

Базисные подходы к оценке эффективности лечения синдрома спастичности у детей с детским церебральным параличом препаратами ботулинического токсина типа А

А. П. СОЛОВЬЕВА, Д. В. ГОРЯЧЕВ, В. В. АРХИПОВ, Н. Д. БУНЯТЯН.

Научный центр экспертизы средств медицинского применения Минздрава России, Москва

The Basic Approach to the Evaluation of the Effectiveness of Treatment of Spasticity Syndrome in Children with Cerebral Palsy with Botulinum Toxin Type A Drugs

A. P. SOLOVYOVA, D. V. GORYACHEV, V. V. ARHIPOV, N. D. BUNYATYAN

Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, Moscow

Рассмотрены основные шкалы и тесты, применяемые в клинических исследованиях и практической медицине при оценке эффективности терапии синдрома спастичности препаратами ботулинического токсина типа А у детей с детским церебральным параличом. Приведены сведения о рекомендованных методах оценки, предложены шкалы, которые могут быть использованы при проведении оценки эффективности, проведён анализ их информативности и чувствительности.

Ключевые слова: ботокс, Диспорт, ботулинический токсин типа А, ДЦП, Шкала оценки глобальных моторных функций, шкала Эшворта, Шкала оценки результатов лечения, дети-инвалиды, модифицированная шкала Тардьё.

The article covers basic scales and tests used in clinical trials and medical practice for the assessment of the effectiveness of treatment of spasticity syndrome with preparations of botulinum toxin type A in children with cerebral palsy. The article gives the information about the recommended methods of assessment, suggests the scales that can be used in evaluation of the effectiveness, as well as carries out an analysis of their informativity and sensitivity.

Keywords: Dysport, Botox, botulinum toxin type A, Cerebral palsy, Gross Motor Function Classification System, Ashworth scale, Tardieu Spasticity Scale.

Введение

При оценке результатов клинического применения лекарственного препарата (ЛП) учитываются три основных его свойства: безопасность, эффективность, соотношение ожидаемой пользы к возможному риску его применения. Поэтому переменные ответа, выбранные для оценки изучаемых эффектов ЛП, являются ключевым показателем. Первичная конечная точка отражает клинически значимые эффекты, а вторичные конечные точки измеряют другие эффекты ЛП, которые могут не иметь отношения к первичной конечной точке, но в целом они составляют ту совокупность данных, которая позволяет оценить эффективность терапии. Как субъективные, так и объективные методы измерения конечных точек должны быть валидированы и удовлетворять соответствующим стандартам по точности, прецизионности, воспроизводимости, надёжности и реактивности, то есть чувствительности к изменениям во времени. При

применении лекарственных средств (ЛС) у детей это имеет крайне важное значение, особенно в тех случаях, когда речь идет о длительной терапии.

Реабилитация детей с детским церебральным параличом (ДЦП) включает консервативное медикаментозное и хирургическое лечение, физиолечение, лечебную физкультуру и массаж, кинезио- и механотерапию, психолого-педагогическое, логопедическое и дефектологическое сопровождение, трудо- и арт-терапию, ортезирование и прочее. При ДЦП лекарственная терапия направлена на коррекцию того или иного симптома или осложнения заболевания. Терапия спастичности играет ключевую роль в реабилитации детей, что делает необходимым всестороннюю оценку её эффективности. В настоящее время в качестве базисной терапии локальной спастичности рассматриваются препараты ботулинического токсина типа А (БТА), механизм действия которых состоит в блокировании высвобождения ацетилхолина на пресинаптическом уровне.

Данный обзор посвящён наиболее широко используемым шкалам и тестам, применяемым как в клинических исследованиях, так и в практической работе, позволяющим судить об эффек-

© Коллектив авторов, 2017

Адрес для корреспонденции: 127051 Москва, Петровский бульвар д. 8. НЦЭСМП

тивности препаратов БТА в комплексной терапии ДЦП у детей.

По мнению экспертов Всемирной организации здравоохранения, в настоящее время в мире количество инвалидов в детской популяции составляет 2–3%. Частота ДЦП в популяции составляет 2,5 на 1000 живых новорожденных [1]. По данным отечественных эпидемиологов, в России распространённость зарегистрированных случаев ДЦП составляет от 2,2 до 3,3 случаев на 1000, а в Москве — 1,9 на 1000 детей. По последним статистическим данным, в настоящее время в Москве проживает более 10 000 больных различного возраста с диагнозом ДЦП, из которых 4500 составляют дети и подростки [2].

