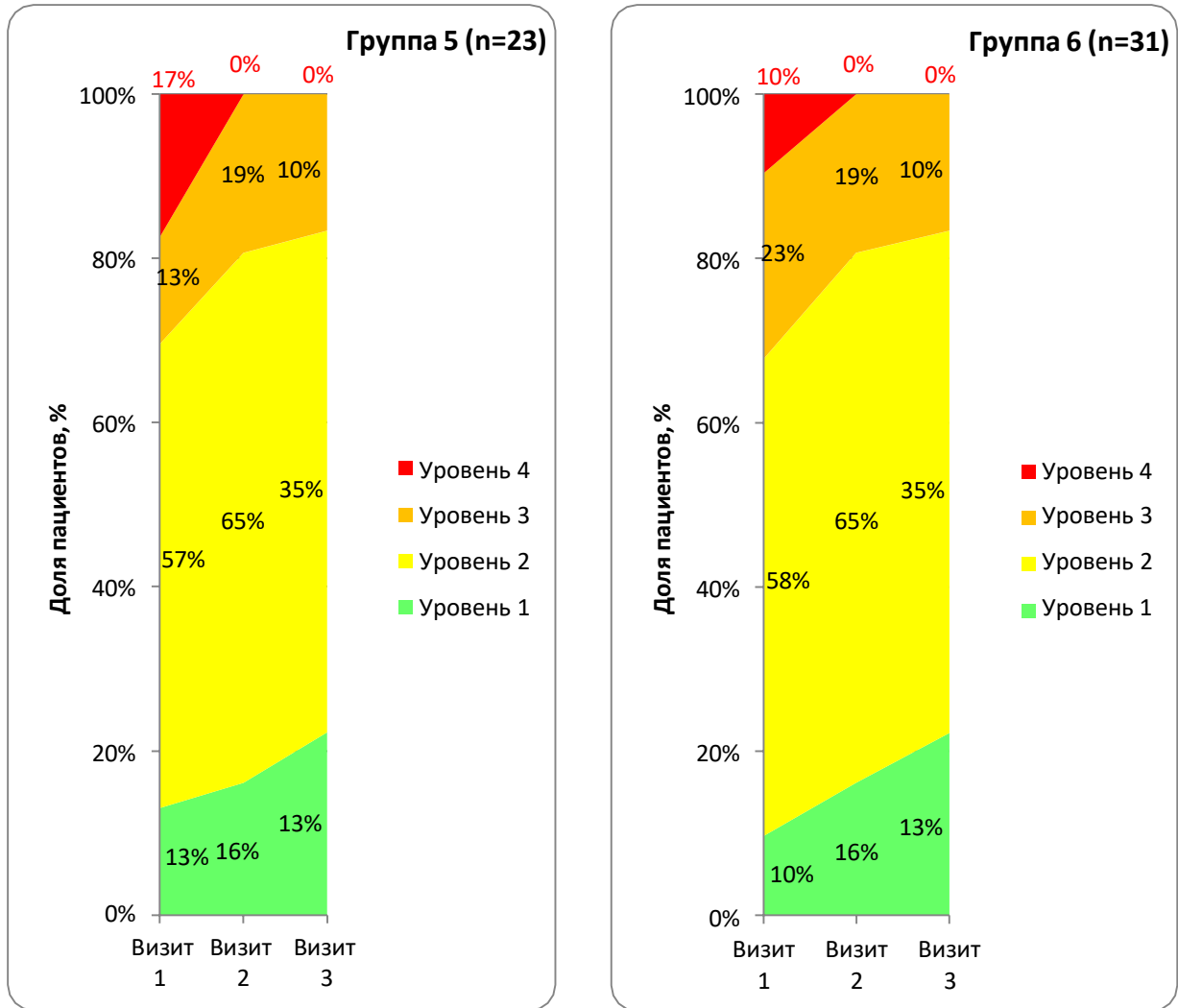


Рисунок 5 – Динамика распределения пациентов по уровням двигательной активности согласно критериям системы GMFCS

Статистически значимая динамика уровня двигательной активности в каждой из сравниваемых групп была подтверждена с помощью дисперсионного анализа Фридмана при $p < 0,001$ (табл. 10).

Таблица 10 – Статистическое сравнение групп лечения по динамике уровня двигательной активности согласно критериям системы GMFCS

Группа	Уровень моторных функций по классификации GMFCS						p**
	Median [Q1-Q3] / min...max						
	Визит 1		Визит 2		Визит 3		
Группа 1 (n=39)	2	[2-3]	2	[1,5-2,5]	2	[1,5-3]	<0,001
	1	...4	1	...3	1	...4	
Группа 2 (n=45)	2	[2-3]	1,5	[1-1,5]	1,5	[1-1,5]	<0,001
	1	...4	1	...2	1	...3	
Группа 3 (n=18)	2,5	[2-3]	2	[1,5-2,75]	2	[1,5-3]	<0,001
	1	...4	1	...3	1	...3	
Группа 4 (n=13)	2	[2-3]	1,5	[1-1,5]	1	[1-1,5]	0,007
	1	...4	1	...2	1	...2	
Группа 5 (n=23)	2	[2-3]	2	[1,5-2]	2	[1,5-2]	<0,001
	1	...4	1	...3	1	...4	
Группа 6 (n=31)	2	[2-3]	1,5	[1-2]	1,5	[1-2]	<0,001
	1	...4	1	...2	1	...3	
p*	0,671		0,951		0,952		

p-значение согласно:

* - дисперсионного анализа Краскела–Уоллиса (межгрупповое сравнение);

** - дисперсионного анализа Фридмана (значимость динамики)

Исходно медиана уровня двигательной активности согласно критериям системы GMFCS во всех группах была одинаковой и составляла 2 (табл. 6). На визите 2 медиана уровня снизилась до 1,5–2, на визите 3 – до 1–1,5. По уровню двигательной активности согласно критериям, GMFCS группы в процессе исследования статистически значимо не различались ($p > 0,05$), что можно объяснить малой чувствительностью уровня моторных функций к изменению показателя мышечной спастичности. Таким образом, при учете в качестве критерия эффективности GMFCS сравниваемые препараты БТА одинаково эффективны как в условиях комплексного лечения, так и без него.

3.1.2. Степень воздействия препаратов БТА. Оценка безопасности применения препаратов Ботокс, Ксеомин и Диспорт

Воздействие препаратов БТА было однократным. В связи с особенностями вариантов дозирования Ботокса, Ксеомина и Диспорта степень воздействия препаратов БТА на пациентов была различной (табл. 11). Суммарная доза Ботокса варьировала в диапазоне 48–208 ЕД., для Ксеомина – 60–200 ЕД., для Диспорта – 168–520 ЕД (рис.6).

Таблица 11 – Сравнение групп по примененной дозе БТА

Группа	Примененная доза БТА, ЕД.		<i>p</i>
	Median [Q1-Q3]	min...max	
Группа 1 (n=39)	150 [96,5-191,5]	54 ...208	<0,001
Группа 2 (n=45)	95 [79-121]	48 ...153	
Группа 3 (n=18)	102 [83,75-110,5]	72 ...160	
Группа 4 (n=13)	115 [83-164]	60 ...200	
Группа 5 (n=23)	363 [239,5-452,5]	168 ...500	
Группа 6 (n=31)	367 [292-438]	220 ...520	

p-значение согласно дисперсионного анализа Краскела-Уоллиса (межгрупповое сравнение)

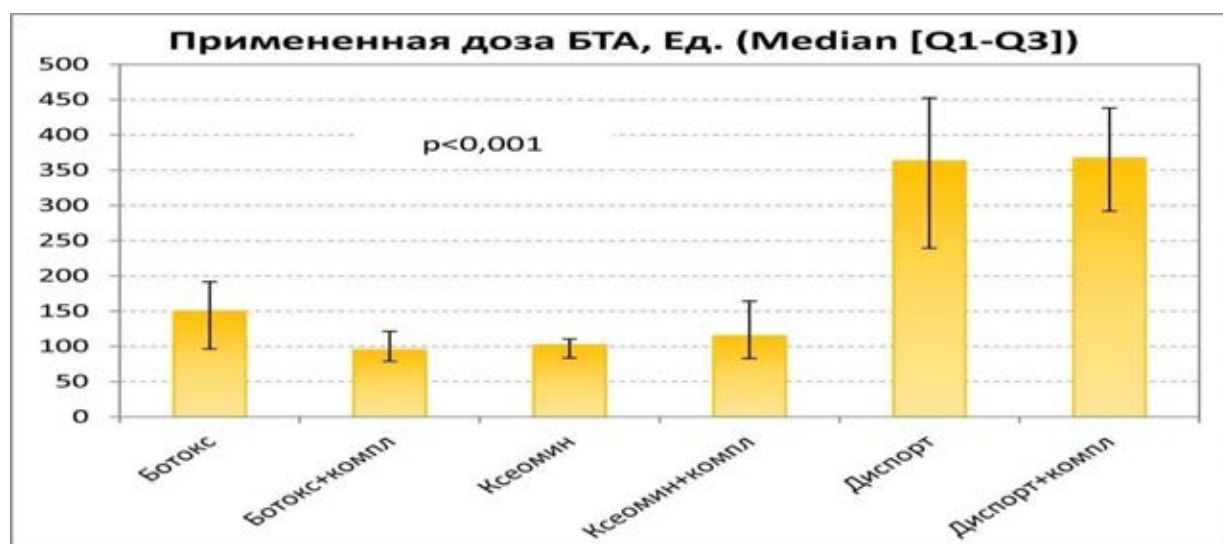


Рисунок 6 – Примененная доза БТА

Попарное сравнение вариантов лечения по примененной дозе (табл. 12) показало, что в группах, получивших Ботокс и Ксеомин, суммарная доза была близкой ($p > 0,05$). В группах, получивших Диспорт, доза в среднем была в 3,6 раза выше.

Таблица 12 – Попарное сравнение групп по примененной дозе БТА

Сравниваемые группы		p^*
1	2	0,184
	3	>0,999
	4	>0,999
	5	<0,001
	6	<0,001
2	3	>0,999
	4	>0,999
	5	<0,001
	6	<0,001
3	4	>0,999
	5	<0,001
	6	<0,001
4	5	<0,001
	6	<0,001
5	6	>0,999

** p – значение согласно критерия Данна*

Анализ нежелательных реакций

Наличие нежелательных реакций при применении препаратов оценивалось по анамнестическим данным жалоб пациентов и физикального осмотра. Всего у 169 пациентов, включенных в анализ, было зарегистрировано 10 нежелательных реакций:

- 4 НР (40%) – местные реакции (гиперемия, боль в месте введения);
- 4 НР (40%) – ОРВИ;
- 2 НР (20%) – ринофарингит, назофарингит.

Все нежелательные реакции были легкой степени выраженности. Серьезных нежелательных реакций зарегистрировано не было (рис. 7).



Рисунок 7 –Зарегистрированные нежелательные реакции

Для статистического анализа были объединены все нежелательные реакции, независимо от их причинно-следственной связи, а частота нежелательных реакций оценивалась как отношение количества субъектов, у которых возникла НР, к количеству субъектов, подверженных риску, т.е. получивших хотя бы одну дозу БТА. Нежелательные реакции имели место во всех группах.

При оценке переносимости серьезных нежелательных реакций на данные препараты с критерием серьезности «смерть», «угроза жизни», с высокой степенью достоверности причинно-следственной связи нами не выявлено.

Сравнение групп лечения по количеству пациентов, испытавших НР, показало, что по частоте НР группы статистически значимо не различались при $p=0,112$ (базовые сведения о частотах НР представлены в табл. 13).

Таблица 13 – Статистическое сравнение частот НР в группах лечения

Группа	Количество пациентов (%)	
	с НР	без НР
Группа 1 (n=39)	1 (3%)	38 (97%)
Группа 2 (n=45)	1 (2%)	44 (98%)
Группа 3 (n=18)	1 (6%)	17 (94%)
Группа 4 (n=13)	3 (23%)	10 (77%)
Группа 5 (n=23)	2 (9%)	21 (91%)
Группа 6 (n=31)	2 (6%)	29 (94%)
p^*	0,112	

* p – значение согласно критерия Фримана–Холтона (межгрупповое сравнение)

В связи с тем, что степень воздействия БТА в группах статистически значимо различалась и с целью повышения мощности статистических тестов, для анализа зависимости частоты развития нежелательной реакции от примененной дозы группы 1–4 и 5–6 были условно сгруппированы в две когорты (табл. 14). Анализ показал, что связь частоты НР и примененной дозой статистически не значима.

Таблица 14 – Результаты анализа наличия/отсутствия статистической связи типа корреляция между частотой НЯ и суммарной примененной дозой БТА

Группы (объем выборки)	Статистический показатель		
	Примененная доза (Median), ЕД.	Точечно- бисериальный коэффициент корреляции	p
1–4 (n=115)	105	0,159	0,090
5–6 (n=54)	365	0,036	0,797

3.1.3. Фармакоэкономический анализ. Затраты/Эффективность

Анализ затрат на заболевание был представлен расчетом затрат на терапию по каждой из сравниваемых схем (затраты на ЭНМГ, препараты БТА, визиты наблюдения, комплексное лечение (ЛФК, массаж, физиотерапию), а также затраты на медицинские манипуляции) и затраты в связи с развитием нежелательных реакций.

При сравнении вариантов лечения использовалась стоимость в соответствии с прейскурантом цен на платные услуги лечебного учреждения.

Стоимость примененного препарата рассчитывалась по введенной дозе и того факта, что из одного или при необходимости из двух-трех флаконов препарат вводили только одному пациенту, а неиспользованный препарат уничтожали.

