

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2021

Куренков А.Л.^{1,9}, Агранович О.В.², Кузенкова Л.М.¹, Хачатрян Л.Г.³, Кенис В.М.⁴, Жеребцова В.А.⁵, Саржина М.Н.⁶, Одинаева Н.Д.^{7,8}, Артеменко А.Р.^{3,9}, Попова Г.А.¹⁰, Морошек Е.А.¹¹, Бурсагова Б.И.¹, Черников В.В.¹, Табе Е.Э.¹, Нежелская А.А.¹, Максименко А.А.⁵, Ахадова Л.Я.⁶, Индерейкин М.В.¹², Дуйбанова Н.В.¹³, Тихонова Л.В.¹⁰, Сапоговский А.В.⁴, Гаджиалиева З.М.⁶, Григорьева А.В.¹⁴, Перминов В.С.¹⁴, Федонюк И.Д.¹⁵, Колпакчи Л.М.¹⁵, Курсакова А.Ю.¹⁵, Цурина Н.А.⁷

Выбор дозы препарата Incobotulinumtoxin A для лечения спастичности и сиалореи при детском церебральном параличе: результаты ретроспективного многоцентрового исследования

¹ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, Россия;

²ГБУЗ СК «Краевая детская клиническая больница», 355029, Ставрополь, Россия;

³ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), 119991, Москва, Россия;

⁴ФГБУ «НМИЦ детской травматологии и ортопедии имени Г.И. Турнера» Минздрава России, 197136, Санкт-Петербург, Россия;

⁵ГУЗ ТО «Центр детской психоневрологии», 300035, Тула, Россия;

⁶ГБУЗ «Научно-практический центр детской психоневрологии» Департамента здравоохранения г. Москвы, 119602, Москва, Россия;

⁷ГБУЗ МО «НИКИ детства» Минздрава Московской области, 115093, Москва, Россия;

⁸ФУВ ГБУЗ МО «МОНИКИ имени М.Ф. Владимирского», 129110, Москва, Россия;

⁹Центр междисциплинарной стоматологии и неврологии, 119146, Москва, Россия;

¹⁰ГБУЗ НСО «Городская детская клиническая больница скорой медицинской помощи», 630007, Новосибирск, Россия;

¹¹«Клиника доктора Бальберта», 620028, Екатеринбург, Россия;

¹²ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям имени В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения г. Москвы», 119620, Москва, Россия;

¹³ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница» Министерства здравоохранения Республики Бурятия, 670042, Улан-Удэ, Россия;

¹⁴Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева ФГАУ ВО «Российский научно-исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, 125412, Москва, Россия;

¹⁵Российская детская клиническая больница ФГАУ ВО «Российский научно-исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, 119571, Москва, Россия

Введение. В настоящее время у пациентов с детским церебральным параличом (ДЦП) ботулинотерапия применяется в лечении как нарушений мышечного тонуса, так и сиалореи. Поэтому логичным является использование одного препарата ботулинического токсина типа А для лечения спастичности и сиалореи в одну инъекционную процедуру.

Цель работы — провести ретроспективный анализ данных 15 центров, которые занимаются лечением пациентов с ДЦП и используют метод ботулинотерапии, для определения оптимальных доз Incobotulinumtoxin A (IBTA) при лечении спастичности и хронической сиалореи в условиях реальной клинической практики.

Материалы и методы. Были проанализированы результаты лечения IBTA у 389 детей с ДЦП (из них 211 (54,2%) мальчиков). Большинство составили дети с двусторонними формами ДЦП — 312 (80,2%). Средний возраст пациентов был $5,27 \pm 3,71$ года, средний вес пациентов — $18,8 \pm 10,9$ кг.

Результаты. Общая доза IBTA в группе 389 пациентов с ДЦП для лечения спастичности составила $163,74 \pm 80,65$ ЕД (25–550; 95% ДИ 155,7–171,7) и $10,4 \pm 5,4$ ЕД/кг массы тела (1,25–29,7; 95% ДИ 9,8–10,9). Общая доза IBTA в группе пациентов ДЦП при одномоментном лечении спастичности и хронической сиалореи ($n=16$) была существенно больше: $267,18 \pm 124,57$ ЕД (115–570; 95% ДИ 200,8–333,6) и $13,0 \pm 7,1$ ЕД/кг (5,8–24,6; 95% ДИ 9,2–16,8). В нижних конечностях наиболее частыми мышцами-мишенями были икроножная (55,0% случаев; 95% ДИ 49,9–60,0) и полусухожильная/полуперепончатая мышцы (46,3% случаев; 95% ДИ 41,2–51,4), а в верхних конечностях — круглый пронатор (48,6% случаев; 95% ДИ 43,5–53,7) и двуглавая мышца плеча (28,8% случаев; 95% ДИ 24,3–33,6).

Ограничения исследования. Ограничениями нашей работы являются использование формата открытого ретроспективного исследования, относительно небольшая выборка пациентов с хронической сиалореей, отсутствие длительного катамнестического наблюдения за пациентами и результатов повторных инъекций IBTA.

Заключение. При необходимости применения ботулинотерапии для лечения спастичности и сиалореи у ребенка с ДЦП оптимально использовать препарат IBTA, что позволит провести коррекцию двух патологических проявлений в одну процедуру и может сократить интервалы между повторными инъекционными циклами.

Ключевые слова: детский церебральный паралич; ботулинический токсин типа А; Incobotulinumtoxin A; спастичность; сиалорея; средняя доза

Для цитирования: Куренков А.Л., Агранович О.В., Кузенкова Л.М., Хачатрян Л.Г., Кенис В.М., Жеребцова В.А., Саржина М.Н., Одинаева Н.Д., Артеменко А.Р., Попова Г.А., Морошек Е.А., Бурсагова Б.И., Черников В.В., Табе Е.Э., Нежелская А.А., Максименко А.А., Ахадова Л.Я., Индерейкин М.В., Дуйбанова Н.В., Тихонова Л.В., Сапоговский А.В., Гаджиалиева З.М., Григорьева А.В., Перминов В.С., Федонюк И.Д., Колпакчи Л.М., Курсакова А.Ю., Цурина Н.А. Выбор дозы препарата Incobotulinumtoxin A для лечения спастичности и сиалореи при детском церебральном параличе: результаты ретроспективного многоцентрового исследования. *Неврологический журнал имени Л.О. Бадаляна*. 2021; 2(4): 189–202.

<https://doi.org/10.46563/2686-8997-2021-2-4-189-202>

Для корреспонденции: Куренков Алексей Львович — доктор мед. наук, зав. лаб. нервных болезней Центра детской психоневрологии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва. E-mail: alkurenkov@gmail.com

Участие авторов:

| | | | |
|----------------|---|------------------|--|
| Куренков А.Л. | концепция и дизайн, получение данных для исследования; анализ и статистическая обработка полученных данных, написание текста, редактирование. | Бурсагова Б.И. | получение данных для исследования, написание текста. |
| Агранович О.В. | концепция и дизайн, получение данных для исследования, редактирование. | Черников В.В. | анализ и статистическая обработка полученных данных. |
| Кузенкова Л.М. | концепция и дизайн, редактирование. | Табе Е.Э. | получение данных для исследования. |
| Хачатрян Л.Г. | получение данных для исследования, редактирование. | Нежельская А.А. | получение данных для исследования. |
| Кенис В.М. | получение данных для исследования, редактирование. | Максименко А.А. | получение данных для исследования. |
| Жеребцова В.А. | концепция и дизайн. | Ахадова Л.Я. | получение данных для исследования. |
| Саржина М.Н. | получение данных для исследования. | Индереикин М.В. | получение данных для исследования. |
| Одинаева Н.Д. | получение данных для исследования. | Дуйбанова Н.В. | получение данных для исследования. |
| Артеменко А.Р. | анализ и статистическая обработка полученных данных, написание текста, редактирование. | Тихонова Л.В. | получение данных для исследования. |
| Попова Г.А. | получение данных для исследования. | Сапоговский А.В. | получение данных для исследования. |
| Морошек Е.А. | получение данных для исследования. | Гаджалиева З.М. | получение данных для исследования. |
| | | Григорьева А.В. | получение данных для исследования. |
| | | Перминов В.С. | получение данных для исследования. |
| | | Федонюк И.Д. | получение данных для исследования. |
| | | Колпакчи Л.М. | получение данных для исследования. |
| | | Курсакова А.Ю. | получение данных для исследования. |
| | | Цурина Н.А. | получение данных для исследования. |

Утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи — Куренков А.Л., Агранович О.В., Кузенкова Л.М., Черников В.В.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 10.10.2021

Принята к печати 25.10.2021

Опубликована 25.12.2021

Alexey L. Kurenkov^{1,9}, Oleg V. Agranovich², Lyudmila M. Kuzenkova¹, Lusine G. Khachatryan³, Vladimir M. Kenis⁴, Valentina A. Zherebtsova⁵, Marina N. Sarzhina⁶, Niso D. Odinaeva^{7,8}, Ada R. Artemenko^{3,9}, Galina A. Popova¹⁰, Ekaterina A. Moroshek¹¹, Bella I. Bursagova¹, Vladislav V. Chernikov¹, Evgeniya E. Tabe¹, Alexandra A. Nezhelskaya¹, Anna A. Maksimenko⁵, Leila Ya. Akhadova⁶, Mikhail V. Indereikin¹², Nina V. Duibanova¹³, Lyudmila V. Tikhonova¹⁰, Andrey V. Sapogovskiy⁴, Zumrut M. Gadzhaliyeva⁶, Antonina V. Grigorieva¹⁴, Vladislav S. Perminov¹⁴, Inessa D. Fedonyuk¹⁵, Larisa M. Kolpakchi¹⁵, Yulia A. Kursakova¹⁵, Natalia A. Tsurina⁷

Dose selection of Incobotulinumtoxin A for the treatment of spasticity and sialorrhea in cerebral palsy: results of a retrospective multicenter study

¹National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation;

²The Stavropol Regional Children Clinical Hospital, Stavropol, 355029, Russian Federation;

³First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, 119991, Russian Federation;

⁴Turner National Medical Research Center for Children's Orthopedics and Trauma Surgery, St. Petersburg, 196603, Russian Federation;

⁵Center of Child Psychoneurology, Tula, 300035, Russian Federation;

⁶Scientific and Practical Center of Child Psychoneurology, Moscow, 119602, Russian Federation;

⁷Research Clinical Institute of Childhood, Mytishchi, 115093, Russian Federation;

⁸Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky, Moscow, 129110, Russian Federation;

⁹Center for Interdisciplinary Dentistry and Neurology, Moscow, 119146, Russian Federation;

¹⁰City Children's Clinical Hospital of Emergency Medical Care, Novosibirsk, 630007, Russian Federation;

¹¹Dr. Balbert Clinic, Yekaterinburg, 620028, Russian Federation

¹²Scientific and Practical Center of Specialized Medical Care for Children named after V.F. Voyno-Yasenetsky, Moscow, 119620, Russian Federation;

¹³Children's Republican Clinical Hospital, Ulan-Ude, 670042, Russian Federation;

¹⁴The Research and Clinical Institute for Pediatrics named after Ye.E. Veltishev of the Pirogov Russian National Research Medical University Moscow, 125412, Russian Federation;

¹⁵Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, 119571, Russian Federation

Introduction. In patients with infantile cerebral palsy (CP), botulinum therapy is used to treat both muscle tone disorders and sialorrhea. Therefore, it is logical to use one preparation of botulinum toxin type A to treat spasticity and sialorrhea in one injection procedure.

