


Ботулинотерапия: что нового в 2017 году?

проф. Ахмадеева Л.Р.
Башкирский медуниверситет
www.ufaneuro.org



Стандарты медико-санитарной помощи, утвержденные Минздравом России и зарегистрированные в Минюсте России (9), включающие использование препаратов ботулинического нейротоксина:

- детские церебральные параличи
- мышечные дистонии (детям и взрослым)
- рассеянный склероз
- эссенциальный тремор
- болезнь Паркинсона



MOOSBT
Межрегиональная общественная организация
СПЕЦИАЛИСТОВ
БОТУЛИНОТЕРАПИИ



Clostridium botulini – Gram (+) анаэробная палочка, синтезирующая 8 серологически различных нейротоксинов (A, B, C1, D, E, F, G и H)

В клинической практике используются только серотипы **A и B**

Белковые комплексы нейротоксинов различных серотипов содержат три вида белка:

- Нейротоксин массой **150 кДа** (все)
- Нетоксичные вспомогательные белки
 - Гемагглютинин А
 - Нетоксичный белок, не являющийся гемагглютинином



**Межрегиональная общественная организация
специалистов ботулинотерапии (МООСБТ)**
ИНН: 770401722 КПП: 770401201, Москва, 121153, МООСБТ
8(495) 324-01-34 8(495) 324-01-35

26 августа 2016г.

В Министерстве здравоохранения Российской Федерации
и всем заинтересованным сторонам

РЕЗОЛЮЦИЯ
экспертов ботулинотерапии

Ботулинотерапия является неотъемлемой частью лечебного и реабилитационного процессов при тяжелых формах спастичности, дистрофии движений, двигательных инактив, ДДП, нейродинамическом утомлении и расстройствах в клинической практике. Данный метод эффективного лечения имеет большую доказательную базу и применяется с явными параметрами по всему миру, в том числе и в России на протяжении уже 20 лет.

В настоящее время Министерством России не утверждены единые клинические рекомендации по лечению препаратами Ботулининового токсина типа А (BTA), отсутствуют официальные позиции о необходимости введения препарата в ГД, что приводит к трудностям в назначении и обеспечении препаратов БТА наиболее нуждающимся категориям.

В результате всестороннего обсуждения специалистами ботулинотерапии приняты следующие выводы:

- Препараты БТА относятся к группе Биологически активных, влияющих на особые рецепторы организма, имеют индивидуальные свойства, составы и режимы дозирования;
- Специальные инструкции по применению, зарегистрированы в международных регистрациях и официальных документах, регулируют не только безопасность применения, но и биологическую эффективность, а также метод и ботулинотерапевтического лечения;
- Эксперты ботулинотерапии подтверждают необходимость обеспечения безопасности препаратов БТА, на уровне биологических препаратов;
- Подтверждена необходимость создания условий во всех регионах применения препаратов БТА, и их отдачи на территории в зависимости от сезона и климатических условий жизни населения БТК. Необходимо адаптировать введение на существующие положения при назначении препаратов БТА в рамках лечебно-реабилитационных мероприятий.

Члена МООСБТ обязываются к Минздраву России и всем заинтересованным сторонам с дальнейшим участием в работе Международного опыта и мнения Российских экспертов, подтверждать отсутствие возможности применения препаратов БТА в лечебном процессе и назначении обеспечения пациентов.

Президент МООСБТ
Профессор, д.м.н.



Орлов С.Р.

В неврологии в мире широко используются



n Тип А

- q Ботокс = онаботулотоксин А
- q Диспорт = аботулотоксин А
- q Ксеомин = инкоботулотоксин А

n Тип В

- q Миоблок = римаботулотоксин В (не зарегистрирован в России)

В России

МНН	Торговое наименование	Дозы (ед.)	t хранения
Ботулинический токсин типа А – гемагглютинин комплекс	Ботокс	100, 200	2-8 С
Ботулинический токсин типа А – гемагглютинин комплекс	Диспорт	300, 500	2-8 С
Ботулинический токсин типа А	Ксеомин	50, 100	комнатная

Моя задача сегодня:

познакомить Вас с результатами нескольких новых исследований, основанных на убедительных доказательствах, посвященных эффективности ботулинотерапии для пациентов с различными заболеваниями, опубликованных в лучших международных журналах в 2017 году