Средние цены одного флакона препаратов БТА (с учетом вариантов продаваемых форм выпуска), использовавшиеся при расчетах, представлены в таблице 15.

Таблица 15 – Цены препаратов БТА

БТА	Дозировка				
	50 ЕД	100 ЕД	200 ЕД	300 ЕД	500 ЕД
Ботокс	-	11 905,06руб.	21 429,11руб.	-	
Ксеомин	5 500,00руб.	8 743,79руб.	-	-	
Диспорт	-	-	-	10 900,00руб.	14 389,26руб.

Суммарная стоимость лечения пациента, рассчитанная с учетом перечисленных выше факторов, варьировала в широких пределах: от 27,2 до 110,6 тыс. руб. Как показали результаты анализа, в группах с комплексным лечением суммарная стоимость была в среднем в 2,9 раз выше, нежели без комплексного лечения ($p < 0,001$, см. табл. 16). При этом суммарная стоимость лечения не зависела от того, какой препарат БТА применялся ($p > 0,05$).

Таблица 16 – Статистическая оценка суммарной стоимости лечения в сравниваемых группах пациентов

Группа	Стоимость, тыс. руб.				<i>p</i> *
	Median [Q1-Q3]		min...max		
Группа 1 (n=39)	39,9	[30-40]	30,4	...51,8	<0,001
Группа 2 (n=45)	92,2	[92-102]	30,4	...102,0	
Группа 3 (n=18)	32,7	[27-33]	27,2	...36,0	
Группа 4 (n=13)	97,8	[95-98]	89,0	...103,6	
Группа 5 (n=23)	32,9	[29-33]	29,4	...42,6	
Группа 6 (n=31)	94,7	[91-95]	91,2	...110,6	

**p* – значение согласно дисперсионного анализа Краскела-Уоллиса (межгрупповое сравнение)

Таблица 17 – Попарное сравнение групп по суммарным затратам на лечение

Сравниваемые группы		<i>p</i> *
1	2	<0,001
	3	0,254
	4	<0,001
	5	>0,999
	6	<0,001
2	3	<0,001
	4	>0,999
	5	<0,001
	6	>0,999
3	4	<0,001
	5	>0,9990
	6	<0,001
4	5	<0,001
	6	>0,999
5	6	<0,001

**p* – значение согласно критерия Данна

Затраты на препараты БТА в структуре суммарной стоимости лечения в среднем составили 44% (медиана 14,4 тыс. руб.) в группах без комплексного лечения и 15% (медиана 14,2 тыс. руб.) – в группах с комплексным лечением.

Сравнение вариантов лечения по критерию «затраты/эффективность»

Так как было показано, что суммарная стоимость лечения в основном обусловлена тем, было или нет комплексное лечение, и практически не зависит от того, какой препарат БГА применялся, статистический анализ показателя «затраты/эффективность» проводили трижды: для групп пациентов, у которых не было комплексного лечения (табл. 18), для групп пациентов с комплексным лечением (табл. 19) и для всех групп (табл. 20).

Таблица 18 – Статистическое сравнение групп пациентов без комплексного лечения по критерию «затраты/эффективность»

Визит	Группа	Стоимость/эффективность, тыс. руб./баллы		p^*	
		Median [Q1-Q3]	min...max		
2	Группа 1 (n=39)	36,3	[28-47]	16,9 ...518,3	0,269
	Группа 3 (n=18)	29,8	[25-216]	17,0 ...359,9	
	Группа 5 (n=23)	29,9	[24-33]	15,7 ...328,9	
3	Группа 1 (n=39)	36,3	[26-185]	14,5 ...518,3	0,155
	Группа 3 (n=18)	31,2	[26-272]	13,0 ...359,9	
	Группа 5 (n=23)	29,9	[21-33]	15,7 ...328,9	

** p – значение согласно дисперсионного анализа Краскела-Уоллиса (межгрупповое сравнение)*

Таблица 19 – Статистическое сравнение групп пациентов с комплексным лечением по критерию «затраты/эффективность»

Визит	Группа	Стоимость/эффективность, тыс. руб./баллы		p^*	
		Median [Q1-Q3]	min...max		
2	Группа 2 (n=45)	57,6	[44-64]	14,5 ...92,5	0,700
	Группа 4 (n=13)	55,7	[47-61]	38,0 ...88,9	
	Группа 6 (n=31)	59,2	[45-86]	43,4 ...100,5	
3	Группа 2 (n=45)	57,6	[44-67]	14,5 ...922,1	0,571
	Группа 4 (n=13)	46,6	[45-61]	38,0 ...94,2	
	Группа 6 (n=31)	59,2	[45-84]	36,4 ...946,9	

** p – значение согласно дисперсионного анализа Краскела-Уоллиса (межгрупповое сравнение)*

Таблица 20 – Статистическое сравнение всех групп пациентов по критерию «затраты/эффективность»

Визит	Группа	Стоимость/эффективность, тыс. руб./баллы				p*
		Median [Q1-Q3]		min...max		
2	Группа 1 (n=39)	36,3	[28-47]	16,9	...518,3	<0,001
	Группа 2 (n=45)	57,6	[44-64]	14,5	...92,5	
	Группа 3 (n=18)	29,8	[25-216]	17,0	...359,9	
	Группа 4 (n=13)	55,7	[47-61]	38,0	...88,9	
	Группа 5 (n=23)	29,9	[24-33]	15,7	...328,9	
	Группа 6 (n=31)	59,2	[45-86]	43,4	...100,5	
3	Группа 1 (n=39)	36,3	[26-185]	14,5	...518,3	<0,001
	Группа 2 (n=45)	57,6	[44-67]	14,5	...922,1	
	Группа 3 (n=18)	31,2	[26-272]	13,0	...359,9	
	Группа 4 (n=13)	46,6	[45-61]	38,0	...94,2	
	Группа 5 (n=23)	29,9	[21-33]	15,7	...328,9	
	Группа 6 (n=31)	59,2	[45-84]	36,4	...946,9	

*p – значение согласно дисперсионного анализа Краскела-Уоллиса (межгрупповое сравнение)

Как в когорте пациентов «без комплексного лечения» (группы 1, 3, 5), так и в когорте «с комплексным лечением» (группы 2, 4, 6) стоимость одного балла регресса мышечной спастичности статистически значимо не различалась при $p > 0,05$. Попарное сравнение групп (табл. 21) лечения показало, что неоднородность шести групп по показателю «затраты/эффективность», выявленная с помощью дисперсионного анализа Краскела–Уоллиса, обусловлена статистически значимыми различиями на визите 2 между группами 1 и 6, 2 и 5, 4 и 5, 5 и 6, а на визите 3 – между группами 2 и 5, 4 и 5, то есть между группами с комплексным лечением и без такого (рис.8)

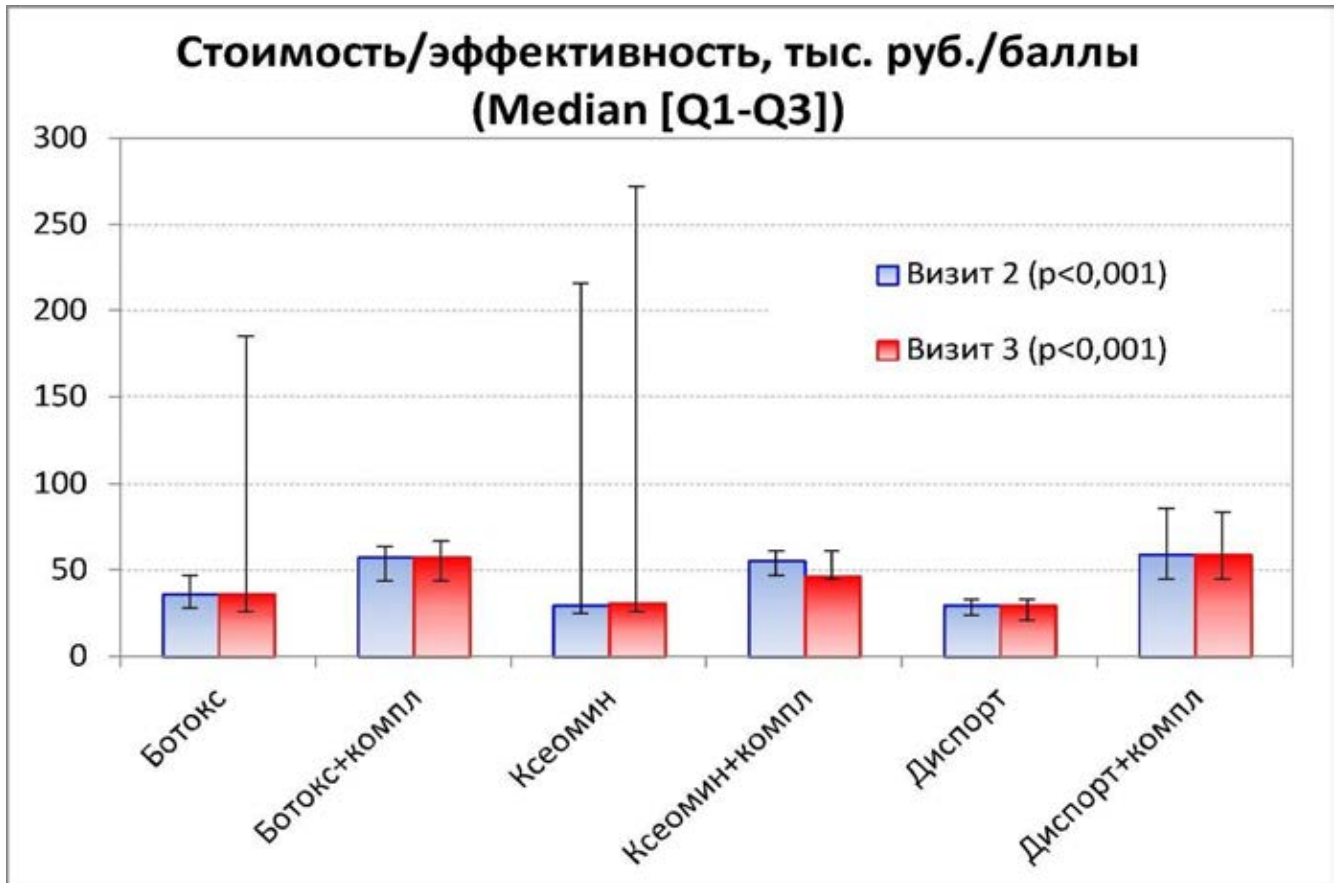


Рисунок 8 – Сравнение всех групп пациентов по критерию «затраты/эффективность»

Таблица 21 – Попарное сравнение всех групп по критерию «стоимость/эффективность»

Сравниваемые группы		p*	
		Визит 2	Визит 3
1	2	0,546	0,974
	3	>0,999	>0,999
	4	0,464	>0,999
	5	>0,999	0,862
	6	0,044	0,103
2	3	>0,999	>0,999
	4	>0,999	>0,999
	5	0,006	0,006
	6	>0,999	>0,999
3	4	0,678	>0,999
	5	>0,999	>0,999
	6	0,165	0,520
4	5	0,016	0,074
	6	>0,999	>0,999
5	6	<0,001	<0,001

*p – значение согласно критерия Данна

Анализ чувствительности

Для оценки влияния неопределенных переменных на надежность результатов моделирования был выполнен анализ чувствительности. Был выполнен однофакторный анализ чувствительности, основанный на изменении цены того параметра, вероятность изменения которого представляется наибольшей. Изменяемым фактором анализа явились цены препаратов БТА.

В таблицах 22 и 23 представлены результаты исследования «стоимость/эффективность», подвергнутые однофакторному анализу чувствительности, представляющему из себя следующий сценарий: цена каждого препарата БТА выросла на 20%. Данные об эффективности сравниваемых вариантов лечения остались без изменений.

Таблица 22 – Результаты анализа «затраты-эффективность», подвергнутые анализу чувствительности

Визит	Группа	Стоимость/эффективность, тыс. руб./баллы		p*
		Median [Q1-Q3]	min...max	
2	Группа 1 (n=39)	40,2	[30-53]	<0,001
	Группа 2 (n=45)	59,1	[45-66]	
	Группа 3 (n=18)	32,4	[26-230]	
	Группа 4 (n=13)	56,7	[48-63]	
	Группа 5 (n=23)	32,5	[26-35]	
	Группа 6 (n=31)	61,0	[46-89]	
3	Группа 1 (n=39)	40,2	[29-201]	<0,001
	Группа 2 (n=45)	59,1	[45-74]	
	Группа 3 (n=18)	34,1	[28-290]	
	Группа 4 (n=13)	48,2	[46-63]	
	Группа 5 (n=23)	32,5	[22-35]	
	Группа 6 (n=31)	61,0	[46-87]	

*p – значение согласно дисперсионного анализа Краскела–Уоллиса (межгрупповое сравнение)

Таблица 23 – Парное сравнение всех групп по критерию «стоимость/эффективность» в рамках анализа чувствительности

Сравниваемые группы		p^*	
		Визит2	Визит 3
1	2	0,814	>0,999
	3	>0,999	>0,999
	4	0,710	>0,999
	5	>0,999	0,782
	6	0,061	0,140
2	3	>0,999	>0,999
	4	>0,999	>0,999
	5	0,008	0,008
	6	>0,999	>0,999
3	4	0,862	>0,999
	5	>0,999	>0,999
	6	0,174	0,563
4	5	0,023	0,099
	6	>0,999	>0,999
5	6	<0,001	0,001

**p – значение согласно критерия Данна*

Анализ чувствительности показал, что результаты исследования выдерживают изменение цены препаратов БТА на 20%, что говорит о высокой степени достоверности результатов исследования.