The aim of the work is to conduct a retrospective analysis of data from 15 centres that treat patients with cerebral palsy and use the botulinum therapy method to determine the optimal doses of IncobotulinumtoxinA (IBTA) for the treatment of spasticity and chronic sialorrhea in real clinical practice.

Materials and methods. The treatment results of 389 children with cerebral palsy (including 211 (54.2%) boys) with IBTA were analyzed. The majority were children with bilateral forms of cerebral palsy – 312 (80.2%). The average age of the patients was 5.27 ± 3.71 years, the average weight of the patients was 18.8 ± 10.9 kg.

Results. The total dose of IBTA in the group of 389 patients with cerebral palsy for the treatment of spasticity was 163.74 ± 80.65 U (25–550; 95% CI 155.7–171.7) and 10.4 ± 5.4 U/kg body weight (1,25–29.7; 95% CI 9.8–10.9). The total dose of IBTA in the group of patients with cerebral palsy with simultaneous treatment of spasticity and chronic sialorrhea ($n = 16$) was significantly higher: 267.18 ± 124.57 U (115–570; 95% CI 200.8–333.6) and $13, 0 \pm 7.1$ U/kg (5.8–24.6; 95% CI 9.2–16.8). In the lower extremities, the most frequent target muscles were the gastrocnemius (55.0% of cases; 95% CI 49.9–60.0) and semitendinosus / semimembranosus muscle (46.3% of cases; 95% CI 41.2–51.4), and in the upper limbs — pronator teres (48.6% of cases; 95% CI 43.5–53.7) and biceps brachii (28.8% of cases; 95% CI 24.3–33.6).

Limitations of the study. The limitations of our work are the use of an open retrospective study format, a relatively small sample of patients with chronic sialorrhea, the absence of long-term follow-up of patients and the results of repeated IBTA injections.

Conclusion. If it is necessary to use botulinum therapy for the treatment of spasticity and sialorrhea in a child with CP, it is optimal to use the product IncobotulinumtoxinA, which will allow correction of two pathological manifestations in one procedure and can shorten the intervals between repeated injection cycles.

Keywords: cerebral palsy; botulinum toxin type A; Incobotulinumtoxin A; spasticity; sialorrhea; total dose

For citation: Kurenkov A.L., Agranovich O.V., Kuzenkova L.M., Khachatryan L.G., Kenis V.M., Zhrebtsova V.A., Sarzhina M.N., Odinaeva N.D., Artemenko A. R., Popova G.A., Moroshek E.A., Bursagova Bella I., Chernikov V.V., Tabe E.E., Nezhelskaya A.A., Maksimenko A.A. Akhadova L.Ya., Indereykin M.V. Duibanova N.V., Tikhonova L.V., Sapogovsky A.V., Gadzhialieva Z.M., Grigorieva A.V., Perminov V.S., Fedonyuk I.D., Kolpakchi L.M., Kursakova Yu.A., Tsurina N.A. Dose selection of IncobotulinumtoxinA for the treatment of spasticity and sialorrhea in cerebral palsy: results of a retrospective multicenter study. *Nevrologicheskiy Zhurnal imeni L.O. Badalyana (L.O. Badalyan Neurological Journal)*. 2021; 2(4): 189–202 (In Russ.). <https://doi.org/10.46563/2686-8997-2021-2-4-189-202>

For correspondence: Alexey L. Kurenkov, MD, PhD, DSci., head of the Laboratory of nervous diseases of the Center of child psychoneurology, National Medical Research Center of Children's Health. National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation; E-mail: alkurenkov@gmail.com

Information about authors:

| | | | |
|-------------------|---|--------------------|---|
| Kurenkov A.L., | https://orcid.org/0000-0002-7269-9100 | Nezhelskaya A.A., | https://orcid.org/0000-0001-8032-6665 |
| Agranovich O.V., | https://orcid.org/0000-0002-0261-612X | Maksimenko A.A., | https://orcid.org/0000-0002-4898-3785 |
| Kuzenkova L.M., | https://orcid.org/0000-0002-9562-3774 | Akhadova L.Ya., | https://orcid.org/0000-0001-7607-5525 |
| Khachatryan L.G., | https://orcid.org/0000-0002-0218-9092 | Indereykin M.V. | https://orcid.org/0000-0001-9260-4036 |
| Kenis V.M., | https://orcid.org/0000-0002-7651-8485 | Duibanova N.V., | https://orcid.org/0000-0002-6147-6737 |
| Zhrebtsova V.A., | https://orcid.org/0000-0002-8925-4554 | Tikhonova L.V., | https://orcid.org/0000-0002-1910-2168 |
| Sarzhina M.N., | https://orcid.org/0000-0002-5508-7487 | Sapogovsky A.V., | https://orcid.org/0000-0002-5762-4477 |
| Odinaeva N.D., | https://orcid.org/0000-0001-5214-8072 | Gadzhialieva Z.M., | https://orcid.org/0000-0001-6843-2393 |
| Artemenko A.R., | https://orcid.org/0000-0002-6219-3384 | Grigorieva A.V., | https://orcid.org/0000-0001-5669-9699 |
| Popova G.A., | https://orcid.org/0000-0002-1150-9289 | Perminov V.S., | https://orcid.org/0000-0001-5393-1851 |
| Moroshek E.A., | https://orcid.org/0000-0003-2875-8086 | Fedonyuk I.D., | https://orcid.org/0000-0001-9818-6154 |
| Bursagova B.I., | https://orcid.org/0000-0001-8506-2064 | Kolpakchi L.M., | https://orcid.org/0000-0003-4244-2379 |
| Chernikov V.V., | https://orcid.org/0000-0002-8750-9285 | Kursakova Yu.A., | https://orcid.org/0000-0002-8900-9508 |
| Tabe E.E., | https://orcid.org/0000-0003-2375-844X | Tsurina N.A., | https://orcid.org/0000-0003-3737-7285 |

Contribution:

| | | | |
|-------------------|---|-------------------|---|
| Kurenkov A.L. | — concept and design, obtaining data for research; analysis and statistical processing of the obtained data, text writing, editing. | Chernikov V.V. | — analysis and statistical processing of the data obtained. |
| Agranovich O.V. | — concept and design, data acquisition for research, editing. | Tabe E.E. | — obtaining data for research. |
| Kuzenkova L.M. | — concept and design, editing. | Nezhelskaya A.A. | — obtaining data for research. |
| Khachatryan L. G. | — obtaining data for research, editing. | Maksimenko A.A. | — obtaining data for research. |
| Kenis V.M. | — obtaining data for research, editing. | Akhadova L.Ya. | — obtaining data for research. |
| Zhrebtsova V.A. | — concept and design. | Indereykin M.V. | — obtaining data for research. |
| Sarzhina M.N. | — obtaining data for research. | Duibanova N.V. | — obtaining data for research. |
| Odinaeva N. D. | — obtaining data for research. | Tikhonova L.V. | — obtaining data for research. |
| Artemenko A.R. | — analysis and statistical processing of the obtained data, text writing, editing. | Sapogovsky A.V. | — obtaining data for research. |
| Popova G.A. | — obtaining data for research. | Gadzhialieva Z.M. | — obtaining data for research. |
| Moroshek E.A. | — obtaining data for research. | Grigorieva A.V. | — obtaining data for research. |
| Bursagova B.I. | — obtaining data for research, writing text. | Perminov V.S. | — obtaining data for research. |
| | | Fedonyuk I.D. | — obtaining data for research. |
| | | Kolpakchi L.M. | — obtaining data for research. |
| | | Kursakova Yu.A. | — obtaining data for research. |
| | | Tsurina N.A. | — obtaining data for research. |

All authors are responsible for the integrity of all parts of the manuscript and approval of the manuscript final version.

Acknowledgements. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received: October 10, 2021

Accepted: October 25, 2021

Published: December 25, 2021

Введение

Ботулинотерапия при детском церебральном параличе (ДЦП) применяется уже около 28 лет [1–3]. Впервые этот метод лечения был использован для коррекции локальной спастичности, преимущественно

эквинусной установки стопы [4]. По мере накопления опыта стало ясно, что инъекции препаратов ботулинического токсина типа А (БТА) могут быть эффективными и для лечения многоуровневой спастичности как нижней, так и верхней конечности [5–8]. Позднее появились исследования, показывающие, что исполь-

зование препаратов БТА может быть эффективным для лечения сиалореи при ДЦП и при других состояниях, сопровождающихся избыточным слюноотечением [9–12]. Имеются сообщения об одновременном лечении спастичности и сиалореи у пациентов с ДЦП с использованием ботулинотерапии [13].

