

# Оценка боли, связанной со спастичностью, при детском церебральном параличе и эффективность ее лечения препаратом инкоботулотоксин А (обзор литературы)



Куренков А.Л.<sup>1</sup>, Бурсагова Б.И.<sup>1</sup>, Артеменко А.Р.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, Москва;

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

<sup>1</sup>Россия, 119991, Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр. 1; <sup>2</sup>Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Боль при детском церебральном параличе (ДЦП) встречается в 30–60% случаев. Боль, связанная со спастичностью (БСС), является одной из частых причин развития болевого синдрома при ДЦП, что нередко сопровождается нарушением ежедневной жизнедеятельности ребенка. В последнее время все чаще появляются исследования, посвященные использованию препаратов ботулинического токсина типа А для контроля БСС.

В обзорной статье приводятся результаты специального объединенного анализа данных обезболивающего эффекта препарата Ксеомин (инкоботулотоксин А) в лечении БСС на основе данных трех мультицентровых проспективных сравнительных исследований III фазы у детей и подростков со спастическими формами ДЦП. Для оценки БСС и влияния на нее инкоботулотоксина А в этих исследованиях был использован специальный опросник «Анкета боли, которая обусловлена спастичностью» (Questionnaire on Pain caused by Spasticity, QPS). Опросник QPS отражает наличие у ребенка БСС, которая может наблюдаться в состоянии покоя и при различной активности ребенка.

Было выявлено, что дети, включенные в эти исследования, сообщили о наличии БСС при спастичности нижних конечностей более чем в 80% случаев, а при спастичности верхних конечностей — почти в 70% случаев. Родители или лица, осуществляющие уход за этими детьми, наблюдали еще более высокую распространенность БСС. Применение инкоботулотоксина А показало не только выраженный антиспастический эффект, но и значимое снижение частоты и интенсивности БСС у детей и подростков с ДЦП при выполнении привычных повседневных дел, а также при напряженной деятельности, такой как физические упражнения, и при проведении реабилитационного лечения. При повторных инъекционных циклах инкоботулотоксина А БСС продолжала снижаться, что обеспечивало уменьшение боли даже при усложнении физической деятельности.

Сегодня инъекции инкоботулотоксина А могут считаться рутинным терапевтическим подходом для лечения спастичности и избыточного мышечного тонуса, но они безусловно являются инновационным методом для эффективного снижения боли у пациентов с ДЦП со спастичностью нижних и верхних конечностей, сопровождающейся БСС.

**Ключевые слова:** детский церебральный паралич; боль; связанная со спастичностью; ботулинотерапия; инкоботулотоксин А; спастичность нижних конечностей; спастичность верхних конечностей; эффективность; опросник «Анкета боли, которая обусловлена спастичностью».

**Контакты:** Алексей Львович Куренков; [alkurenkov@gmail.com](mailto:alkurenkov@gmail.com)

**Для ссылки:** Куренков АЛ, Бурсагова БИ, Артеменко АР. Оценка боли, связанной со спастичностью, при детском церебральном параличе и эффективность ее лечения препаратом инкоботулотоксин А (обзор литературы). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2024;16(1):94–101. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-1-94-101

*Assessment of spasticity-related pain in cerebral palsy and the efficacy of its treatment with incobotulinumtoxin A (literature review).*

*Kurenkov A.L.<sup>1</sup>, Bursagova B.I.<sup>1</sup>, Artemenko A.R.<sup>2</sup>*

*<sup>1</sup>National Medical Research Center for Children's Health, Ministry of Health of Russia, Moscow;*

*<sup>2</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow;*

*<sup>1</sup>2, Lomonosovsky Prosp., Build. 1, Moscow 119296, Russia; <sup>2</sup>8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991, Russia*

Pain in cerebral palsy (CP) occurs in 30–60% of cases. Pain associated with spasticity (PAS) is one of the most common causes of pain syndrome in cerebral palsy, which is often associated with impairment of the child's daily life. Recently, more studies have been published on the use of botulinum toxin type A preparations to control PAS.

The review article presents the results of a special pooled analysis of data on the analgesic effect of the drug Xeomin (incobotulinumtoxin A) in the treatment of PAS based on data from three phase III multicentre prospective comparative studies in children and adolescents with spastic forms of cerebral palsy. To evaluate PAS and the effect of incobotulinumtoxin A on it, a special questionnaire (Questionnaire on Pain caused by Spasticity, QPS) was used in these studies. The QPS reflects the child's pain associated with spasticity, which can be observed at rest and during various activities of the child.

*It was found that the children included in these studies reported the presence of PAS in more than 80% of cases with lower limb spasticity and in almost 70% of cases with upper limb spasticity. Parents or caregivers of these children observed an even higher prevalence of PAS. The use of incobotulinumtoxin A showed not only a pronounced antispastic effect, but also a significant reduction in the frequency and intensity of PAS in children and adolescents with cerebral palsy during normal daily activities, and during strenuous activities such as physical exercise and rehabilitation treatment. With repeated injection cycles of incobotulinumtoxin A, PAS continued to decrease, ensuring a reduction in pain even when physical activity became more difficult.*

*Nowadays, injections with incobotulinumtoxin A can be considered as a routine therapeutic approach for the treatment of spasticity and increased muscle tone, but it is certainly an innovative method for effective pain reduction in cerebral palsy patients with lower and upper limb spasticity accompanied by PAS.*

**Keywords:** cerebral palsy; pain; associated with spasticity; botulinum therapy; incobotulinumtoxin A; lower limb spasticity; upper limb spasticity; efficacy; Questionnaire on Pain caused by Spasticity