Заключение

Одним из ведущих учреждений в России, где имеется большой опыт применения препаратов БТА является ГБУЗ «Научно-практический Центр Детской психоневрологии ДЗ города Москвы», в котором с 2006 г. только с применением препаратов ботулинического токсина типа А (БТА) пролечено более 1000 детей с ДЦП. При этом лечение синдрома спастичности в ЛПУ проводилось препаратами Ботокс® и Диспорт®, Ксеомин®. В связи с этим для оценки особый интерес при проведении данной работы представляла оценка фармакоэкономических аспектов применения различных препаратов.

Руководству ГБУЗ «Научно-практический Центр Детской психоневрологии ДЗ города Москвы» (Главный врач, д.м.н., профессор, Заслуженный врач РФ Батышева Т.Т.) был предложен дизайн ретроспективного экспертно-клинического и фармакоэкономического исследования, получено одобрение локального

этического комитета учреждения на его проведение, заключен договор о научном сотрудничестве и утверждено техническое задание на проведение исследования с 2016 по 2019 г., при этом отдельно были оговорены критерии включения/невключения, согласован выбор дополнительных инструментов и шкал для проведения экспертной оценки в случае, когда клинический эффект от применения БТА неоднозначен.

Таким образом, по данным проведенного исследования было установлено, что по показателю «затраты/эффективность» ни один из сравниваемых препаратов не имеет преимуществ перед другими. При этом из-за высокой стоимости комплексного лечения, несмотря на его значительный вклад в снижение мышечной спастичности пациентов, варианты без комплексного лечения продемонстрировали лучшие показатели эффективности (по модифицированной шкале Эшворта) при наименьших суммарных затратах на 1 ребенка по сравнению с комплексным лечением.

В ходе работы была установлена отрицательная корреляция между возрастом пациентов и эффективностью проведенного лечения, что подтверждает необходимость раннего начала комплексного лечения детей с ДПЦ.

Применение препаратов ботулинического токсина типа А является интегральным компонентом в длительном лечении детей со спастическими формами детского церебрального паралича. Совместно с физиотерапией и ортопедическим лечением это может в значительной степени помочь ребенку преодолеть необходимые двигательные этапы и сформировать предпосылки для вертикального положения и позднее – для ходьбы. При этом риск возникновения нежелательных явлений, может существенно сказываться на частоте применении препарата, что ведет к необходимости проведения тщательной оценки соотношения польза/риск при назначении препаратов БТА у детей в различных возрастных группах на основе доказательной медицины.

ГЛАВА 4. Результаты ретроспективного фармакоэпидемиологического аналитического исследования

Далее нами было проведено ретроспективное аналитическое фармакоэпидемиологическое исследование. Был проведен анализ баз данных по нежелательным реакциям, зарегистрированным при применении препаратов БТА – Ксеомин, Диспорт и Ботокс.

4.1. Результаты мониторинга безопасности при применении препарата Ботокс®

По базе данных ВОЗ (VigiBase) всего на препарат под торговым названием Ботокс® зарегистрировано 33630 спонтанных сообщений о НР за период с 1995 по 2017 годы. При этом сообщения о нежелательных реакциях у детей за период с 1995 по 2017 годы составили – 514 сообщений, которые были стратифицированы по возрасту детей следующим образом (рис. 9):

- дети в возрасте 1–27 дней – 13 сообщений;
- дети в возрасте 28 дней – 23 месяца – 30 сообщений;
- дети в возрасте 2–11 лет – 325 сообщений;
- дети в возрасте 12–17 лет – 146 сообщений.

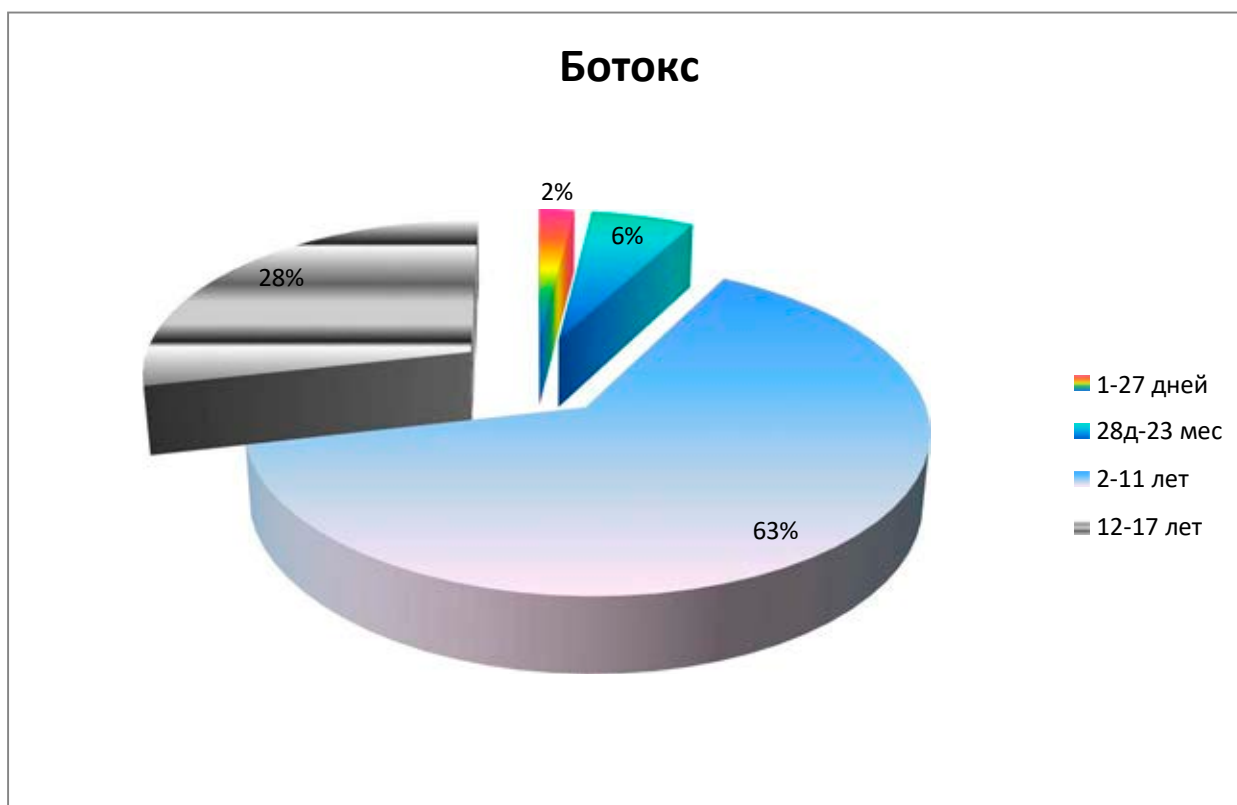


Рисунок 9 – Количество спонтанных сообщений (%) при применении препарата Ботокс® в зависимости от возраста детей

Наиболее частыми нежелательными реакциям при применении Ботокса® были: нарушения зрения и инфекции; далее НР со стороны ЦНС и кожные реакции; реже по частоте нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы, глаз, желудочно-кишечного тракта; на четвертом месте – нарушения со стороны дыхательной системы.

База данных «АИС» Росздравнадзор-Фармаконадзор» за период с 1 января 2009 г. по 31 декабря 2017 г. содержит 3 сообщения о побочных реакциях при применении препарата Ботокс® у детей, в которых причинно-следственная связь с препаратом оценена как достоверная. В данных сообщениях указаны следующие НР: боль в месте инъекции, локализованный отек кожи, гиперемия кожи.

В действующей инструкции по медицинскому применению на препарат Ботокс® указано, что по данным клинических исследований можно ожидать, что частота нежелательных явлений у детей с ДЦП при его применении составит 17%. При этом указано, что как правило нежелательные реакции проявляются в

течение первых дней после инъекции и являются преходящими. В редких случаях длительность может достигать нескольких месяцев. При пострегистрационном применении указаны следующие побочные реакции: инфекционные и паразитарные заболевания, нарушения со стороны нервной системы такие как нарушения походки, сомноленция, парестезии; со стороны кожи и подкожной клетчатки – сыпь; со стороны скелетно-мышечной системы – миалгии и мышечная слабость, боли в конечностях, помимо этого указаны: недержание мочи при напряжении, падения, недомогание, боль в месте инъекции. Указано, что, как и при любой инъекционной процедуре, в месте введения могут быть нежелательные реакции, такие как локальная болезненность, воспаление, парестезии, гипостезии, уплотнения, локализованная инфекция, кровотечения, гематомы. Описана также лихорадка и гриппоподобный синдром. Также имеются спонтанные сообщения о случаях развития аспирационной пневмонии (в некоторых случаях с летальным исходом), угнетения дыхания, атрофии вследствие денервации, и отдельные сообщения о возможном системном распространении ботулотоксина, однако указано, что эта информация о распространении токсина редко касалась детей с ДЦП.

4.2. Результаты мониторинга безопасности при применении препарата Ксеомин®

На препарат Ксеомин® в базе ВОЗ (VigiBase) зарегистрировано 38193 сообщений о нежелательных реакциях при применении препарата за период с 1995 по 2017 годы. При этом сообщения о НР у детей за период с 1995 по 2017 годы составили 533 сообщения, которые стратифицировались по возрасту следующим образом (рис. 10):

- дети в возрасте 1–27 дней – 11 сообщений;
- дети в возрасте 28 дней – 23 месяца – 33 сообщения;
- дети в возрасте 2–11 лет – 334 сообщения;
- дети в возрасте 12–17 лет – 155 сообщений.

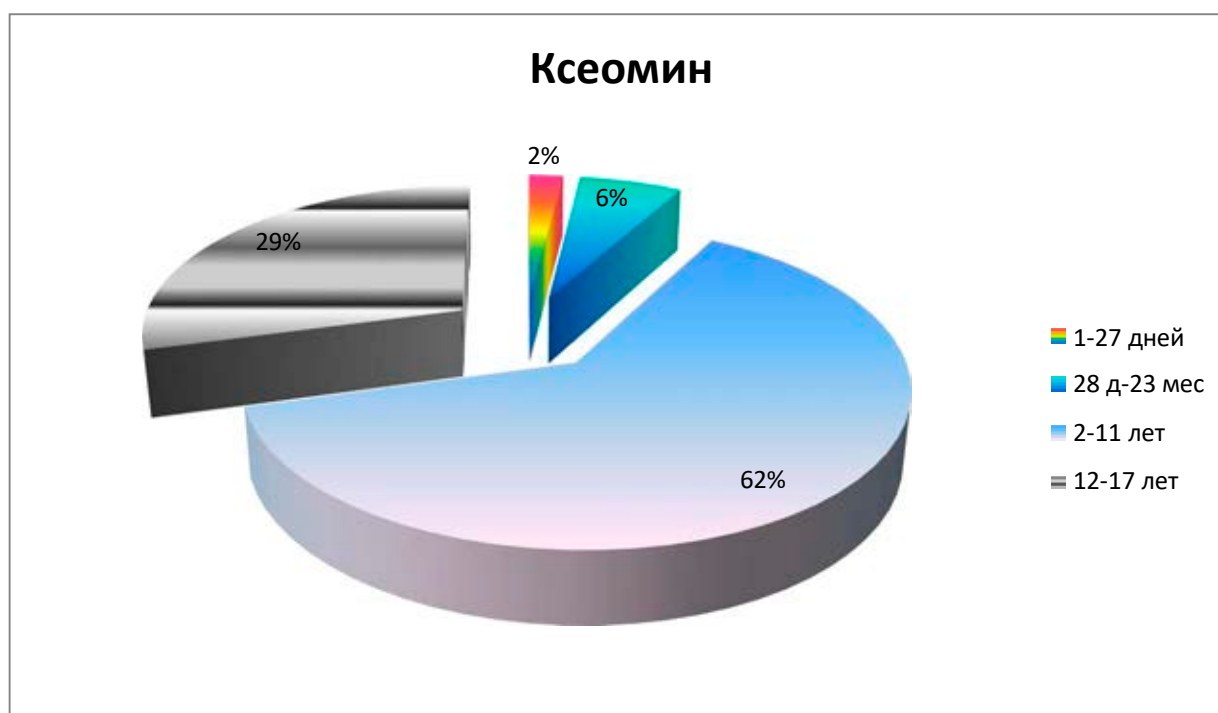


Рисунок 10 – Количество спонтанных сообщений (%) при применении препарата Ксеомин® в зависимости от возраста детей

Наиболее частыми нежелательными реакциями при применении препарата Ксеомин® были: общие нарушения; далее НР со стороны ЦНС, травмы и отравления, кожные реакции; реже по частоте – нарушения со стороны органа зрения, нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта; на четвертом месте – нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани, дыхательной системы.

База данных «АИС» Росздравнадзор-Фармаконадзор» за период с 1 января 2009 г. по 31 декабря 2017 г. не содержит сообщений о побочных реакциях при применении препарата Ксеомин® у детей.

В действующей инструкции по медицинскому применению на препарат Ксеомин® указано, что обычно нежелательные реакции наблюдаются на первой неделе после применения препарата и являются временными. При пострегистрационном применении указаны следующие побочные реакции: вирусные инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит, отит, со стороны

нервной системы –нарушения походки, сомноленция, парестезии, со стороны кожи и подкожной тканей – сыпь, со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани – миалгии и мышечная слабость, боль в конечностях, миофасциальный болевой синдром, также указаны недержание мочи, падения, недомогание, боль в месте инъекции, астения. Также имеются единичные спонтанные сообщения при пострегистрационном применении о случаях развития гриппоподобного синдрома, реакций гиперчувствительности. Указано, что при лечении пациентов со спастической эквинусной и эквиноварусной деформацией стопы при ДЦП о нежелательных реакциях, связанных с распространением токсина к удаленным от мест инъекций точкам (повышенная слабость, дисфагия, аспирационная пневмония с летальным исходом) сообщалось очень редко.

