

Российский консенсус по применению incobotulinumtoxinA у детей с церебральным параличом для лечения спастичности и сialореи

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

¹ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, Москва; ²Центр междисциплинарной стоматологии и неврологии, Москва; ³ГБУЗ СК «Краевая детская клиническая больница», Ставрополь; ⁴ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва; ⁵ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской травматологии и ортопедии имени Г.И. Турнера» Минздрава России, Санкт-Петербург; ⁶ГУЗ ТО «Центр детской психоневрологии», Тула; ⁷ГБУЗ «Научно-практический центр детской психоневрологии» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва; ⁸ГБУЗ МО «Научно-исследовательский клинический институт детства Минздрава Московской области», Москва; ⁹факультет усовершенствования врачей ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва; ¹⁰ГБУЗ НСО «Городская детская клиническая больница скорой медицинской помощи», Новосибирск; ¹¹ООО «Клиника доктора Бальберта», Екатеринбург; ¹²ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва; ¹³ГБУЗ «Детская республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Бурятия, Улан-Удэ; ¹⁴Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО «Российский научно-исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва; ¹⁵Российская детская клиническая больница ФГАОУ ВО «Российский научно-исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

¹Россия, 119991, Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр. 1; ²Россия, 117420, Москва, ул. Профсоюзная, 57; ³Россия, 355029, Ставрополь, ул. Семашко, 3; ⁴Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; ⁵Россия, 197136, Санкт-Петербург, ул. Лахтинская, 12, лит. А; ⁶Россия, 300035, Тула, ул. Бундурина, 43; ⁷Россия, 119602, Москва, Мичуринский просп., 74; ⁸Россия, 115093, Москва, ул. Б. Серпуховская, 62; ⁹Россия, 129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2, корп. 1; ¹⁰Россия, 630007, Новосибирск, Красный просп., 3; ¹¹Россия, 620028, г. Екатеринбург, ул. Родонитовая, 34; ¹²Россия, 119620, Москва, ул. Авиаторов, 38; ¹³Россия, 670042, Улан-Удэ, просп. Строителей, 2а; ¹⁴Россия, 125412, Москва, ул. Талдомская, 2; ¹⁵Россия, 119571, Москва, Ленинский просп., 117

Ботулинотерапия при детском церебральном параличе (ДЦП) рассматривается сегодня не только как один из эффективных подходов для лечения повышенного мышечного тонуса и спастичности, но и как метод коррекции избыточного слюнотечения. В статье представлен обзор результатов российских и зарубежных исследований эффективности и безопасности incobotulinumtoxinA для лечения спастичности нижних и верхних конечностей, а также сialореи у пациентов с ДЦП. Также в статье приводится согласованное мнение российских специалистов, работающих с пациентами с ДЦП и применяющих в своей практике препарат Ксеомин (incobotulinumtoxinA) для лечения спастичности и сialореи. В основу данного консенсуса легли результаты российского ретроспективного многоцентрового исследования по применению incobotulinumtoxinA для лечения спастичности и сialореи при ДЦП, данных недавно опубликованных международных клинических исследований и собственный клинический опыт. Подробно представлены практические рекомендации по расчету общей дозы incobotulinumtoxinA на процедуру для лечения спастичности при ДЦП, по расчету дозы incobotulinumtoxinA для наиболее распространенных мышц-мишеней (нижних и верхних конечностей) при выполнении инъекций для лечения спастичности при ДЦП, по разведению и расчету доз incobotulinumtoxinA для лечения сialореи у детей, по разведению и расчету доз incobotulinumtoxinA для одновременного лечения спастичности и сialореи при ДЦП. Обосновывается использование именно препарата incobotulinumtoxinA при необходимости одновременного лечения спастичности и сialореи, что позволяет сократить интервалы между повторными инъекционными циклами. Применение incobotulinumtoxinA демонстрирует благоприятный профиль безопасности, в том числе с позиции долгосрочного применения.

Ключевые слова: детский церебральный паралич; ботулинотерапия; incobotulinumtoxinA; спастичность нижних конечностей; спастичность верхних конечностей; сialорея; общая доза.

Контакты: Алексей Львович Куренков; alkurenkov@gmail.com

Для ссылки: Куренков АЛ, Кузенкова ЛМ, Бурсагова БИ и др. Российский консенсус по применению incobotulinumtoxinA у детей с церебральным параличом для лечения спастичности и сialореи. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2022;14(2):117–125. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-2-117-125

Russian consensus on the use of incobotulinumtoxinA in children with cerebral palsy for the treatment of spasticity and sialorrhea
Kurenkov A.L.^{1,2}, Kuzenkova L.M.¹, Bursagova B.I.¹, Chernikov V.V.¹, Agranovich O.V.³, Khachatryan L.G.⁴, Kenis V.M.⁵, Zherebtsova V.A.⁶, Sarzhina M.N.⁷, Odinaeva N.D.^{8,9}, Artemenko A.R.^{2,4}, Popova G.A.¹⁰, Moroshek E.A.¹¹, Tabe E.E.¹, Nezhelskaya A.A.¹, Maksimenko A.A.⁶, Akhadova L.Ya.⁷, Indereikin M.V.¹², Duibanova N.V.¹³, Tikhonova L.V.¹⁰, Sapogovskiy A.V.⁵, Gadzhialieva Z.M.⁷, Grigorieva A.V.¹⁴, Perminov V.S.¹⁴, Fedonyuk I.D.¹⁵, Kolpakchi L.M.¹⁵, Kursakova A.Yu.¹⁵, Tsurina N.A.⁸

