

УДК 616.831-009.1-053.2/6+616-009.12+616-003.9

© С.В. Власенко, 2011.

## ОСОБЕННОСТИ ТЕРАПИИ НЕЙРООРТОПЕДИЧЕСКИХ СИНДРОМОВ У БОЛЬНЫХ ДЕТСКИМ ЦЕРЕБРАЛЬНЫМ ПАРАЛИЧОМ РАЗЛИЧНЫМИ МЕТОДАМИ С ПОЗИЦИИ ИХ ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКОЙ И КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ

**С.В. Власенко***Евпаторийский Центральный детский клинический санаторий, Министерства Обороны Украины, г. Евпатория.*

### FEATURES THERAPY NEUROORTHOPEDIC SYNDROMES IN PATIENTS WITH CEREBRAL PALSY BY DIFFERENT METHODS FROM THE PERSPECTIVE OF PHARMACOECONOMIC AND CLINICAL EFFICACY

**S.V. Vlasenko****SUMMARY**

A comprehensive clinical and pharmacoeconomic analysis of therapy neuroorthopedic syndromes in patients with infantile cerebral palsy, a form of spastic diplegia. In the comparison group were taken three groups of patients had various rehabilitation facilities. The first group of patients who regularly (at least twice a year) was injected drug "Disport" followed sanatorium rehabilitation and landmark gypsum - 653 children. The second group of children with cerebral palsy -147 with the form of spastic diplegia, which was not used "Disport", held neuroorthopedic treatment on previously developed by traditional schemes: courses landmark gypsum in combination with sanatorium and spa treatment or surgery followed by rehabilitation. The third group consisted of patients (45 child's) underwent surgery on a method Ulzibata. The result revealed that the most cost-effective surgical method was phased fibrotomy on Ulzibatu, but the clinical parameters in this group were significantly worse than in the first two. The most acceptable for this group of patients was complex method of using the "Disport" followed by rehabilitation.

### ОСОБЛИВОСТІ ТЕРАПІЇ НЕЙРООРТОПЕДИЧНИХ СИНДРОМІВ У ХВОРИХ НА ДИТЯЧИЙ ЦЕРЕБРАЛЬНИЙ ПАРАЛІЧ РІЗНИМИ МЕТОДАМИ З ПОЗИЦІЇ ЇХ ФАРМАКОЕКОНОМІЧНОЇ ТА КЛІНІЧНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ

**С.В. Власенко****РЕЗЮМЕ**

Проведено комплексний клінічний і фармакоєкономічний аналіз терапії нейроортопедичних синдромів у хворих на дитячий церебральний параліч з формою спастична диплегія. Обстежені три групи хворих, що проходили різні комплекси реабілітації. Перша група хворих, яким регулярно (не менше двох разів на рік) вводився препарат «Діспорт» з подальшою санаторно-курортною реабілітацією і етапним гіпсуванням - 653 дитини. Друга група - 147 дітей хворих на ДЦП з формою спастична диплегія, яким не застосовувався «Діспорт», проходили нейроортопедичне лікування за розробленими традиційними схемами: курси етапного гіпсування в комплексі з санаторно-курортним лікуванням або хірургічне лікування з подальшою реабілітацією. Третю групу склали хворі (45 осіб), яким проводилися операції за методом Ульзібата. У результаті виявлено, що найбільш економічним був хірургічний метод поетапних фібротомій по Ульзібату, однак клінічні показники в даній групі були достовірно гіршими, ніж у перших двох. Найбільш ефективним для даної категорії хворих був метод комплексного використання препарату «Діспорт» з подальшою реабілітацією.

**Ключевые слова:** детский церебральный паралич, реабилитация, токсин ботулизма, хирургическое лечение.

В Украине зарегистрировано около 166 213 детей инвалидов, из которых патология нервной системы составляет 19,2%, больных детским церебральным параличом (ДЦП) - 17847 детей, в возрасте от 0 до 18 лет [10]. К реабилитации данной категории пациентов привлекаются значительные материальные и человеческие ресурсы, так как начатое с рождения ребенка и проводимое регулярно на протяжении многих лет жизни восстановительное лечение позволяет достичь полной социальной адаптации в виде овладения профессиональными навыками, самообслуживания. В каждом возрастном периоде исполь-

зуются свои методы. Все существующие концепции и подходы являются комплексными, с привлечением врачей, педагогов, физиотерапевтов, логопедов и других специалистов. Лечение проходит в специализированных центрах, отделениях реабилитации [1,10]. Поэтому лечение ДЦП является достаточно дорогостоящим. Возникает необходимость рационального использования государственных средств, так как все основные расходы по реабилитации в развитых странах берет на себя государство. В терапии каждого конкретного патологического синдрома существует несколько альтернативных методов, разрешенных к

применению Министерствами Здравоохранения.