4.3.Результаты мониторинга безопасности при применении препарата Диспорт®

Всего на препарат под торговым названием Диспорт® в базе ВОЗ (VigiBase) зарегистрировано 39061 спонтанных сообщений о НР за период с 1995 по 2017 годы. При этом сообщения о нежелательных реакциях у детей за период с 1995 по 2017 годы составили 543 сообщений, которые были стратифицированы по возрасту детей следующим образом (рис. 11):

- дети в возрасте 1–27 дней – 14 сообщений;
- дети в возрасте 28 дней – 23 месяца – 33 сообщения;
- дети в возрасте 2–11 лет – 339 сообщений;
- дети в возрасте 12–17 лет – 157 сообщений.



Рисунок 11 – Количество спонтанных сообщений (%) при применении препарата Диспорт® в зависимости от возраста детей

Наиболее частыми нежелательными реакциями при применении Диспорт® были: общие нарушения и нарушения в месте введения; далее НР со стороны ЦНС и кожные реакции; нарушения зрения и инфекции; нарушения со стороны дыхательной системы; реже по частоте – нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы, глаз, желудочно-кишечного тракта.

В базе данных «АИС» Росздравнадзор-Фармаконадзор» за период с 1 января 2009 г. по 31 декабря 2017 г. имеется 8 сообщений о НР при применении препарата Диспорт®, в которых причинно-следственная связь с препаратом оценена как возможная. Среди этих сообщений, НР встречались у детей в возрасте 2–11 лет в 7 сообщениях, а у детей в возрасте 12–17 лет в 1 сообщении. Были зарегистрированы следующие НР: инфекции, гематома, гипертермия, дерматит.

В действующей инструкции по медицинскому применению на препарат Диспорт® указано, что нежелательные явления в ходе клинических исследований отмечались с частотой 25%. При пострегистрационном применении у детей указаны следующие побочные реакции: гриппоподобные состояния, нарушения

походки, миалгии и мышечная слабость, недержание мочи, падения, недомогание, реакции в месте инъекции, астения. Указано, что были зарегистрированы побочные эффекты, связанные с действием токсина на удаленные от инъекции мышцы, такие как избыточная мышечная слабость, дисфагия, аспирация/аспирационная пневмония, которые в очень редких случаях приводили к летальному исходу.

Заключение

В большинстве стран мира используется метод «спонтанных сообщений», который появился в 1960-х годах прошлого века и был назван как метод «желтой карты» (по цвету бланков для подобной информации в Великобритании). В основе извещений о случаях нежелательных реакций лежит единая «CIOMS форма», в которой содержится 4 блока обязательной информации: о враче, о пациенте, о лекарственном средстве и о побочном действии. В настоящее время в России также внедрена эта система по сбору данных, которые в централизованном порядке анализируются «АИС» Росздравнадзор-Фармаконадзор».

В настоящем исследовании проанализированы и обобщены данные по безопасности применения препаратов БТА по базам данных ВОЗ (VigiBase) и «АИС» Росздравнадзор-Фармаконадзор». При анализе информации базы данных VigiBase и базы данных «АИС» Росздравнадзор-Фармаконадзор» информация о НР в них различается по количеству сообщений. В РФ зарегистрировано существенно меньшее число НР при применении препаратов Ботокс, Диспорт и Ксеомин, что обусловлено недостаточностью работы по мониторингу нежелательных реакций и малого репортирования. При этом при анализе данных о нежелательных реакциях также обращает на себя внимание тот факт, что зарегистрировано большее количество НР у детей в возрасте 2–11 лет, что объясняется тем, что именно в этой возрастной группе препараты ботулинического токсина типа А применяются наиболее часто.

При сопоставлении полученных результатов мониторинга безопасности применения терапии препаратами БГА анализируемых карт и данных мониторинга ВОЗ и базы данных «АИС» Росздравнадзор-Фармаконадзор» можно сделать следующие выводы: структура и характер нежелательных явлений в целом являются сходными, отмечена аналогичная тенденция по системно-органным нежелательным явлениями по возрастному диапазону. В тоже время при анализе медицинской документации установлено, что имеется недостаточно полная информация о нежелательных явлениях, в ряде случаев не проведена оценка причинно-следственной связи, в отдельных случаях отсутствовала информация о принятых мерах. Все это говорит о недостаточности мероприятий по мониторингу нежелательных реакций, по сбору информации, в том числе по сообщаемости медицинскими работниками о выявленных НР, малой осведомленности родителей и других членов семьи о побочных реакциях при применении препаратов БГА.

Таким образом, необходимо более пристальное внимание к оценке риска фармакотерапии при применении препаратов БГА у детей различных возрастных групп.

Необходимо дальнейшее изучение оценки переносимости препаратов ботулинического токсина типа А в различных возрастных группах с целью разработки, с целью мониторинга нежелательных реакций их применения у детей. Анализ динамики поступления спонтанных сообщений о нежелательных реакциях (база данных «АИС» Росздравнадзор-Фармаконадзор») показал недостаточность сбора данных как фармацевтическими компаниями, так и медицинскими учреждениями.

Результаты анализа спектра нежелательных явлений показали, что все они соответствуют данным в инструкциях по медицинскому применению на препараты Диспорт®, Ботокс® и Ксеомин®, при этом все они являются прогнозируемыми.

ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Актуальность работы обусловлена необходимостью получения фармакоэкономического обоснования для оптимизации применения препаратов ботулинического токсина типа А у детей с ДЦП.

Лечение детского церебрального паралича у детей носит преимущественно симптоматический характер, главная цель которого максимально развить двигательные навыки доступные для ребенка. Принимая во внимание тот факт, что ДЦП включает в себя гетерогенную группу клинических синдромов, общим для которых является не прогрессирующее нарушение двигательных функций и позы, а 80 % всех случаев составляют спастические формы, спастичность приводит к формированию патологического двигательного стереотипа от минимального повышения мышечного тонуса в раннем возрасте до формирования контрактур и глубокой инвалидизации, миорелаксация является одним из важнейших этапов лечения.

В настоящее время медикаментозная локальная миорелаксация с применением лекарственных препаратов ботулинического токсина типа А в педиатрии проводится в большинстве своем препаратами Ботокс® и Диспорт®. В тоже время появление в арсенале педиатрической службы других препаратов ботулинического токсина А, подтвердивших свою эффективность и безопасность у детей, имеет крайне важное значение. В связи с этим для оценки фармакоэкономических аспектов применения препарата Ксеомин® в сравнении с широко применяемыми в педиатрии у детей с ДЦП препаратами Ботокс® и Диспорт® и была проведена настоящая работа.

В практической работе и при проведении клинических исследований сохраняется актуальность проблемы стандартизации и оптимизации комплексного применения различных оценочных инструментов, позволяющих судить об эффективности лечения. Оценка эффективности терапии синдрома спастичности у детей с ДЦП при проведении лечения препаратами БТА крайне важна.

Нами, в ходе проведенной работы по анализу данных литературы, выявлена и обоснована необходимость тщательной оценки соотношения ожидаемой пользы с возможным риском применения у детей в различных возрастных группах. К настоящему моменту нет единого клинического инструмента, который бы демонстрировал простоту использования, портативность и допустимые уровни валидности и надежности. Нами проведен анализ ряда клинических исследований для выбора наиболее валидированных и достоверных шкал, позволяющих оценить эффективность терапии препаратами ботулинического токсина типа А у детей с ДЦП. Для оценки клинического эффекта по выбранной шкале рассчитано стандартизованное различие с использованием метода анализа величины эффекта (Effect Size) по результатам отдельных клинических исследований, доступных в литературе последних лет. Были проанализированы шкалы, применяемые при оценке эффективности терапии спастичности у детей с ДЦП. Обосновали рекомендации о методах оценки, предложены шкалы, которые могут быть использованы при проведении оценки эффективности. По данным литературы проведен анализ их информативности и чувствительности для проведения клинико-экономического анализа.

Нами установлено, что для проведения подобной оценки в качестве основного критерия эффективности целесообразно использование Шкалы Эшворта. Эти данные в полной мере согласуются с данными литературы, согласно которым эта шкала, учитывающая уменьшение спастичности является стартовым моментом на длительном пути реабилитации пациента. Второй оценочный инструмент – система GMFCS используется специалистами различного профиля, с целью одинакового подхода к оценке общей моторной состоятельности у детей с ДЦП. По данным литературы эта классификационная система, которая не является инструментом для определения исходов или эффективности терапии, но она важна для выбора способов терапии пациентов с ДЦП, а, следовательно, для целей лечения, прогнозируя состояние моторной функции ребенка в долгосрочной перспективе. Это дает возможность получить

количественную оценку результатов лечения. Нами в ходе исследования также было установлено, что эта шкала при ее применении в достаточно короткие сроки и при минимальных затратах позволяет довольно объективно оценить эффективность применения препаратов ботулинического токсина А при клинико-экономическом анализе. В ряде случаев, когда оценка клинической картины неоднозначна, в качестве дополнительных оценочных критериев возможно использование шкалы Тардье и/или индивидуально других методов оценки (одновременно) для получения более достоверных результатов.

Впервые был проанализирован отечественный опыт применения препаратов БТА в одном из ведущих учреждений в России ГБУЗ «Научно-практический Центр Детской психоневрологии ДЗ города Москвы». При этом лечение синдрома спастичности в ЛПУ проводилось препаратами Ботокс[®], Диспорт[®] и Ксеомин[®]. В связи с тем, что в лечении применялись различные препараты БТА, особое внимание нами при проведении данной работы уделено оценке фармакоэкономических аспектов.

Основной задачей работы было изучение эффективности и безопасности проводимого лечения, комплексной фармакоэкономической оценки применяемых в ЛПУ медицинских технологий, включающих использование препаратов БТА. При проведении фармакоэкономической оценки с использованием анализа «затраты-эффективность» установлено, что применение препаратов Ксеомин[®], Ботокс[®] и Диспорт[®] в терапии синдрома спастичности у пациентов с ДЦП, является в равной степени экономически целесообразной медицинской технологией из нашедших применение в клинике.

В тоже время из-за высокой стоимости комплексного лечения, несмотря на его значительный вклад в снижение мышечной спастичности пациентов, варианты без комплексного лечения продемонстрировали лучшие показатели затраты/эффективности (по модифицированной шкале Эшворта). Результаты нашей работы соответствует данным, представленным в литературе и целесообразно проводить дальнейшее изучение.

В ходе работы было установлена отрицательная корреляция между возрастом пациентов и эффективностью проведенного лечения. Это подтверждает тот факт, что ранняя диагностика и начало лечения крайне важна. Подтверждением этому служит и проведенный нами анализ амбулаторных карт 19 пациентов 5–14 лет, поступивших впервые и ранее регулярно не получавших лечения в специализированном стационаре. Имеется достоверное различие в частоте деформаций у больных в зависимости от характера и регулярности лечения. Таким образом, отрицательная корреляция между возрастом пациентов и эффективностью проведенного лечения, установленная в ходе исследования, и выборка карт пациентов, поступивших впервые и ранее регулярно не получавших лечения в специализированном стационаре, свидетельствует о необходимости своевременной диагностики и раннего начала двигательной реабилитации у детей с ДЦП.

В ходе нашей работы было установлено, что применение препаратов Ксеомин[®], Ботокс[®] и Диспорт[®] в терапии синдрома спастичности у пациентов с ДЦП, является в равной степени экономически целесообразной медицинской технологией из нашедших применение в клинике у детей с 2 лет.

Фармакоэкономический анализ может быть использован для выполнения ряда задач, в том числе при разработке новых препаратов БТА для ранней оценки экономической эффективности новых лекарственных препаратов, а также оценки целесообразности проведения клинических исследований для расширения показаний, включения новых возрастных групп и других подобных задач, с целью определения перспектив и последствий внедрения в практику российского здравоохранения. В тоже время необходимо принимать во внимание то факт, что фармакоэкономическая модель строится на ряде допущений, а, следовательно, от изменения исходных параметров модели результаты могут варьировать. При назначении препаратов БТА целесообразно использовать данные препараты в равной мере, при этом начинать терапию необходимо в более раннем возрасте, для получения статистически более значимых результатов.

Нами был проанализирован риск фармакотерапии препаратами Ботокс, Диспорт и Ксеомин у детей с 2 до 17 лет. Отмечена необходимость пристального внимания к оценке риска фармакотерапии у детей в различных возрастных группах. При анализе данных базы *VigiBase* и базы данных «АИС» Росздравнадзор-Фармаконадзор» информация о нежелательных реакциях различается по количеству сообщений. В РФ зарегистрировано существенно меньшее число нежелательных реакций при применении препаратов Ботокс, Диспорт и Ксеомин, что в первую очередь свидетельствует о недостаточности работы по мониторингу нежелательных реакций и малого репортирования. При анализе данных о нежелательных реакциях также обращает на себя внимание тот факт, что зарегистрировано большее количество нежелательных реакций у детей в возрасте 2–11 лет. Это объясняется тем, что именно в этой возрастной группе препараты ботулинического токсина типа А применяются наиболее часто.

Риск возникновения нежелательных реакций, может существенно сказываться на частоте применения препаратов БГА, поэтому крайне важно проведение тщательной оценки отношения польза/риск при назначении препаратов БГА у детей в различных возрастных группах на основе доказательной медицины.