Детские церебральные параличи представляют собой гетерогенную группу клинических синдромов, общим для которых является непрогрессирующее нарушение двигательных функций и позы. 80% всех детских церебральных параличей представляют собой спастические формы, основным симптомом которых является патологическое повышение мышечного тонуса — спастичность. Спастичность рассматривается как комбинированное поражение пирамидных и экстрапирамидных структур внутри головного или спинного мозга [3].

Спастичность при ДЦП имеет ряд особенностей: наличие патологических тонических рефлексов; 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 стартл-рефлекса). Спастичность у детей с ДЦП приводит к формированию патологического двигательного стереотипа от минимального повышения мышечного тонуса в раннем возрасте до формирования контрактур в поздней резидуальной стадии заболевания. На ранней стадии болезни нарушения мышечного тонуса приводят к ограничению функциональных возможностей пациента, что в итоге ведёт к двигательному дефициту. Со временем формируются патологические установки в вертикальном положении, приводящие к формированию контрактур, подвывихов и вывихов суставов. В то же время лечение гипертонуса необходимо только в том случае, если он приводит к функциональным нарушениям, так как нередко гипертонус у детей с ДЦП может играть положительную роль, улучшая, в некоторой степени, двигательную деятельность.

Лечение начинают при спастичности умеренной степени выраженности. При генерализованной спастичности показано назначение пероральных антиспастических препаратов. Базовыми антиспастическими препаратами в мире признаны баклофен, тизанидин, бензодиазепины и дантролен.

В России препаратом выбора в педиатрии традиционно считается миорелаксант центрального действия толперизон. При выраженной спастичности рекомендуется применение препарата баклофен. При этом миорелаксанты системного действия не обладают избирательностью и снижают мышечный тонус всей скелетной мускулатуры, а не только спастических мышц. Указанные в международных научных обзорах по лечению спастичности при ДЦП диазепам, дантролен и другие ЛП в настоящее время в России не рекомендованы к применению у детей с ДЦП.

В то же время единственным методом снижения локальной спастичности с уровнем доказательности А признана терапия препаратами ботулинического токсина типа А. Внутримышечное введение БТА позволяет локально, обратимо и дозо-зависимо снизить мышечный тонус на срок до 3–6 и более месяцев [4].

История применения ботулинического токсина типа А

Ботулинический токсин представляет собой экзотоксин, продуцируемый спорообразующими анаэробными бактериями *Clostridium botulinum*. Ботулинический токсин — это полипептид, состоящий из лёгкой (50 кДа) и тяжёлой (100 кДа) цепей, соединённых дисульфидными мостиками и атомом цинка. В настоящее время известно 7 серотипов ботулотоксина (А, В, С, D, E, F, G), схожих по первичной и третичной структуре и по функции. Помимо этого, ботулотоксин по своей структуре гомологичен столбнячному токсину. Все серотипы ботулинического токсина связываются с одним и тем же рецептором, но воздействуют на разные белки в пределах одного синапса. Разные серотипы имеют разную эффективность и продолжительность действия. Ботулинический токсин типа А является самым мощным и его действие продолжается дольше, чем у других серотипов. Именно серотип А шире всего применяют в терапевтических целях, хотя серотипы В, С и F также используют в клинике и/или в экспериментах. Серотип А приблизительно в 10 раз токсичнее, чем серотип С и примерно в 20 раз токсичнее серотипа В. При использовании для лечения людей эффект ботулинического токсина типа В длится около 6 нед, а серотипа А — приблизительно 4–5 нед.

История изучения ботулинического токсина в качестве ЛС началась с первого подробного описания клинической картины ботулизма (смертельного пищевого отравления) и принадлежит доктору Justinus Kerner из Вюртемберга. На основании проведенных им наблюдений за период с 1817 по 1822 гг. он описал симптомы ботулизма: недомогание, рвоту, диарею, диплопию, мидриаз, неустойчивую походку, затруднённое глотание, а

в терминальных стадиях — нисходящий паралич, бессознательное состояние, сильные судороги, озноб, опистотонус, холодный пот и смертельный исход. При этом J. Kerner предположил, что чрезвычайно малые дозы «колбасного яда» могут быть полезны в лечении гиперкинезов [5].