В России зарегистрированы 4 лекарственных препарата БТА, которые одобрены для применения в педиатрии с 2-летнего возраста. Однако только препарат ксеомин (Incobotulinumtoxin A, ИВТА) разрешён для лечения спастичности при ДЦП и хронической сиалореи у детей от 2 до 18 лет¹.

При ДЦП спастические формы заболевания наблюдаются в 78–88% случаев [14,15], а хроническая сиалорея—в 10–38% случаев в зависимости от критериев, используемых авторами для её определения [16]. То есть достаточно большое число пациентов с ДЦП одновременно нуждаются в лечении спастичности и сиалореи. Недавний системный обзор методов лечения ДЦП, основанный на анализе хорошо спланированных доказательных исследований, показал высочайшую эффективность ботулинотерапии в лечении как нарушений мышечного тонуса и спастичности, так и сиалореи [17]. Учитывая, что минимальный интервал между повторными инъекциями препарата БТА должен составлять минимум 3 мес, логично использовать один и тот же препарат для лечения спастичности и сиалореи в одну инъекционную процедуру.

Целью нашего исследования был ретроспективный анализ данных нескольких центров, занимающихся лечением пациентов с ДЦП и применяющих метод ботулинотерапии, для определения оптимальных доз ИВТА при лечении нарушений мышечного тонуса и хронической сиалореи в условиях реальной клинической практики.

Материалы и методы

Данные по применению ИВТА у детей были представлены 15 центрами из разных регионов России, которые занимаются лечением пациентов с ДЦП и используют метод ботулинотерапии. Для этого был разработан специальный протокол сбора информации по планированию, выполнению и анализу результатов проведённых инъекций ИВТА для лечения нарушений мышечного тонуса и хронической сиалореи у детей со спастическими формами ДЦП. В данной публикации представлены результаты только одного инъекционного цикла для каждого пациента. Полученные данные были объединены, статистически обработаны и проанализированы. То есть было проведено открытое ретроспективное многоцентровое исследование.

¹Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Ксеомин. URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=a9556d47-3c23-4e0d-a4fe-5f5b1216f6e7&t=

Критерии включения пациентов в исследование:

- наличие спастической формы ДЦП (гемипаретическая форма, спастическая диплегия или спастический тетрапарез) с любым уровнем (от I до V) двигательных нарушений по оценке больших моторных функций (Gross Motor Function Classification System — GMFCS);
- повышение мышечного тонуса до 2 баллов или выше при оценке по модифицированной шкале Эшворта в выбранных мышцах-мишенях для ботулинотерапии;
- возраст пациента 2–17 лет на момент проведения инъекции ИВТА;
- согласие родителей на выполнение инъекций ИВТА и проведение последующего анализа эффективности лечения.

Критерии невключения пациентов в исследование:

- наличие фиксированных контрактур в тех сегментах конечностей, в мышцы которых планировались инъекции ИВТА;
- предшествующее хирургическое лечение (миотомия, тенотомия, невротомия, сухожильно-мышечная пластика и др.) в тех сегментах конечностей, в мышцы которых планировались инъекции ИВТА;
- предшествующая ботулинотерапия, проведённая менее чем за 6 мес до включения в исследование;
- другие ранее проведённые антиспастические хирургические вмешательства (селективная дорзальная ризотомия, установка баклофеновой помпы и др.);
- выраженные проявления дистонии или хореоатетоза в предполагаемых мышцах-мишенях;
- отсутствие значимого снижения мышечного тонуса (по крайней мере на 1 балл по модифицированной шкале Эшворта) в инъецированных мышцах через 2 нед после проведения инъекций ИВТА.

Пациенты, включённые в исследование и получавшие лечение ИВТА, проходили наблюдение и лечение в период с ноября 2017 г. по август 2021 г.

Включённые в исследование дети перед проведением процедуры ботулинотерапии осматривались лечащим врачом и специалистом, сертифицированными для использования препаратов БТА, для определения целей лечения и детализации показаний к выполнению инъекций. Родители или опекуны подписывали специально разработанный протокол информированного согласия, который включал диагноз ребёнка, его возраст и вес, полный протокол процедуры с указанием дозы препарата для каждой мышцы-мишени, дозы для слюнных желёз (если также выполнялись инъекции для лечения хронической сиалореи), общей дозы на процедуру и дозы на 1 кг массы тела. Непосредственно перед инъекциями препарат восстанавливался 0,9% раствором хлорида натрия до содержания 50 ЕД ИВТА в 1 мл. Для инъекций использовали инсулиновые шприцы со съёмными иглами, длину которых подбирали в зависимости от глубины расположения каждой мышцы-мишени. Введение ИВТА в слюнные железы всегда выполняли под ультразвуковым контролем.

Статистический анализ

Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах «Microsoft Office Excel 2016».

При анализе данных применяли стандартные методы описательной статистики. Для описания количественных данных использовали среднее значение (*M*), стандартное отклонение (*SD*), 95% доверительные интервалы (95% ДИ), минимум и максимум (min–max), 25-й и 75-й процентиля (Q_1 и Q_3). Категориальные данные описывали с указанием абсолютных значений и процентных долей.

Результаты

Всего были проанализированы результаты лечения ИВТА у 389 детей с ДЦП (из них 211 (54,2%) мальчиков), полностью соответствовавших критериям включения и невключения в данное исследование. Большинство составили дети с двусторонними формами ДЦП — 312 (80,2%). В зависимости от оценки по GMFCS пациенты распределялись таким образом: I уровень — 45 (11,5%), II — 89 (22,9%), III — 74 (19,0%), IV — 115 (29,5%), V — 66 (16,9%). Средний возраст пациентов составил $5,27 \pm 3,71$ года (2–17; Q_1 – Q_3 2–7); средний вес пациентов — $18,8 \pm 10,9$ кг (Q_1 – Q_3 12,0–22,0).

Общая доза ИВТА в группе пациентов ДЦП для лечения спастичности ($n = 389$) составила $163,74 \pm 80,65$ ЕД (25–550; 95% ДИ 155,7–171,7), в расчёте на массу тела— $10,4 \pm 5,4$ ЕД/кг (1,25–29,7; 95% ДИ 9,8–10,9).

Общая доза ИВТА в группе пациентов ДЦП для лечения хронической сиалореи ($n = 37$) составила $80,54 \pm 27,38$ ЕД (40–150; 95% ДИ 71,4–89,6),

в расчёте на массу тела— $3,96 \pm 1,27$ ЕД/кг (1,28–8,0; 95% ДИ 3,5–4,4). Необходимо отметить, что большинство пациентов, получавших инъекции в слюнные железы, были включены в исследование до момента одобрения Минздравом России показания «Хроническая сиалорея у детей в возрасте от 2 до 18 лет» для препарата ксеомин, поэтому использованные дозы ИВТА могли отличаться от доз, рекомендованных в настоящее время в инструкции по применению препарата ксеомин.

Общая доза ИВТА в группе пациентов ДЦП при одномоментном лечении спастичности и хронической сиалореи ($n = 16$) была существенно больше и составила $267,18 \pm 124,57$ ЕД (115–570; 95% ДИ 200,8–333,6), в расчёте на массу тела — $13,0 \pm 7,1$ ЕД/кг (5,8–24,6; 95% ДИ 9,2–16,8).

Инъекции в мышцы ног получили 348 (89,7%) пациентов, в мышцы рук — 231 (59,4%). В нижних конечностях наиболее частыми мышцами-мишенями были икроножная (55,0% случаев; 95% ДИ 49,9–60,0), полусухожильная/полуперепончатая (46,3% случаев; 95% ДИ 41,2–51,4), тонкая (42,9% случаев; 95% ДИ 38,0–48,0) и приводящие мышцы бедра (42,7% случаев; 95% ДИ 37,7–47,8), а в верхних конечностях — круглый пронатор (48,6% случаев; 95% ДИ 43,5–53,7), двуглавая мышца плеча (28,8% случаев; 95% ДИ 24,3–33,6) и мышца, приводящая первый палец кисти (25,7% случаев; 95% ДИ 21,4–30,4). Частота инъекций ИВТА в мышцы ног и рук по всей группе пациентов показана на **рис. 1** и **2**.

Были рассчитаны средние дозы ИВТА для основных мышц-мишеней нижних и верхних конечностей, применявшиеся для лечения избыточного мышечного тонуса при ДЦП. Полученные данные представлены в **табл. 1** и **2**.

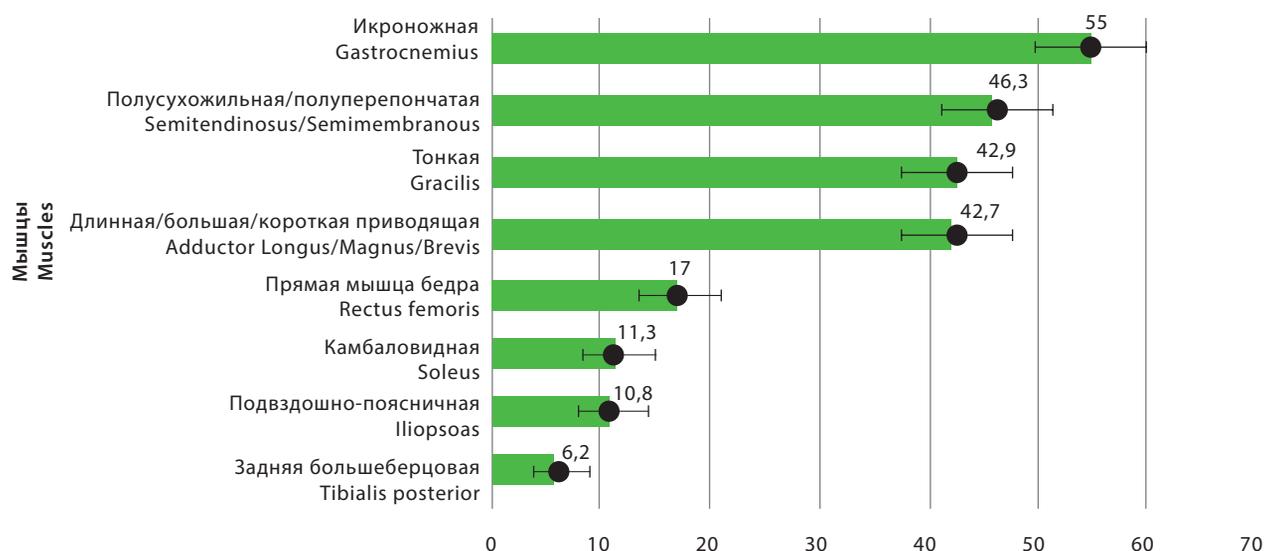


Рис. 1. Частота инъекций ИВТА в мышцы нижних конечностей, %.