¹National Medical Research Center for Children's Health, Ministry of Health of Russia, Moscow; ²Center of Interdisciplinary Dentistry and Neurology, Moscow; ³Regional Children's Clinical Hospital, Stavropol; ⁴I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow; ⁵G.I. Turner National Medical Research Center for Children's Orthopedics and Trauma Surgery, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg; ⁶Children Psychoneurology Center, Tula; ⁷Scientific and Practical Center of Pediatric Psychoneurology, Moscow Healthcare Department, Moscow; ⁸Research Clinical Institute of Childhood, Ministry of Health of the Moscow Region, Moscow; ⁹Faculty of Advanced Medical Training, M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow; ¹⁰City Children's Clinical Emergency Hospital, Novosibirsk; ¹¹Dr. Balbert Clinic, Yekaterinburg; ¹²V.F. Voyno-Yasenetsky Scientific and Practical Center of Specialized Medical Care for Children Moscow Healthcare Department, Moscow; ¹³Children's Republican Clinical Hospital, Ministry of Health of the Republic of Buryatia, Ulan-Ude; ¹⁴Yu.E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow; ¹⁵Russian Children's Clinical Hospital, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow

¹², Lomonosovskiy prosp., Build. 1, Moscow 119296, Russia; ²⁵⁷, Profsoyuznaya St., Moscow 117420, Russia; ³³, Semashko St., Stavropol 355029, Russia; ⁸, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991, Russia; ¹², Lakhtinskaya St., Lit. A, Saint Petersburg 197136, Russia; ⁴³, Bundurina St., Tula 300035, Russia; ⁷⁴, Michurinsky prosp., Moscow 119602, Russia; ⁶², B. Serpukhovskaya St., Moscow 115093, Russia; ^{61/2}, Shchepkina St., Build. 1, Moscow 129110, Russia; ¹⁰³, Krasnyi prosp., Novosibirsk 630007, Russia; ¹³⁴, Rodonitovaya St., Yekaterinburg 620028, Russia; ¹³⁸, Aviatorov St., Moscow 119620, Russia; ^{132a}, Stroiteley prosp., Ulan-Ude 670042, Russia; ¹², Taldomskaya St., Moscow 125412, Russia; ¹⁵¹⁷, Leninskiy prosp., Moscow 119571, Russia

Botulinum therapy for cerebral palsy (CP) is considered not only as one of the effective approaches for the treatment of increased muscle tone and spasticity, but also as a method of excessive salivation correction. The article presents an overview of the results of Russian and foreign studies on the efficacy and safety of incobotulinumtoxinA for the treatment of spasticity of the lower and upper limbs, as well as sialorrhea in patients with CP. The article also provides a consensus opinion of Russian specialists working with patients with CP and using Xeomin (incobotulinumtoxinA) in their practice for the treatment of spasticity and sialorrhea. This consensus was based on the results of a Russian retrospective multicenter study on the use of incobotulinumtoxinA for the treatment of spasticity and sialorrhea in CP, data from recently published international clinical trials, and our own clinical experience. We present detailed practical recommendations on the calculation of the total dose of incobotulinumtoxinA per procedure for the treatment of spasticity in CP, on the calculation of incobotulinumtoxinA dose for the most common target muscles (lower and upper limbs) for spasticity treatment in CP, on incobotulinumtoxinA dilution and dose calculation for sialorrhea treatment in children, on incobotulinumtoxinA dilution and dose calculation for simultaneous treatment of spasticity and sialorrhea in CP. We justify incobotulinumtoxinA use, when simultaneous treatment of spasticity and sialorrhea is necessary, which allows reducing the intervals between repeated injection cycles. IncobotulinumtoxinA use in children with CP demonstrates a favorable safety profile, including long-term use.

Keywords: cerebral palsy; botulinum therapy; incobotulinumtoxinA; lower limbs spasticity; upper limbs spasticity; sialorrhea; total dose.

Contact: Alexey Lvovich Kurenkov; alkurenkov@gmail.com

For reference: Kurenkov AL, Kuzenkova LM, Bursagova BI, et al. Russian consensus on the use of incobotulinumtoxinA in children with cerebral palsy for the treatment of spasticity and sialorrhea. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(2):117–125. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-2-117-125

Актуальность лечения детского церебрального паралича

Ведение пациентов с детским церебральным параличом (ДЦП) представляет собой сложную медицинскую и социальную проблему, что связано с большим числом пациентов, развитием тяжелой инвалидизации в большом проценте случаев и значительными ограничениями при социализации [1]. Развитие у ребенка ДЦП приводит к целому комплексу проблем в семье и ее окружении, поэтому сегодня лечение ДЦП подразумевает также целый комплекс мер, направленных на максимальную компенсацию имеющихся нарушений и оптимальную интеграцию пациента в общество [2].