В 1897 г. бельгийский профессор Emile van Ermengen доказал бактериальную природу ботулизма. Выделенные им микробы — анаэробные спорообразующие бациллы — были названы *Bacillus botulinum* (от лат. *botulus* — колбаса). Позже их назвали *Clostridium botulinum*. В это же время W. Kerner создал первую иммунную сыворотку для лечения ботулизма.

Впервые исследования ботулинического токсина по определению его способности ослаблять тонус мышц животных были проведены в 1973 г. Alan B. Scott. Предварительные данные A. Scott и соавт. по использованию ботулинического токсина типа А в лечении косоглазия были опубликованы в 1980 г. [6]. В 1982 г. A. Scott исследовал влияние ботулинического токсина типа А на нистагм, лицевой гемиспазм, спастическую кривошею и спастические заболевания ног. Эти результаты стали основой для дальнейших исследований применения ботулинического токсина А по другим показаниям.

Впервые препарат ботулинического токсина типа А был одобрен FDA для лечения косоглазия, лицевого гемиспазма и блефароспазма в декабре 1989 г. [7].

Первым утверждённым неврологическим показанием для применения препаратов БТА стала дистония. В настоящее время препараты ботулинического токсина типа А применяются для лечения ряда неврологических синдромов: блефароспазма, спастической кривошеи, дисфонии, тиков, нистагма, лицевого гемиспазма, спастичности, для уменьшения тремора. БТА в качестве ЛС применяется для лечения более 100 патологических состояний, проявляющихся мышечной гиперактивностью, гиперфункцией экзокринных желез и хронической болью.

Препараты ботулинического токсина типа А входят в базисную терапию локальной спастичности при ДЦП в мировой практике уже более 20 лет [8].

Применение БТА при ДЦП

В России препараты ботулинического токсина типа А в педиатрии разрешены к применению с 1999 г.

Препараты БТА при ДЦП **показаны** в следующих случаях:

- 1) спастические (спастическая диплегия, гемипаретическая) формы ДЦП;
- 2) максимум проявления спастичности в одной или двух областях (фокальная или регионарная спастичность);

3) отсутствие фиксированных контрактур суставов;

4) сохранный интеллект или незначительное снижение когнитивных функций;

5) умеренная степень пареза мышцы мишени (снижение мышечной силы не должно превышать 3 баллов);

6) возможность использования функции синергистов и антагонистов для овладения новым локомоторным актом;

7) 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 ботулинического токсина типа А разрешены к применению в педиатрии у пациентов с 2 лет, поскольку считается, что именно в этом возрасте явления спастичности становятся наиболее очевидны. Эффективность препаратов БТА зависит от возраста ребёнка (чем младше ребёнок, тем больше эффективность) и от вводимой дозы (чем больше доза, тем больше эффективность) [9].

В России для лечения спастичности при детском церебральном параличе зарегистрированы два препарата БТА: Ботокс (Onabotulinumtoxin A) и Диспорт (Abobotulinumtoxin A), несколько отличающиеся по своему составу.

По данным N.W. A Eams et al. [10], установлено, что введение ботулинического токсина типа А позволяет добиться нескольких основных целей: снижения патологически высокого тонуса мышц; увеличения объёма движения в суставе; нормализации положения стопы при опоре. За счёт вышеперечисленных эффектов достигается улучшение функциональных характеристик ходьбы (скорости, длительности проходимого расстояния, уменьшения энергозатрат на ходьбу) у ребенка, который самостоятельно передвигается. Повышение растяжения расслабленной мышцы обеспечивает её рост в продольном направлении и приводит к снижению вероятности образования и/или уменьшения степени тяжести фиксированной контрактуры в суставе.

Лечение спастичности является целенаправленным и, в первую очередь, определяется таки-

ми клиническими параметрами, как влияние на функции и степень тяжести для каждого ребенка [11]. Основными целями лечения являются максимизация активности, облегчение ухода и предотвращение вторичных симптомов, таких как боль, подвывих и контрактура.

На основании опубликованных результатов исследований и клинического опыта экспертными организациями в мире, в том числе Американской академией неврологии, фонда We Move и Совместных международных заключений (International Consensus Statements) по лечению детей и взрослых с неврологическими нарушениями было разработано руководство для лечения спастичности. В лечебном протоколе и руководстве, выпущенном организацией We Move (церебральный паралич), рекомендуются дозы БТА на мышцу при максимальной общей дозе 16 ЕД/кг массы 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 [7].

По данным F. Heinen et al., 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 [12]. 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 массы 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.