Направления:

n **Классические**

- q Мышечные дистонии
- q Спастичность
- q Хроническая мигрень
- q Навигация для инъекций
- q Комбинация ботулинотерапии с другими методами в реабилитационной медицине

n **Относительно новые**

- q Лечение других болей, крампи
- q Депрессии
- q Миотонии

Dystonia treatment Patterns of medication use in an international cohort



США



ФРАНЦИЯ



ИТАЛИЯ



КАНАДА



ГЕРМАНИЯ



АВСТРАЛИЯ

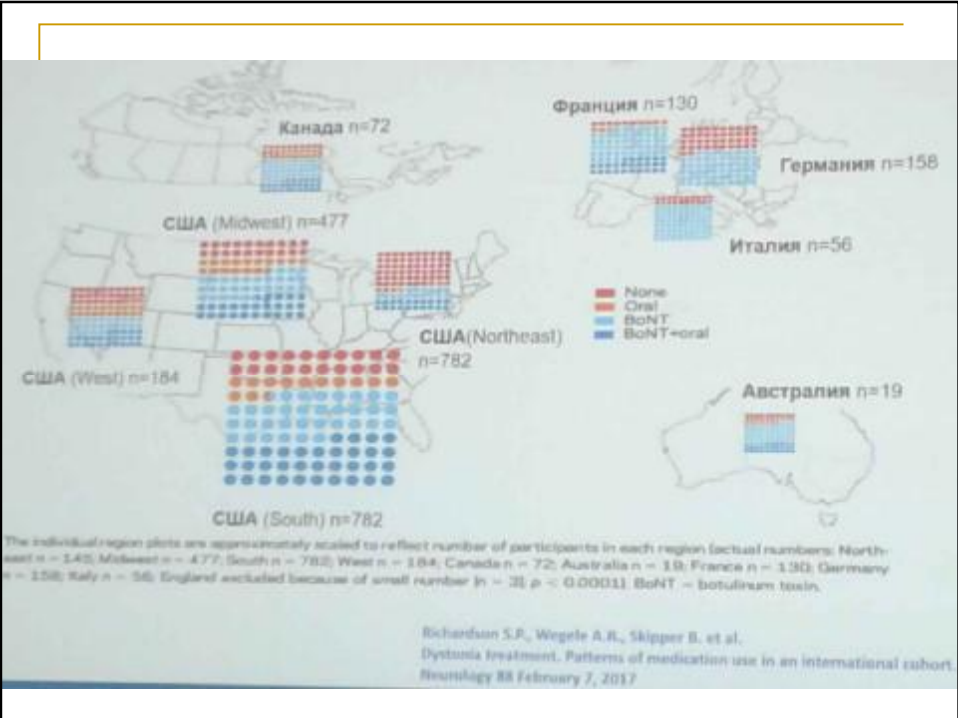
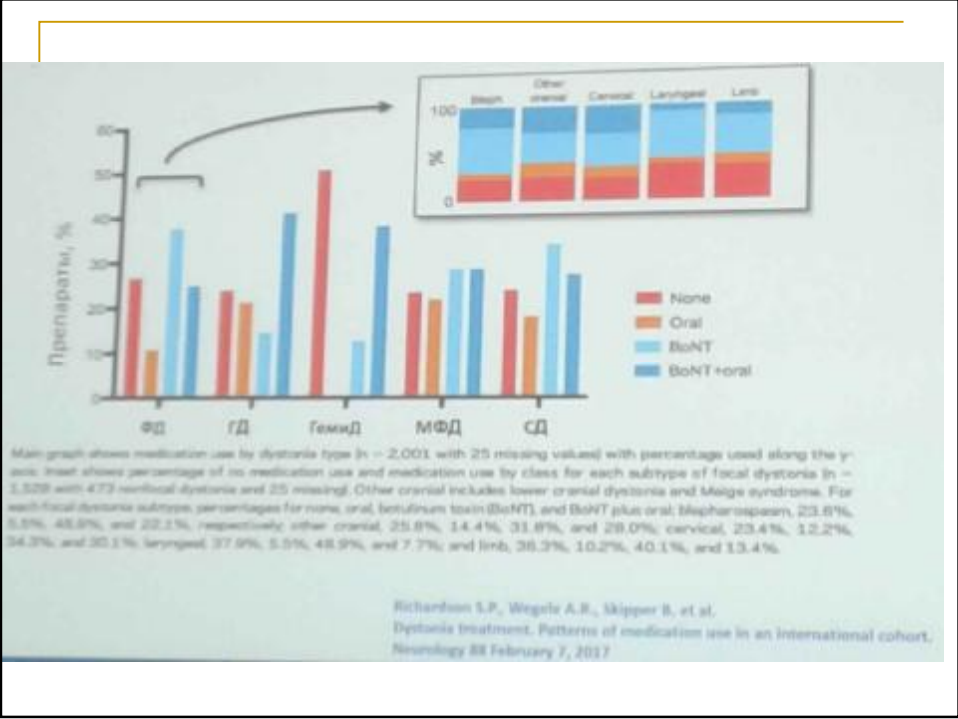
Richardson SP, Wegele AR, Skipper B, Deligtisch A, Jinnah HA
For the Dystonia Coalition Investigators. *Neurology* 88 February 7, 2017