**Contact:** Alexey Lvovich Kurenkov; [alkurenkov@gmail.com](mailto:alkurenkov@gmail.com)

**For reference:** Kurenkov AL, Bursagova BI, Artemenko AR. Assessment of spasticity-related pain in cerebral palsy and the efficacy of its treatment with incobotulinumtoxin A (literature review). *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(1):94–101. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-1-94-101

Термин «детский церебральный паралич» (ДЦП) объединяет группу стабильных нарушений развития моторики и поддержания позы, которые приводят к ограничению функциональной активности и двигательным нарушениям и обусловлены непрогрессирующим повреждением и/или аномалией развивающегося головного мозга плода или новорожденного ребенка [1]. При этом двигательная патология при ДЦП часто сочетается с нарушениями чувствительности и перцепции, когнитивными и коммуникативными дисфункциями, нарушениями речи, эпилептическими приступами, вторичными ортопедическими нарушениями, болевым синдромом и другими расстройствами [2].

Болевой синдром при ДЦП нарушает ежедневную жизнедеятельность, так как негативно влияет на физическое функционирование, самообслуживание, сон и психическое здоровье, успеваемость в школе и т. д. [3], что в свою очередь значительно снижает качество жизни [4, 5].

Причины боли при ДЦП различны, но можно выделить несколько основополагающих [6]: 1) длительно существующая спастичность и вторичная дистония; 2) вторичное поражение суставов (вывих тазобедренного сустава, контрактуры и деформации коленного, голеностопного и других суставов); 3) тяжелый сколиоз; 4) остеопороз и связанные с ним патологические переломы; 5) запоры; 6) гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь.

Частота болевого синдрома при ДЦП была оценена в большом числе специальных, в том числе когортных и популяционных, исследований. По данным разных авторов, боль, нарушающая ежедневную жизнедеятельность ребенка с ДЦП, является нередким феноменом и встречается в 30–60% случаев [7–10].

Оценить боль у пациентов с ДЦП достаточно трудно. Это связано как с субъективными факторами (индивидуальностью восприятия феномена боли самим пациентом, субъективностью оценки боли у ребенка родителями, ухаживающим персоналом), так и с объективными сложностями (отсутствием единого протокола или инструмента оценки, наличием когнитивных и эмоциональных нарушений у многих пациентов, а также других значимых проблем со здоровьем).

Боль, связанная со спастичностью (БСС), является одной из частых причин развития болевого синдрома при

ДЦП [11–13] и может вызывать даже более выраженные негативные последствия для пациента, чем сама спастичность.

Инъекции препаратов ботулинического токсина типа А (БТА) являются высокоэффективным и безопасным методом купирования избыточного мышечного тонуса и спастичности у детей с ДЦП [14–16]. Также было продемонстрировано, что использование препаратов БТА эффективно в достижении индивидуальных целей для улучшения двигательных функций [17, 18].

Имеется меньше доказательств относительно использования препаратов БТА для контроля БСС, особенно у детей и подростков с ДЦП [19]. В недавнем обзоре, посвященном обезболивающему действию препаратов БТА при ДЦП и основанном на результатах одного высокодоказательного и двух наблюдательных исследований, была показана эффективность терапии БТА при боли, связанной с избыточным мышечным тонусом у неамбулаторных пациентов (уровни IV и V по Системе классификации глобальных моторных функций – Gross Motor Function Classification System, GMFCS) [20]. У детей с уровнями I–III по GMFCS доказательства обезболивающего действия БТА были противоречивыми, что, возможно, связано с неоднородностью и/или неудовлетворительным дизайном исследований.

J. Sandahl Michelsen и соавт. [21] предположили, что обезболивающие эффекты препаратов БТА у пациентов с ДЦП могут быть объяснены двумя механизмами: опосредованно – из-за снижения спастичности и напрямую – вследствие ингибирования высвобождения нейромедиаторов боли.

#### Препарат Ксеомин в лечении двигательных нарушений у детей

Было проведено три мультицентровых проспективных сравнительных исследования III фазы для препарата Ксеомин (инкоботулотоксин А) у пациентов детского возраста: TIM (Treatment with Incobotulinumtoxin A in Movement – лечение инкоботулотоксином А при нарушении двигательных функций нижних конечностей), ТИМО (Treatment with Incobotulinumtoxin A in Movement Open-label – лечение инкоботулотоксином А в открытом режиме при нарушении двигательных функций нижних

и верхних конечностей) и XARA (incobotulinumtoxin A in arM treatment in cerebral palsy — лечение инкоботулотоксином А спастичности верхних конечностей при ДЦП) [16, 18, 22].

Целью исследований TIM, TIMO и XARA было изучение эффективности и безопасности инкоботулотоксина А у детей/подростков со спастичностью, обусловленной ДЦП. Дизайн исследований TIMO и XARA позволял проводить лечение спастичности каждого ребенка в соответствии с его патологическим двигательным паттерном в эффективной дозе, которая могла быть скорректирована в соответствии с потребностями каждого пациента [спастичность нижних (НК) или верхних конечностей (ВК), а также при одновременном лечении спастичности НК и ВК].

Общими особенностями трех исследований были: проведение многоуровневой ботулинотерапии у детей/подростков со спастичностью НК и/или спастичностью ВК; одновременное лечение нескольких клинических паттернов; индивидуализация дозирования для каждого ребенка/подростка в рамках стандартизированных рекомендаций по проведению исследований. Во всех трех исследованиях выборки были репрезентативны. Все пациенты были в возрасте от 2 до 17 лет, с диагнозом ДЦП, с одно- или двусторонней спастичностью, с оценкой по шкале Эшворта 2 балла или более в заранее определенных клинических паттернах, имели или не имели возможность самостоятельного передвижения (уровни по GMFCS с I по V), а также имели потребность в ботулинотерапии. Во всех трех исследованиях участвовали дети/подростки со спастичностью НК, а в исследования TIMO и XARA также были включены дети/подростки со спастичностью ВК. Поскольку наличие БСС не было критерием включения или исключения, в каждое исследование включались дети/подростки со спастическими формами ДЦП, независимо от того, испытывали они боль или нет.