Необходимо дальнейшее изучение оценки переносимости препаратов ботулинического токсина типа А в различных возрастных группах с целью мониторинга нежелательных реакций их применения у детей.

В ходе проведенной работы при анализе карт пациентов лечебного учреждения имеется недостаточно полная информация о нежелательных реакциях. В ряде случаев отсутствовали данные об оценке причинно-следственной связи нежелательной реакции с проводимым лечением, при этом зачастую не имелось информации о принятых мерах, о продолжительности наблюдения за пациентами после возникновения нежелательных реакций, а также об исходах.

Все полученные нами результаты свидетельствуют о недостаточности мероприятий по мониторингу нежелательных реакций, по сбору информации, в том числе по сообщаемости медицинскими работниками о выявленных нежелательных реакциях, малой осведомленности родителей и других членов семьи о побочных реакциях при применении препаратов БГА. Направление в регуляторные органы малого количества сведений о нежелательных реакциях, возникших при применении препарата приводит в последующем к значительным трудностям в оценке риска фармакотерапии. Проблема недостаточного репортирования о нежелательных реакциях при терапии препаратами БГА, является крайне важной, поскольку препараты ботулинического токсина типа А входят в перечень лекарственных средств, закупаемых за счет федерального бюджета.

Выводы

1. Шкала Эшворта наиболее чувствительный инструмент оценки эффективности терапии спастичности у детей с ДЦП.
2. Обнаружена обратная взаимосвязь между возрастом детей и эффективностью терапии с применением препаратов ботулинического токсина типа А Диспорт, Ботокс и Ксеомин (τ -коэффициент Кендалла=0,291, $p<0,001$).
3. Клинико-экономическая оценка с использованием анализа «затраты-эффективность» не позволила выделить преимуществ определенного препарата БТА при лечении синдрома спастичности у пациентов с ДЦП. Варианты терапии без комплексного лечения продемонстрировали лучшие показатели эффективности (по модифицированной шкале Эшворта) при наименьших суммарных затратах на 1 ребенка по сравнению с комплексным лечением для всех препаратов БТА ($p<0,001$, согласно дисперсионного анализа Краскела–Уоллиса).
4. Анализ безопасности терапии препаратами БТА продемонстрировал сходную структуру по системно-органным нежелательным реакциям и по возрастному диапазону, все имевшие место нежелательные реакции соответствуют данным инструкций по медицинскому применению и все они прогнозируемы.

Практические рекомендации

1. Методология исследования с использованием шкалы Эшворта и GMFCS позволяет оценить эффективность применения препаратов БГА у детей с ДЦП в различных возрастных группах. Целесообразно применение этих шкал в рутинной врачебной практике специалистов по лечению детей с ДЦП.

2. Комплексный клинический и клинико-экономического анализ с использованием критериев «затраты-эффективность» отечественного опыта применения препаратов Диспорт, Ботокс и Ксеомин у детей с синдромом спастичности при ДЦП дает возможность персонализированной оценки отношения польза/риск и может стать важным оценочным инструментом для оптимизации фармакотерапии при внедрении новых медицинских технологий в практику российского здравоохранения.

3. Предложенная в работе методика, позволяет обосновывать возможность достижения у детей эквивалентных результатов при применении различных препаратов БГА (включая воспроизведенные), входящих в перечень лекарственных средств, закупаемых за счет федерального бюджета.

4. Изложенная в работе информация о возможных НР, способствует повышению информированности врачей и социально значимых лиц о рисках фармакотерапии препаратами БГА и акцентирует их внимание на особенностях симптоматики характерной для их возникновения, необходимости комплексной оценки индивидуального риска фармакотерапии при применении препаратов БГА у детей, четкое соблюдение протокола процедур и режимов дозирования в различных возрастных группах, необходимости своевременного репортирования при их возникновении.

СПИСОК УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ И СОКРАЩЕНИЙ

АИС – Автоматизированная информационная система

БТА – ботулинический токсин типа А

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ДЦП – детский церебральный паралич

ЛС – лекарственное средство

ЛПУ – лечебно-профилактическое учреждение

НР– нежелательная реакция

ОД – объем движения

ЦНС –центральная нервная система

ABILHAND-Kids – опросник, заполняемый опекуном ребенка, с целью измерения возможностей управления рукой у детей с ДЦП

АНА– шкала оценки вспомогательной функции руки

ARFI – радиационная сила акустического импульса (в ультразвуковой эластографии)

AS – шкала Эшворда

ASAS– австралийская шкала оценки спастичности

ASK – шкала активности для детей

BAD – шкала дистонии Барри-Олбрайта

BFMF – шкала тонкой моторной функции обеих рук

CFCS – классификационная система способности к коммуникации

CHQ – опросник здоровья ребенка

COPM –канадская шкала производительности труда

CSS–многокомпонентная шкала спастичности

DIS – шкала дистонических нарушений

EMG – электромиография

FAQ – Опросник функциональной оценки Жилетта

- FDA** – Управление по контролю за продуктами и лекарствами США
- FMS** – функциональная система подвижности
- GAIT** – шкала интервальной визуальной оценки походки
- GAS** – шкала оценки достижения поставленных целей
- GMFCS** – классификационная система общей моторной функции
- GMFM** – шкала измерения общей моторной функции
- HAT** – шкала оценки гипертонуса
- ICC** – внутриклассовый коэффициент корреляции
- ICF** – международная классификация функционирования, инвалидности и здоровья
- ICSR** – репортированное событие о безопасности лекарственного средства
- KAT** – кинетический анализ запястья при указании на объект
- MACS** – классификационная система функций верхних конечностей
- MAS** – модифицированная шкала Эшворта
- MPAD** – медиана максимального пассивного тыльного сгибания в голеностопном суставе
- MTS** – модифицированная шкала Тардье
- PABAK** – откорректированный размах каппа с учетом предвзятости исследователя и преобладающего мнения (нескольких исследователей)
- PDMSII** – шкала оценки моторного развития Peabody II
- PEDI** – педиатрическая шкала ограничения функции
- PGA** – общая врачебная оценка ответа пациента на проводимую терапию
- PMR** – уровень пассивного сопротивления мышц
- PODCI** – инструмент для сбора данных о динамике состояния у детей
- PRS** – врачебная рейтинговая шкала
- PROM** – субъективная оценка исхода терапии пациентом
- QUEST** – шкала оценки качества навыков верхней конечности
- ROR** – вероятность репортирования нежелательного явления
- RPM** – быстрое пассивное движение конечности
- SEM** – стандартная ошибка средней

STIFF – шкальный инструмент измерения и оценки ригидности мышц

SWV – «волна сдвига» (в ультразвуковой эластографии)

TS – шкала Тардье

VigiBase – глобальная базы данных по фармаконадзору ВОЗ

WeeFIM – шкала измерения функциональной самостоятельности у детей

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Батышева Т.Т., Куренков А.Л., Никитин С.С., Бойко А.Н., Кожевникова В.Т., Виноградов А.В., Зюзьева Е.К., Костенко Е.В. Лечение спастичности у детей с церебральными параличами // Методические рекомендации. – М., 2011. – № 15
2. Батышева Т.Т., Гузева В.И., Быкова О.В., Шиошвили В.А., Ногова Е.В., Флёрис Л.В., Ахадова Л.Я., Шатилова Н.Н., Квасова О.В., Красавина Д.А., Платонова А.Н. Лечение и реабилитация детей со спастическими формами церебрального паралича // Методические рекомендации. – М., 2016. – № 26.
3. Гусев Е.И., Гехт А.Б. Спастичность // Русский медицинский журнал. – 1999. – Т. 7. – № 12.
4. ГОСТ Р57525-2017, Клинико-экономические исследования. Общие требования.
5. Государственный реестр лекарственных средств, HYPERLINK URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/PriceLims.aspx> (дата обращения: 01.03.2019).
6. Дутикова Е.М., Лильин Е.Т. Ботулотоксин типа А (Диспорт) в лечении детского церебрального паралича // Фарматека. – 2007. – № 7 (142). – С. 37–42.
7. Завалишин И.А. Спастичность // Русский медицинский журнал. – 2004. – Т. 7. – № 5. С. 261.
8. Змановская В.А., Левитина Е.В., Попков Д.А., Буторина М.Н., Павлова О.Л. Длительное применение препарата ботулинического токсина типа А: Диспорт® в комплексной реабилитации детей со спастическими формами паралича // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2014. – № 7. – С. 33–36.
9. Зырянов С.К., Белоусов Д.Ю., Чеберда А.Е. Фармакоэкономический анализ применения препарата Ксеомин для лечения пациентов с фокальной дистонией // Качественная клиническая практика. – 2016. – № 2. – С. 14.
10. Клинико-экономические исследования. Система стандартизации в здравоохранении, ОСТ 91500.14.0001-2002, приложение к приказу Минздрава России от 27.05.02 N163.
11. Колбин А.С., Виллом И.А., Проскурин М.А., Балыкина Ю.Е., Фармакоэкономика применения препаратов ботулинического токсина в комплексной терапии ДЦП // Качественная клиническая практика. – 2014. – № 1. – С. 14–22.
12. Куренков А.Л., Бурсагова Б.И., Кузенкова Л.М., Петрова С.А. Эффективная фармакотерапия // Педиатрия. – 2013. – № 1.

14. Лобов М.А., Белоусова Е.Д., Шаховская Н.И., Малиновская О.Н. Ботокс в лечении детского церебрального паралича // Альманах клинической медицины. – 2001. – № 13.–С.202–206.
15. Общая заболеваемость детского населения России (0–14 лет) в 2015 году. Статистические материалы. ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России. Москва 2016 г. [Электронный ресурс]. URL: [http:// www.rosminzdrav.ru/docs/mzsr/stat/47](http://www.rosminzdrav.ru/docs/mzsr/stat/47) (дата обращения: 11.05.2017).
16. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 16 июня 2015 г. № 349н "Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при детском церебральном параличе (фаза медицинской реабилитации)."
17. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 15 июня 2015 г. № 340н "Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при детском церебральном параличе."
18. Плотникова А.Г., Попова Г.А., Добринская Т.Д. Современные подходы к коррекции спастичности у детей // Медицина и образование в Сибири. – 2009.– № 2. – С. 35–42
19. Семенова К.А. Восстановительное лечение больных с резидуальной стадией детского церебрального паралича. – Антидор, 1999. – 384 с.
20. Угрехелидзе Д.Т., Ягудина Р.И. Методологические аспекты проведения фармакоэкономического исследования терапии спастических форм детского церебрального паралича// Фармакоэкономика. Теория и практика. – 2017.– Т. 5. № 2. – С. 5–8.
21. Aarrestad D.D., Williams M.D., Fehrer S.C., Mikhailenok E., Leonard C.T. Intra- and interrater reliabilities of the myotonometer when assessing the spastic condition of children with cerebral palsy // J. Child Neurol. – 2004. – V. 19. – P. 894–901.
22. Aaronson N., Alonso J., Burnam A., Lohr K.N., Patrick D.L., Perrin E., Stein R.E. Assessing health status and quality-of-life instruments: attributes and review criteria // Qual. Life Res.– 2002. – V. 11. – P. 193–205.
23. Abogunrin S., Hortobagyi L., Remak E., Dinet J., Gabriel S., Bakheit A.M. Budget impact analysis of botulinum toxin A therapy for upper limb spasticity in the United Kingdom // Clinicoecon Outcomes Res.– 2015. – V. 7. P. 185–93.
24. Akmer Mutlu, Ayse Livanelioglu, Mintaze Kerem Gunel. Reliability of Ashworth and Modified Ashworth Scales in Children with Spastic Cerebral Palsy // BMC Musculoskeletal Disorders.– 2008. – V. 9. – P. 44.
25. Alhusaini A.A., Dean C.M., Crosbie J., Shepherd R.B., Lewis J. Evaluation of spasticity in children with cerebral palsy using Ashworth and Tardieu Scales compared with laboratory measures // J. Child Neurol.– 2010. – V. 25. – P. 1242–1247.

26. Alotaibi M., Long T., Kennedy E., Bavishi S. The efficacy of GMFM-88 and GMFM-66 to detect changes in gross motor function in children with cerebral palsy (CP): a literature review // *Disabil. Rehabil.* – 2014. – V. 36. № 8. – P. 617–627.
27. American Academy of Neurology. AAN classification of evidence for therapeutic intervention. [Электронный ресурс] 2004. URL:<http://www.neurology.org>(accessed 23/January/ 2009 ((дата обращения: 20.02.2018)).
28. Arnould C., Penta M., Renders A., Thonnard J.L. ABILHAND-Kids: a measure of manual ability in children with cerebral palsy. // *Neurology.* – 2004. –V.63. – P. 1045–1052.
29. Ashworth B. Preliminary trial of carisoprodal in multiple sclerosis // *Practitioner.*– 1964. – V.192. – P. 540–542.
30. Australian Cerebral Palsy Register Group. Australia and the Australian Cerebral Palsy Register for the birth cohort 1993 to 2006 // *Dev. Med. Child Neurol.*– 2016. – V. 58 (Suppl. 2). – P. 3–4.
31. Baker R., Jasinski M., Maciag-Tymecka I., et al. Botulinum toxin treatment of spasticity in diplegic cerebral palsy: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study // *Dev. Med. Child Neurol.* – 2002. – V. 44(10). – P. 666–675.
32. Barnes M., Schnitzler A., Medeiros L., et al. Efficacy and safety of NT 201 for upper limb spasticity of various etiologies: a randomized parallel-group study // *Acta Neurol. Scand.* – 2010. – V. 122(4). – P. 295–302.
33. Beckung E., Hagberg G. Neuroimpairments, activity limitations, and participation restrictions in children with cerebral palsy // *Dev. Med. Child Neurol.*– 2002. – V. 44. – P. 309–316.
34. Bilgici M., Bekci T., Ulus Y., Bilgici A., Tomak L., Selcuk M.B. Quantitative assessment of muscle stiffness with acoustic radiation force impulse elastography after botulinum toxin A injection in children with cerebral palsy // *J. Med. Ultrason.* – 2018. – V. 45(1). – 137–141.
35. Bjornson K.F., Graubert C.S., Buford V.L., McLaughlin J. Validity of the gross motor function measure // *Pediatr. Phys. Ther.*– 1998. – V. 10. – P. 43–47.
36. Bjornson K., Botulinum Toxin for Spasticity in Children with Cerebral Palsy: A Comprehensive Evaluation // *Pediatrics.* – 2007. – V. 120(1). – P. 49–58.
37. Bleck E.E., ed. *Orthopaedic Management in Cerebral Palsy.* Clinics in Developmental Medicine No. 100. London: MacKeith Press, 1987.
38. Bleyenheuft Y., Gordon A.M., Rameckers E., Thonnard J.L., Arnould C. Measuring changes of manual ability with ABILHAND-Kids following intensive training for children with unilateral cerebral palsy // *Dev. Med. Child Neurol.* – 2017. – V. 59(5). – P. 505–511.