Терапевтические подходы к применению метода ботулинотерапии

Ботулинотерапия при ДЦП рассматривается сегодня как один из эффективных подходов для лечения повышенного мышечного тонуса и спастичности [3, 4], улучшения двигательных возможностей [5–7], оптимизации позы [8, 9], профилактики развития вторичных ортопедических осложнений [10–12], коррекции косоглазия [13], уменьшения избыточного слюнотечения [14, 15].

Применение препаратов ботулинического токсина типа А (БТА) при ДЦП отражено в международных и европейских консенсусах, одобрено во многих национальных рекомендациях [3, 16, 17].

В настоящее время в Российской Федерации одобрено к применению достаточно большое число препаратов БТА, четыре из них (Ботокс, Диспорт, Ксеомин и Релатокс) реко-

мендованы к применению у детей при спастических формах ДЦП. Только препарат Ксеомин (incobotulinumtoxinA) имеет в инструкции по применению официальные показания для лечения спастичности и хронической сialорреи и одобрен при ДЦП пациентам в возрасте от 2 до 18 лет¹.

Эффективность и безопасность применения incobotulinumtoxinA для лечения спастичности нижних и верхних конечностей у пациентов с ДЦП

IncobotulinumtoxinA зарегистрирован в Российской Федерации в 2017 г. на основании результатов многоцентрового открытого сравнительного рандомизированного исследования, посвященного изучению клинической и нейрофизиологической эффективности применения Ксеомина в сравнении с Ботоксом у детей со спастической эквинусной и эквиноварусной деформацией стопы при ДЦП [18]. Это исследование показало, что лечение препаратом Ксеомин по предложенному протоколу в рамках проведенного исследования доказало высокую клиническую эффективность в виде значимого, стойкого, длительного уменьшения спастичности икроножной мышцы и увеличения объема движений в голеностопных суставах при пассивном и произвольном разгибании стопы. При этом значительное количество пациентов (45,1%) группы препарата Ксеомин «перешло» в группу менее выраженной спастичности (<2 баллов по модифи-

¹Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Ксеомин доступна на сайте: <https://grls.rosminzdrav.ru>

цированной Шкале Эшворта). Полученные клинические данные полностью соответствовали динамике электромиографических показателей в виде снижения амплитуды и площади М-ответов мышц-мишеней (латеральная и медиальная головки икроножной мышцы), уменьшения соотношения амплитуд М-ответов как с латеральной головки икроножной мышцы и передней большеберцовой мышцы, так и с медиальной головки икроножной мышцы и передней большеберцовой мышцы. Отсутствие значимых различий с группой сравнения по всем клиническим показателям доказало сходную клиническую эффективность препаратов Ксеомин и Ботокс в лечении спастичности икроножной мышцы у детей с ДЦП, что было подтверждено однонаправленными изменениями электромиографических показателей в обеих группах пациентов. Лечение препаратом Ксеомин по предложенному протоколу в рамках проведенного исследования было безопасно и хорошо переносилось пациентами. Нежелательные явления (НЯ) были только легкой или умеренной степени и отмечались в 9,4% случаев у пациентов группы Ксеомина и в 6,3% случаев у пациентов группы Ботокса. Таким образом, результаты исследования позволяют рассматривать Ксеомин в качестве безопасного препарата для лечения спастичности при ДЦП у детей в возрасте от 2 до 12 лет [18].

Клиническая безопасность Ксеомина при ДЦП также была оценена в двух специально спланированных исследованиях. В рандомизированном двойном слепом исследовании итальянских авторов проведено сравнение профиля безопасности incobotulinumtoxinA (Ксеомин) и onabotulinumtoxinA (Ботокс) у 35 пациентов с гемипаретической формой ДЦП (18 детей) и спастической диплегией (17 детей) в возрасте от 3 до 18 лет. Доза для икроножной мышцы для обеих препаратов составляла 5 ЕД/кг массы тела. Результаты исследования показали одинаковый профиль безопасности для исследованных препаратов БТА, а НЯ были легкой или умеренной степени тяжести, купировались самостоятельно и специального лечения не требовали [19].

Еще одно открытое проспективное исследование с повторными процедурами инъекций incobotulinumtoxinA большой группы пациентов с ДЦП (69 детей, средний возраст $8,3 \pm 4,0$ года) было направлено на изучение профиля безопасности [20]. В исследование были включены дети с разной оценкой (от I до V уровня) по Шкале больших моторных функций (Gross Motor Function Classification System, GMFCS). Среднее число процедур инъекций составило $2,8 \pm 1,5$ (максимально 6); при этом средний интервал между инъекциями был $6,0 \pm 1,7$ мес. Применялся многоуровневый подход при ботулинотерапии, т. е. число инъекцируемых мышц за одну процедуру колебалось от $2,4 \pm 1,2$ при первом цикле до $4,2 \pm 1,9$ при шестом цикле инъекций. При этом средняя общая доза incobotulinumtoxinA изменялась от $191,7 \pm 126,2$ ЕД при первом цикле до $368,0 \pm 170,0$ ЕД при шестом цикле инъекций, а доза — от $8,5 \pm 5,4$ до $9,9 \pm 5,5$ ЕД/кг массы тела. Наиболее часто инъекции выполнялись в следующие мышечные группы: икроножные (68,1%), группа сгибателей голени (47,8%), длинная приводящая мышца бедра (42%). Частота НЯ наблюдалась при 37,5% инъекций. Самое частое НЯ — боль в месте инъекции. Только мышечная слабость и повышение температуры рассматривались как НЯ, связанные с лечением. В целом, по мнению авторов, лечение инъекциями incobotulinumtoxinA было оценено как хорошо переносимое [20].