На фоне применения инкоботулотоксина А наблюдалось стойкое снижение спастичности во всех инъецированных группах мышц, что оценивалось по Модифицированной шкале Эшворта и Шкале общего впечатления во всех инъекционных циклах (ИЦ). Также в исследовании TIMO были выявлены достоверные улучшения двигательных возможностей пациентов по данным Шкалы измерения глобальных моторных функций (Gross Motor Function Measure, GMFM-66). При этом отмечался благоприятный профиль безопасности и переносимости во всех дозовых группах на протяжении всех ИЦ. Ни у одного из пациентов не наблюдалось случаев вторичного отсутствия ответа из-за образования нейтрализующих антител.

#### **Опросник «Анкета боли, которая обусловлена спастичностью»**

Для оценки БСС и влияния на нее инкоботулотоксина А в исследованиях TIM, TIMO и XARA был использован специальный опросник «Анкета боли, которая обусловлена спастичностью» (Questionnaire on Pain caused by Spasticity, QPS) [23, 24]. Опросник QPS является инструментом, который был специально разработан для детей в возрасте от 2 лет и старше со спастическими формами ДЦП. Он состоит из нескольких частей — модуля самоотчета пациента, модуля интервьюера и модуля отчета наблюдателя (отдельно для НК и ВК) и, соответственно,

включает в общей сложности шесть модулей. Модуль QPS отражает наличие у пациента детского возраста БСС, которая наблюдается в состоянии покоя и при различной активности ребенка. Модуль самоотчета включает данные, заполненные непосредственно самими ребенком, и состоит из 12 пунктов. Модуль интервьюера заполняется лицом, проводившим собеседование с ребенком (обычно врачом), когда тот слишком мал или не способен к самоотчету, и включает ответы на вопросы о боли, которые испытывал ребенок за последние 7 дней (состоит из 12 пунктов). Модуль отчета наблюдателя заполняется одним из родителей или лицом, осуществляющим уход, и указывает на БСС на основании наблюдений за поведением ребенка (состоит из 13 пунктов).

#### **Оценка БСС у детей и подростков со спастическими формами ДЦП**

Поскольку исследования TIM, TIMO и XARA имели много общих черт в том, что касается дизайна исследования и участников, это сделало полученные результаты пригодными для комбинированного анализа. Были проанализированы объединенные данные опросника QPS с целью получить больше данных о распространенности БСС у детей и подростков с ДЦП и возможности влияния на нее инкоботулотоксина А.

Тестирование по QPS проводили при каждом визите, начиная с базового (до лечения инкоботулотоксином А). Для получения более подробной информации в каждом модуле QPS БСС оценивали в различных условиях, начиная от отдыха и заканчивая выполнением самого трудного действия при скованности в каждой области НК (тазобедренном суставе, бедре, колене, голени или стопе) и ВК (плечевом суставе, плече, локте, предплечье или кисти) [25]. У детей/подростков интенсивность БСС оценивали с помощью следующих ключевых пунктов (вопросов) QPS: «Как сильно у тебя болела нога (или рука) за последние 7 дней, включая сегодня?», «Как сильно у тебя болела нога (или рука) когда ты просто сидел, смотрел телевизор или старался заснуть?», «Как сильно у тебя болела нога (или рука) во время движения, ходьбы или игры?», «Как сильно у тебя болела нога (или рука) во время лечебной физкультуры или выполнения дома упражнений на растяжение?», «Как сильно у тебя болела нога (или рука) когда ты пытался делать это самое трудное для тебя действие?». Интенсивность боли оценивалась детьми по Шкале Вонг–Бейкер: 0 — не болела; 2 балла — болела слабо; 4 балла — болела немного сильнее; 6 баллов — болела еще сильнее; 8 баллов — болела очень сильно; 10 баллов — болела крайне сильно. Оценка боли была ограничена периодом предшествующих 7 дней.

Модуль для самооценки был заполнен только теми детьми и подростками, кто обладал достаточными когнитивными, коммуникативными и двигательными способностями (обычно теми, кто был старше или имел меньше нарушений). Если ребенку это было недоступно, то использовался модуль, заполненный интервьюером. Данные на 4-й неделе после каждого ИЦ были использованы для оценки эффектов лечения.

Родители или лица, осуществляющие уход, заполняли модуль наблюдателя, в котором сообщали о частоте особенностей поведения, которые обусловлены наличием у их ребенка БСС, во время различных занятий на основе

5-балльной шкалы от 0 (никогда) до 4 (всегда). Ключевыми пунктами QPS для анализа родителей/лиц, осуществляющих уход, были: «Как часто Вы наблюдали признаки боли за последние 7 дней при скованности в области тазобедренного сустава, ноги или стопе (плечевого сустава, руке или кисти)?»; «Как часто Вы наблюдали признаки боли во время отдыха ребенка?»; «Как часто Вы наблюдали признаки боли при выполнении ребенком обычных дел?»; «Как часто Вы наблюдали признаки боли у ребенка во время лечебной физкультуры?»; «Как часто Вы наблюдали признаки боли во время попытки выполнения ребенком самого трудного для него действия?». Признаки и симптомы БСС, которые наблюдали родители, четко описаны в QPS и обычно легко распознавались по изменению настроения ребенка, изменению положения тела и уровня активности, изменению выражения лица, изменению состояния при приеме пищи, нарушениям сна и взаимодействия с другими людьми.