39. Bodkin A.W., Robinson C., Perales F.P. Reliability and validity of the gross motor function classification system for cerebral palsy // *Pediatr. Phys. Ther.* – 2003. – V. 15. – P. 247–252.
40. Bohannon R.W., Smith M.B. Interrater reliability of a modified Ashworth scale of muscle spasticity // *Phys. Ther.* – 1987. – V. 67. – P. 206–207.
41. Booth C.M., Cortina-Borja M.J., Theologis T.N. Collagen accumulation in muscles of children with cerebral palsy and correlation with severity of spasticity // *Dev. Med. Child Neurol.* – 2001. – V. 43. – P. 314–320.
42. Bottos M., Giannini S., Benedetti M.G. Botulinum toxin with and without casting in ambulant children with spastic diplegia: a clinical and functional assessment // *Dev. Med. Child Neurol.* – 2003. – V. 45. – P. 758–762.
43. Bourseul J.S., Molina A., Lintanf M., Houx L., Chaléat-Valayer E., Pons C., Brochard S. Early Botulinum Toxin Injections in Infants with Musculoskeletal Disorders: A Systematic Review of Safety and Effectiveness // *Arch. Phys. Med. Rehabil.* – 2018. – V. 99(6). – P. 1160–1176.
44. Brandenburg J.E., Eby S.F., Song P., et al. Ultrasound elastography: the new frontier in direct measurement of muscle stiffness // *Arch. Phys. Med. Rehabil.* – 2014. – V. 95. – P. 2207–2219.
45. Brandenburg J.E., Eby S.F., Song P., et al. Quantifying effect of onabotulinum toxin A on passive muscle stiffness in children with cerebral palsy using ultrasound shear wave elastography // *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* – 2018. – V. 97(7). – P. 500–506.
46. Brin M.F., Hallett M., Jankovic J. *Scientific and therapeutic aspects of botulinum toxic*, NY: Wilkins, 2002. 507 p.
47. BurrIDGE J.H., Wood D.E., Hermens H.J., et al. Theoretical and methodological considerations in the measurement of spasticity // *Disabil. Rehabil.* – 2005. – V. 27(1–2). P. 69–80.
48. Catsman-Berrevoets C.E., Bussmann J.B.J., Pangalila R.F., et al. Treatment with botulinum toxin of children with cerebral palsy has no added therapeutical value or costeffectiveness for gross motor function, everyday physical activity levels or quality of life when combined with intensive functional physiotherapy // *Eur. J. Paediatr. Neurol.* – 2015. – V. 19. – P. S11.
49. Chaléat-Valayer E., Parratte B., Colin C., et al. A French observational study of botulinum toxin use in the management of children with cerebral palsy: BOTULOSCOPE // *Eur. J. Paediatr. Neurol.* – 2011. – V. 15(5). – P. 439–448.
50. Choi S., Shin Y.B., Kim S.Y., Kim J.A. A novel sensor-based assessment of lower limb spasticity in children with cerebral palsy // *J. Neuroeng. Rehabil.* – 2018. – V. 15(1). – P. 45.

51. Clopton N., Dutton J., Featherston T., et al. Interrater and intrarater reliability of the Modified Ashworth Scale in children with hypertonia // *Pediatr. Phys. Ther.* – 2005. – V. 17. – P. 268–274.
52. Colovic H., Dimitrijevic L., Stankovic I., et al. Estimation of botulinum toxin type A efficacy on spasticity and functional outcome in children with spastic cerebral palsy // *Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc Czech Repub.* – 2012. – V. 156(1). – P. 41–47.
53. Cote T.R., Mohan A.K., Polder J.A., et al. Botulinum toxin type A injections: adverse events reported to the US Food and Drug Administration in therapeutic and cosmetic cases // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2005. – V. 53. – P. 407–415.
54. Corry I.S., Cosgrove A.P., Duffy C.M., McNeill S., Taylor T.C., Graham H.K. Botulinum toxin A compared with stretching casts in the treatment of spastic equinus: a randomised prospective trial // *J. Ped. Orthopaedics.* – 1998. – V. 18. – P. 304–311.
55. Delgado M.R., Hirtz D., Aisen M., et al. Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. Practice parameter: pharmacologic treatment of spasticity in children and adolescents with cerebral palsy (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society // *Neurology.* – 2010. – V. 74 (4). – P. 336–343.
56. Delgado M.R., Tilton A., Russman B., et al. Abobotulinumtoxin A for equinus foot deformity in cerebral palsy: a randomized controlled trial// *Pediatrics.* – 2016. – V. 137(2). – P. e20152830.
57. Delgado M.R., Bonikowski M., Carranza J., et al. Safety and efficacy of repeat open-label abobotulinumtoxin A treatment in pediatric cerebral palsy// *J. Child Neurol.* – 2017. – V. 32(13). – P. 1058–1064.
58. Delwaide P.J. Inhibition of the blink reflex R2 component after supraorbital and index finger stimulations is reduced in cluster headache: an indication for both segmental and suprasegmental dysfunction. // *Pain.* – 1997. – 71(1). – P. 81–88.
59. Desloovere K., Schörkhuber V., Fagard K., et al. Botulinum toxin type A treatment in children with cerebral palsy: evaluation of treatment success or failure by means of goal attainment scaling // *Eur. J. Paediatr. Neurol.* – 2012. – V. 16(3). – P. 229–236.
60. Dvir Z., Bar-Haim S., Arbel N. Intertester agreement in static resistance measurement using a simple uniaxial dynamometer // *Phys. Occupation. Ther. Ped.* – 1990. – V. 10. – P. 59–67.
61. Eams N.W.A., Barker R., Gracham K., et al. The effect of botulinum toxin type A on gastrocnemius length: magnitude and duration of response // *Dev. Med. Child Neurol.* – 1999. – V. 41. – P. 226–232.

62. Elia A.E., Filippini G., Calandrella D., Albanese A. Botulinum neurotoxins for post-stroke spasticity in adults: a systematic review // *Mov. Disord.*– 2009. – V.24. – P. 801–812.
63. Eliasson A.C., Krumlinde-Sundholm L., Rosblad B., et al. The Manual Ability Classification System (MACS) for children with cerebral palsy: scale development and evidence of validity and reliability // *Dev. Med. Child Neurol.*– 2006. – V. 48. – P. 549–554.
64. Eliasson A.C., Burtner P. Improving hand function in children with cerebral palsy. 1st ed. Mac. Keith Press, 2008.
65. Eliasson A.C., Ullenhag A., Wahlström U., Krumlinde-Sundholm L. Mini-MACS: Development of the manual ability classification system for children younger than 4 years of age with signs of cerebral palsy // *Dev. Med. Child Neurol.* – 2017. – V. 59(1). – P. 72–78.
66. Fahey B.J., Nightingale K.R., Nelson R.C., et al. Acoustic radiation force impulse imaging of the abdomen: demonstration of feasibility and utility // *Ultrasound Med Biol.* – 2005. – V. 31. – P. 1185–1198.
67. Fehlings D., Novak I., Berweck S., et al. Botulinum toxin assessment, intervention and follow-up for paediatric upper limb hyper-tonicity: international consensus statement // *Eur. J.Neurol.* – 2010. – V. 17(2). – P. 38–56.
68. Flett P.J., Stern L.M., Waddy H., et al. Botulinum toxin A versus fixed cast stretching for dynamic calf tightness in cerebral palsy // *J. Paediatr. Child Health.*– 1999. – V. 35(1). – P. 71–77.
69. Fosang A.L., Galea M.P., McCoy A.T., et al. Measures of muscle and joint performance in the lower limb of children with cerebral palsy // *Dev. Med. Child Neurol.* – 2003. – V. 45(10). – P. 664–670.
70. El-Maksoud Abd G.M., EL-Sherbini M.H. Effect of botulinum toxin with rehabilitation therapy on standing in children with spastic diplegic cerebral palsy // *Med. J. Cairo Univ.* – 2010. – V. 78(2). – P. 573–583.
71. Gehan M. ABD El-Maksoud, Ph.D., P.T.* and Mostafa H. EL-Sherbini, M.D. Effect of Botulinum Toxin with Rehabilitation Therapy on Standing in Children with Spastic Diplegic Cerebral Palsy // *Med. J. Cairo Univ.*– 2010. – Vol. 78.– No. 2, December. – P. 573-583.
72. Gladstone M. A review of the incidence and prevalence, types and aetiology of childhood cerebral palsy in resource poor settings // *Ann. Trop. Paediatr.*– 2010. – V. 30. – P. 181–196.
73. Gormley, M.E., Jr. Treatment of neuromuscular and musculoskeletal problems in cerebral palsy // *Pediatr. Rehabil.* – 2001. – V. 4. – P. 5–16.
74. Gorter J.W., Rosenbaum P.L., Hanna S.E., et al. Limb distribution, motor impairment, and functional classification of cerebral palsy // *Dev. Med. Child Neurol.* – 2004. – V. 46 (7). – P. 461–467.

75. Gracies J., Burke K., Clegg N.J., et al. Reliability of the Tardieu Scale for assessing spasticity in children with cerebral palsy // *Arch. Phys. Med. Rehabil.*– 2010. – V. 91. – P. 421–428.
76. Gracies J.M (1)., Brashear A., Jech R., et al. Safety and efficacy of abobotulinumtoxin A for hemiparesis in adults with upper limb spasticity after stroke or traumatic brain injury: a double-blind randomised controlled trial // *Lancet Neurol.* –2015. – V. 14. – P. 992–1001.
77. Gracies J.M. (2). Coefficients of impairment in deforming spastic paresis // *Ann. Phys. Rehabil. Med.* – 2015. – V. 58(3). – P. 173–178.
78. Graham H.K., Aoki K.R., Ramo I., et al. Recommendations for the use of botulinum toxin type A in the management of cerebral palsy // *Gait Posture.*– 2000. – V. 11(1). – P. 67e79.
79. Graham H.K., Harvey A., Rodda J., et al. The Functional Mobility Scale (FMS) // *J. Pediatr. Orthop.*– 2004. – V. 24. – P. 514–520.
80. Graham, H.K. Classifying cerebral palsy // *J. Pediatr. Orthop.* – 2005. – V. 25. – P. 127–128.
81. Graham H.K., Boyd R., Carlin J.B., et al. Does botulinum toxin A combined with bracing prevent hip displacement in children with cerebral palsy and “hips at risk”? // *J. Bone Joint Surg.* – 2008. – V. 90. – P. 23–33.
82. Graham H.K., Rosenbaum P., Paneth N., et al. Cerebral palsy // *Nat. Rev. Dis. Primers.*– 2016. – V. 2. – P. 15083.
83. Guyatt G., Walter S., Norman G. Measuring change over time: assessing the usefulness of evaluative instruments // *J. Chron. Dis.*– 1987. – V. 40. P. 171–178.
84. Haley S., Coster W., Ludlow L., et al. *Pediatric Evaluation of Disability Inventory (PEDI)*. Boston, Mass: New England Medical Centre Hospitals, 1992.
85. Hanna S.E., Bartlett D.J., Rivard L.M., Russell D.J. Reference curves for the Gross Motor Function Measure: percentiles for clinical description and tracking over time among children with cerebral palsy // *Phys. Ther.* – 2008; – V. 88(5). – P. 596–607.
86. Harvey A., Robin J., Morris M.E., et al. A systematic review of measures of activity limitation for children with cerebral palsy // *Dev. Med. Child Neurol.* – 2008. – V. 50(3). – P. 190–198.
87. Hastings-Ison T., Blackburn C., Rawicki B., et al. Injection frequency of botulinum toxin A for spastic equinus: a randomized clinical trial // *Dev. Med. Child Neurol.*– 2016. – V. 58. – P. 750–757.
88. Hazneci B., Tan A.K., Guncikan M.N., et al. Comparison of the efficacies of botulinum toxin A and Johnstone pressure splints against hip adductor spasticity among patients with cerebral palsy: a randomized trial // *Mil. Med.*– 2006. – V. 171. –P. 653–656.
89. Heinen F., Molenaers G., Fairhurst C., et al. European consensus table 2006 on botulinum toxin for children with cerebral palsy // *Eur. J. Paediatr. Neurol.* – 2006. – V. 10(5–6). – P. 215–225.