Fig. 1. Frequency of Incobotulinumtoxin A injections into the muscles of the lower extremities, %.

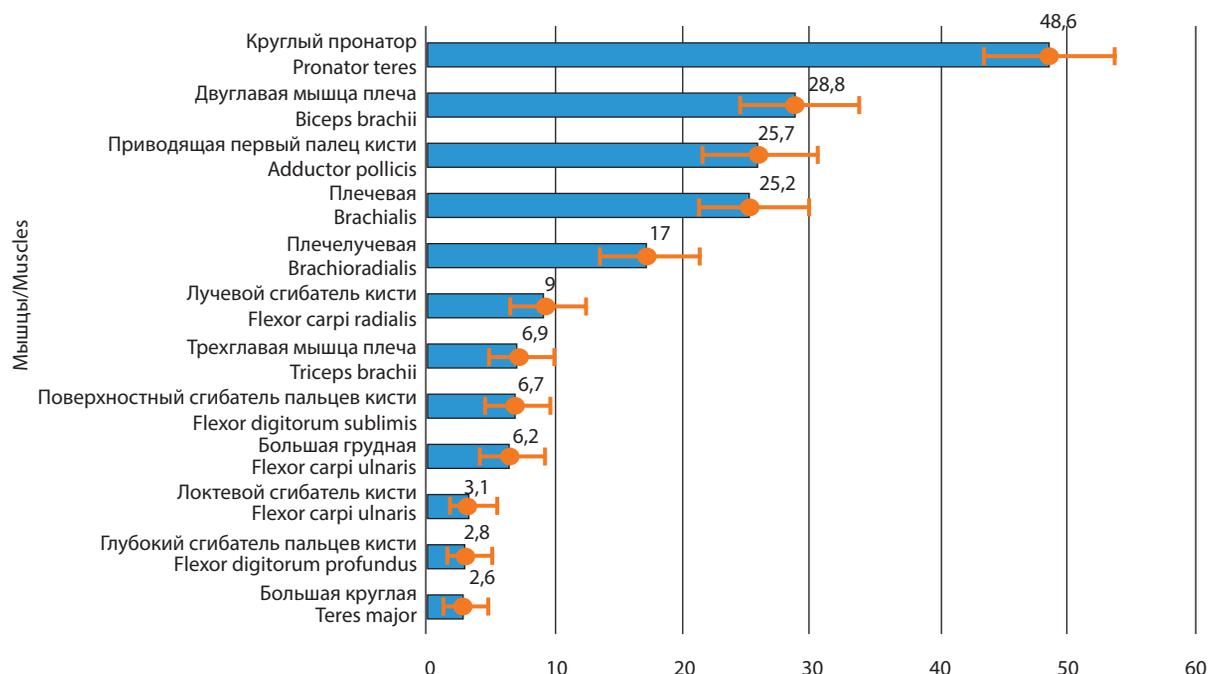


Рис. 2. Частота инъекций ИВТА в мышцы верхних конечностей, %.

Fig. 2. Frequency of Incobotulinumtoxin A injections into the muscles of the upper extremities, %.

Также были рассчитаны средние дозы ИВТА для каждой слюнной железы при лечении хронической сиалореи (табл. 3).

Большое число наблюдений позволило определить, в какие возрастные периоды (диапазоны возрастов были взяты в соответствии с возрастными делениями уровней по GMFCS) разные мышцы верхних и нижних конечностей у пациентов со спастическими формами ДЦП инъецировались наиболее часто, что косвенно отражает изменение патологического двигательного паттерна. Например, инъекции ИВТА в икроножную и камбаловидную мышцы чаще проводились в возрасте 4–6 лет, в тонкую — в 2–4 года, полусухожильную и полуперепончатую — в 12–18 лет. Полученные данные для основных мышц-мишеней нижних конечностей представлены на рис. 3, 4, а верхних конечностей — на рис. 5–7.

Обсуждение

Общая доза ИВТА в группе пациентов ДЦП для лечения спастичности составила $163,74 \pm 80,65$ ЕД (25–550; 95% ДИ 155,7–171,7), в расчёте на массу тела — $10,4 \pm 5,4$ ЕД/кг (1,25–29,7; 95% ДИ 9,8–10,9), что меньше максимальных доз (400 ЕД или 16 ЕД/кг), которые применялись в международных рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) эффективности и безопасности ИВТА при спастичности нижних и верхних конечностей у детей и подростков с ДЦП [18, 19], но очень близко к тем значениям, которые были использованы в двух других ретроспектив-

ных исследованиях ИВТА при ДЦП [20, 21]. Указанные различия общей дозы ИВТА на процедуру в нашем исследовании и РКИ могут быть связаны с тем, что при ретроспективном исследовании суммируются данные по всем пациентам с различными двигательными нарушениями, а в РКИ отбираются сходные пациенты согласно критериям включения. Поэтому в нашем ретроспективном исследовании одни пациенты могли получать инъекции только в 2–3 мышечные группы, и в этом случае общая доза была небольшой, а другие дети нуждались в многоуровневых инъекциях, и общая доза была высокой, на что показывают минимальные и максимальные значения. Также относительно небольшая общая доза ИВТА в нашем исследовании может объясняться тем, что средний возраст пациентов также был небольшим — $5,27 \pm 3,71$ года.

В случае одновременного лечения спастичности и хронической сиалореи при ДЦП общая доза ИВТА была существенно больше, чем при изолированном лечении спастичности, но все равно не превышала максимальных значений (400 ЕД или 16 ЕД/кг), использованных в РКИ [19, 22]. Использование другого препарата БТА при одновременном лечении спастичности и сиалореи у пациентов с ДЦП с тяжёлыми двигательными нарушениями (GMFCS III–V) и достаточно значимыми коморбидными нарушениями также оказалось безопасным и эффективным [13].

При оценке частоты инъекций ИВТА в разные мышцы нижних конечностей наиболее частой мишенью была икроножная мышца (55,0% случаев; 95% ДИ 49,9–60,0),

Таблица 1. Дозы (ЕД) ИВТА для мышц-мишеней нижних и верхних конечностей, применявшиеся у пациентов со спастическими формами ДЦП

Table 1. Doses (U) of Incobotulinumtoxin A for target muscles of the lower and upper extremities used for injection procedures in patients with spastic forms of CP

| Мышцы Muscles | <i>n</i> | <i>M</i> ± <i>SD</i> | 95% ДИ 95% CI | Min–max |
|--|----------|----------------------|------------------|---------|
| Ноги Legs | | | | |
| Икроножная Gastrocnemius | 214 | 78.4 ± 37.6 | 73.3–83.5 | 15–250 |
| Полусухожильная/полуперепончатая Semitendinosus/Semimembranous | 180 | 56.6 ± 29.4 | 52.2–60.9 | 10–220 |
| Тонкая Gracilis | 167 | 38.6 ± 15.4 | 36.4–41.1 | 5–100 |
| Длинная/большая/короткая приводящие Adductor Longus/Magnus/Brevis | 166 | 52.0 ± 27.1 | 47.9–56.2 | 15–200 |
| Прямая мышца бедра Rectus femoris | 66 | 41.1 ± 21.2 | 35.9–46.4 | 10–80 |
| Камбаловидная Soleus | 44 | 28.6 ± 13.9 | 24.5–33.0 | 10–80 |
| Подвздошно-поясничная Iliopsoas | 42 | 42.1 ± 18.1 | 36.4–47.7 | 10–80 |
| Задняя большеберцовая Tibialis posterior | 24 | 36.9 ± 12.6 | 31.6–42.2 | 10–60 |
| Руки Hands | | | | |
| Круглый пронатор Pronator teres | 189 | 21.6 ± 12.5 | 19.8–23.4 | 5–100 |
| Двуглавая мышца плеча Biceps brachii | 112 | 31.5 ± 20.4 | 27.6–35.3 | 5–120 |
| Приводящая первый палец кисти Adductor pollicis | 100 | 8.9 ± 4.2 | 8.1–9.8 | 5–25 |
| Плечевая Brachialis | 98 | 25.6 ± 12.6 | 23.0–28.1 | 5–60 |
| Плечелучевая Brachioradialis | 66 | 18.1 ± 10.6 | 15.5–20.6 | 5–40 |
| Лучевой сгибатель кисти Flexor carpi radialis | 35 | 14.1 ± 8.4 | 11.2–17.0 | 5–40 |
| Трехглавая мышца плеча Triceps brachii | 27 | 23.0 ± 8.9 | 19.4–26.5 | 10–40 |
| Поверхностный сгибатель пальцев кисти Flexor digitorum sublimis | 26 | 15.8 ± 7.5 | 12.7–18.8 | 5–30 |
| Большая грудная Pectoralis major | 24 | 19.6 ± 8.7 | 15.9–23.3 | 10–40 |
| Локтевой сгибатель кисти Flexor carpi ulnaris | 12 | 16.5 ± 9.4 | 10.5–22.5 | 5–30 |
| Глубокий сгибатель пальцев кисти Flexor digitorum profundus | 11 | 11.8 ± 5.6 | 8.1–15.6 | 5–20 |
| Большая круглая Teres major | 10 | 20.5 ± 11.9 | 12.0–29.0 | 10–50 |

что почти соответствует данным Шведского национального регистра CPUP для пациентов в возрасте 2–10 лет [23]. Инъекции в полусухожильную/полуперепончатую мышцы (46,3% случаев; 95% ДИ 41,2–51,4)