Кросс-секционный анализ 2026 больных из 37 центров

Первичная цель - оценка частоты рекомендуемых для
лечения дистонии лекарственных
препаратов

Вторичная цель – сравнение клинических характеристик
тип дистонии
возраст
пол
длительность и тяжесть заболевания
сопутствующие состояния

Richardson S.P., Wegele A.R., Skipper B. et al.
Dystonia treatment. Patterns of medication use in an international cohort.
Neurology 88 February 7, 2017



JOURNAL OF THE
**NEUROLOGICAL
SCIENCES**

Home Articles and Issues Free Articles For Authors Journal Info CME Calendar of Events

All Content Search Advanced Search

< Previous Article **February 15, 2017** Volume 373, Pages 162–167 Next Article >

To read this article in full, please review your options for gaining access at the bottom of the page.

Combined therapy using botulinum toxin A and single-joint hybrid assistive limb for upper-limb disability due to spastic hemiplegia

Kazuya Saito, Takashi Morishita¹, Koichi Hyakutake, Hiroaki Fukuda, Eisai Shiota, Yoshiaki Sankai, Toru Inoue

Abstract

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jns.2016.12.056> | CrossMark

Article Info

Abstract Full Text Images Referenced

Highlights

- Combination of botulinum toxin and robot-assisted rehabilitation for arm paresis was effective.
- Arm function improved in post-stroke patients with arm paresis.
- fNIRS imaging showed changed sensorimotor cortex activity associated with combined therapy.
- Positive outcomes extended to four months post-therapy.

J.NeuroSci. 2017 Feb; 37(3):162–167. doi: 10.1016/j.jns.2016.12.056. Epub 2016 Dec 26.

Combined therapy using botulinum toxin A and single-joint hybrid assistive limb for upper-limb disability due to spastic hemiplegia.

Saito K¹, Morishita T², Hyakutake K³, Fukuda H⁴, Shiota E⁵, Sankai Y⁶, Inoue T⁶

Author information

Abstract

We investigated the combination of robot-assisted rehabilitation (RT) using a single-joint hybrid assistive limb (HAL-SJ) and botulinum toxin A (BTX-A) as therapy for paretic arm with spasticity in post-stroke patients. Participants were seven patients (4 females, 3 males, mean (±SD) age: 60.6±8.4years) who had spastic hemiplegia following chronic stroke. On the day following BTX-A injection, we started RT, which was performed for 20 sessions of 60min each over a two-week period. Clinical outcome measures, including Fugl-Meyer Assessment (FMA), Motor Activity Log (MAL), and Disability Assessment Scale (DAS), and cortical activity were evaluated at baseline, and two weeks, and four months following BTX-A injection. Cortical activity associated with elbow joint movement of the affected arm was assessed via functional near infrared spectroscopy (fNIRS). FMA, MAL, and DAS scores significantly improved at two weeks and four months ($p < 0.05$), except DAS scores at four months ($p = 0.068$). The fNIRS study showed that cortical activation increased in the ipsilesional primary sensorimotor area at two weeks and at the four months follow-up. Our pilot study showed that the combination of RT and BTX-A therapy was an effective approach for treating spastic hemiplegia due to stroke, and functional imaging study showed neuroplasticity induced by the treatment.