Эффективность incobotulinumtoxinA при ДЦП была тщательно оценена в нескольких специально спланированных международных клинических исследованиях [6, 7, 21].

Для изучения влияния терапии препаратом Ксеомин на двигательную функцию было проведено проспективное двойное слепое рандомизированное многоцентровое исследование 3-й фазы в параллельных группах (Treatment with IncobotulinumtoxinA in Movement, TIM) [6]. Это позволило изучить эффективность и безопасность incobotulinumtoxinA у пациентов в возрасте от 2 до 17 лет ($n=311$) с ДЦП при спастичности мышц нижних конечностей в трех параллельных группах с применением разных общих доз (4 ЕД/кг массы тела, но не более 100 ЕД; 8 ЕД/кг массы тела, но не более 200 ЕД; 16 ЕД/кг массы тела, но не более 400 ЕД) на протяжении двух циклов инъекций, выполненных в диапазоне от 12 до 36 нед. При двусторонних формах ДЦП общая доза распределялась поровну между правой и левой сторонами и вводилась как минимум в две мышцы, осуществляющие сгибание стопы и участвующие в формировании эквинусной установки стопы (икроножная, камбаловидная, задняя большеберцовая, длинный сгибатель пальцев, длинный сгибатель большого пальца). При односторонней форме ДЦП общая доза распределялась поровну между как минимум двумя мышцами, осуществляющими сгибание стопы и участвующими в формировании эквинусной установки стопы (икроножная, камбаловидная, задняя большеберцовая, длинный сгибатель пальцев, длинный сгибатель большого пальца) и мышцами — сгибателями коленного сустава (полусухожильная, полуперепончатая, двуглавая бедра, тонкая) или мышцами, приводящими бедро (тонкая; длинная, короткая, большая приводящие). Было продемонстрировано значимое уменьшение мышечного тонуса, оцениваемого по Шкале Эшворта, через 4 нед после выполнения инъекций incobotulinumtoxinA в каждой из групп пациентов, получавших разную общую дозу препарата, как после первого инъекционного цикла, так и после второго [6]. Значимое улучшение также было выявлено по Шкале общего впечатления об изменениях спастичности сгибателей стопы. Дополнительная оценка по 66-пунктовой шкале измерения глобальных моторных функций (Gross Motor Function Measure, GMFM-66) показала, что двигательная функция пациентов улучшилась во всех трех группах лечения с конца первого инъекционного цикла до окончания исследования: зарегистрировано увеличение балла по GMFM-66 в среднем с $1,8 \pm 2,8$; $1,2 \pm 3,5$ и $1,4 \pm 3,1$ до $3,1 \pm 3,4$; $3,3 \pm 4,5$ и $2,8 \pm 4,1$ среди тех, кто получил incobotulinumtoxinA в общей дозе 4, 8 или 16 ЕД/кг массы тела (максимум 100, 300 или 400 ЕД) соответственно. Также был отмечен благоприятный профиль безопасности и переносимости во всех группах исследования с применением разных общих доз incobotulinumtoxinA на протяжении двух циклов инъекций — отсутствие новых или непредвиденных проблем, связанных с безопасностью; не выявлено ни одного серьезного НЯ, связанного с лечением; только у одного пациента развитие НЯ привело к выведению из исследования; не отмечено случаев вторичного отсутствия ответа из-за образования нейтрализующих антител.

Для изучения влияния терапии препаратом Ксеомин на долгосрочную безопасность и двигательную функцию было проведено проспективное, открытое, многоцентровое исследование 3-й фазы (Treatment with IncobotulinumtoxinA in Movement Open Label, TIMO) [7]. Это позволило изучить

долгосрочную безопасность и эффективность incobotulinumtoxinA у пациентов (n=370) в возрасте от 2 до 17 лет с ДЦП при спастичности мышц нижних и верхних конечностей с применением разных общих доз (8 ЕД/кг массы тела, но не более 200 ЕД при эквинусной установке стопы при дву- и односторонней формах; при приводящей установке бедра или сгибательной установке коленного сустава при односторонней форме; 4 ЕД/кг массы тела, но не более 100 ЕД при спастичности мышц верхней конечности; максимальная доза 500 ЕД применялась только у пациентов с GMFCS I–III) на протяжении четырех повторных циклов инъекций, выполненных в диапазоне от 12 до 16 нед. Часть пациентов из исследования TIM продолжили получать лечение incobotulinumtoxinA в исследовании TIMO, что позволило анализировать результаты шести повторных циклов инъекций. Было показано значимое стойкое уменьшение мышечного тонуса, оцениваемое по шкале Эшворта, и улучшение по Шкале общего впечатления об изменениях спастичности сгибателей стопы после всех четырех циклов инъекций [7]. Также было выявлено уменьшение спастичности других мышц нижних и верхних конечностей при оценке по Шкале Эшворта и Шкале общего впечатления об изменениях. При оценке результатов шести повторных циклов инъекций было отмечено, что каждая повторная инъекция incobotulinumtoxinA приводит к еще большему снижению мышечного тонуса. Это особенно наглядно продемонстрировано для мышц – сгибателей стопы и мышц, приводящих бедро. Дополнительная оценка с применением GMFM-66 показала улучшение по сравнению с фоновым показателем: $53,9 \pm 18,9$ (на $1,5 \pm 3,2$; $2,6 \pm 4,0$ и $3,8 \pm 5,1$ балла в начале второго, третьего и четвертого инъекционного цикла соответственно и на $4,8 \pm 5,9$ балла при завершающем визите), что указывает на увеличение двигательных функций у детей при долгосрочном применении incobotulinumtoxinA при ДЦП. Был продемонстрирован благоприятный профиль безопасности и переносимости на протяжении четырех циклов инъекций. Ни у одного пациента, у которых ранее не применяли препараты БТА, не было выявлено нейтрализующих антител после лечения incobotulinumtoxinA, и ни у одного пациента не было вторичного отсутствия эффекта лечения из-за нейтрализующих антител.