В настоящее время не разработано методов лечения мышечной спастичности, позволяющих полностью избавить человека от этого страдания. Выбор использования методики сложен и должен учитывать безопасность для ребенка, длительность положительного эффекта, возможность сочетания в комплексной терапии, отсутствие привыкания. В случае лечения мышечной спастичности необходимо оценивать также и возможность предотвращения развития сухожильно-мышечных контрактур, деформаций конечностей, мышечного перерождения.

В среднем у 43% детей, которым проводились регулярные курсы различных видов консервативного лечения, к 5-6 годам отмечались фиксированные контрактуры и деформации, устранить которые возможно только с помощью хирургического вмешательства. В возрасте старше 12 лет происходит формирование вторичных многокомпонентных контрактур и деформаций, достигающих 48-50 видов и 28 патологических поз, определяющих тот или иной стойкий двигательный стереотип [11,13]. В целом, каждый ребенок в возрастном периоде от 5 до 15 лет проходит 3-6 этапов хирургического лечения, что требует привлечения значительных материальных, организационных и человеческих ресурсов.

Поэтому необходима объективная оценка эффективности применения различных методов лечения патологических нейроортопедических синдромов, развившихся у больных ДЦП вследствие мышечного гипертонуса, с учетом их экономической составляющей.

Целью данного исследования стала оценка фармакоэкономической и клинической эффективности различных методов терапии нейроортопедических синдромов.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В настоящее время в клинической практике активно используются три метода лечения патологических ограничений движений в конечностях, контрактур, сформированных вследствие мышечной спастичности. Первый – введение препаратов на основе токсина ботулизма тип А в сочетании с комплексной консервативной терапией, при необходимости – с этапным гипсованием. Второй – этапное гипсование с последующей санаторно-курортной реабилитацией, при развитии контрактур – хирургическое лечение с последующей реабилитацией. Третий – методика поэтапных фибротомий (ПФТ), разработанная Ульзибатов В.Б, проводимая специалистами ЗАО «ИНСТИТУТ КЛИНИЧЕСКОЙ РЕАБИЛИТОЛОГИИ» г. Тула.

С февраля 2000 года на базе Евпаторийского Центрального детского клинического санатория Министерства Обороны Украины в системе

комплексной реабилитации больных ДЦП активно применяется препарат «Диспорт», являющийся токсином ботулизма тип А, выпускаемый фирмой «Бофур Ипсен», Франция.

«Диспорт» утвержден Приказом МЗ Украины № 364 от 11.07.08 «Про затвердження державних соціальних нормативів у сфері реабілітації дітей-інвалідів» как препарат, применяющийся в качестве фармакотерапии при детском церебральном параличе.

«Диспорт» является общепризнанным в мире методом лечения спастических состояний при ДЦП с доказанной высокой эффективностью и максимальной безопасностью для пациента. «Диспорт» включен в «Европейский консенсус по применению ботулинического токсина у детей с церебральным параличом» в 2006, 2009 годах.

Согласно Европейским данным использование препаратов токсина ботулизма А (БТ-А) сократило на 85% процент детей, нуждающихся в оперативном лечении. Результаты по фармакоэкономике лечения спастичности при ДЦП показали, что лечение БТ-А позволяет снизить реальные затраты на привлечение материальных и человеческих ресурсов для обеспечения комплексной реабилитации детей с ДЦП в течение первого года лечения на 51% [2,5,6,9,12,14,15,16,17,18,19].

Под нашим наблюдением находилось всего 1246 больных ДЦП, которым был введен препарат «Диспорт». Из всех больных, получавших данный вид лечения, сформировалась группа больных, которым регулярно (не менее двух раз в год) вводился препарат «Диспорт» - 653 ребенка (первая группа).

Группа сравнения (вторая) не отличалась от основной по степени двигательных нарушений, ее составили 147 детей больных ДЦП с формой спастическая диплегия, проходивших нейроортопедическое лечение по разработанным ранее традиционным схемам, которым не применялся «Диспорт». Третья группа – 74 ребенка, оперированных по методу Ульзибата. Наблюдение за данными больными проходило в течение десятилетнего периода.