- Комбинация БТА и роботизированной реабилитации для верхней конечности при спастических гемиплегиях после инсультов
- 7 пациентов
- 20 сессий по 60 мин в течение 2 недель на следующий день после инъекций БТА
- Клинические и нейровизуализационные методы оценки
- Показана эффективность комбинации этих методов и **нейропластичность** при функциональной нейровизуализации

Disabil Rehabil. 2017 Jul;29(14):1428-1434. doi: 10.1080/09638288.2016.1196432. Epub 2016 Jul 6.

An international survey of patients living with spasticity.

Blames M¹, Kuper S², Murie Fernandez M³, Balciutiene J⁴, Theodoroff K⁵.

@ Author information

Abstract

PURPOSE: To better understand patient perspectives on the life impact of spasticity.

METHODS: Global internet survey (April 2014-May 2015) of 281 people living with spasticity.

RESULTS: Respondents indicated that spasticity has a broad impact on their daily-life: 72% reported impact on quality of life, 44% reported loss of independence and 44% reported depression. Most respondents (64%) were cared for by family members, of whom half had stopped working or reduced their hours. Overall, 45% reported dissatisfaction with the information provided at diagnosis; main reasons were "not enough information" (67%) and "technical terminology" (36%). Respondents had high treatment expectations, 63% expected to be free of muscle spasm, 41% to take care of themselves and 36% to return to a normal routine. However, 33% of respondents had not discussed these expectations with their physician. The most common treatments were physiotherapy (75%), botulinum neurotoxin (BoNT, 73%) and oral spasmolytics (57%). Of those treated with BoNT, 47% waited >1 year from spasticity onset to treatment.

CONCLUSIONS: This survey emphasises the broad impact of spasticity and highlights unmet needs in the patient journey.

Improvements with regards to communication and the therapeutic relationship would be especially welcomed by patients, and would help manage treatment expectations. Implications of Rehabilitation Spasticity has broad impact on the lives of patients and their families that extends beyond the direct physical disability. Patients with spasticity need to be well informed about their condition and treatments available and should be given the opportunity to discuss their expectations. Physicians need to be aware of the patient's individual needs and expectations in order to better help them achieve their therapeutic goals.

- Международный опрос пациентов со спастичностью (через Интернет)
- 281 респондент
- Влияние на качество жизни – у 72% пациентов
- Потеря независимости и депрессия – 44%
- Уход со стороны родственников – 64%
- Ушли с работы или ограничили часы работы – 32%
- Недовольны качеством предоставляемой информации при диагностике – 45%
- Недостаточно информации – 67%
- «Сложная терминология» - 36%
- Не обсуждали ожидания от проводимой терапии с врачом – 33%
- У обсуждавших были высокие ожидания: 63% ждали, что полностью избавятся от спазмов в мышцах, 41% - что смогут быть самостоятельными и не требовать ухода, 36% - что вернуться к нормальной жизни
- Самые частые виды лечения: физическая реабилитация-ЛФК – 75%, БТА – 73%, миорелаксанты per os – 57%
- При лечении БТА более года от развития спастичности ожидали инъекций 47%
- ВЫВОД** о необходимости более тщательной работы в плане информирования пациента о формировании ожиданий

<http://dx.doi.org/10.1155/2017/465478> doi:10.1155/2017/465478. Epub 2018 Jun 27.

Effects of botulinum toxin A therapy and multidisciplinary rehabilitation on upper and lower limb spasticity in post-stroke patients.

Hara T^{1,2}, Abo M¹, Hara H², Kobayashi K¹, Shimamoto Y², Sasaki Y², Sasahara N¹, Yamada M¹, Mizui M¹.

Author information

Abstract

OBJECTIVES: The purpose of this study was to examine the effects of combined botulinum toxin type A (BoNT-A) and inpatient multidisciplinary (MD) rehabilitation therapy on the improvement of upper and lower limb function in post-stroke patients.

METHODS: In this retrospective study, a 12-day inpatient treatment protocol was implemented on 51 post-stroke patients with spasticity. Assessments were performed on the day of admission, at discharge, and at 3 months following discharge.

RESULTS: At the time of discharge, all of the evaluated items showed a statistically significant improvement. Only the Functional Reach Test (FRT) showed a statistically significant improvement at 3 months. In subgroup analyses, the slowest walking speed group showed a significantly greater change ratio of the 10 Meter Walk Test relative to the other groups, from the time of admission to discharge. This group showed a greater FRT change ratio than the other groups from the time of admission to the 3-month follow-up.