Оценка эффективности и безопасности incobotulinumtoxinA для лечения спастичности мышц верхней конечности у детей с ДЦП была проведена в специально спланированном клиническом исследовании XARA (IncobotulinumtoxinA in Arm Treatment in Cerebral Palsy), которое включало двойную слепую фазу (один инъекционный цикл) в трех параллельных группах с применением разных общих доз (2 ЕД/кг массы тела на одну верхнюю конечность, но не более 50 ЕД – суммарно 4 ЕД/кг массы тела или 100 ЕД для обеих рук; 6 ЕД/кг массы тела на одну верхнюю конечность, но не более 150 ЕД – суммарно 12 ЕД/кг массы тела или 300 ЕД для обеих рук; 8 ЕД/кг массы тела на одну верхнюю конечность, но не более 200 ЕД – суммарно 16 ЕД/кг массы тела или 400 ЕД для обеих рук) [21]. Пациенты также могли пройти лечение спастичности нижней конечности при наличии клинической необходимости в разных дозах в зависимости от терапевтической группы – 1 ЕД/кг массы тела или 25 ЕД; 3 ЕД/кг массы тела или 75 ЕД; 4 ЕД/кг массы тела или 100 ЕД соответственно. После двойной слепой фазы пациенты продолжали лечение в открытой фазе, кото-

рая включала еще три инъекционных цикла в общей дозе 8 ЕД/кг массы тела на одну верхнюю конечность, но не более 200 ЕД – суммарно 16 ЕД/кг массы тела или 400 ЕД для обеих рук. Максимальная общая доза с учетом инъекций в мышцы нижних конечностей не превышала 20 ЕД/кг массы тела или 500 ЕД и применялась только у пациентов с GMFCS I–III. Было обнаружено, что у пациентов всех групп лечения достигнуто клинически значимое снижение мышечного тонуса. Изменения были более значительными в группе введения высокой дозы incobotulinumtoxinA, чем в группе введения низкой дозы ($p=0,0099$). Все группы лечения достигли клинически значимого улучшения по Шкале общего впечатления об изменениях спастичности. В открытой фазе значимое снижение мышечного тонуса было последовательным и устойчивым на протяжении всех трех повторных циклов инъекций. По некоторым паттернам спастичности (сгибание в локтевом суставе, сгибание в лучезапястном суставе, большой палец в ладони) было обнаружено, что каждая повторная инъекция incobotulinumtoxinA приводит к еще большему снижению мышечного тонуса при оценке по Шкале Эшворта по сравнению с результатами в группе введения высокой дозы (8 ЕД/кг) в двойной слепой фазе. Был отмечен благоприятный профиль безопасности и переносимости при одностороннем и двустороннем лечении с суммарной дозой до 20 ЕД/кг массы тела (500 ЕД). Ни у одного из пациентов, не получавших до исследования XARA лечения другими БТА, нейтрализующие антитела не были выявлены. Также ни у одного из пациентов не наблюдалось снижения эффективности лечения и развития вторичной резистентности к лечению incobotulinumtoxinA.

Все представленные выше данные показывают высокую эффективность и самый благоприятный профиль безопасности препарата Ксеомин (отсутствие вторичной резистентности; ни у одного из пациентов, у которых ранее не использовались препараты БТА, не было выявлено нейтрализующих антител после лечения incobotulinumtoxinA) при лечении спастичности и избыточного мышечного тонуса как нижних, так и верхних конечностей у пациентов с ДЦП.

Эффективность и безопасность incobotulinumtoxinA для лечения сиалореи у пациентов с ДЦП

В 2021 г. в Российской Федерации для препарата Ксеомин было зарегистрировано новое показание – «хроническая сиалорея у детей в возрасте от 2 до 18 лет». Это было сделано на основании результатов проспективного рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого многоцентрового исследования в параллельных группах с открытым периодом продления (Sialorrhea Pediatric Xeomin Investigation, SIPEXI) [14]. У большинства пациентов, включенных в это исследование, причиной сиалореи был ДЦП. Основную группу составляли дети в возрасте от 6 до 17 лет. Исследование было разделено на две части – основной период, включающий скрининг и двойную слепую фазу (первая инъекция), и открытый период (еще три повторные инъекции). После включения в исследование и рандомизации треть пациентов (72 ребенка) получали инъекции плацебо, а две трети (148 детей) – incobotulinumtoxinA. Инъекции выполнялись в околоушную и подчелюстную слюнные железы с двух сторон под ультразвуковым контролем в общей дозе, рассчитанной в зависимости от массы тела ребенка, но не