и приводящие мышцы бедра (42,7% случаев; 95% ДИ 37,7–47,8) в нашем исследовании выполнялись несколько чаще, чем по данным шведского регистра, что особенно заметно для пациентов в возрасте 2–8 лет [23]. Среди

Таблица 2. Дозы (ЕД/кг массы тела) ИВТА для мышц-мишеней нижних и верхних конечностей, применявшиеся у пациентов со спастическими формами ДЦП

Table 2. Doses (U/kg of body weight) of Incobotulinumtoxin A for target muscles of the lower and upper extremities used for injection procedures in patients with spastic forms of CP

| Мышцы Muscles | <i>n</i> | <i>M</i> ± <i>SD</i> | 95% ДИ 95% CI | Min–max |
|--|----------|----------------------|------------------|----------|
| Ноги Legs | | | | |
| Икроножная Gastrocnemius | 214 | 5.1 ± 2.4 | 4.7–5.4 | 0.6–11.4 |
| Полусухожильная/полуперепончатая Semitendinosus/Semimembranosus | 180 | 3.5 ± 1.5 | 3.3–3.7 | 0.6–9.0 |
| Тонкая Gracilis | 167 | 2.8 ± 1.0 | 2.7–3.0 | 0.5–6.7 |
| Длинная/большая/короткая приводящие Adductor Longus/Magnus/Brevis | 166 | 3.3 ± 1.3 | 3.1–3.5 | 0.5–8.8 |
| Прямая мышца бедра Rectus femoris | 66 | 2.6 ± 1.1 | 2.3–2.9 | 0.7–5.0 |
| Камбаловидная Soleus | 44 | 1.5 ± 0.6 | 1.4–1.7 | 0.4–3.2 |
| Подвздошно-поясничная Iliopsoas | 42 | 2.9 ± 1.0 | 2.6–3.2 | 1.0–5.4 |
| Задняя большеберцовая Tibialis posterior | 24 | 1.9 ± 1.0 | 1.5–2.4 | 0.7–4.2 |
| Руки Hands | | | | |
| Круглый пронатор Pronator teres | 189 | 1.3 ± 0.6 | 1.2–1.4 | 0.2–3.8 |
| Двуглавая мышца плеча Biceps brachii | 112 | 1.7 ± 1.0 | 1.5–1.9 | 0.2–4.4 |
| Приводящая первый палец кисти Adductor pollicis | 100 | 0.6 ± 0.3 | 0.5–0.7 | 0.1–1.6 |
| Плечевая Brachialis | 98 | 1.6 ± 0.9 | 1.5–1.8 | 0.2–4.2 |
| Плечелучевая Brachioradialis | 66 | 1.1 ± 0.7 | 0.9–1.2 | 0.2–2.8 |
| Лучевой сгибатель кисти Flexor carpi radialis | 35 | 0.8 ± 0.4 | 0.7–0.9 | 0.4–1.7 |
| Трехглавая мышца плеча Triceps brachii | 27 | 1.9 ± 0.7 | 1.6–2.2 | 0.7–3.0 |
| Поверхностный сгибатель пальцев кисти Flexor digitorum sublimis | 26 | 1.2 ± 0.7 | 0.9–1.5 | 0.5–3.2 |
| Большая грудная Pectoralis major | 24 | 1.1 ± 0.6 | 0.8–1.3 | 0.3–2.7 |
| Локтевой сгибатель кисти Flexor carpi ulnaris | 12 | 0.6 ± 0.3 | 0.4–0.8 | 0.2–1.4 |
| Глубокий сгибатель пальцев кисти Flexor digitorum profundus | 11 | 0.5 ± 0.2 | 0.4–0.6 | 0.3–0.7 |
| Большая круглая Teres major | 10 | 1.1 ± 1.0 | 0.3–1.8 | 0.4–3.8 |

мышц верхних конечностей чаще всего инъецировался круглый пронатор (48,6% случаев; 95% ДИ 43,5–53,7), поэтому повышение мышечного тонуса в этой мышце может служить своеобразным маркером спастичности в верхней конечности. Также достаточно часто (в 20–30%

случаев) инъекции выполнялись в мышцы-сгибатели локтевого сустава (двуглавую мышцу плеча, плечевую и плечелучевую мышцы) и мышцу, приводящую первый палец кисти. Остальные мышцы инъецировались реже. Поскольку частота инъекций в определённые мышцы

Таблица 3. Дозы ИВТА для околоушной и подчелюстной слюнных желез ($n = 37$)

Table 3. Doses of Incobotulinumtoxin A for the parotid and submandibular salivary glands ($n = 37$)

| Железа Gland | $M \pm SD$ | 95% ДИ 95% CI | Min–max |
|--------------------------------------|------------|------------------|---------|
| Околоушная Parotid | | | |
| ЕД Units | 20.3 (8.2) | 17.6–23.1 | 10–45 |
| ЕД/кг массы тела U/kg body weight | 1.0 (0.4) | 0.8–1.1 | 0.3–2.4 |
| Подчелюстная Submandibular | 19.9 (6.0) | 17.9–21.9 | 10–30 |
| ЕД Units | | | |
| ЕД/кг массы тела U/kg body weight | 1.0 (0.3) | 0.9–1.1 | 0.3–1.6 |

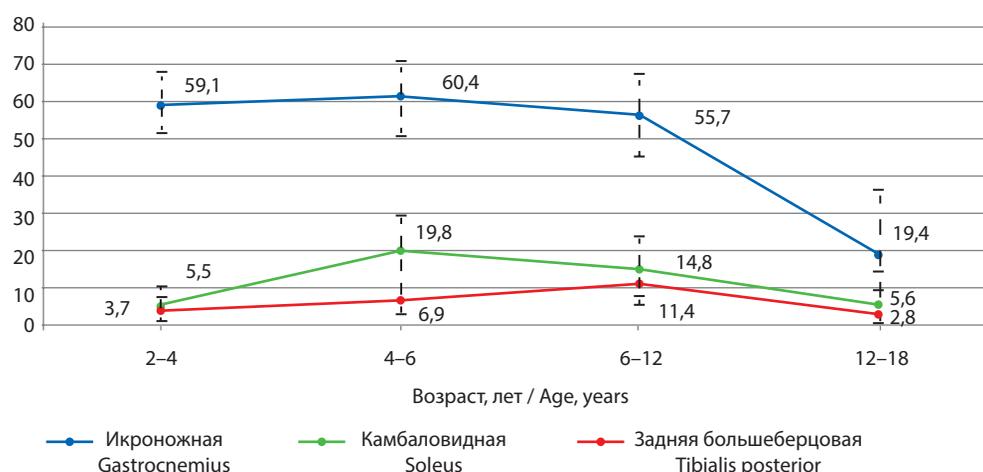


Рис. 3. Частота выполнения инъекций ИВТА в мышцы голени в возрасте 2–18 лет у пациентов со спастическими формами ДЦП.

Fig. 3. Frequency of IncobotulinumtoxinA injections into the lower leg muscles at the age of 2 to 18 years in patients with spastic forms of cerebral palsy.

соответствует типичным патологическим паттернам [23], эти данные подтверждают мнение, что у пациентов с ДЦП при спастичности верхних конечностей наиболее часто определяется пронаторная установка предплечья в сочетании со сгибанием локтевого сустава [24].

Большое число пациентов, включённых в ретроспективный анализ, позволило рассчитать средние дозы ИВТА для основных мышц-мишеней нижних и верхних конечностей, применявшихся для эффективного купирования избыточного мышечного тонуса у пациентов со спастическими формами ДЦП. Поскольку средний вес пациентов был небольшой — $18,8 \pm 10,9$ кг (Q_1 – Q_3 12,0–22,0), то удобнее обсуждать средние дозы в расчёте на массу тела. Наивысшая средняя доза использовалась для икроножной мышцы — $5,1 \pm 2,4$ ЕД/кг, что несколько больше дозы, рекомендованной в инструкции по применению препарата ксеомин, но практически соответствует дозе, применявшейся итальянскими авторами

в их исследовании безопасности ИВТА при ДЦП [25]. В РКИ с целью оценки лечения спастичности нижних конечностей дозы ИВТА, применённые для коррекции эквинусной установки стопы, были ещё больше — 6 или 8 ЕД/кг массы тела, однако эти дозы распределялись как минимум в 2 из 5 мышц, которые вносят вклад в формирование данной патологической установки (икроножная, камбаловидная, задняя большеберцовая, длинный сгибатель пальцев стопы, длинный сгибатель первого пальца) [18]. Также достаточно высокие дозы в нашем исследовании применялись для лечения спастичности проксимальных мышц нижней конечности — полусухожильной/полуперепончатой, приводящих бедро, подвздошно-поясничной, тонкой ($2,8$ – $3,5$ ЕД/кг массы тела). Дозы ИВТА для коррекции избыточного мышечного тонуса в руках были значительно ниже и не превышали доз, использовавшихся в РКИ для оценки лечения спастичности верхних конечностей [19].