CONCLUSION: Inpatient combined therapy of simultaneous injections of BoNT-A to the upper and lower limbs and MD may improve motor function.

- Эффективность БТА и мультидисциплинарной реабилитации при спастичности в верхней и нижней конечности после инсульта
- Стационарная реабилитация 12 дней
- 51 пациент
- Контроль через 3 месяца
- У всех показана клиническая эффективность на день выписки
- Через 3 месяца – эффективность показана по Functional Reach test
- Наилучшие результаты при анализе по подгруппам у пациентов с наименьшей скоростью ходьбы на 10 метров

J. Neurol. 2017; 264(11):112-126. doi: 10.1007/s00415-016-8384-z. Epub 2016 Oct 27.

Botulinum toxin therapy for treatment of spasticity in multiple sclerosis: review and recommendations of the IAB-Interdisciplinary Working Group for Movement Disorders task force.

Cressler D¹, Bhidayavong B², Rohlega S³, Chatzid A⁴, Chinn TH⁵, Ebke M⁶, Jacinto LJ⁷, Kati B⁸, Kocer S⁹, Kovanis P¹⁰, Micheli E¹¹, Orino O¹², Papp S¹³, Fitzpatrick T¹⁴, Bata M¹⁵, Rozzica RL¹⁶, Sandstone-Rodriguez A¹⁷, Schonenk P¹⁸, Shahidi G¹⁹, Tinsitbaev S²⁰, Walter L²¹, Sabat F²².

@ Author information

Abstract

Botulinum toxin (BT) therapy is an established treatment of spasticity due to stroke. For multiple sclerosis (MS) spasticity this is not the case. IAB-Interdisciplinary Working Group for Movement Disorders formed a task force to explore the use of BT therapy for treatment of MS spasticity. A formalised PubMed literature search produced 55 publications (3 randomised controlled trials, 3 interventional studies, 11 observational studies, 2 case studies, 35 reviews, 1 guideline) all unanimously favouring the use of BT therapy for MS spasticity. There is no reason to believe that BT should be less effective and safe in MS spasticity than it is in stroke spasticity. Recommendations include an update of the current prevalence of MS spasticity and its clinical features according to classifications used in movement disorders. Immunological data on MS patients already treated should be analysed with respect to frequencies of MS relapses and BT antibody formation. Registration authorities should expand registration of BT therapy for spasticity regardless of its aetiology. MS specialists should consider BT therapy for symptomatic treatment of spasticity.

- БТА при лечении спастичности при рассеянном склерозе
- В США БТА широко используется при лечении спастичности после инсультов и реже при спастичности при РС
- Анализ 33 публикаций
- РЕКОМЕНДОВАНО
 - использовать БТА при лечении спастичности вне зависимости от этиологии
 - внести предложение руководящим органам здравоохранения расширить показания для назначения ботулинотерапии при спастичности любой этиологии

Front Neurol, 2017 Apr 3;8:120. doi: 10.3389/fneur.2017.00120. eCollection 2017.

Spasticity, Motor Recovery, and Neural Plasticity after Stroke.

Li S^{1,2}

Author information

Abstract

Spasticity and weakness (spastic paresis) are the primary motor impairments after stroke and impose significant challenges for treatment and patient care. Spasticity emerges and disappears in the course of complete motor recovery. Spasticity and motor recovery are both related to neural plasticity after stroke. However, the relation between the two remains poorly understood among clinicians and researchers. Recovery of strength and motor function is mainly attributed to cortical plastic reorganization in the early recovery phase, while reticulospinal (RS) hyperexcitability as a result of maladaptive plasticity, is the most plausible mechanism for poststroke spasticity. It is important to differentiate and understand that motor recovery and spasticity have different underlying mechanisms. Facilitation and modulation of neural plasticity through rehabilitative strategies, such as early interventions with repetitive goal-oriented intensive therapy, appropriate non-invasive brain stimulation, and pharmacological agents, are the keys to promote motor recovery. Individualized rehabilitation protocols could be developed to utilize or avoid the maladaptive plasticity, such as RS hyperexcitability, in the course of motor recovery. Aggressive and appropriate spasticity management with botulinum toxin therapy is an example of how to create a transient plastic state of the neuromotor system that allows motor re-learning and recovery in chronic stages.