более 75 ЕД на процедуру. Результаты двойной слепой фазы показали значимое уменьшение выделения слюны в группе, получавшей инъекции incobotulinumtoxinA, по сравнению с группой плацебо, через 4, 8, 12 и 16 нед после введения. Оценка проводилась по количественной методике определения скорости нестимулированного слюноотделения. Сходные изменения были получены при анализе Шкалы общего впечатления от изменений. Результаты открытого периода исследования были еще более разительными: каждое последующее введение incobotulinumtoxinA сопровождалось большими изменениями как при оценке скорости нестимулированного слюноотделения, так и по шкале общего впечатления от изменений. Это позволило авторам исследования сделать вывод, что применение повторных инъекций может быть оправданно для достижения долгосрочного улучшения при сиалорее у детей. Профиль безопасности incobotulinumtoxinA был благоприятным — низкая частота НЯ в целом, ни в одном случае не было отмечено серьезного НЯ, связанного с терапией. Также отсутствовали значительные различия в частоте возникновения НЯ между группой плацебо и группой, получавшей incobotulinumtoxinA.

Проблема коррекции избыточного слюнотечения (хронической сиалореи) при ДЦП является достаточно актуальной, так как, по мнению разных авторов, это состояние отмечается в 10–38% случаев и имеет серьезные медицинские осложнения, несет психосоциальное бремя для пациентов и членов их семей, что оказывает существенное негативное влияние на качество жизни. Несмотря на разнообразие терапевтических подходов (пероральные медикаментозные препараты, специальные пластыри на слизистую оболочку полости рта, оральные моторные упражнения и оральная сенсомоторная терапия, поведенческая терапия, хирургическое лечение), оптимального решения пока нет. С появлением ботулинотерапии острота проблемы хронической сиалореи при ДЦП может быть значительно снижена [22].

Обзор результатов российского ретроспективного исследования по лечению спастичности и сиалореи при ДЦП

Использование одного препарата БТА для коррекции двух тяжелых патологических состояний (спастичности и сиалореи) при спастических формах ДЦП в одну инъекционную сессию является разумным и многообещающим подходом. Однако в настоящее время отсутствуют рекомендации, которые могли бы четко регламентировать терапевтическую тактику врачей при проведении ботулинотерапии для одновременного лечения спастичности и сиалореи. В прошлом году в России были опубликованы результаты ретроспективного многоцентрового исследования, посвященного применению incobotulinumtoxinA для лечения спастичности и сиалореи при ДЦП в условиях реальной клинической практики [23]. Выбор incobotulinumtoxinA как препарата БТА был логичным, поскольку только у него в инструкции по применению имеются официальные показания для лечения спастичности и сиалореи в детском возрасте. Большое число включенных в ретроспективный анализ пациентов позволило:

- 1) рассчитать средние общие дозы incobotulinumtoxinA, используемые для лечения детей со спастическими формами ДЦП;
- 2) рассчитать средние общие дозы incobotulinumtoxinA, используемые для лечения сиалореи у детей с ДЦП;

- 3) рассчитать средние общие дозы incobotulinumtoxinA, используемые при одновременном лечении спастичности и сиалореи при ДЦП;
- 4) определить частоту проведения инъекций incobotulinumtoxinA в наиболее распространенные мышцы-мишени нижних и верхних конечностей у пациентов с ДЦП;
- 5) рассчитать средние дозы (ЕД и ЕД/кг массы тела) incobotulinumtoxinA для наиболее распространенных мышц-мишеней нижних конечностей.

Согласованные рекомендации по применению incobotulinumtoxinA для лечения спастичности и сиалореи у пациентов с ДЦП

Используя результаты российского ретроспективного многоцентрового исследования применения incobotulinumtoxinA для лечения спастичности и сиалореи при ДЦП, данные недавно опубликованных международных клинических исследований и собственный клинический опыт, мы создали согласованные рекомендации по применению incobotulinumtoxinA для лечения спастичности и сиалореи у пациентов с ДЦП. Эти рекомендации включают:

- практические рекомендации по расчету общей дозы incobotulinumtoxinA на процедуру для лечения спастичности при ДЦП;
- практические рекомендации по расчету дозы incobotulinumtoxinA для наиболее распространенных мышц-мишеней нижних и верхних конечностей при проведении инъекций для лечения спастичности при ДЦП;
- практические рекомендации по разведению и расчету доз incobotulinumtoxinA для лечения сиалореи у детей;
- практические рекомендации по разведению и расчету доз incobotulinumtoxinA для одновременного лечения спастичности и сиалореи при ДЦП.