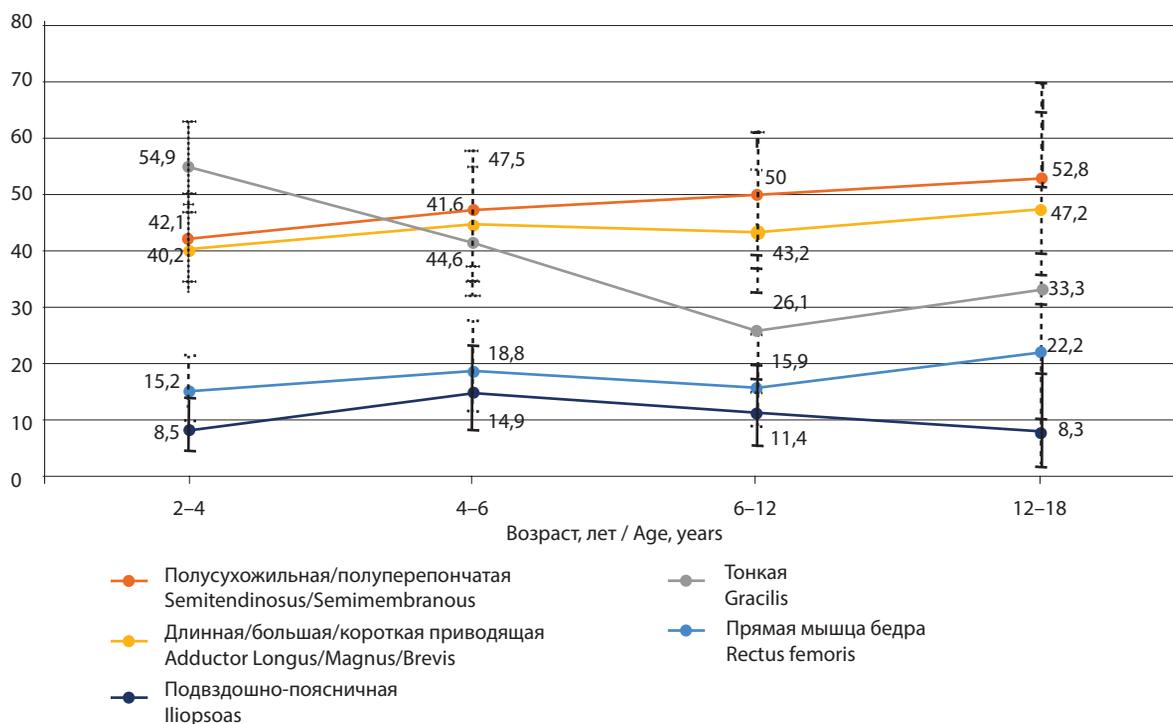


Рис. 4. Частота выполнения инъекций ИВТА в мышцы бедра в возрасте 2–18 лет у пациентов со спастическими формами ДЦП.
Fig. 4. Frequency of IncobotulinumtoxinA injections into the thigh muscles at the age of 2 to 18 years in patients with spastic forms of cerebral palsy.

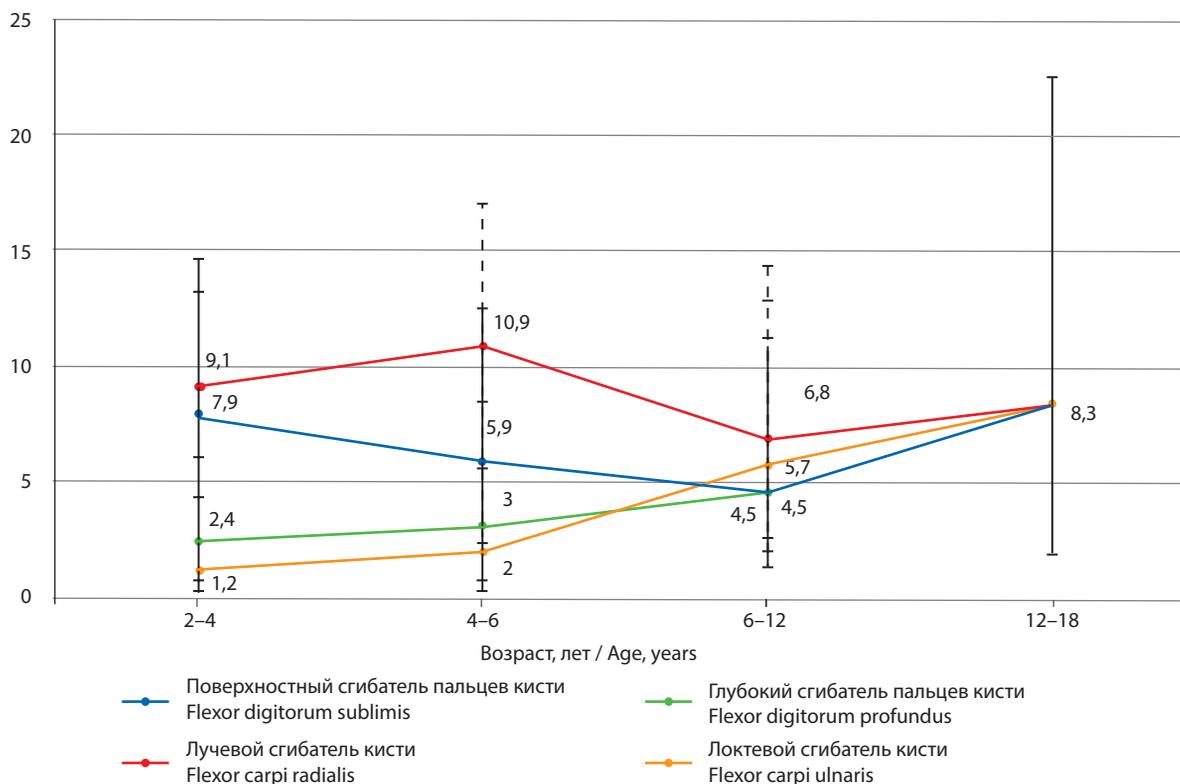


Рис. 5. Частота выполнения инъекций ИВТА в мышцы сгибатели запястья и пальцев кисти в возрасте от 2 до 18 лет у пациентов со спастическими формами ДЦП.
Fig. 5. Frequency of incobotulinumtoxinA injections into the flexor muscles of the wrist and fingers at the age of 2 to 18 years in patients with spastic forms of cerebral palsy.

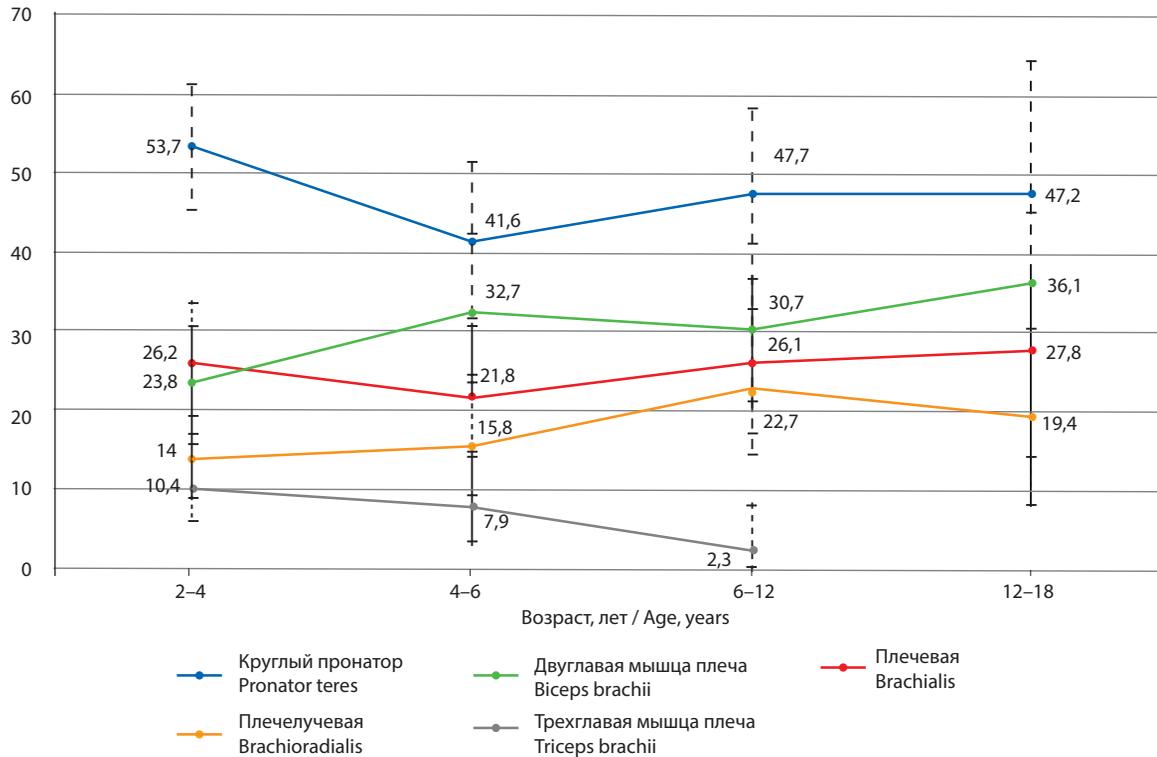


Рис. 6. Частота выполнения инъекций ИВТА в мышцы плеча (сгибатели и разгибатели локтевого сустава) и круглый пронатор в возрасте от 2 до 18 лет у пациентов со спастическими формами ДЦП.

Fig. 6. Frequency of IncobotulinumtoxinA injections into the shoulder muscles (flexors and extensors of the elbow joint) and round pronator at the age of 2 to 18 years in patients with spastic forms of cerebral palsy.

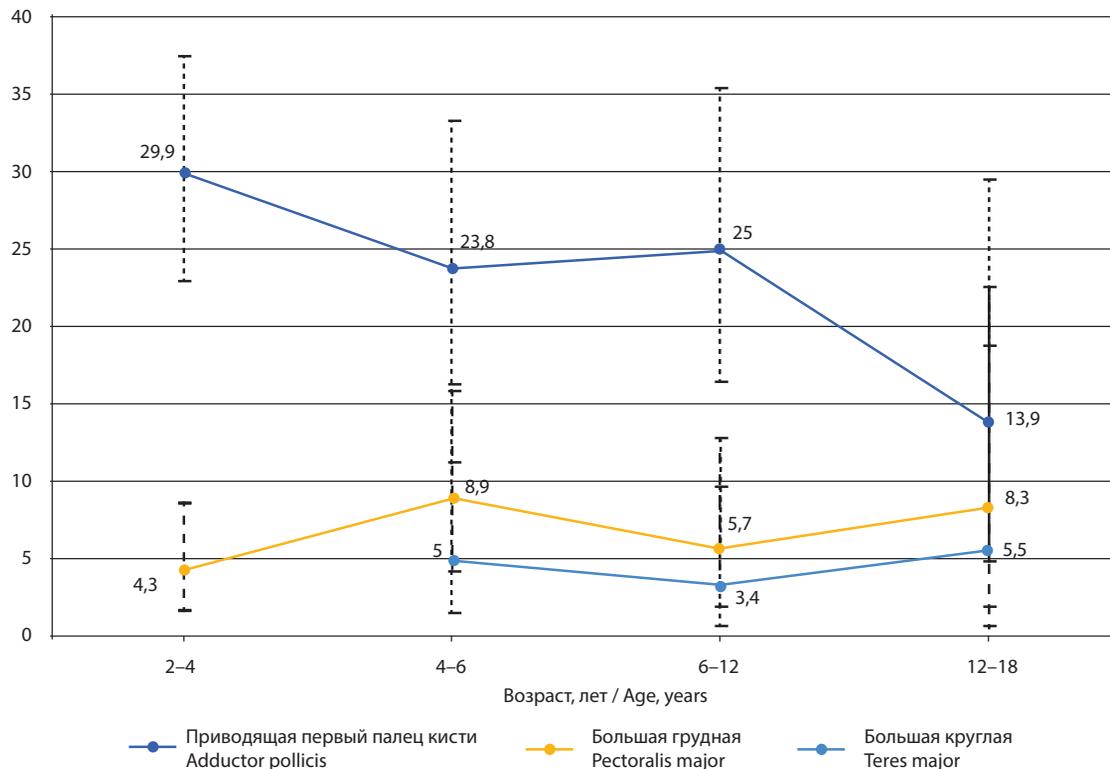


Рис. 7. Частота выполнения инъекций ИВТА в мышцы плечевого пояса и кисти в возрасте от 2 до 18 лет у пациентов со спастическими формами ДЦП.