Пациенты проходили различные курсы реабилитации в условиях санатория. Без применения этапного гипсования курс лечения составлял не менее 30 дней. С использованием различных нейроортопедических методик – не менее 60 суток, при проведении ребенку хирургического лечения время нахождения в санатории составляло от 80 суток. Изучались выполняемые ранее реабилитационные мероприятия с оценкой их эффективности.

Всем больным проводилось комплексное клиническое исследование по следующим показателям: ограничение объема движений в суставах разделялось на пять степеней (первая – 100%

объем активных и пассивных движений, вторая – ограничение объема движений от 0% до 25%, третья – ограничение объема движений от 26% до 50%, четвертая – ограничение объема движений от 51% до 75%, пятая – ограничение объема движений на 100%); двигательная активность оценивалась по критериям классификации больших моторных функций (Gross Motor Function Classification System for Cerebral Palsy (GMFCS)) [4,7]; степень спастичности мышц оценивалась по шкале Эшуорта; степень выраженности пареза – по пятибалльной шкале.

Из анамнеза заболевания интересовало: возрастные особенности формирования патологических установок, их терапия, длительность сохранения эффекта. Время возникновения фиксированных контрактур, распространенность их, возраст больного при проведении первых операций и последующих, а так же мероприятия по их профилактике. Оценивалась стоимость проводимого лечения, необходимость его повтора, связанного с рецидивом патологических симптомов, развитие осложнений и побочных эффектов.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Спаستические формы ДЦП составляют не менее 80% от всех существующих. Кроме того, возможно сочетание патологических синдромокомплексов, например гиперкинетической формы со спастическим синдромом.

Помимо торможения и нарушения развития двигательных функций, постоянная спастичность может приводить к тяжелым ортопедическим осложнениям – контрактурам, деформациям конечностей, нарушениям осанки, требующих проведения специализированного ортопедического лечения (операций, гипсования, ортезирования).

Кроме того, на фоне патологического гипертонуса происходят необратимые изменения в мышечной структуре в виде ее перерождения, избыточного развития соединительной ткани [3], что значительно снижает функциональные возможности мышцы. Синдром спастичности вследствие его полиорганного проявления приводит к нарушениям звукопроизношения, глотания, к дисфункциям желудочно-кишечного тракта, нарушениям мочеиспускания, различной степени выраженности миофасциальным болевым синдромам. Поэтому снижение патологически высокого мышечного тонуса является одной из основных задач, стоящих перед реабилитологами. С позиций доказательной медицины единственным методом лечения спастичности мышц, воздействующим локально и позволяющим на длительный период, без побочных эффектов снять патологический гипертонус, является инъекции препаратов на основе ботулотоксина (класс доказательности А, в соответствии с классификацией доказательств Американской академии невроло-

гии) [18].

Больным первой группы мы применяли препарат «Диспорт» (Д) в системе комплексной санаторно-курортной реабилитации (СКР). При отсутствии значительно выраженных ограничений движений в суставах конечностей (1-2 степень) пациентам вводился препарат с последующим ортезированием с целью профилактики образования и рецидивирования контрактур. Длительность нахождения в санатории в каждом конкретном случае была индивидуальна и колебалась от 30 суток, а при проведении этапного гипсования (3-4 степень ограничения движений) достигала 60 суток. Стоимость препарата в 2010 году составила 3499 гривен (все последующие ценовые показатели представлены по данным за 2010 год). Стоимость одного койко-дня в хирургическом отделении санатория – 130 грн.

Тактика лечения больных второй группы была следующей: при наличии ограничения движений в суставах конечностей от 1 до 4 степени проводилось этапное гипсование (ЭГ) с последующей санаторно-курортной реабилитацией. Длительность нахождения в санатории также была различной в каждом конкретном случае, но менее 70 суток. При дальнейшем увеличении выраженности контрактур проводилось хирургическое лечение (ХЛ), при этом длительность пребывания в санатории составляла не менее 80 суток. При выписке рекомендовалось ежегодное проведение этапного гипсования с курсом комплексной реабилитации в условиях санатория с такой же продолжительностью. Средняя стоимость операций составила 2236 грн, этапного гипсования – 864 грн.