Таблица 1. Число детей, сообщивших о наличии у них БСС НК и ВК (адаптировано из [25])

Table 1. Number of children who reported spasticity-related pain in the lower and upper limbs. Adapted from [25]

| Пункт опросника QPS                                     | БСС НК     |     | БСС ВК     |     |
|---------------------------------------------------------|------------|-----|------------|-----|
|                                                         | n (%)      | N   | n (%)      | N   |
| БСС при выполнении как минимум одного вида деятельности | 271 (81,9) | 331 | 108 (69,7) | 155 |
| Общая БСС                                               | 178 (53,9) | 330 | 69 (45,4)  | 152 |
| БСС в покое                                             | 86 (26,5)  | 324 | 34 (23,0)  | 148 |
| БСС при выполнении привычных видов деятельности         | 178 (54,3) | 328 | 52 (34,7)  | 150 |
| БСС при выполнении упражнений                           | 234 (70,9) | 330 | 99 (64,7)  | 153 |
| БСС при выполнении трудного задания                     | 202 (61,2) | 330 | 83 (53,5)  | 155 |

**Примечание.** n (%) — число детей/подростков, давших соответствующий ответ; N — общее число детей/подростков, которые оценивали каждый параметр.

Таблица 2. Средняя интенсивность БСС, указанная детьми по пунктам опросника QPS (адаптировано из [25])

Table 2. The average intensity of spasticity-related pain reported by children according to the main items of the QPS. Adapted from [25]

| Пункт опросника QPS                             | БСС НК   |     | БСС ВК   |    |
|-------------------------------------------------|----------|-----|----------|----|
|                                                 | M±SD     | N   | M±SD     | N  |
| Общая БСС                                       | 4,3±2,15 | 178 | 3,6±1,59 | 69 |
| БСС в покое                                     | 3,7±1,90 | 86  | 3,5±1,66 | 34 |
| БСС при выполнении привычных видов деятельности | 4,0±1,95 | 178 | 3,6±1,65 | 52 |
| БСС при выполнении упражнений                   | 4,5±2,34 | 234 | 4,0±1,96 | 99 |
| БСС при выполнении трудного задания             | 4,6±2,43 | 202 | 3,9±2,06 | 83 |

**Примечание.** M — среднее; SD — стандартное отклонение; N — общее число детей/подростков, которые оценивали каждый параметр.

Данные QPS в исследовании TIM включали только БСС НК, тогда как в исследованиях TIMO и XARA соответствующие данные QPS собирались, когда пациент получал ботулинотерапию для лечения спастичности НК и/или ВК. Данные о QPS согласно самоотчетам детей и данные, полученные в интервью, были объединены. Данные по всем исследованиям (TIM, TIMO и XARA) были объединены в соответствии с модулями QPS при спастичности НК или ВК и проанализированы по порядку посещения и ИЦ.

При фоновом тестировании считалось, что ребенок испытывал БСС, если хотя бы по одному из ключевых пунктов QPS за последние 7 дней была оценка интенсивности боли >0. Эти параметры затем использовались для анализа уменьшения боли и оценки изменений после лечения инкоблотоксинам А.

В общей сложности были включены в исследования TIM, TIMO и XARA и в этих исследованиях получали инкоблотоксин А 849 детей и подростков со спастичностью

НК и 454 со спастичностью ВК (n=1303). Из этих пациентов 331 ребенок со спастичностью НК и 155 ребенок со спастичностью ВК исходно заполнили как минимум один ключевой пункт опросника QPS. Среди родителей или лиц, осуществляющих уход за детьми со спастичностью НК и ВК, 841 и 444 человека соответственно исходно заполнили как минимум один ключевой пункт опросника QPS [25].

В целом средний возраст детей, участвовавших в исследованиях, составлял 6–7 лет, но были дети и младшего, и более старшего возраста (возрастной спектр от 2 до 17 лет). Пациенты имели как одностороннее, так и двустороннее поражение (спастическая диплегия или спастический тетрапарез), и были представлены двигательные нарушения разных уровней (GMFCSI-V). Дети, которые смогли заполнить QPS самостоятельно или с помощью интервью, были примерно на 3 года старше по сравнению с анализируемой популяцией в целом. Около 10% детей, которые полностью заполнили QPS, имели тяжелые двигательные нарушения (IV и V уровни по GMFCS) по сравнению с 27% пациентов с GMFCS IV и V во всей анализируемой популяции (со спастичностью как НК, так и ВК).

Обычно мать ребенка чаще заполняла модуль QPS для родителей и лиц, осуществляющих уход (89,5% из тех, у кого была спастичность ВК, и 90,6% из тех, у кого была спастичность НК), при этом лица, заполнившие опросник QPS, проводили с детьми в среднем около 15 ч в сутки, независимо от наличия спастичности НК или ВК.

### Распространенность БСС по субъективным оценкам детей и подростков с ДЦП

О проблемах, вызванных наличием БСС, сообщили большинство пациентов: исходно 81,9% детей со спастичностью НК и 69,7% детей со спастичностью ВК отметили БСС при выполнении как минимум одного вида деятельности (табл. 1).

Интенсивность БСС, как правило, была выше при спастичности НК, чем при спастичности ВК, и увеличивалась при выполнении более тяжелых физических нагрузок (табл. 2).