Fig. 7. Frequency of IncobotulinumtoxinA injections into the muscles of the shoulder girdle and hand at the age of 2 to 18 years in patients with spastic forms of cerebral palsy.

В нашем ретроспективном исследовании дозы ИВТА, применённые для околоушной и подчелюстной слюнных желёз, для некоторых пациентов были достаточно высокими, что и привело к повышению средних значений. Это связано с тем, что большинство пациентов, получавших инъекции в слюнные железы, были включены в исследование до одобрения Минздравом России показания «Хроническая сиалорея у детей в возрасте от 2 до 18 лет» для препарата ксеомин. В настоящее время, безусловно, необходимо пользоваться инъекционным протоколом и дозами, использовавшимися в РКИ по применению ИВТА для лечения сиалореи у детей, которые показали не только высокую эффективность, но и оптимальный профиль безопасности [26, 27].

Также у пациентов со спастическими формами ДЦП была проанализирована частота выполнения инъекций ИВТА в мышцы верхних и нижних конечностей в возрасте 2–18 лет, поскольку это отражает трансформацию двигательных паттернов и даёт дополнительную информацию для выбора мышц-мишеней в разные возрастные периоды.

Ограничения исследования. Ограничениями нашей работы являются использование формата открытого ретроспективного исследования, относительно небольшая выборка пациентов с хронической сиалореей, отсутствие длительного катамнестического наблюдения за пациентами и результатов повторных инъекций ИВТА.

Заключение

В представленном ретроспективном исследовании проведён анализ данных большого числа центров, занимающихся лечением пациентов с ДЦП и применяющих метод ботулинотерапии, что позволило определить средние дозы на процедуру инъекций ИВТА, наиболее часто используемые при лечении нарушений мышечного тонуса и хронической сиалореи в условиях реальной клинической практики. Большое число пациентов, включённых в ретроспективный анализ, позволило рассчитать средние дозы ИВТА для основных мышц-мишеней нижних и верхних конечностей, применявшиеся для эффективного купирования избыточного мышечного тонуса у пациентов со спастическими формами ДЦП. Выявленная частота выполнения инъекций ИВТА в мышцы верхних и нижних конечностей в разные возрастные периоды (2–18 лет) даёт дополнительную информацию и может быть использована для выбора мышц-мишеней, поскольку это отражает трансформацию двигательных паттернов у пациентов с ДЦП. Если у ребёнка с ДЦП имеется необходимость применения ботулинотерапии для лечения спастичности и сиалореи, то в этом случае оптимально использовать препарат ИВТА, что позволит провести коррекцию двух патологических проявлений в одну процедуру и может сократить интервалы между повторными инъекционными циклами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Multani I., Manji J., Hastings-Ison T., Khot A., Graham K. Botulinum toxin in the management of children with cerebral palsy. *Paediatr. Drugs.* 2019; 21(4): 261–81. <https://doi.org/10.1007/s40272-019-00344-8>.
2. Sätälä H. Over 25 years of pediatric botulinum toxin treatments: what have we learned from injection techniques, doses, dilutions, and recovery of repeated injections? *Toxins (Basel).* 2020; 12(7): 440. <https://doi.org/10.3390/toxins12070440>
3. Hareb F., Bertonecchi C.M., Rosello O., Rampal V., Solla F. Botulinum toxin in children with cerebral palsy: an update. *Neuropediatrics.* 2020; 51(1): 1–5. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1694988>
4. Koman L.A., Mooney J.F. 3rd, Smith B., Goodman A., Mulvaney T. Management of cerebral palsy with botulinum-a toxin: Preliminary investigation. *J. Pediatr. Orthop.* 1993; 13(4): 489–95.
5. Heinen F., Desloovere K., Schroeder A.S., Berweck S., Borggraefe I., van Campenhout A., et al. The updated European Consensus 2009 on the use of Botulinum toxin for children with cerebral palsy. *Eur. J. Paediatr. Neurol.* 2010; 14(1): 45–66. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2009.09.005>
6. Love S.C., Novak I., Kentish M., Desloovere K., Heinen F., Molenaers G., et al. Cerebral Palsy Institute. Botulinum toxin assessment, intervention and after-care for lower limb spasticity in children with cerebral palsy: international consensus statement. *Eur. J. Neurol.* 2010; 17(Suppl. 2): 9–37. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.03126.x>
7. Fehlings D., Novak I., Berweck S., Hoare B., Stott N.S., Russo R.N. Cerebral Palsy Institute. Botulinum toxin assessment, intervention and follow-up for paediatric upper limb hypertonicity: international consensus statement. *Eur. J. Neurol.* 2010; 17(Suppl. 2): 38–56. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.03127.x>
8. Strobl W., Theologis T., Brunner R., Kocer S., Viehweger E., Pascual-Pascual I., et al. Best clinical practice in botulinum toxin treatment for children with cerebral palsy. *Toxins (Basel).* 2015; 7(5): 1629–48. <https://doi.org/10.3390/toxins7051629>
9. Jongerius P.H., Rotteveel J.J., van den Hoogen F., Joosten F., van Hulst K., Gabreëls F.J. Botulinum toxin A: a new option for treatment of drooling in children with cerebral palsy. Presentation of a case series. *Eur. J. Pediatr.* 2001; 160(8): 509–12. <https://doi.org/10.1007/s004310100784>
10. Reddihough D., Erasmus C.E., Johnson H., McKellar G.M., Jongerius P.H. Cerebral Palsy Institute. Botulinum toxin assessment, intervention and aftercare for paediatric and adult drooling: international consensus statement. *Eur. J. Neurol.* 2010; 17(Suppl. 2): 109–21. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.03131.x>
11. Rodwell K., Edwards P., Ware R.S., Boyd R. Salivary gland botulinum toxin injections for drooling in children with cerebral palsy and neurodevelopmental disability: a systematic review. *Dev. Med. Child Neurol.* 2012; 54(11): 977–87. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2012.04370.x>
12. Носко А.С., Зыков В.П., Комарова И.Б. Коррекция сиалореи в нейрорепедиатрии. Фокус на препаратах ботулинотоксина типа А как метод первого ряда выбора. *Детская и подростковая реабилитация.* 2013; (2): 33–8.
13. Shoval H., Levin J., Friel K., Kim H. Safety of combined salivary gland and multilevel intramuscular onabotulinumtoxinA injections with and without ethanol in pediatric patients with cerebral palsy: a retrospective study. *J. Pediatr. Rehabil. Med.* 2019; 12(2): 189–96. <https://doi.org/10.3233/PRM-180552>
14. Hollung S.J., Hägglund G., Gaston M.S., Seid A.K., Lydersen S., Alriksson-Schmidt A.I., et al. Point prevalence and motor function of children and adolescents with cerebral palsy in Scandinavia and Scotland: a CP-North study. *Dev. Med. Child Neurol.* 2020; 63(6): 721–8. <https://doi.org/10.1111/dmcn.14764>
15. Minocha P., Sitaraman S., Sachdeva P. Clinical spectrum, comorbidities, and risk factor profile of cerebral palsy children: a prospective study. *J. Pediatr. Neurosci.* 2017; 12(1): 15–8. <https://doi.org/10.4103/1817-1745.205622>