90. Heinen F., Desloovere K., Schroeder A.S., et al. The updated European Consensus 2009 on the use of Botulinum toxin for children with cerebral palsy // *Eur. J. Paediatr. Neurol.* – 2010. – V. 14(1). – P. 45–66.
91. Helders P.J.M., Raoul H., Engelbert H., et al. Creating and being created: the changing panorama of pediatric rehabilitation // *Pediatr. Rehabil.* – 2003. – V. 6(1). – P. 1363–8491.
92. Hidecker M.J., Paneth N., Rosenbaum P.L., et al. Developing and validating the communication function classification system for individuals with cerebral palsy // *Dev. Med. Child Neurol.* – 2011. – V. 53. – P. 704–710.
93. Hodgkinson I., Sindou M. Neurosurgical treatment of spasticity: indications in children // *Neurochirurgie.* – 2003. – V. 49(2-3 Pt 2). – P. 408–412.
94. Holsbeeke L., Ketelaar M., Schoemaker M.M., Gorter J.W. Capacity, capability, and performance: different constructs or three of a kind? // *Arch. Phys. Med. Rehabilitation.* – 2009. – V. 90(5). P. 849–855.
95. Hong B.Y., Chang H.J., Lee S.J., et al. Efficacy of repeated botulinum toxin type A injections for spastic equinus in children with cerebral palsy – a secondary analysis of the randomized clinical trial // *Toxins (Basel).* – 2017. – V. 9(8). – P. pii: E253.
96. Houltram J., Noble I., Boyd R.N., et al. Botulinum toxin type A in the management of equinus in children with cerebral palsy: an evidence based economic evaluation // *Eur. J. Neurol.* – 2001. – V. 8(Suppl. 5). – P. 194–202.
97. Howell K., Selber P., Graham H.K., Reddihough D. Botulinum neurotoxin A: an unusual systemic effect // *J. Paediatr. Child Health.* – 2007. – V. 43. – P. 499–501.
98. Jethwa A., Mink J., Macarthur C., et al. Development of the Hypertonia Assessment Tool (HAT): a discriminative tool for hypertonia in children // *Dev. Med. Child Neurol.* – 2010. – V. 52. – P. e83–e87.
99. Jobin A., Levin M.F. Regulation of stretch reflex threshold in elbow flexors in children with cerebral palsy: a new measure of spasticity // *Dev. Med. Child Neurol.* – 2000. – V. 42. – P. 531–540.
100. Johann-Murphy M. New York University Rhizotomy Program: Physical Therapy Rhizotomy Evaluation // *Ped. Phys. Ther.* – 1990. – V. 2. – P. 103–106.
101. Joyce M.B., de Chalain T.M.B. Treatment of recalcitrant idiopathic muscular torticollis in infants with botulinum toxin type A // *J. Craniofac. Surg.* – 2005. – V. 16. P. 321–327.
102. Kanovsky P., Bares M., Severa S., Richardson A., Dysport Paediatric Limb Spasticity Study Group. Long-term efficacy and tolerability of 4-monthly versus yearly botulinum toxin type A treatment for lower-limb spasticity in children with cerebral palsy // *Dev. Med. Child Neurol.* – 2009. – V. 51. – P. 436–445.
103. Kawamura A., Campbell K., Lam-Damji S., Fehlings D. A randomized controlled trial comparing botulinum toxin A dosage in the upper extremity of children with spasticity // *Dev. Med. Child Neurol.* – 2007. – V. 49. – P. 331–337.

104. Kay R.M., Rethlefsen S.A., Fern-Buneo A., et al. Botulinum toxin as an adjunct to serial casting treatment in children with cerebral palsy // *J. Bone Joint Surg.*– 2004. – V. 86. – P. 2377–2384.
105. Kiresuk T.J., Smith A., Cardillo J.E. Goal attainment scaling: Applications, theory, and measurement. Hillsdale, New Jersey: Lawrence Erlbaum Associates, 1994.
106. Kohan A.H., Abootalebi S., Khoshnevisan A., Rahgozar M. Comparison of modified Ashworth scale and Hoffmann reflex in study of spasticity // *Acta Med. Iran.*– 2010. – V. 48. – P. 154–157.
107. Koman L.A., Mooney III J.F., Smith B., et al. Management of cerebral palsy with botulinum-A toxin: preliminary investigation // *J. Pediatr. Orthop.*– 1993. – V. 13(4). – P. 489–495.
108. Koman L.A., Mooney J.F., 3rd, Smith B.P., et al. Management of spasticity in cerebral palsy with botulinum-a toxin: Report of a preliminary, randomized, double-blind trial // *J. Pediatr. Orthop.*– 1994. – V. 14. – P. 299–303.
109. Kuehn B.M. FDA requires black box warnings on labeling for botulinum toxin products // *JAMA.*– 2009. – V. 301. – P. 2316.
110. Lance J.W. (1). The control of muscle tone, reflexes, and movement: Robert Wartenberg Lecture // *Neurology.* 1980; 30(12): 1303–13
111. Lance J.W. (2). Pathophysiology of spasticity and clinical experience with baclofen/ In: *Spasticity: Disordered Motor Control* // Eds Feldman R., Young R., Koella W. Chicago, IL: Yearbook Medical Publishers, 1980. P. 185–220.
112. Lazareff J.A., Mata-Acosta A.M., Garcia-Mendez M.A. Limited selective posterior rhizotomy for the treatment of spasticity secondary to infantile cerebral palsy: a preliminary report // *Neurosurgery.*– 1990. – V. 27. – P. 535–538.
113. Liu J.-J., Ji S.-R., Wu W.-H., et al. The relief effect of botulinum toxin-A for spastic iliopsoas of cerebral palsy on children // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*– 2014. – V. 18(21)/ – P. 3223–3228.
114. Love S.C., Novak I., Kentish M., et al. Cerebral Palsy Institute. Botulinum toxin assessment, intervention and after-care for lower limb spasticity in children with cerebral palsy: international consensus statement // *Eur. J. Neurol.* – 2010. – V. 17(Suppl 2). – P. 9–37.
115. Love S., Gibson N., Smith N., et al. Australian Cerebral Palsy Register Group. Interobserver reliability of the Australian Spasticity Assessment Scale (ASAS) // *Dev. Med. Child Neurol.* – 2016. – V. 58 (Suppl 2). – P. 18–24.
116. Lowe K., Novak L., Cusich A. Low-dose / high-concentration localized botulinum toxin A improves upper limb movement and function in children with hemiplegic cerebral palsy // *Dev. Med. Child Neurol.*– 2006. – V.48. – P. 170– 175.
117. Mackey A.H., Walt S.E., Lobb G., Stott N.S. Intraobserver reliability of the modified Tardieu scale in the upper limb of children with hemiplegia // *Dev. Med. Child Neurol.*– 2004. – V. 46. – P. 267–272.

118. Mall V., Heinen F., Siebel A., et al. Treatment of adductor spasticity with BTX-A in children with CP: a randomized, double-blind, placebo-controlled study // *Dev. Med. Child Neurol.*– 2006. – V. 48. – P. 10–13.
119. Marchetti A., Magar R., Findley L., et al. Retrospective evaluation of the dose of Dysport and BOTOX in the management of cervical dystonia and blepharospasm: the REAL DOSE study // *Mov. Disord.*– 2005. – V. 20(8). – P. 937e44.
120. McCarthy M.L., Silberstein C.E., Atkins E.A., et al. Comparing reliability and validity of pediatric instruments for measuring health and well-being of children with spastic cerebral palsy // *Dev. Med. Child Neurol.*– 2002. – V. 44. – P. 468–476.
121. McCormick A., Brien M., Plourde J., et al. Stability of the gross motor function classification system in adults with cerebral palsy // *Dev. Med. Child Neurol.* – 2007. – V. 49. – P. 265–269.
122. Miller G., Clark G.D. *The Cerebral Palsies. Causes, Consequences and Management* / Eds Miller G., Clark G.D. – Boston: Butterworth Heinemann, 1998.
123. Monbaliu E., Ortibus E., De Cat J., et al. The Dyskinesia Impairment Scale: a new instrument to measure dystonia and choreoathetosis in dyskinetic cerebral palsy // *Dev. Med. Child Neurol.*– 2012.– V. 54. – P. 278–283.
124. Montastruc J., Marque P., Moulis F., et al. Adverse drug reactions of botulinum neurotoxin type A in children with cerebral palsy: a pharmaco-epidemiological study in VigiBase.Dev // *Med. Child Neurol.* – 2017. – V. 59(3). – P. 329–334.
125. Moore A.P., Ade-Hall R.A., Smith C.T., et al. Two-year placebo-controlled trial of botulinum toxin A for leg spasticity in cerebral palsy // *Neurology.* –2008. –V. 71(2). – P. 122–128.
126. Morris C., Galuppi B.E., Rosenbaum P.L. Reliability of family report for the gross motor function classification system // *Dev. Med. Child Neurol.* – 2004. – V. 46. – P. 455–460.
127. Morris C., Kurinczuk J.J., Fitzpatrick R., Rosenbaum P.L. Reliability of the manual ability classification system for children with cerebral palsy // *Dev. Med. Child Neurol.* – 2006. – V. 48. – P. 950–953.
128. Mutlu A., Livanelioglu A., Gunel M.K. Reliability of Ashworth and Modified Ashworth scales in children with spastic cerebral palsy // *BMC Musculoskelet Disord.*– 2008. – V. 9. – P. 44.
129. Naidu K., Smith K., Sheedy M., et al. Systemic adverse events following botulinum toxin A therapy in children with cerebral palsy // *Dev. Med. Child Neurol.*– 2010. – V. 52. – P. 139–144.
130. Nichols D.S., Case-Smith J. Reliability and validity of the Pediatric Evaluation of Disability Inventory // *Pediatr. Phys. Ther.*– 1996. – V. 8. – P. 15–24.

131. Nordmark E., Anderson G. Wartenberg pendulum test: objective quantification of muscle tone in children with spastic diplegia undergoing selective dorsal rhizotomy // *Dev. Med. Child Neurol.*–2002. – V. 44. – P. 26–33.
132. Noth J. Trends in the pathophysiology and pharmacotherapy of spasticity // *J. Neurol.* – 1991. – V. 238(3). – P. 131–139.
133. Novacheck T.F., Stout J.L., Tervo R. Reliability and validity of the Gillette Functional Assessment Questionnaire as an outcome measure in children with walking disabilities // *J. Pediatr. Orthop.*– 2000. – V. 20. – P. 75–81.
134. Nunnally J.C., Bernstein I.H. *Psychometric Theory*. 3rd edn. New York: McGraw-Hill, 1994.
135. O’Flaherty S.J., Janakan V., Morrow A.M., et al. Adverse events and health status following botulinum toxin type A injections in children with cerebral palsy // *Dev. Med. Child Neurol.* – 2011. – V. 53. – P. 125–130.
136. Ohrvall A.M., Krumlinde-Sundholm L., Eliasson A.C. The stability of the manual ability classification system over time // *Dev. Med. Child Neurol.* – 2014. – V. 56. – P. 185–189.
137. Oleszek J.L., Chang N., Apkon S.D., Wilson P.E. Botulinum toxin type a in the treatment of children with congenital muscular torticollis // *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* – 2005. – V. 84. – P. 813–816.
138. Ottenbacher K.J., Taylor E.T., Msall M.E., et al. The stability and equivalence reliability of the Functional Independence Measure for children (WeeFIM) // *Dev. Med. Child Neurol.*– 1996. – V. 38. – P. 907–916.
139. Ottenbacher K.J., Msall M.E., Lyon N., et al. The WeeFIM instrument: its utility in detecting change in children with developmental disabilities // *Arch. Phys. Med. Rehabil.*– 2000. – V. 81. – P. 1317–1326.
140. Palisano R.J. Validity of goal attainment scaling in infants with motor delays // *Phys. Ther.*– 1993. – V. 73. – P. 651e60.
141. Palisano R., Rosenbaum P., Walter S., et al. Development and reliability of a system to classify gross motor function in children with cerebral palsy // *Dev. Med. Child Neurol.* – 1997. – V. 39. – P. 214–223.
142. Palisano R.J., Cameron D., Rosenbaum P.L., et al. Stability of the gross motor function classification system // *Dev. Med. Child Neurol.* – 2006. – V. 48. – P. 424–428.
143. Palisano R., Rosenbaum P., Bartlett D., Livingston M. GMFCS: Gross motor function classification system expanded and revised // In: *Canchild Centre for Childhood Disability Research, McMaster University; Institute for Applied Health Sciences McMaster University: Hamilton, ON, Canada, 2007; P. b15.*
144. Palisano R.J., Rosenbaum P., Bartlett D., Livingston M.H. Content validity of the expanded and revised gross motor function classification system // *Dev. Med. Child Neurol.* – 2008. – V. 50. – P. 744–750.