Оценка эффективности препаратов БТА основывается на клиническом неврологическом осмотре больного, видеодокументировании, применении балльной оценки по различным шкалам и тестам. Неэффективность терапии может быть первичной и вторичной. Первичная неэффективность чаще всего связана с неправильным выбором больного. Другими техническими причинами неэффективности могут стать неправильный выбор мышц-мишеней и неадекватная доза препарата ботулинического токсина. Вторичная неэффективность может быть связана с выработкой антител к ботулиническому токсину типа А. Это

явление нечастое и наблюдается всего в 2–5% случаев. И первичная, и вторичная неэффективность препарата может быть также связана со снижением силы токсина при нарушении условий хранения препарата.

Основные шкалы, применяемые в оценке эффективности терапии ДЦП

В клинической практике используются различные шкалы, тесты и классификации, применяемые для оценки степени моторного дефицита, что необходимо как для динамической оценки состояния больного, так и для оценки эффективности терапии. Одной из широко применяемых при ДЦП функциональных классификаций является «Система классификации глобальных моторных функций» (Gross Motor Function Classification System, GMFCS) и дополняющая ее «Шкала оценки глобальных моторных функций» (Gross Motor Function Measurement System-88 и Gross Motor Function Measurement System-66, GMFMS-88 и GMFMS-66) [13]. GMFCS учитывает степень моторного дефицита, соотношенную с возрастом ребенка. Шкала включает 5-уровневую 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. Шкалы GMFMS-66 и GMFMS-88 позволяют сопоставить оценку двигательного навыка ребенка с возрастной нормой детей с ДЦП, а не здоровой группы. Это даёт возможность получить количественную оценку результатов лечения, сопоставлять данные разных исследователей, что несомненно повышает клиническое и эпидемиологическое значение GMFCS [14].

В то же время нередко необходима оценка отдельных функций, например только моторики верхних конечностей для контроля социальной адаптации и самообслуживания [15]. Для этих целей разработаны специализированные шкалы, в том числе используются: «Система классификации мануальных навыков» (Manual Ability Classification System, MACS); «Шкала оценки вспомогательной функции руки» (Assisting Hand Assessment, AHA); «Шкала оценки качества навыков верхней конечности» (Quality of Upper Extremity Skills Test, QUEST); «Шкала оценки моторного развития Peabody II», подраздел «Оценка тонкой моторики» (Peabody Developmental Motor Scale II); «Педиатрическая шкала ограничения функции» (Pediatric Evaluation of Disability Inventory, PEDI). 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 шка-

лы, основанные на оценке игровых функций ребёнка или демонстрации им повседневных бытовых навыков. Среди них шкала Manual Ability Classification System MACS, адаптированная для пациентов с ДЦП в возрасте от 4 до 18 лет [16]. Эта шкала позволяет оценивать функционирование рук у детей с разными формами ДЦП в повседневной жизни [17].

При оценке спастичности также используют ряд специальных шкал. Одной из наиболее распространённых является шкала Эшворта (Ashworth scale). Кроме того, широко применяют модифицированную шкалу Тардье, опросник по оценке степени нетрудоспособности детей инвалидов (PEDI), объём движения (ОД), показатель общей моторики (GMFM), кинетический анализ запястья при указании на объект (КАТ), канадскую шкалу производительности труда (COPM), шкалу тонуса аддукторов, угол разведения нижних конечностей и т.д.

В мировой практике при проведении клинических исследований по изучению эффективности и безопасности применения препаратов ботулинического токсина типа А у детей с ДЦП используются различные шкалы с учётом поставленных целей и задач исследований.

Ретроспективный анализ опубликованных с 1994 г. результатов клинических исследований по препарату 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 использовался тест оценки качества двигательных навыков, осуществляемых верхними конечностями (QUEST), а при оценке спастичности нижних конечностей — оценочная шкала врача (ОШВ). Другие способы оценки эффективности включали шкалу Эшворта (AS или MAS), модифицированную шкалу Тардье, опросник по оценке степени нетрудоспособности детей-инвалидов (PEDI), объём движения (ОД), показатель общей моторики (GMFM), кинетический анализ запястья при указании на объект (КАТ), канадскую шкалу производительности труда (COPM) и другие.

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 [18].

В исследовании К. Lowe и соавт. (при сравнении эффективности) препарата Ботокс улучшения отмечались в группе совместного применения его и эрготерапии, по сравнению с эрготерапией в контрольных точках по результатам теста QUEST через 1 и 3 мес, но отсутствова-

ли через 6 мес. В то же время по результатам других шкал, в том числе и по шкале Эшворта, были отмечены статистически значимые улучшения во всех временных точках [19].