### Распространенность БСС по оценкам родителей и лиц, осуществляющих уход

Родители и лица, осуществляющие уход, наблюдали БСС при выполнении как минимум одного вида деятельности у 85,9% детей со спастичностью НК и у 77,7% детей со спастичностью ВК (табл. 3). Наблюдалось высокое соответствие между частотой БСС по субъективным оценкам детей/подростков и частотой выявления БСС по оценкам родителей и лиц, осуществляющих уход.

Частота выявления БСС НК и ВК была примерно одинакова и имела тенденцию к увеличению при выполнении более тяжелых физических нагрузок (табл. 4). При этом частоту обнаружения БСС оценивали по 5-балльной шкале: 0 — никогда; 1 балл — редко; 2 балла — иногда; 3 балла — часто; 4 балла — всегда.

При анализе модулей отчета наблюдателя выявлено, что на исходном этапе за предшествующую неделю родители наблюдали БСС во многих областях НК и ВК своих детей. При этом у детей со спастичностью НК боль чаще всего локализовалась в области стопы (46,5%), голени (34,4%) или колена (25,5%), а при спастичности ВК родители чаще всего наблюдали боль в области локтя (36,0%), кисти (33,1%) или предплечья (28,2%), т. е. боль преобладала в дистальных отделах конечностей.

### Факторы, влияющие на наличие БСС

Был проведен логистический регрессионный анализ, чтобы определить, были ли демографические или другие факторы связаны с исходным уровнем БСС. Показана значимая связь между исходной БСС и уровнем двигательных возможностей (уровень по GMFCS) при анализе детей со спастичностью НК — пациенты с более выраженными двигательными нарушениями (уровни IV–V по GMFCS)

имели в 1,6 раза более высокую вероятность наличия БСС при исходном тестировании. При анализе таких параметров, как возраст или пол, проведение или отсутствие методов физической реабилитации, а также степени спастичности (оценка по шкале Эшворта на исходном уровне) не было обнаружено никакой связи с наличием БСС. У детей со спастичностью ВК ни один из вышеперечисленных факторов не имел статистически значимой связи с БСС.

Данные из модулей QPS родителей и лиц, осуществляющих уход, также показали, что двигательные возможности детей (оценка по уровню GMFCS) были связаны с наличием БСС при исходном тестировании, т. е. у детей с IV–V уровнями по GMFCS вероятность наличия БСС была в 1,5 и 1,8 раза выше для НК и ВК соответственно. Данные из этих модулей также указывают на то, что число часов

Таблица 3. Число детей, у которых родители и лица, осуществляющие уход, наблюдали признаки БСС НК и ВК (адаптировано из [25])

Table 3. The number of children in whom parents and caregivers observed signs of spasticity-related pain of the lower and upper limbs. Adapted from [25]

| Пункт опросника QPS                                     | БСС НК     |     | БСС ВК     |     |
|---------------------------------------------------------|------------|-----|------------|-----|
|                                                         | n (%)      | N   | n (%)      | N   |
| БСС при выполнении как минимум одного вида деятельности | 722 (85,9) | 841 | 345 (77,7) | 444 |
| Общая БСС                                               | 568 (67,7) | 839 | 294 (66,5) | 442 |
| БСС в покое                                             | 321 (39,2) | 818 | 160 (37,7) | 424 |
| БСС при выполнении привычных видов деятельности         | 485 (59,4) | 816 | 248 (58,4) | 425 |
| БСС при выполнении упражнений                           | 674 (81,3) | 829 | 317 (72,9) | 435 |
| БСС при выполнении трудного задания                     | 594 (71,5) | 831 | 294 (67,4) | 436 |

Примечание. n (%) — число родителей / лиц, осуществляющих уход, давших соответствующий ответ; N — общее число детей/подростков, которых оценивали по определенной характеристике.

Таблица 4. Средняя частота признаков и симптомов БСС наблюдаемых родителями и лицами, осуществляющими уход (адаптировано из [25])

Table 4. The average frequency of signs and symptoms of spasticity-related pain observed by parents and caregivers. Adapted from [25]

| Пункт опросника QPS                             | БСС НК   |     | БСС ВК   |     |
|-------------------------------------------------|----------|-----|----------|-----|
|                                                 | M±SD     | N   | M±SD     | N   |
| Общая БСС                                       | 2,3±0,84 | 569 | 2,3±0,85 | 294 |
| БСС в покое                                     | 1,9±0,84 | 321 | 1,9±0,86 | 160 |
| БСС при выполнении привычных видов деятельности | 2,2±0,84 | 485 | 2,2±0,86 | 248 |
| БСС при выполнении упражнений                   | 2,6±0,98 | 674 | 2,6±0,96 | 317 |
| БСС при выполнении трудного задания             | 2,7±0,99 | 594 | 2,5±1,02 | 294 |

Примечание. M — среднее; SD — стандартное отклонение; N — общее число детей/подростков, которых оценивали по определенной характеристике.

в день, которые родители или лица, осуществляющие уход, проводили в непосредственном контакте с ребенком со спастичностью НК, имели сильную корреляцию с исходным уровнем БСС.

#### Изменения БСС при спастичности НК на фоне применения инкоботулотоксина А

##### Модули самооценки детей с ДЦП и модули интервьюиров опросника QPS

Общая доля детей с ДЦП, сообщивших о наличии БСС при спастичности НК по любому ключевому пункту опросника QPS, снизилась с 81,9% при исходном тестировании до 68,3% после первого ИЦ с инкоботулотоксином А. Затем эта доля пациентов с БСС постепенно снижалась с каждым последующим ИЦ и при ИЦ4 составила 54,9% (см. рисунок).