Практические рекомендации по расчету общей дозы incobotulinumtoxinA на процедуру для лечения спастичности при ДЦП

Общая доза incobotulinumtoxinA на процедуру для лечения спастичности при ДЦП зависит от числа потенциальных мышц-мишеней и дозы для каждой мышцы. У ребенка с массой тела до 25 кг предпочтительно рассчитывать дозы из расчета на 1 кг массы тела, а при массе тела ребенка более 25 кг — с учетом максимально рекомендованных доз для определенной мышцы или группы мышц, формирующих определенный паттерн. Например, при спастической диплегии при необходимости проведения инъекций только в икроножные мышцы с двух сторон общая доза на процедуру будет равна сумме доз для каждой из икроножных мышц. При многоуровневой спастичности общая доза будет значительно выше и также будет равна сумме доз для каждой мышцы-мишени, включенной в протокол инъекций, но максимальная общая доза на процедуру в этих случаях не должна превышать 20 ЕД/кг массы тела или 500 ЕД. Для пациентов с GMFCS IV–V с факторами риска развития серьезных НЯ (тяжелая дисфагия, аспирационный синдром в анамнезе, дыхательные нарушения) максимальная общая доза incobotulinumtoxinA не должна быть выше 16 ЕД/кг массы тела или 400 ЕД. При необходимости проведения

многоуровневых инъекций в мышцы нижних и верхних конечностей важно определять приоритеты ботулинотерапии, учитывая общую концепцию реабилитации ребенка и конкретные ближайшие цели лечения, но все равно общая доза на процедуру не должна превышать 20 ЕД/кг массы тела или 500 ЕД, что обеспечит оптимальный профиль безопасности.

Практические рекомендации по расчету дозы incobotulinumtoxinA для наиболее распространенных мышц-мишеней нижних и верхних конечностей при проведении инъекций для лечения спастичности при ДЦП

В связи с тем, что в инструкции по применению препарата Ксеомин указаны рекомендованные дозы только для икроножных мышц, в дальнейшем в качестве основы для практических рекомендаций были использованы результаты российского ретроспективного многоцентрового исследования по применению incobotulinumtoxinA для лечения спастичности и сиалореи при ДЦП [23]. После клинического обследования ребенка с ДЦП и определения паттерна осуществляется выбор мышц-мишеней для процедуры ботулинотерапии. Доза для конкретной мышцы-мишени может зависеть от нескольких факторов — возраста и массы тела ребенка, степени повышения мышечного тонуса и уровня спастичности, целей и приоритетов лечения, уровня по GMFCS, риска развития вторичных ортопедических осложнений и ряда других. В табл. 1 и 2 приведены дозы incobotulinumtoxinA (медиана, интерквартильный размах, минимальные и максимальные значения), которые могут служить основанием для выбора при проведении многоуровневой ботулинотерапии у детей со спастическими формами ДЦП. Дозы incobotulinumtoxinA специально были пересчитаны для этой публикации, так как интерквартильный размах содержит «центральные» 50% значений признака и дозы в диапазоне между 25-м и 75-м перцентилями наиболее часто использовались участниками российского ретроспективного многоцентрового исследования для эффективного лечения спастичности при ДЦП. Табл. 1 удобнее пользоваться при лечении детей с массой тела <25 кг, так как в ней дозы указаны из расчета на 1 кг/массы тела. При массе тела ребенка >25 кг предпочтительно использовать табл. 2, в которой дозы incobotulinumtoxinA для конкретной мышцы представлены в ЕД. Оправданно применение повторных циклов инъекций incobotulinumtoxinA (по крайней мере шести), что позволит

получить долгосрочное улучшение и адекватный контроль при спастичности нижних и верхних конечностей у пациентов с ДЦП.

Практические рекомендации по разведению и расчету доз incobotulinumtoxinA для лечения сиалореи у детей

Если у ребенка отмечается хроническая сиалорея, то вне зависимости от ее причины возможно применение ботулинотерапии для коррекции избыточного слюноотделения. Для этого выполняют инъекции incobotulinumtoxinA в околоушную и подчелюстную слюнные железы с двух сторон.

Таблица 1.

Дозы (ЕД/кг массы тела) incobotulinumtoxinA для мышц-мишеней нижних и верхних конечностей, используемые у пациентов со спастическими формами ДЦП

Table 1.

IncobotulinumtoxinA doses (U/kg body weight) for target muscles of the lower and upper extremities, used for injections in patients with spastic CP