В исследовании, проведенном L. A. Speth et al. [20], 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 снижение тонуса запястья. При сравнении результатов лечения спастичности верхних конечностей препаратом Ботокс и плацебо было отмечено улучшение степени разгибания локтя и большого пальца, снижение тонуса мышц в области запястья и локтя. В исследовании А. Kawamura et al., посвящённом сравнению эффективности высоких и низких доз препарата Ботокс, первичным критерием эффективности была оценка по шкале QUEST через 3 мес, при этом значимые различия между двумя дозами по их воздействию на функцию верхней конечности в течение 3 мес не были получены [21].

Для оценки эффективности применения БТА в некоторых из ранних исследований использовалась Physician's Rating Scale (врачебная рейтинговая шкала), предложенная L. A. Koman et al., в основе которой лежит простая оценка походки [22]. Позднее, в 1998 г., Н. G. Read et al. предложили новую модификацию этой оценки — шкалу Edinburgh Visual Gait Analysis Interval Testing (GAIT) [23].

В последующем для оценки общей двигательной активности стали использовать общую шкалу двигательной активности GMFM, используя её в качестве критерия общей оценки для детей с ДЦП. В нескольких исследованиях — О. J. Flett et al. [24], преимущества инъекций БТА оценивались при использовании Педиатрической шкалы ограничения функции (Paediatric Evaluation of Disability Inventory, PEDI). Эта шкала была предложена N. W. Haley et al. в 1992 г. в Бостоне (США) [25]. PEDI представляет собой стандартизированный тест, разработанный для идентификации и описания функциональных нарушений у детей, и может использоваться в качестве итогового измерения для оценки различных терапевтических программ.

В одном из исследований N. W. Eams et al. [26] в качестве основной оценки эффективности использовали изменение динамической составляющей икроножного сокращения на 4-й нед после инъекции. В дальнейшем для контроля продолжительности действия измерения проводили через 8 и 16 нед. Диапазон пассивного движения в голеностопном суставе, оценивался через 4, 8 и 16 нед, помимо этого применялась оценка по шкале GMFM. При этом измерения динамической со-

ставляющей икроножного сокращения проводили с помощью 3-D анализа походки. В то же время применение 3-D анализа походки, не всегда возможно, поэтому была предложена специальная система измерения, основанная на использовании гибких электрогониометров.

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, по данным A. A. Richardson et al., проводилась по степени улучшения контакта стопы с поверхностью, по функциональной оценке походки, а также с помощью Шкалы больших моторных функций (GMFM) [27].

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 исследовании по применению препарата Диспорт, проведенном Baker et al в 2002 г., оценивали эффективность и безопасность трёх 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 электрогониометрических измерений и изменения динамического компонента — сокращение икроножной мышцы через 4 недели. Все группы лечения показали статистически значимое снижение динамической составляющей по сравнению с плацебо через 4 недели после инъекции [28].

В проспективном, рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, проведенном Moore et al., с целью оценки многократных циклов лечения Диспортом при спастичности нижней конечности, пациенты получали начальную дозу 15 ЕД/кг, либо плацебо с повышением дозы через каждые 3 мес до 30 ЕД/кг с проведением до 8 циклов лечения при наличии показаний. Эффективность оценивалась по «Шкале оценки инвалидности у детей» и по «Показателю медианы максимального пассивного тыльного сгибания в голеностопном суставе (MPAD)» [29].

В одном из недавних исследований, проводимых группой компаний Ипсен в 2015 г. по изучению эффективности и безопасности применения Диспорта, в том числе у детей с двусторонней спастичностью приводящих мышц на фоне ДЦП, использовалась оценка по шкале MAS (Modified Ashworth Scale, модифицированная шкала Эшворта) и шкала Physician Global Assessment (PGA) [30].

Ещё одна из шкал, используемая в клинических исследованиях, в том числе у детей с ДЦП — GAS (шкала оценки результатов лечения), позволяет оценивать степень достижения поставленной цели в реабилитации. В то же время, по данным D. Steenbeek et al., при анализе специфичности и чувствительности этой шкалы был сделан вывод о том, что она обладает достаточной чувствительностью к изменениям в ходе терапии пациентов с ДЦП. При этом этих данных недостаточно для полной оценки эффективности лечения при анализе реабилитационных мероприятий у детей с ДЦП [31].