Также было выявлено, что большое число детей, которые при исходном тестировании отмечали наличие БСС, после проведения инъекций инкоботулотоксина А сообщали о полном купировании боли. При спастичности НК от 28,4 до 45,3% детей, при оценке по разным ключевым пунктам опросника QPS, сообщили о полном отсутствии БСС после первого ИЦ. Закономерность, предполагающая увеличение процента детей с ДЦП, которые полностью избавились от БСС, наблюдалась с каждым последующим ИЦ, так что к ИЦ4 уже от 33,8 до 53,3% детей, при оценке по разным ключевым пунктам опросника QPS, сообщили о полном отсутствии БСС. Таким образом, при оценке всех ИЦ и ключевых пунктов опросника QPS было показано, что значительная доля пациентов с ДЦП сообщили о полном отсутствии БСС ( $p < 0,001$ ).

Лечение инкоботулотоксином А обеспечило полное купирование БСС у большого числа детей с ДЦП даже при выполнении самых сложных двигательных задач. Например, после ИЦ4 сообщили о полном купировании БСС во время проведения физической реабилитации 41,6% детей со спастичностью НК, а 33,8% сообщили об отсутствии БСС при выполнении самой сложной задачи.

Дети также сообщали о значительном снижении ( $p < 0,001$ ) интенсивности БСС по всем ключевым показателям опросника QPS по сравнению с исходным тестированием после каждого из четырех ИЦ. Оценки улучшались

с последующими ИЦ, и величина улучшения, как правило, увеличивалась с увеличением сложности задания. Так, при проведении физической реабилитации фоновая интенсивность БСС составила 4,5 балла, после ИЦ1 интенсивность БСС снизилась на 1,9 балла, а после ИЦ4 — на 2,6 балла. Доля детей, испытывающих наиболее интенсивную БСС НК (оценки от 8 — «Болела очень сильно» до 10 — «Болела крайне сильно» по крайней мере по одному из пяти ключевых показателей), постепенно снижалась с 19,3% при исходном тестировании до 8,3% (ИЦ1), 5,5% (ИЦ2), 1,3% (ИЦ3) и 2,1% (ИЦ4) [26].

##### Модули отчета наблюдателя опросника QPS

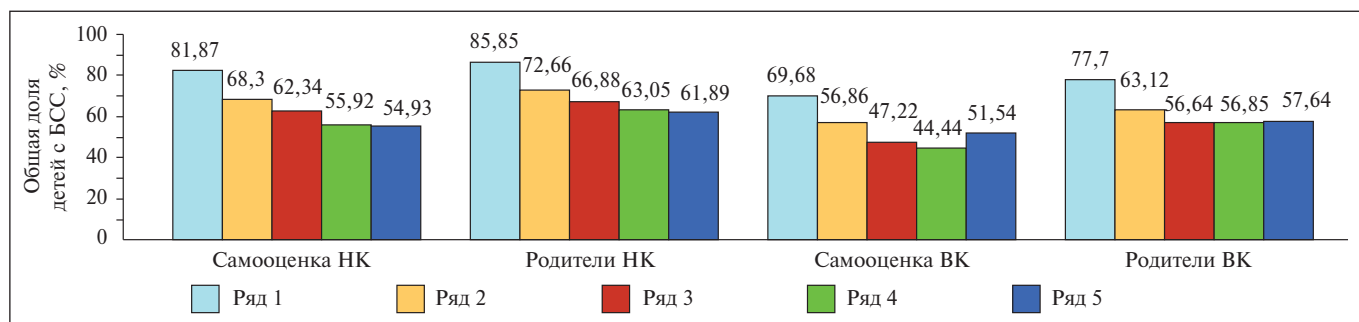
Родители или лица, осуществляющие уход, сообщили о БСС НК у 85,9% детей при исходном тестировании по ключевым пунктам опросника QPS, которая снизилась до 72,7% после ИЦ1 и до 61,9% после ИЦ4 (см. рисунок). Также доля детей с полным купированием БСС увеличивалась с каждым последующим ИЦ по всем ключевым пунктам опросника QPS. После ИЦ1 родители или лица, осуществляющие уход, наблюдали, что полное купирование БСС по разным ключевым пунктам опросника QPS отмечалось у 20,5–36,8% детей, а после ИЦ4 — уже у 32,5–44,8% детей. Таким образом, по всем ключевым пунктам опросника QPS и после всех ИЦ у значительной доли детей ( $p < 0,001$ ) было отмечено полное облегчение БСС НК [26].

Средняя частота выявления БСС НК после каждого ИЦ также значимо снижалась ( $p < 0,001$ ). Так, при проведении физической реабилитации фоновая частота выявления БСС составила 2,6 балла, после ИЦ1 она снизилась на 0,9 балла, а после ИЦ4 — на 1,4 балла.

#### Изменения БСС ВК на фоне применения инкоботулотоксина А

##### Модули самооценки детей с ДЦП и модули интервьюиров опросника QPS

Дети со спастичностью ВК также часто сообщали о наличии БСС. Доля пациентов, сообщивших о БСС по любому из ключевых показателей QPS, снизилась с 69,7% при исходном тестировании до 56,9% после первого введения инкоботулотоксина А (см. рисунок), а после ИЦ4 — уменьшилась до 51,5%.



Общая доля (%) детей со спастичностью НК и ВК, имеющих БСС на исходном этапе и на 4-й неделе после каждого из четырех ИЦ инкоботулотоксина А, в соответствии с модулями самооценки детей и родителей / лиц, осуществляющих уход (адаптировано из [26])

The overall proportion (%) of children with lower and upper limb spasticity who had spasticity-related pain at baseline and week 4 after each of the four injection cycles of incobotulinotoxin A, in accordance with the childrens' and parents'/caregivers' self-report modules. Adapted from [26]

Динамика изменения БСС ВК на фоне применения инкоботулоксина А была сходной с БСС НК. После всех ИЦ при оценке всех ключевых пунктов опросника QPS было показано, что значительная доля ( $p < 0,025$ ) пациентов со спастичностью ВК сообщали об полном купировании БСС.