16. Johnson H., Scott A. Saliva Management. In: Cichero J.A.Y., Murdoch B.E., eds. *Dysphagia: Foundation, Theory and Practice*. West Sussex, UK: John Wiley & Sons Ltd; 2006: 126–9.
17. Novak I., Morgan C., Fahey M., Finch-Edmondson M., Galea C., Hines A., 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; 20(2): 3. <https://doi.org/10.1007/s11910-020-1022-z>
18. Heinen F., Kaňovský P., Schroeder A.S., Chambers H.G., Dabrowski E., Geister T.L., 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. <https://doi.org/10.3233/PRM-210040>
19. Dabrowski E., Chambers H.G., Gaebler-Spira D., Banach M., Kaňovský P., Dersch H., et al. IncobotulinumtoxinA efficacy/safety in upper-limb spasticity in pediatric cerebral palsy: randomized controlled trial. *Pediatr. Neurol.* 2021; 123: 10–20. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2021.05.014>
20. Leon-Valenzuela A., Palacios J.S., Del Pino Algarrada R. IncobotulinumtoxinA for the treatment of spasticity in children with cerebral palsy – a retrospective case series focusing on dosing and tolerability. *BMC Neurol.* 2020; 20(1): 126. <https://doi.org/10.1186/s12883-020-01702-7>
21. Куренков А.Л., Кузенкова Л.М., Бурсагова Б.И., Клочкова О.А., Черников В.В., Кузнецова М.А. и др. Ботулинический токсин типа А (IncobotulinumtoxinA) при спастических формах детского церебрального паралича: ретроспективный анализ клинического опыта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2020; 120(7): 68–77. <https://doi.org/10.17116/jnevro202012007168>
22. Banach M., Kanovsky P., Schroeder A.S., Chambers H.G., Dabrowski E., Geister T.L., et al. Safety of incobotulinumtoxinA in multipattern treatment of upper- and lower-limb spasticity in children/adolescents with cerebral palsy: A pooled analysis of 3 large phase 3 studies. *Toxicon.* 2021; 190: S7. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2020.11.353>
23. Franzen M., Hägglund G., Alriksson-Schmidt A. Treatment with botulinum toxin A in a total population of children with cerebral palsy – a retrospective cohort registry study. *BMC Musculoskelet. Disord.* 2017; 18(1): 520. <https://doi.org/10.1186/s12891-017-1880-y>
24. Клочкова О.А., Куренков А.Л., Намазова-Баранова Л.С., Мамедъяров А.М. Паттерны спастичности мышц верхних конечностей и применение ботулинотерапии у пациентов с детским церебральным параличом с поражением рук. *Педиатрическая фармакология.* 2013; 10(5): 31–9.
25. Carraro E., Trevisi E., Martinuzzi A. Safety profile of incobotulinum toxin A [Xeomin®] in gastrocnemius muscles injections in children with cerebral palsy: Randomized double-blind clinical trial. *Eur. J. Paediatr. Neurol.* 2016; 20(4): 532–7. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2016.04.008>
26. Berweck S., Bonikowski M., Kim H., Althaus M., Flatau-Baqué B., Mueller D., et al. Placebo-controlled clinical trial of incobotulinumtoxinA for sialorrhea in children: SIPEXI. *Neurology.* 2021; 97(14): e1425–36. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000012573>
27. Jost W.H., Steffen A., Berweck S. A critical review of incobotulinumtoxinA in the treatment of chronic sialorrhea in pediatric patients. *Expert. Rev. Neurother.* 2021; 21(10): 1059–68. <https://doi.org/10.1080/14737175.2021.1979959>
- 2020; 51(1): 1–5. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1694988>
4. Koman L.A., Mooney J.F. 3rd, Smith B., Goodman A., Mulvaney T. Management of cerebral palsy with botulinum-a toxin: Preliminary investigation. *J. Pediatr. Orthop.* 1993; 13(4): 489–95.
5. Heinen F., Desloovere K., Schroeder A.S., Berweck S., Borggraeve I., van Campenhout A., et al. The updated European Consensus 2009 on the use of Botulinum toxin for children with cerebral palsy. *Eur. J. Paediatr. Neurol.* 2010; 14(1): 45–66. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2009.09.005>
6. Love S.C., Novak I., Kentish M., Desloovere K., Heinen F., Mole-naers G., et al. Cerebral Palsy Institute. Botulinum toxin assessment, intervention and after-care for lower limb spasticity in children with cerebral palsy: international consensus statement. *Eur. J. Neurol.* 2010; 17(Suppl. 2): 9–37. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.03126.x>
7. Fehlings D., Novak I., Berweck S., Hoare B., Stott N.S., Russo R.N. Cerebral Palsy Institute. Botulinum toxin assessment, intervention and follow-up for paediatric upper limb hypertonicity: international consensus statement. *Eur. J. Neurol.* 2010; 17(Suppl. 2): 38–56. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.03127.x>
8. Strobl W., Theologis T., Brunner R., Kocer S., Viehweger E., Pascual-Pascual I., et al. Best clinical practice in botulinum toxin treatment for children with cerebral palsy. *Toxins (Basel).* 2015; 7(5): 1629–48. <https://doi.org/10.3390/toxins7051629>
9. Jongerius P.H., Rottevel J.J., van den Hoogen F., Joosten F., van Hulst K., Gabreëls F.J. Botulinum toxin A: a new option for treatment of drooling in children with cerebral palsy. Presentation of a case series. *Eur. J. Pediatr.* 2001; 160(8): 509–12. <https://doi.org/10.1007/s004310100784>
10. Reddihough D., Erasmus C.E., Johnson H., McKellar G.M., Jongerius P.H. Cerebral Palsy Institute. Botulinum toxin assessment, intervention and aftercare for paediatric and adult drooling: international consensus statement. *Eur. J. Neurol.* 2010; 17(Suppl. 2): 109–21. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.03131.x>
11. Rodwell K., Edwards P., Ware R.S., Boyd R. Salivary gland botulinum toxin injections for drooling in children with cerebral palsy and neurodevelopmental disability: a systematic review. *Dev. Med. Child Neurol.* 2012; 54(11): 977–87. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2012.04370.x>
12. Nosko A.S., Zykov V.P., Komarova I.B. Sialorrhea management in neuropediatrics. botulinum toxin a is a preferred method. *Detskaya i podrostkovaya reabilitatsiya.* 2013; (2): 33–8. (in Russian)
13. Shoval H., Levin J., Friel K., Kim H. Safety of combined salivary gland and multilevel intramuscular onabotulinumtoxinA injections with and without ethanol in pediatric patients with cerebral palsy: a retrospective study. *J. Pediatr. Rehabil. Med.* 2019; 12(2): 189–96. <https://doi.org/10.3233/PRM-180552>
14. Hollung S.J., Hägglund G., Gaston M.S., Seid A.K., Lydersen S., Alriksson-Schmidt A.I., et al. Point prevalence and motor function of children and adolescents with cerebral palsy in Scandinavia and Scotland: a CP-North study. *Dev. Med. Child Neurol.* 2020; 63(6): 721–8. <https://doi.org/10.1111/dmcn.14764>
15. Minocha P., Sitaraman S., Sachdeva P. Clinical spectrum, comorbidities, and risk factor profile of cerebral palsy children: a prospective study. *J. Pediatr. Neurosci.* 2017; 12(1): 15–8. <https://doi.org/10.4103/1817-1745.205622>
16. Johnson H., Scott A. Saliva Management. In: Cichero J.A.Y., Murdoch B.E., eds. *Dysphagia: Foundation, Theory and Practice*. West Sussex, UK: John Wiley & Sons Ltd; 2006: 126–9.
17. Novak I., Morgan C., Fahey M., Finch-Edmondson M., Galea C., Hines A., 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; 20(2): 3. <https://doi.org/10.1007/s11910-020-1022-z>
18. Heinen F., Kaňovský P., Schroeder A.S., Chambers H.G., Dabrowski E., Geister T.L., 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. <https://doi.org/10.3233/PRM-210040>

REFERENCES

1. Multani I., Manji J., Hastings-Ison T., Khot A., Graham K. Botulinum toxin in the management of children with cerebral palsy. *Paediatr. Drugs.* 2019; 21(4): 261–81. <https://doi.org/10.1007/s40272-019-00344-8>
2. Sätälä H. Over 25 years of pediatric botulinum toxin treatments: what have we learned from injection techniques, doses, dilutions, and recovery of repeated injections? *Toxins (Basel).* 2020; 12(7): 440. <https://doi.org/10.3390/toxins12070440>
3. Hareb F., Bertonecelli C.M., Rosello O., Rampal V., Solla F. Botulinum toxin in children with cerebral palsy: an update. *Neuropediatrics.*

19. Dabrowski E., Chambers H.G., Gaebler-Spira D., Banach M., Kaňovský P., Dersch H., et al. IncobotulinumtoxinA efficacy/safety in upper-limb spasticity in pediatric cerebral palsy: randomized controlled trial. *Pediatr. Neurol.* 2021; 123: 10–20. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2021.05.014>
20. Leon-Valenzuela A., Palacios J.S., Del Pino Algarrada R. IncobotulinumtoxinA for the treatment of spasticity in children with cerebral palsy – a retrospective case series focusing on dosing and tolerability. *BMC Neurol.* 2020; 20(1): 126. <https://doi.org/10.1186/s12883-020-01702-7>
21. Kurenkov A.L., Kuzenkova L.M., Bursagova B.I., Klochkova O.A., Chernikov V.V., Kuznetsova M.A., et al. Botulinum toxin type A (Incobotulinum toxin A) in spastic forms of cerebral palsy: retrospective analysis of clinical experience. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova.* 2020; 120(7): 68–77. <https://doi.org/10.17116/jnevro202012007168> (in Russian)
22. Banach M., Kanovsky P., Schroeder A.S., Chambers H.G., Dabrowski E., Geister T.L., et al. Safety of incobotulinumtoxinA in multipattern treatment of upper- and lower-limb spasticity in children/adolescents with cerebral palsy: A pooled analysis of 3 large phase 3 studies. *Toxicol.* 2021; 190: S7. <https://doi.org/10.1016/j.toxicol.2020.11.353>
23. Franzen M., Hägglund G., Alriksson-Schmidt A. Treatment with botulinum toxin A in a total population of children with cerebral palsy – a retrospective cohort registry study. *BMC Musculoskel-et. Disord.* 2017; 18(1): 520. <https://doi.org/10.1186/s12891-017-1880-y>
24. Klochkova O.A., Kurenkov A.L., Namazova-Baranova L.S., Mamed'yarov A.M. Spasticity patterns of hand muscles and botulinum toxin therapy application in patients with cerebral palsy with upper limb involvement. *Pediatricheskaya farmakologiya.* 2013; 10(5): 31–9. (in Russian)
25. Carraro E., Trevisi E., Martinuzzi A. Safety profile of incobotulinum toxin A [Xeomin®] in gastrocnemius muscles injections in children with cerebral palsy: Randomized double-blind clinical trial. *Eur. J. Paediatr. Neurol.* 2016; 20(4): 532–7. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2016.04.008>
26. Berweck S., Bonikowski M., Kim H., Althaus M., Flatau-Baqué B., Mueller D., et al. Placebo-controlled clinical trial of incobotulinumtoxinA for sialorrhea in children: SIPEXI. *Neurology.* 2021; 97(14): e1425–36. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000012573>
27. Jost W.H., Steffen A., Berweck S. A critical review of incobotulinumtoxinA in the treatment of chronic sialorrhea in pediatric patients. *Expert. Rev. Neurother.* 2021; 21(10): 1059–68. <https://doi.org/10.1080/14737175.2021.1979959>