145. Park G.Y., Kwon D.R. Sonoelastographic evaluation of medial gastrocnemius muscles intrinsic stiffness after rehabilitation therapy with botulinum toxin A injection in spastic cerebral palsy // *Arch. Phys. Med. Rehabil.* – 2012. – V.93. – P. 2085–2089.
146. Park E.S., Park C.I., Chang H.C., et al. The effect of botulinum toxin type A injection into the gastrocnemius muscle on sit-to-stand transfer in children with spastic diplegic cerebral palsy // *Clin. Rehabilitation.*–2006. – V. 20(8). – P. 668–674.
147. Pavone V., Testa G. Classification of cerebral Palsy //In: *Orthopedic Management of Children with Cerebral Palsy. A Comprehensive Approach* /Eds Canavese F., Deslandes J. New York: NOVA, 2015. P. 75–98.
148. Peacock W.J., Staudt L.A. Functional outcomes following selective posterior rhizotomy in children with cerebral palsy // *J. Neurosurgery.*– 1991. – V.74. – P. 380–385.
149. Pencharz J., Young N.L., Owen J.L., Wright J.G. Comparison of three outcomes instruments in children // *J. Pediatr. Orthop.*– 2001. – V. 21. – P. 425–432.
150. Pierce S.R., Lauer R.T., Shewokis P.A., et al. Test-retest reliability of isokinetic dynamometry for the assessment of spasticity of the knee flexors and knee extensors in children with cerebral palsy // *Arch. Phys. Med. Rehabil.*– 2006. – V. 87. – P. 697–702.
151. Plasschaert V.F., Ketelaar M., Nijhuis M.G., et al. Classification of manual abilities in children with cerebral palsy under 5 years of age: How reliable is the manual ability classification system? // *Clin. Rehabil.* – 2009. – V. 23. – P. 164–170.
152. Polak F., Morton R., Ward C., et al. Double-blind comparison study of two doses of botulinum toxin A injected into calf muscles in children with hemiplegic cerebral palsy // *Dev. Med. Child Neurol.* – 2002. – V. 44. P. 551–555.
153. Poon D.M., Hui-Chan C.W. Hyperactive stretch reflexes, co-contraction, and muscle weakness in children with cerebral palsy // *Dev. Med. Child Neurol.*– 2009. – V. 51. P. 128–135.
154. Portney L.G., Watkins M.P. *Foundations of Clinical Research. Applications to Practice.* East Norwalk, CT: Appleton and Lange, 1993. P. 442.
155. Read H.S., Hillmann S.J., Hazlewood M.E., et al. The Edinburgh Visual Gait Analysis Interval Testing (GAIT) scale // *Gait Posture.* – 1999. – V. 10. – P. 63.
156. Reid S.M., Meehan E., McIntyre S., et al. Temporal trends in cerebral palsy by impairment severity and birth gestation // *Dev. Med. Child Neurol.*– 2016.– V. 58(Suppl. 2). – P. 25–35.
157. Reilly S., Skuse D., Poblete X. Prevalence of feeding problems and oral motor dysfunction in children with cerebral palsy: A community survey // *J. Pediatr.* – 1996. – V. 129. – P. 877–882.

158. Richardson A. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to compare the efficacy and safety of Dysport with placebo in lower limb muscle spasticity in patients with spastic cerebral palsy, 2000
159. Rosenbaum P.L., Walter S.D., Hanna S.E., et al. Prognosis for gross motor function in cerebral palsy: creation of motor development curves // *JAMA*. – 2002. – V. 288(11). – P. 1357–1363.
160. Rosenbaum P., Paneth N., Leviton A., et al. A report: the definition and classification of cerebral palsy April 2006 // *Dev. Med. Child Neurol. Suppl.* – 2007. – V. 109. – P. 8.
161. Rosenbaum P.L., Palisano R.J., Bartlett D.J., et al. Development of the gross motor function classification system for cerebral palsy // *Dev. Med. Child Neurol.* – 2008. – V. 50. P. 249–253.
162. Rosnow R.L., Rosenthal R. Computing contrasts, effect sizes, and counternulls on other people's published data: General procedures for research consumers // *Psychological Methods*. – 1996. – V. 1(14). – P. 331–340.
163. Ruan Z., Zhao B., Qi H., et al. Elasticity of healthy Achilles tendon decreases with the increase of age as determined by acoustic radiation force impulse imaging // *Int. J. Clin. Exp. Med.* – 2015. – V. 15. – P. 1043–1050.
164. Ruiz F.J., Guest J.F., Lehmann A., et al. Costs and consequences of botulinum toxin type A use. Management of children with cerebral palsy in Germany // *Eur. J. Health. Econ.* – 2004. – V. 5. – P. 227–235.
165. Rushton P., Miller W. Goal attainment scaling in the rehabilitation of patients with lower-extremity amputations: a pilot study // *Arch. Phys. Med. Rehabil.* – 2002. – V. 83. – P. 771e5.
166. Russell D.J., Rosenbaum P.L., Cadman DT, et al. The Gross Motor Function Measure: a means to evaluate the effects of physical therapy // *Dev. Med. Child Neurol.* – 1989. – V. 31. – P. 341–352.
167. Russell D.J., Avery L.M., Rosenbaum P.L., et al. Improved scaling of the gross motor function measure for children with cerebral palsy: evidence of reliability and validity // *Phys. Ther.* – 2000. – V. 80. – P. 873–885.
168. Russell D.J., Gorter J.W. Assessing functional differences in gross motor skills in children with cerebral palsy who use an ambulatory aid or orthoses: can the GMFM-88 help? // *Dev. Med. Child Neurol.* – 2005. – V. 47. – P. 462–467.
169. Russell D.J., Rosenbaum P.L., Wright M., Avery L.M. *Gross Motor Function Measure (GMFM-66 & GMFM-88) User's Manual*. London: Mac Keith Press, 2013.
170. Sampaio C., Costa J., Ferreira J.J. Clinical comparability of marketed formulations of botulinum toxin // *Mov. Disord.* – 2004. – V. 19(Suppl. 8). – P. S129e36.
171. Sanger T.D., Delgado M.R., Gaebler-Spira D., et al. Task Force on Childhood Motor Disorders. Classification and definition of disorders causing hypertonia in childhood // *Pediatrics*. – 2003. – V. 111(1). – P. e89–e 97.

172. Schasfoort F., Dallmeijer A., Pangalila R., et al. Value of botulinum toxin injections preceding a comprehensive rehabilitation period for children with spastic cerebral palsy: a cost-effectiveness study // *J. Rehabil. Med.* – 2018. – V. 50(1). – P. 22–29.
173. Scholtes V.A., Becher J.G., Beelen A., Lankhorst G.J. Clinical assessment of spasticity in children with cerebral palsy: a critical review of available instruments // *Dev. Med. Child Neurol.* – 2006. – V. 48(1). – P. 64–73.
174. Scholtes V.A., Dallmeijer A.J., Knol D.L., et al. Effect of multilevel botulinum toxin A and comprehensive rehabilitation on gait in cerebral palsy // *Pediatr. Neurol.* – 2007. – V. 36(1). – P. 30e9.
175. Scott A.B. Botulinum toxin injection into extraocular muscles as an alternative to strabismus surgery // *Ophthalmology.* – 1980. – V. 87. – P. 1044–1049.
176. Schmartz A.C., Meyer-Heim A.D., Muller R., Bolliger M. Measurement of muscle stiffness using robotic assisted gait orthosis in children with cerebral palsy: a proof of concept // *Disabil. Rehabil. Assist. Technol.* – 2011. – V. 6. – P. 29–37.
177. Schroeder A.S., Ertl-Wagner B., Britsch S., et al. Muscle biopsy substantiates long-term MRI alterations one year after a single dose of botulinum toxin injected into the lateral gastrocnemius muscle of healthy volunteers // *Mov. Disord.* – 2009. – V. 24(10). – P. 1494–1503.
178. Sellers D., Mandy A., Pennington L., et al. Development and reliability of a system to classify the eating and drinking ability of people with cerebral palsy // *Dev. Med. Child Neurol.* – 2014. – V. 56. – P. 245–251.
179. Shefler G., Canetti L., Wiseman H. Psychometric properties of goal-attainment scaling in the assessment of Mann's timelimited psychotherapy // *J. Clin. Psychol.* – 2001. – V. 57. – P. 971e9.
180. Simpson D.M., Gracies J.M., Graham H.K., et al; Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Assessment: Botulinum neurotoxin for the treatment of spasticity (an evidence-based review): report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology // *Neurology.* – 2008. – V. 70(19). – P. 1691–1698.
181. Simpson D.M., Hallett M., Ashman E.J., et al. Practice guideline update summary: botulinum neurotoxin for the treatment of blepharospasm, cervical dystonia, adult spasticity, and headache // *Neurology.* – 2016. – V. 86. – P. 1–9.
182. Smith L.R., Lee K.S., Ward S.R., et al. Hamstring contractures in children with spastic cerebral palsy result from a stiffer extracellular matrix and increased in vivo sarcomere length // *J. Physiol.* – 2011. – V. 589. – P. 2625–2639.
183. Speth L.A., Leffers P., Janssen-Potten Y.J. Botulinum toxin A and upper limb functional skills in hemiparetic cerebral palsy: a randomized trial in children receiving intensive therapy // *Dev. Med. Child Neurol.* – 2005. – V. 47. – P. 468–473.

184. Stanley F.J., Blair E., Alberman E. *Cerebral Palsies: Epidemiology and Causal Pathways*. Cambridge, UK: Cambridge University Press, 2000.
185. Steenbeek D., Ketelaar M., Galama K., Gorter J.W. Goal attainment scaling in paediatric rehabilitation: a critical review of the literature // *Dev. Med. Child Neurol.*– 2007. – V. 49. – P. 550–556.
186. Sutherland D.H., Kaufman K.R., Wyatt M.P., et al. Double-blind study of botulinum toxin injections into the gastrocnemius muscle in patients with cerebral palsy // *Gait Posture.*– 1999.– V. 10. – P. 1–9.
187. Tapias G., García-Romero M., Crespo C., et al. Cost-minimization analysis in the treatment of spasticity in children with cerebral palsy with botulinum toxin type A: an observational, longitudinal, retrospective study // *Farm. Hosp.*– 2016. – V. 40. – P. 412–426.
188. Tardieu G., Shentoub S., Delarue R. A la recherche d'une technique de mesure de la spasticité // *Rev. Neurol.* – 1954. – V. 91. – P. 143–144.
189. Tedroff K., Befrits G., Tedroff C.J., Gantelius S. To switch from Botox to Dysport in children with CP, a real world, dose conversion, cost-effectiveness study // *Eur. J. Paediatr. Neurology.* 2018. V. 22. P. 412-418.<https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2018.01.023>
190. Tilton A., Russman B., Aydin R., et al. Abobotulinumtoxin A (Dysport®) improves function according to goal attainment in children with dynamic equinus due to cerebral palsy // *J. Child Neurol.* – 2017. – V. 32(5). – P. 482–487.
191. van den Noort J.C., Scholtes V.A., Harlaar J. Evaluation of clinical spasticity assessment in cerebral palsy using inertial sensors // *Gait. Posture.*– 2009. – V. 30. – P. 138–143.
192. Vitale M.G., Levy D.E., Moskowitz A.J., et al. Capturing quality of life in pediatric orthopaedics: two recent measures compared // *J. Pediatr. Orthop.*– 2001. – V. 21. – P. 629–635.
193. Vos-Vromans D.C., Ketelaar M., Gorter J.W. Responsiveness of evaluative measures for children with cerebral palsy: the Gross Motor Function Measure and the Pediatric Evaluation of Disability Inventory // *Disabil Rehabil.* – 2005.– V. 27(20). – P. 1245–1252.
194. Wang Y., Gao B. A dose-response relationship research on botulinum toxin type A intramuscular injections of lower extremity spasticity in children with cerebral palsy // *Childs Nerv. Syst.*– 2008. – V. 24. – P. 545–547.
195. Wallen M., O'Flaherty S.J., Waugh M.C. Functional outcomes of intramuscular botulinum toxin type A and occupational therapy in the upper limbs of children with cerebral palsy: a randomized controlled trial // *Arch. Phys. Med. Rehabil.*– 2007. – V. 88. – P. 1–10.
196. White H., Uhl T.L., Augsburg S., Tylkowski C. Reliability of the three-dimensional pendulum test for able-bodied children and children diagnosed with cerebral palsy // *Gait Posture* – 2007. – V. 26. – P. 97–105.

197. Williams S.A., Reid S., Elliott C., et al. Muscle volume alterations in spastic muscles immediately following botulinum toxin type-A treatment in children with cerebral palsy // *Dev. Med. Child Neurol.* –2013. – V. 55. – P. 813–820.
198. Wissel J., Heinen F., Schenkel A., et al. Botulinum toxin A in the management of spastic gait disorders in children and young adults with cerebral palsy: a randomized, double-blind study of “high-dose” versus “low-dose” treatment // *Neuropediatrics.*– 1999. – V. 30. – P. 120–124.
199. Wood E., Rosenbaum P. The gross motor function classification system for cerebral palsy: A study of reliability and stability over time // *Dev. Med. Child. Neurol.* – 2000. – V. 42. – P. 292–296.
200. Yagudina R., Kulikov A., Ugrekhelidze D. Cost-effectiveness analysis of botulinum toxin type A treatment for cerebral palsy // *Value Health.* – 2015. – V. 18. – P. A734.
201. Yagudina R., Kulikov A., Ugrekhelidze D. Budget impact analysis of botulinum toxin type A treatment for cerebral palsy in the Russian Federation // *Value Health.*– 2015. – V. 18. – P. A752.
202. Yam W.K., Leung M.S. Interrater reliability of Modified Ashworth Scale and Modified Tardieu Scale in children with spastic cerebral palsy // *J. Child Neurol.*– 2006. – V. 21.– P. 1031–1035.
203. Young N.L., Williams J.I., Yoshida K.K., et al. The context of measuring disability: does it matter whether capability or performance is measured// *J. Clin. Epidemiol.*– 1996. – V. 49. – P. 1097–1101.
204. Young N.L., Williams J.I., Yoshida K.K., Wright J.G. Measurement properties of the activities scale for kids// *J. Clin. Epidemiol.*– 2000. – V. 53. – P. 125–137.