Дети также сообщили о значительном снижении ( $p < 0,01$ ) по сравнению с исходным уровнем средних показателей интенсивности БСС ВК по всем ключевым пунктам опросника QPS после каждого из четырех ИЦ. Так, при проведении физической реабилитации фоновая интенсивность БСС составила 4,0 балла, после ИЦ1 она снизилась на 1,7 балла, а после ИЦ4 — на 2,5 балла [26].

### Модули отчета наблюдателя опросника QPS

Родители или лица, осуществляющие уход, сообщили о БСС ВК у 77,7% детей при исходном тестировании по ключевым пунктам опросника QPS, которая снизилась до 57,6% после ИЦ4 (см. рисунок). Также доля детей с полным купированием БСС имела тенденцию к увеличению с каждым последующим ИЦ по всем ключевым пунктам опросника QPS. После ИЦ1 родители и лица, осуществляющие уход, наблюдали, что полное купирование БСС по разным ключевым пунктам опросника QPS отмечалось у 24,5–29,1% детей, а после четвертого ИЦ — уже у 32,8–44,1% детей. Таким образом, по всем ключевым пунктам опросника QPS и после всех ИЦ у значительной доли детей ( $p < 0,001$ ) было отмечено полное облегчение БСС ВК [26].

Средняя частота выявления БСС ВК после каждого ИЦ также значимо снижалась ( $p < 0,001$ ). Так, при проведении физической реабилитации фоновая выраженность БСС составила 2,6 балла, после ИЦ1 она снизилась на 0,9 балла, а после ИЦ4 — на 1,3 балла.

### Заключение

При проведении анализа объединенных данных трех проспективных исследований III фазы TIM, TIMO и XARA была использована самая крупная база данных по БСС у детей и подростков со спастическими формами ДЦП из доступных в настоящее время. Было выявлено, что дети, включенные в эти исследования, сообщили о наличии БСС при спастичности НК более чем 80% случаев, а при спастичности ВК — почти в 70% случаев. Родители или лица, осуществляющие уход за этими детьми, наблюдали еще более высокую распространенность БСС. Таким образом, представленные данные показывают, что для пациентов с ДЦП характерна высокая частота БСС, которая может отмечаться в нескольких анатомических зонах и наблюдаться во время привычной повседневной деятельности, что может иметь долгосрочные негативные последствия, поэтому оценка боли должна начинаться на ранних этапах формирования спастичности. Применение препарата Ксеомин (инкоботулоксин А) не только демонстрирует выраженный антиспастический эффект, но и обеспечивает клинически значимое снижение частоты и интенсивности БСС у детей и подростков с ДЦП при выполнении привычных повседневных дел, а также при напряженной деятельности, такой как физические упражнения, и при проведении интенсивного реабилитационного лечения. Было показано, что уменьшение болевого синдрома при применении препарата Ксеомин продолжало наблюдаться при повторных ИЦ и сохранялась даже при усложнении физической деятельности. Сегодня инъекции препарата Ксеомин могут считаться рутинным терапевтическим подходом для лечения спастичности и избыточного мышечного тонуса, но они, безусловно, являются инновационным методом для эффективного снижения боли у пациентов с БСС.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bax M, Goldstein M, Rosenbaum P, et al; Executive Committee for the Definition of Cerebral Palsy. Proposed definition and classification of cerebral palsy, April 2005. *Dev Med Child Neurol*. 2005 Aug;47(8):571-6. doi: 10.1017/s001216220500112x
2. Graham HK, Rosenbaum P, Paneth N, et al. Cerebral palsy. *Nat Rev Dis Primers*. 2016 Jan 7;2:15082. doi: 10.1038/nrdp.2015.82
3. Ostojic K, Paget SP, Morrow AM. Management of pain in children and adolescents with cerebral palsy: a systematic review. *Dev Med Child Neurol*. 2019 Mar;61(3):315-21. doi: 10.1111/dmcn.14088. Epub 2018 Oct 31.
4. Badia M, Riquelme I, Orgaz B, et al. Pain, motor function and health-related quality of life in children with cerebral palsy as reported by their physiotherapists. *BMC Pediatr*. 2014 Jul 27;14:192. doi: 10.1186/1471-2431-14-192
5. McCormick A. Quality of life. In: Panteliadis CP, ed. *Cerebral palsy: Multidisciplinary approach*. 3<sup>rd</sup> ed. Cham: Springer; 2018. P.335-42.
6. Mckinnon CT, Meehan EM, Harvey AR, et al. Prevalence and characteristics of pain in children and young adults with cerebral palsy: a systematic review. *Dev Med Child Neurol*. 2019 Mar;61(3):305-14. doi: 10.1111/dmcn.14111. Epub 2018 Dec 3.
7. Penner M, Xie WY, Binpal N, et al. Characteristics of pain in children and youth with cerebral palsy. *Pediatrics*. 2013 Aug;132(2):e407-13. doi: 10.1542/peds.2013-0224. Epub 2013 Jul 15.
8. Eriksson E, Hägglund G, Alriksson-Schmidt AI. Pain in children and adolescents with cerebral palsy — a cross-sectional register study of 3545 individuals. *BMC Neurol*. 2020 Jan 11;20(1):15. doi: 10.1186/s12883-019-1597-7
9. Ostergaard CS, Pedersen NSA, Thomasen A, et al. Pain is frequent in children with cerebral palsy and negatively affects physical activity and participation. *Acta Paediatr*. 2021 Jan;110(1):301-6. doi: 10.1111/apa.15341. Epub 2020 May 26.
10. Sultan T, Wong C. Presence and grade of undertreatment of pain in children with cerebral palsy. *Scand J Pain*. 2023 Jun 2;23(3):546-52. doi: 10.1515/sjpain-2022-0124
11. Parkinson KN, Dickinson HO, Arnaud C, et al; SPARCLE group. Pain in young people aged 13 to 17 years with cerebral palsy: cross-sectional, multicentre European study. *Arch Dis Child*. 2013 Jun;98(6):434-40. doi: 10.1136/archdischild-2012-303482. Epub 2013 Apr 20.
12. Westbom L, Rimstedt A, Nordmark E. Assessments of pain in children and adolescents with cerebral palsy: a retrospective population-based registry study. *Dev Med Child Neurol*. 2017 Aug;59(8):858-63. doi: 10.1111/dmcn.13459. Epub 2017 May 16.
13. Ostojic K, Paget S, Kyriagis M, Morrow A. Acute and Chronic Pain in Children and Adolescents With Cerebral Palsy: Prevalence, Interference, and Management. *Arch Phys Med Rehabil*. 2020 Feb;101(2):213-9. doi: 10.1016/j.apmr.2019.08.475. Epub 2019 Sep 12.
14. Hareb F, Bertonecelli CM, Rosello O, et al. Botulinum Toxin in Children with Cerebral Palsy: An Update. *Neuropediatrics*. 2020 Feb;51(1):1-5. doi: 10.1055/s-0039-1694988. Epub 2019 Sep 4.
15. Novak I, Morgan C, Fahey M, et al. State of the Evidence Traffic Lights 2019: Systematic Review of Interventions for Preventing and Treating Children with Cerebral Palsy. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2020 Feb 21;20(2):3. doi: 10.1007/s11910-020-1022-z