Позаэтапные фибротомии (ПФТ) представляют собой вид миотенотомий, проводимых с помощью специального приспособления – скальпеля. Особенность методики (третья группа больных) заключается в том, что объем, зоны операций и их количество определяется в каждом конкретном случае индивидуально. В течение двух недель после оперативного вмешательства, согласно рекомендациям специалистов, необходимо соблюдать щадящий режим, проведение лечебной гимнастики возможно через 1-2 месяца.

В дальнейшем больным третьей группы осуществлялись стандартные комплексы реабилитации, в том числе и в условиях санатория. Срок лечения также был различным в каждом конкретном случае, но не менее 30 суток. Время повторных оперативных вмешательств определялось индивидуально, но преимущественно все наблюдаемые дети проходили данный курс лечения ежегодно, а в отдельных случаях два раза в год. Стоимость операции на территории Украины составляет не менее 4000 гривен и зависит от объема проводимых вмешательств. Больным данной группы не рекомендовалось проведение этапного гипсования с профилактической целью.

Анализируя данные развития детей первой груп-

пы, было выявлено, что возникновение контрактур, как осложнения мышечной спастичности, происходит значительно позже, в среднем к  $10,67 \pm 0,38$  годам.

В отличие от больных, не проходивших терапию препаратом «Диспорт» (вторая и третья группы), у которых контрактуры развились к  $5,48 \pm 0,64$  годам (достоверность отличий между показателями первой и второй, третьей групп  $p < 0,01$ ). Соответственно и хирургическое лечение в данных двух группах было начато значительно раньше.

Так как первые операции во второй группе проведены до или в период первого интенсивного физи-

ологического роста ребенка, возникала необходимость в проведении повторного хирургического вмешательства, в среднем по группе через  $4,39 \pm 0,51$  лет. Поэтому все больные в исследуемых группах были разделены на две группы в зависимости от возраста, с которого начались операции. Первая – в возрасте до 6 лет, когда проводилось сугубо консервативное лечение больных первой и второй групп. Вторая – после 6 лет, когда больным второй группы было начато проведение хирургических вмешательств.

Данные по стоимости лечения представлены в таблице 1.

Таблица 1

**Курсовая стоимость лечения нейроортопедических синдромов в исследуемых группах больных в зависимости от возраста**

Стоимость лечения в группах больных в зависимости от возраста (гривна)	Группы больных в зависимости от вида лечения		
	Первая (Д+СКЛ) (n = 406)	Вторая (ЭГ+СКЛ) (n = 63)	Третья (ПФТ+СКЛ) (n = 29)
Первая (до 6 лет)	7999,49±18,97	9975,84±20,2??	7897,11±26,46??°°
	Первая (Д+ЭГ+СКЛ) (n = 247)	Вторая (ХЛ+СКЛ) (n = 84)	Третья (ПФТ+СКЛ) (n = 45)
Вторая (после 7 лет)	12159,31±19,54	12640,7±27,58??	7916,64±24,02??°°

Примечание: Достоверность отличий в группах между показателями первой и второй групп: ? -  $p < 0,05$ , ?? -  $p < 0,01$ ; первой и третьей групп: † -  $p < 0,05$ ; ‡ -  $p < 0,01$ ; второй и третьей групп: ° -  $p < 0,05$ ; °° -  $p < 0,01$ .

Согласно полученным данным, стоимость лечения детей до шести лет в третьей группе самая низкая, однако применение хирургического метода в таком раннем возрасте, причем ежегодно, не является физиологическим и не отвечает тактике и стратегии реабилитации данной категории больных. Кроме того, сам метод является достаточно агрессивным для организма ребенка, так как нельзя недооценивать влияние наркоза на органы развивающегося человека, прежде всего на головной мозг [8]. Инвазивный метод воздействия на мышцы со временем должен приводить к развитию соединительной ткани в местах вмешательств, перерождению мышц и полной потери их функции, что является абсолютно не приемлемым у данной категории пациентов.

Несомненно, более дорогим является метод сочетанного применения этапного гипсования нижних конечностей в комплексе с санаторно-курортным лечением, однако методика этапного гипсования, разработанная с учетом неврологического статуса ребенка, является щадящей для мышц, улучшая ее трофику и кровообращение.

Негативным моментом является достаточно тяжелая психологическая переносимость

проводимой манипуляции ребенком в раннем возрасте в течение месяца. Поэтому исходя из позиций безопасности, хорошей переносимости, учета неврологической составляющей проблемы, длительности положительного эффекта, возможности сочетания в комплексной терапии, фармакоэкономичности методика введения препарата «Диспорт» в сочетании с комплексной консервативной терапией является оптимальной для детей больных детским церебральным параличом.