Многие шкалы и тесты имеют ряд сложностей и недостатков, так, несмотря на простоту оценки спастичности по шкале Ashworth, в данной методике присутствует определённый субъективизм получаемых данных, что влечёт за собой неполное совпадение баллов при тестировании разными специалистами [32]. Так, согласно исследованию Akmer Mutlu et al., при изучении валидности применения шкалы Эшворта (AS) и модифицированной шкалы Эшворта (MAS) у 38 детей со спастической диплегией при ДЦП [33] показано, что надёжность AS и MAS варьировалась от умеренной до хорошей. Был использован внутригрупповой коэффициент корреляции (ICC) для оценки внутри- и межэкспертной надёжности 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. В заключении исследования указано, что данные методики не совершенны, поэтому к интерпретации результатов следует подходить с осторожностью.

В России одной из широко применяемых шкал признана шкала Тардье, основанная на измерении динамического угла в суставе, что может быть применено к большинству суставов и использовано в качестве количественной оценки спастичности [34]. Для измерения динамического компонента производят движение в суставе так быстро, как только возможно на протяжении полного диапазона движения. Угол в суставе, при котором происходит первое «схватывание» мышцы (когда вызывается рефлекс на растяжение), определяется как AV1. Угол полного пассивного движения в суставе определяется как AV2. Разница между углами AV2 и AV1 отражает потенциал движения, возможный для ребёнка. 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 мышц при лечении спастичности [35].

Другие шкалы, рекомендованные к использованию в оценке эффективности при лечении и реабилитации детей с ДЦП включают: шкалу то-

Оценка величины эффекта при применении препаратов БТА у детей с ДЦП, по результатам клинических исследований

Исследование	Шкала	Исходная величина	Величина эффекта и SD	Effect size (ΔSD) *
[37]	GMFM	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	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
[38]	MAS	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
[28]	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-й нед)	БТА 73 (SD=19) Плацебо 70 (SD=17)	БТА 76 (SD=19) Плацебо 73 (SD=16)	0,17
	GMFM (целевая общая оценка на 4-й нед)	БТА 52 (SD=29) Плацебо 45 (SD=26)	БТА 57 (SD=29) Плацебо 49 (SD=27)	0,29
[39]	QEK (EMG)	БТА 9,92 (SD=10,63) Плацебо 11,20 (SD=9,06)	БТА 4,8 (SD=14) Плацебо 3,2 (SD=8,2)	0,14
	Ashworth scale	БТА 2,50 (SD=64,9) Плацебо 3,0 (SD=82,5)	БТА 5 (SD=3) Плацебо 0 (SD=1,5)	2,11
	Изменения кинематических и кинетических параметров (конечный угол сгибания в коленном суставе)	БТА 26,95 (SD=16,53) Плацебо 19,54 (SD=15,97)	БТА 20,87 (SD=11,20) Плацебо 17,2 (SD=13,20)	0,26
[40]	Максимальный момент разгибания колена	БТА 0,13 (SD=0,05) Плацебо 0,20 (SD=0,11)	БТА 0,18 (SD=0,14) Плацебо 0,20 (SD=0,11)	0,16
	MAS	БТА 2,14 (SD=0,93) Плацебо 2,31 (SD=1,07)	БТА 1,02 (SD=0,18) Плацебо 1,97 (SD=0,62)	1,47
	GMFM	БТА 64,5 (SD=9,76) Плацебо 63,2 (SD=11,45)	БТА 72,7 (SD=10,17) Плацебо 66,1 (SD=11,35)	0,61
[42]	COPM (оценка производительности)	БТА 3,1 (SD=1,3) Плацебо 3,2 (SD=0,7)	БТА 2,3 (SD=1,5) Плацебо 1,2 (SD=1,2)	0,81
	GAS	БТА 2,3 (SD=1,5) Плацебо 1,2 (SD=1,2)	БТА 42,3 (SD=13,7) Плацебо 32,9 (SD=10,3)	0,78

Примечание. Вычисления проводились по следующим формулам $d = M_1 - M_2 / \sigma_{\text{pooled}}$, где $\sigma_{\text{pooled}} = \sqrt{[(\sigma_1^2 + \sigma_2^2) / 2]}$

нуса аддукторов (шкала оценки тонуса приводящих мышц; hamstring-тест, который позволяет количественно определить объём пассивного разгибания в коленном суставе, зависящий от мышечного тонуса задней группы мышц бедра; угол разведения нижних конечностей, который отражает уровень тонуса приводящих мышц.