16. Heinen F, Kanovsky P, Schroeder AS, et al. IncobotulinumtoxinA for the treatment of lower-limb spasticity in children and adolescents with cerebral palsy: A phase 3 study. *J Pediatr Rehabil Med.* 2021;14(2):183-97. doi: 10.3233/PRM-210040. Erratum in: *J Pediatr Rehabil Med.* 2022;15(2):407-9.
17. Tilton A, Russman B, Aydin R, et al. AbobotulinumtoxinA (Dysport®) Improves Function According to Goal Attainment in Children With Dynamic Equinus Due to Cerebral Palsy. *J Child Neurol.* 2017 Apr;32(5):482-7. doi: 10.1177/0883073816686910. Epub 2017 Jan 9.
18. Kanovsky P, Heinen F, Schroeder AS, et al. Safety and efficacy of repeat long-term incobotulinumtoxinA treatment for lower limb or combined upper/lower limb spasticity in children with cerebral palsy. *J Pediatr Rehabil Med.* 2022;15(1):113-27. doi: 10.3233/PRM-210041
19. Roscigno CI. Addressing spasticity-related pain in children with spastic cerebral palsy. *J Neurosci Nurs.* 2002 Jun;34(3):123-33. doi: 10.1097/01376517-200206000-00005
20. Almina S, Karile Y, Audrone P, Indre B. Analgesic effect of botulinum toxin in children with cerebral palsy: A systematic review. *Toxicon.* 2021 Aug;199:60-7. doi: 10.1016/j.toxicon.2021.05.012. Epub 2021 Jun 1.
21. Sandahl Michelsen J, Normann G, Wong C. Analgesic Effects of Botulinum Toxin in Children with CP. *Toxins (Basel).* 2018 Apr 19;10(4):162. doi: 10.3390/toxins10040162
22. Dabrowski E, Chambers HG, Gaebler-Spira D, et al. Incobotulinumtoxin A Efficacy/Safety in Upper-Limb Spasticity in Pediatric Cerebral Palsy: Randomized Controlled Trial. *Pediatr Neurol.* 2021 Oct;123:10-20. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2021.05.014. Epub 2021 May 21.
23. Geister TL, Quintanar-Solares M, Martin M, et al. Qualitative development of the 'Questionnaire on Pain caused by Spasticity (QPS),' a pediatric patient-reported outcome for spasticity-related pain in cerebral palsy. *Qual Life Res.* 2014 Apr;23(3):887-96. doi: 10.1007/s11136-013-0526-2. Epub 2013 Sep 24.
24. Geister TL, Bushnell DM, Yang J, et al. Initial psychometric validation of the questionnaire on pain caused by spasticity (QPS). *Health Qual Life Outcomes.* 2017 Nov 28;15(1):229. doi: 10.1186/s12955-017-0804-8
25. Heinen F, Bonfert M, Kanovsky P, et al. Spasticity-related pain in children/adolescents with cerebral palsy. Part 1: Prevalence and clinical characteristics from a pooled analysis. *J Pediatr Rehabil Med.* 2022;15(1):129-43. doi: 10.3233/PRM-220011
26. Bonfert M, Heinen F, Kanovsky P, et al. Spasticity-related pain in children/adolescents with cerebral palsy. Part 2: IncobotulinumtoxinA efficacy results from a pooled analysis. *J Pediatr Rehabil Med.* 2023;16(1):83-98. doi: 10.3233/PRM-220020

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

02.10.2023/12.01.2024/15.01.2024

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

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

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

Куренков А.Л. <https://orcid.org/0000-0002-7269-9100>

Бурсагова Б.И. <https://orcid.org/0000-0001-8506-2064>

Артеменко А.Р. <https://orcid.org/0000-0002-6219-3384>