Согласно полученным данным, самым дешевым методом лечения является применение поэтапных фибротомий. Однако, учитывая тот факт, что оперативные вмешательства проводились ежегодно в отличие от первой группы (операции в которой на момент наблюдения не проводились), и второй (операции были выполнены только на сухожильных структурах в местах образования контрактур), клиническое состояние детей было различным, таб. 2.

Согласно полученным данным, наиболее позитивная положительная динамика в двигательном развитии отмечалась у детей первой и второй групп, так как проводимая интенсивная реабилитация была направлена не только на коррекцию ограничений дви-

Таблица 2

## Динамика клинических показателей у больных ДЦП

Группы больных	Клинические данные (M±m), баллы			
	Степень спастичности,	Степень выраженности пареза	Ограничение объема движений	Уровень двигательной активности (по шкале GMFCS)
Первая (n=247)	3,86±0,34**	2,56±0,49*	3,76±0,43*	4,86±0,35**
	3,02±0,14??	3,82±0,38?	2,56±0,49	2,55±0,56??
Вторая (n=84)	3,86±0,34	2,57±0,49*	3,77±0,42**	4,86±0,35**
	3,36±0,48	3,81±0,39°	2,39±0,49	2,70±0,46°°
Третья (n=45)	3,87±0,34	2,56±0,49	3,76±0,43	4,87±0,34
	3,84±0,36	2,64±0,48	3,64±0,48	3,87±0,34

Примечание: В числителе показатели до лечения, в знаменателе - после. Достоверность отличий в группах с показателями до и после лечения: \* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,01$ ; между показателями первой и второй групп после лечения: ? -  $p < 0,05$ , ?? -  $p < 0,01$ ; первой и третьей групп: † -  $p < 0,05$ ; †† -  $p < 0,01$ ; второй и третьей групп: ° -  $p < 0,05$ ; °° -  $p < 0,01$ .

жений в конечностях. Целью являлось устранение патологического и формирование физиологического стереотипа движений.

Кроме того, данные методики способствуют развитию мышечной силы, что является необходимым в осуществлении функции движения. Однако показатели спастичности мышц достоверно ниже только в первой группе, что является результатом использования препарата на основе токсина ботулизма. Незначительное изменение показателей спастичности, мышечной силы, двигательной активности доказывают, что методика поэтапных фибротомий не является адекватной для данной категории пациентов, несмотря на ее экономическую привлекательность.

Определение показаний к ее использованию в реабилитации больных детским церебральным параличом требует дополнительных исследований. Возможно ее использование у больных с выраженным перерождением мышц, тяжелыми двигательными нарушениями с целью улучшения возможностей ухода, а так же в тех случаях, когда этапное гипсование противопоказано (неконтролируемые эпилептические припадки).

Таким образом, изучение эффективности лечения нейроортопедических синдромов у больных ДЦП тремя наиболее часто используемыми в Украине методами показало, что, несмотря на фармакоэкономическую привлекательность методики поэтапных фибротомий, она не оказывает влияние на улучшение клинических показателей у больных ДЦП и не приводит к прогрессу в двигательном развитии. Так как формирование двигательных функций возмож-

но только при сочетании трех факторов: отсутствие выраженной спастичности мышц, контрактур, а также при достаточной мышечной силе. Данным требованиям оптимально соответствуют первые два подхода.

Таким образом, наиболее адекватным, в том числе и с позиции фармакоэкономической эффективности у детей до 6 лет, является введение препаратов на основе токсина ботулизма в комплексе с санаторно-курортной реабилитацией. В старшем возрастном периоде, при наличии сформированных контрактур необходимо проведение операций с последующей комплексной реабилитацией, несмотря на максимальную стоимость лечения по сравнению с первой и третьей группами.

## ВЫВОДЫ

1. Методика использования препаратов на основе токсина ботулизма типа А в комплексной терапии нейроортопедических синдромов у больных с детским церебральным параличом до 6 лет является наиболее эффективной как с точки зрения ее экономичности, так и клинической эффективности.

2. Регулярное применение препарата позволяет добиться лучших клинических показателей и, соответственно, двигательного развития ребенка, способствует профилактике развития контрактур в конечностях.