Находят свое применение и нейрофизиологические методы оценки спастического синдрома, в том числе методы стимуляционной миографии: регистрация М-ответа, Н-рефлекса и F-волны.

Оценка величины эффекта при применении препаратов БТА у детей с ДЦП, по результатам клинических исследований

Нами был проведён анализ ряда клинических исследований с целью 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 (Effect Size) [36]. В таблице представлены результаты оценки величины эффекта по результатам отдельных клинических исследований, доступных в литературе последних лет.

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 её модификацию.

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

Вместе с тем, часто, в зависимости от целей и конкретных задач исследования используются различные шкалы, а иногда комплексные методы анализа эффективности БТА для получения бо-

лее разносторонней оценки, особенно в тех случаях, когда клиническая эффективность применения ЛП неоднозначна.

При оценке эффективности терапии в отечественных детских психо-неврологических ЛПУ у пациентов применяются методы и шкалы, принятые в данном учреждении и/или входящие в национальные, территориальные или локальные стандарты для составления статистических отчетов, а нередко используется их совокупность.

ЛИТЕРАТУРА

- Дутикова Е.М., Лильин Е.Т. Ботулотоксин типа А (Диспорт) в лечении детского церебрального паралича. Фарматека 2007; 7 (142): 37–42. / *Dutikova E.M., Lil'in E.T. Botulotoksin tipa A (Disport) v lechenii detskogo cerebral'nogo paralicha. Farmateka 2007; 7 (142): 37–42. [in Russian]*
- Батышева Т.Т. и др. Лечение спастичности у детей с церебральными параличами. Методические рекомендации №15, М.: 2011. / *Batyshova T.T. i dr. Lechenie spastichnosti u detej s cerebral'nymi paralichami. Metodicheskie rekomendacii №15, M.: 2011. [in Russian]*
- Chambers H.G. Muscle Nerve 1997; Suppl. 6, P. 121129.
- Dressler D., Saberi F.A., Barbosa E.R. Botulinum toxin: mechanisms of action. *Arq Neuropsiquiatr* 2005; 63: 180–185.
- Brin M. F., Hallett M., Jankovic J. Scientific and therapeutic aspects of botulinum toxic, NY: Wilkins, 2002; 507.
- Scott A.B. Botulinum toxin injection into extraocular muscles as an alternative to strabismus surgery. *Ophthalmology* 1980; 87: 1044–1049.
- Delgado M.R., Hirtz D., Aisen M., Ashwal S., Fehlings D.L., McLaughlin J., Morrison L.A., Shrader M.W., Tilton A., Vargus-Adams J. 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; 74 (4): 336–343.
- 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; 10: 5–6: 215–225.
- Miller G., Clark G.D., *The Cerebral Palsies*. Causes, Consequences and Management / Eds G. Miller, G. O. Clark. — Boston: Butterworth Heine-mann, 1998.
- 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; 41: 226–232.
- Hodgkinson I. Neurosurgical treatment of spasticity: indications in children/ Hodgkinson I., Sindou MM *Neurochirurgie* 2003 May; 49 (2–3 Pt 2): 408–412.
- 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; 14: 1: 45–66.
- 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; 88 (5): 596–607.
- Gorter J.W., Rosenbaum P.L., Hanna S.E., Palisano R.J., Bartlett D.J., Russell D.J., Walter S.D., Raina P., Galuppi B.E., Wood E. Limb distribution, motor impairment, and functional classification of cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2004; 46 (7): 461–467.
- Eliasson A.C., Burtner P. Improving hand function in children with cerebral palsy. 1st edn. Mac. Keith Press. 2008.
- Eliasson A.C., Krumlinde-Sundholm L., Rosblad B., Beckung E., Arner M., Ohlqvist A.M., Rosenbaum P. The Manual Ability Classification System (MACS) for children with cerebral palsy: scale development and evidence of validity and reliability. *Dev Med Child Neurol* 2006; 48 (7): 549–554.
- Carnahan K.D., Arner M., Hgglund G. Association between gross motor function (GMFCS) and manual ability (MACS) in children with cerebral palsy. A population-based study of 359 children. *BMC Muscul Dis* 2007; 8: 50.
- Fehlings D., Novak I., Berweck S., Hoare B., Stott N.S., Russo R.N. Botulinum toxin assessment, intervention and follow-up for paediatric upper limb hyper-tonicity: international consensus statement. *Eur J Neurol* 2010; 17 2: 38–56.