- Спастичность, моторное восстановление и нейропластичность после инсульта
- Использование БТА улучшает способность восстановления и моторного переобучения, участвует в создании пластичности в нейромоторной системе

[Arch Phys Med Rehabil. 2017 May;98\(5\):957-963. doi: 10.1016/j.apmr.2017.01.017. Epub 2017 Feb 14.](#)

Botulinum Toxin Treatment for Nocturnal Calf Cramps in Patients With Lumbar Spinal Stenosis: A Randomized Clinical Trial.

Park S¹, Yoon KB¹, Yoon DM¹, Kim SH².

■ Author information

Abstract

OBJECTIVES: To evaluate the clinical effectiveness of botulinum toxin (BTX) injection into the gastrocnemius muscles in patients with lumbar spinal stenosis (LSS) who have frequent nocturnal calf cramps (NCCs).

DESIGN: Prospective, randomized clinical trial.

SETTING: Outpatient department for interventional pain management.

PARTICIPANTS: Patients (N=50) with LSS who have NCCs at least once per week were enrolled.

INTERVENTION: Patients were randomly allocated to receive either conservative treatments plus gabapentin (group GPN) or BTX injection (group BTX).

MAIN OUTCOME MEASURES: We assessed back/leg pain intensity, the frequency and severity of NCCs, insomnia severity, and functional disability at baseline and after 2 weeks, 1 month, and 3 months. Additionally, Patient Global Impression of Change was assessed.

RESULTS: Forty-five patients completed all assessments (group GPN, n=21; group BTX, n=24). Compared with group GPN, leg pain intensity, cramp frequency, and cramp severity were significantly decreased in group BTX at all follow-up visits (all, $P < .01$). Also, insomnia significantly improved in group BTX at the 2-week ($P = .016$) and 1-month follow-up ($P = .037$). Functional disability significantly improved in group BTX at 2 weeks' follow-up ($P = .041$). At the 3-month follow-up, patients in group BTX reported a higher impression of improvement for NCC symptoms than did those in group GPN ($P < .001$). A mean dose of 642.8mg of gabapentin was given daily in group GPN, but 7 patients (33.3%) reported systemic side effects. There were no serious complications related to BTX use.

CONCLUSIONS: BTX treatment appears to be effective and safe for NCCs in symptomatic LSS patients receiving conservative care.

- БТА при ночных судорогах в икроножных мышцах у пациентов с люмбальным стенозом позвоночного канала: проспективное РКИ
- Инъекции в m.gastrocnemius
- 50 амбулаторных пациентов
- Группа контроля – габапентин 642.8 мг
- Оценка через 2 недели, 1 месяц, 3 месяца
- Значимо лучше были показатели в группе БТА по интенсивности боли, частоте и выраженности крампи, качеству сна
- Системные побочные эффекты у 33.3% в группе габапентина, в группе БТА – их не было
- **ЗАКЛЮЧЕНИЕ** о безопасности и эффективности БТА в этой группе

Цель исследования: определение моделей использования и эффективности препарата Ботокс для комплексного лечения пациентов с ПИС в реальной клинической практике

JRM

J Rehabil Med 2017; 49: 420-426

ORIGINAL REPORT

 Check for updates

ADULT SPASTICITY INTERNATIONAL REGISTRY STUDY: METHODOLOGY AND BASELINE PATIENT, HEALTHCARE PROVIDER, AND CAREGIVER CHARACTERISTICS

Genere E. FRANCISCO, MD¹, Daniel S. BANDARI, MD², Ganesh SAVATKATTE, MD³, Wolfgang H. JOST, MD⁴, Aubrey MARACK ADAMS, PhD⁵, Jean LARGENT, PhD⁶ and Alberto ESQUENAZI, MD⁷
From the ¹University of Texas Health Science Center at Houston Medical School and TSM Memorial Hermann, Houston, TX, USA, ²Multiple Sclerosis Center of California & Research Group, Newport Beach, CA, USA, ³The Walton Centre, Liverpool, UK, ⁴University of Freiburg, Department of Neurology, Freiburg im Breisgau, Germany, ⁵Allegri JG, Irvine, CA, USA, ⁶QuintilesIMS Real-World Evidence, Cambridge, MA, USA, and ⁷Neurological Care and Motion Analysis Laboratory, Elkins Park, PA, USA