3. В возрастном периоде после 6 лет следует дифференцированно подходить к проблеме двигательной реабилитации. При сформированных контрактурах необходимо проведение хирургического метода лечения, несмотря на его дороговизну.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Добрянська М. Сучасна психоневрологічна допомога дітям: погляд на проблему // НЕЙРОNEWS.- 2010.- №5/2.- С.4-7.
2. Евтушенко О.С., Евтушенко С.К. Сучасні методи лікування м'язової спастичності у дітей з органічними захворюваннями нервової системи (методичні рекомендації) - Донецьк, 2006.- 26с.
3. Зиновьева О.Е., Шенкман Б.С., Катушкина Э.А. Патогенез церебральной спастичности // Український неврологічний журнал.-2009.- №1(10).- С11-17.
4. Качмар О.О., Козьяк В. І., Гордієвич М.С. Надійність української версії системи класифікації великих моторних функцій // Міжнародний неврологічний журнал. - 2010.- №5(357). - С.77-81.
5. Кислякова Е.А., Алимova И.Л., Маслова Н.Н. Особенности роста и развития больных детским церебральным параличом при проведении комплексной реабилитации с применением ботулинического токсина типа А // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2007. - Том 52, № 5. - С. 43-51.
6. Крамчанінова О.Г., Машуренко В.І., Брагіна Н.В. Досвід використання нейром'язових блокад при лікуванні спастичності за допомогою препарату Диспорт // Приложение к журналу «НЕЙРО NEWS»: Материалы Международного и IX Украинского Конгресса Детских Неврологов «Диагностика, лечение, реабилитация и профилактика заболеваний нервной системы у детей». - Киев.- 2009.- С.25-26.
7. Кушнир Г.М., Могильников В.В., Корсунская Л.Л., Микляев А.А. Диагностические и экспертные шкалы в неврологической практике (методические рекомендации) – Симферополь, 2004.- 34с.
8. Клигуненко Е.Н., Дзяк Л.А., Площенко Ю.А., Емельянова Е.А., Зозуля О.А. Нейропротекция в анестезиологии и интенсивной терапии // Міжнародний неврологічний журнал. - 2008.- №2(18). - С.2-11.
9. Материалы 21-й ежегодной конференции EASD, сателлитного симпозиума компании Ипсен, 4 июля 2009г.- Вильнюс, 2009.- 8с.
10. Моїсеєнко Р.А., Терещенко А.В. Окремі показники діяльності дитячої неврологічної служби // Приложение к журналу «НЕЙРО NEWS»: Материалы Международного и IX Украинского Конгресса Детских Неврологов «Диагностика, лечение, реабилитация и профилактика заболеваний нервной системы у детей». - Киев.- 2009.- С.61.
11. Ненько А.М., Дерябин А.В. Оригинальные методы хирургического лечения детей с церебральным параличом, разработанные в специализированном клиническом санатории // Вестник физиотерапии и курортологии.- 2007.- №2.- С.54-56.
12. Соловьева Е. Фармакотерапия спастичности у детей и подростков с церебральным параличом // НЕЙРОNEWS.- 2010.- №5/2.- С.38-41.
13. Щеголова Н. Б., Белокрылов Н.М., Ненахова Я.В. Ортопедические аспекты коррекции двигательных нарушений у детей с церебральным параличом // Российские медицинские вести.- 2009. - Том 14, № 2. - С. 14-22.
14. Abstracts from the 6<sup>th</sup> International Conference on Basic and Therapeutic Aspects of Botulinum and Tetanus Toxins 2008. - Baveno, Lake Maggiore, Italy, June 12-14 // Toxicon.- 2008.- 51(2).- P.1-54.
15. Bakheit A.M., Thilman A.F., Ward A.B. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study to compare the efficacy and safety of three doses of botulinum toxin type A (Dysport) with placebo in upper limb spasticity after stroke // Stroke. – 2000. – Vol. 31. – P. 2402-2406.
16. European consensus table 2006 on botulinum toxin for children with cerebral palsy // European Journal of Pediatric Neurology.- 2006.- N.5.- P. 6.
17. Guy Monnier, Bernard Parratte. Spasticity in children with cerebral palsy // Practical Handbook on Botulinum Toxin.- SOLAL, Marseille- France, 2007.- P.79-99.
18. «Practice parameter: pharmacologic treatment of spasticity in children and adolescents with cerebral palsy (an evidence-based review)» // Journal American Academy of Neurology.-2010.-74.- P.336-343.
19. Ruiz F.J. et al. Costs and consequences of botulinum toxin type A use. Management of children with cerebral palsy in Germany // Eur J. Health Econom. - 2004. - №3. – P.227-235.