- Lowe K., Novak L., Cusich A. Low-dose / high-concentration localized bo-tulinum toxin A improves upper limb movement and function in children with he-miplegic cerebral palsy. *Dev Med Child Neurology* 2006; 48: 170–175.
- 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; 47: 468–473.
- 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; 49: 331–337.
- Koman L.A., Mooney J.F., Smith B. et al. Management of cerebral palsy with botulinum-A toxin: preliminary investigation. *J Pediatr Orthop* 1993; 4: 489–495.
- Read H.S., Hillmann S.J., Hazlewood M.E. et al. The Edinburgh Visual Gait Analysis Interval Testing (GAIT) scale. *Gait Posture* 1999; 10: 63.
- 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; 35: 71–77.
- Haley S., Coster W., Ludlow L., Haltiwanger J., Andrellos P. *Pediatric Evaluation of Disability Inventory (PEDI)*. Boston, Mass: New England Medical Centre Hospitals. 1992.
- 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; 41: 226–232.
- 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.
- Baker et al. Dysport in Dynamic Equinus R *Dev Med Child Neurol* 2002; 44: 666–675.
- Moore et al. Two-year placebo-controlled trial of botulinum toxin A for leg spasticity in cerebral palsy. *Neurology* 2008; 71: 122–128.
- Press Release. Ipsen announces topline results of two double-blind phase III studies of Dysport® in lower limb spasticity in children and in adults, 26 January 2015.
- Steenbeek D. et al. Goal attainment scaling in paediatric rehabilitation: a critical review of the literature. *Dev Med Child Neurol* 2007; 49: 550–556.
- Батышева Т.Т., Гузева В.И., Быкова О.В., Шиошвили В.А., Ногова Е.В., Флорис Л.В. Ахадова Л.Я., Шатилова Н.Н., Квасова О.В., Сметанникова Платонова А.Н. Лечение и реабилитация детей со спастическими формами церебрального паралича. Методические рекомендации № 26. М.: 2016. / *Batyshova T.T., Guzeva V.I., Bykova O.V., Shioshvili V.A., Nogova E.V., Fjoris L.V. Akhadova L.Ja., Shatilova N.N., Kvasova O.V., Smetannikova Platonova A.N. Lechenie i reabilitacija detej so spasticheskimi formami cerebral'nogo paralicha. Metodicheskie rekomendacii № 26. M.: 2016. [in Russian]*
- Mutlu A., Livanelioglu A., Gunel M. K. Reliability of ashworth and modified ashworth scales in children with spastic cerebral palsy. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2008; 9: 44.
- Helders P.J.M., Raoul H., Engelbert H., Custers J.W.H., Gorter J.W., Takken T., Van Der Net J. Creating and being created: the changing panorama of pediatric rehabilitation. *Pediatr Rehabil* 2003; 6: 1 (Jan-Marc 2003): (5–12): 1363–8491.
- Куренков А.Л., Бурсагова Б.И., Кузенкова Л.М., Петрова С.А. Применение ботулинического токсина типа А при спастических формах детского церебрального паралича. Эффективная фармакотер. Педиатрия 2013; 1. / [in Russian]
- Rosnow R.L., Rosenthal R. Computing contrasts, effect sizes, and counternulls on other people's published data: General procedures for research consumers. *Psychol Methods* 1996; 1: 331–340.
- Moore A.P., Ade-Hall R.A., Smith C.T., Rosenbloom L., Walsh H.P.J., Mohamed K., Williamson P.R. Two-year placebo-controlled trial of botulinum toxin A for leg spasticity in cerebral palsy. *Neurology* 2008; 71: 122–128.

38. *El-Maksoud 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; 78: 2: 573—583.
39. *Bjornson K.* Botulinum Toxin for spasticity in children with cerebral palsy: a comprehensive evaluation. *Pediatrics* 2007 Jul; 120 (1): 49—58.
40. *Park E.S. 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 Rehabil* 2006; 20 (8): 668-674.
41. *Liu J.-J., Ji S.-R., Wu W.-H., Zhang Y., Zeng F.-Y., Li N.-L.* The relief effect of botulinum toxin-a for spastic iliopsoas of cerebral palsy on children, *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2014; 18 (21): 3223—3228.
42. *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; 88: 1—10.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Соловьева Анна Петровна — ведущий эксперт ЦЭК ГЛС
ФГБУ «НЦЭСМП», Москва