- ASPIRE – международное, многоцентровое, проспективное, наблюдательное исследование.
 - Инъекции Ботокса проводились приблизительно каждые 12 недель, время между повторными инъекциями могло варьировать.
 - Каждый пациент находился под наблюдением 96 недель с последующим финальным телефонным звонком на 108 неделе.
 - 745 пациентов включено в исследование:
 - США (n = 444, 36 НСРs, 26 центров),
 - Великобритания (n = 88, 5 НСРs, 5 центров),
 - Европа: Италия (n = 66, 5 НСРs, 4 центра), Германия (n = 43, 6 НСРs, 6 центров), Франция (n = 40, 4 НСРs, 4 центра), Испания (n = 23, 7 НСРs, 7 центров)
 - Тайвань (n = 41, 8 НСРs, 2 центра).
- 474 пациента получали терапию Ботокс ранее, 271 – нет

- Демографические данные пациентов, качество их жизни, данные о проводимой терапии спастичности, приведенные в данной статье, дают информацию о подходах к лечению в разных странах.
 - В дальнейшем анализ полученных в ASPIRE данных, позволит оценить долгосрочные результаты лечения препаратом Ботокс пациентов с постинсультной спастичностью, оценить удовлетворенность пациентов лечением.
- Помимо этого, анализ показателей эффективности ботулинотерапии позволит оптимизировать стратегию и тактику ведения пациентов с ПИС.

Л.В.Крылова, Д.Р.Хасанова. Особенности ботулинотерапии при различных паттернах постинсультной спастичности

n <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28374692>

n Выводы: 1) Ботулинотерапия должна быть неотъемлемой частью реабилитационной технологии; 2) Раннее применение ботулинотерапии в комплексе с реабилитацией является более эффективным в восстановлении функциональных расстройств; 3) Необходим индивидуальный подход в выборе мышц- мишеней и их изменение с учетом динамики патологического двигательного паттерна.

Clin.Bot.BMI, 2017 Apr;31(4):435-443. doi: 10.1177/1206921556644051. Epub 2016 Jul 10.

Intra-articular injections of botulinum toxin a for refractory joint pain: a systematic review and meta-analysis.

Yu T^{1,2}, Song HB^{1,2}, Dong Y², Ye Y¹, Liu H¹.

Author information

Abstract

OBJECTIVE: To assess the benefit of intra-articular injection of Botulinum toxin A (BoNT-A) for chronic refractory joint pain regardless of joint or pathology.

DATA SOURCES: The search was performed on Ovid MEDLINE(R) In-Process and Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R), Ovid EMBASE, Web of Science, and Scopus inception through Week 12, 2016. Trial selection: Clinical randomized controlled trials that evaluated BoNT-A intra-articular injection in patients with refractory joint pain were included.

DATA EXTRACTION: Two independent reviewers conducted data extraction.

RESULTS: A total of 6 out of 294 records were included. The analysis indicated that a statistically significant decreased pain score was found in BoNT-A therapy group than control group with WMD=-1.10 (95% CI: 0.35 to 1.85, P<0.001, I²=95%); WMD=-0.7 (95% CI: 0.09 to 1.32, P=0.02, I²=0%) at week 4, and 8 after injection, respectively. WOMAC score was also significant decreased in BoNT-A therapy group than control group with WMD=-4.71 (95% CI: 2.76 to 6.67, P<0.001, I²=0%), WMD=-3.67 (95% CI: 1.08 to 6.26, P=0.006, I²=27%) at week 4 and 12 after injection, respectively. There was no difference in adverse event between BoNT-A therapy group and control group with OR=1.25 (95% CI: 0.68 to 1.78, P=0.47, I²=0%).

CONCLUSION: As compared with conventional therapy, BoNT-A intra-articular injection have beneficial effects with improved pain score and WOMAC score in adult patients with refractory joint pain.

- Внутрисуставное введение БТА у взрослых пациентов с рефрактерными болями в суставах вне зависимости от нозологической формы: систематический обзор и метаанализ.
- Только рандомизированные контролируемые исследования.
- **Показана эффективность** (количественная оценка на 4й, 8й и 12й неделе после введения).
- Нет различий по побочным эффектам в сравнении с контрольной группой