Мышцы	n	Медиана	25-й; 75-й перцентили	Min–max
Ноги				
Икроножная (<i>gastrocnemius</i>)	214	4,9	3,1; 7,0	0,6–11,4
Полусухожильная/полуперепончатая (<i>semitendinosus/semimembranosus</i>)	180	3,4	2,5; 4,4	0,6–9,0
Тонкая (<i>gracilis</i>)	167	2,9	2,1; 3,4	0,5–6,7
Длинная/большая/короткая приводящие (<i>adductor longus/magnus/brevis</i>)	166	3,1	2,6; 4,0	0,5–8,8
Прямая мышца бедра (<i>rectus femoris</i>)	66	2,2	1,9; 3,2	0,7–5,0
Камбаловидная (<i>soleus</i>)	44	1,5	1,1; 1,9	0,4–3,2
Подвздошно-поясничная (<i>iliopsoas</i>)	42	2,9	2,2; 3,7	1,0–5,4
Задняя большеберцовая (<i>tibialis posterior</i>)	24	1,7	1,1; 2,6	0,7–4,2
Руки				
Круглый пронатор (<i>pronator teres</i>)	189	1,2	0,9; 1,7	0,2–3,8
Двуглавая мышца плеча (<i>biceps brachii</i>)	112	1,4	1,0; 2,2	0,2–4,4
Приводящая I палец кисти (<i>adductor pollicis</i>)	100	0,5	0,4; 0,8	0,1–1,6
Плечевая (<i>brachialis</i>)	98	1,4	1,0; 2,2	0,2–4,2
Плечелучевая (<i>brachioradialis</i>)	66	0,9	0,6; 1,6	0,2–2,8
Лучевой сгибатель кисти (<i>flexor carpi radialis</i>)	35	0,7	0,5; 0,9	0,4–1,7
Трехглавая мышца плеча (<i>triceps brachii</i>)	27	1,9	1,4; 2,4	0,7–3,0
Поверхностный сгибатель пальцев кисти (<i>flexor digitorum sublimis</i>)	26	1,0	0,6; 1,6	0,3–2,7
Большая грудная (<i>pectoralis major</i>)	24	1,0	0,8; 1,4	0,5–3,2
Локтевой сгибатель кисти (<i>flexor carpi ulnaris</i>)	12	0,5	0,4; 0,8	0,2–1,4
Глубокий сгибатель пальцев кисти (<i>flexor digitorum profundus</i>)	11	0,5	0,4; 0,7	0,3–0,7
Большая круглая (<i>teres major</i>)	10	0,7	0,6; 1,0	0,4–3,8

При этом соотношение препарата, введенного в околоушную и подчелюстную железы с обеих сторон, должно составлять 3:2. Все инъекции в слюнные железы необходимо проводить под ультразвуковым контролем. Восстановление препарата осуществляют путем введения во флакон изотонического раствора хлорида натрия (0,9% раствора). Для лечения сиалореи рекомендовано использовать раствор в концентрации 2,5 ЕД/0,1 мл. Для получения такого раствора во флакон, содержащий 100 ЕД, вводят 4,0 мл изотонического раствора хлорида натрия, а во флакон, содержащий 50 ЕД, — 2,0 мл изотонического раствора хлорида натрия. Дозы incobotulinumtoxinA при хронической сиалореи для инъекций

в слюнные железы определяются в зависимости от массы тела ребенка (табл. 3). Детям с массой тела ≥ 30 кг вводится одинаковая суммарная доза на четыре слюнные железы (околоушную и подчелюстную с двух сторон) — 75 ЕД. Детям с массой тела < 12 кг введение incobotulinumtoxinA для лечения хронической сиалореи не рекомендуется. Представленные дозы incobotulinumtoxinA показали высокую эффективность и безопасность по результатам проспективного рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого многоцентрового исследования в параллельных группах с открытым периодом продления SIPEXI [14], поэтому рекомендуется именно этот протокол. Оправданно проведение курса из как мини-

мум четырех повторных циклов инъекций, что позволит получить долгосрочное улучшение и адекватный контроль хронической сиалореи у детей.

Таблица 2. Дозы (ЕД) incobotulinumtoxinA для мышц-мишеней нижних и верхних конечностей, используемые у пациентов со спастическими формами ДЦП

Table 2. IncobotulinumtoxinA doses (U) for target muscles of the lower and upper extremities, used for injections in patients with spastic CP

Мышцы	n	Медиана	25-й; 75-й перцентили	Min–max
Ноги				
Икроножная (<i>gastrocnemius</i>)	214	72,5	50,0; 100,0	15–250
Полусухожильная/полуперепончатая (<i>semitendinosus/semimembranosus</i>)	180	50,0	40,0; 70,0	10–220
Тонкая (<i>gracilis</i>)	167	40,0	30,0; 50,0	5–100
Длинная/большая/короткая приводящие (<i>adductor longus/magnus/brevis</i>)	166	50,0	30,0; 60,0	15–200
Прямая мышца бедра (<i>rectus femoris</i>)	66	37,5	20,0; 60,0	10–80
Камбаловидная (<i>soleus</i>)	44	25,0	20,0; 40,0	10–80
Подвздошно-поясничная (<i>iliopsoas</i>)	42	40,0	30,0; 50,0	10–80
Задняя большеберцовая (<i>tibialis posterior</i>)	24	40,0	30,0; 50,0	10–60
Руки				
Круглый пронатор (<i>pronator teres</i>)	189	20,0	15,0; 30,0	5–100
Двуглавая мышца плеча (<i>biceps brachii</i>)	112	25,0	20,0; 40,0	5–120
Приводящая I палец кисти (<i>adductor pollicis</i>)	100	10,0	5,0; 10,0	5–25
Плечевая (<i>brachialis</i>)	98	21,25	20,0; 30,0	5–60
Плечелучевая (<i>brachioradialis</i>)	66	17,5	10,0; 30,0	5–40
Лучевой сгибатель кисти (<i>flexor carpi radialis</i>)	35	10,0	10,0; 20,0	5–40
Трехглавая мышца плеча (<i>triceps brachii</i>)	27	20,0	15,0; 30,0	10–40
Поверхностный сгибатель пальцев кисти (<i>flexor digitorum sublimis</i>)	26	15,0	10,0; 20,0	5–30
Большая грудная (<i>pectoralis major</i>)	24	20,0	12,5; 22,5	10–40
Локтевой сгибатель кисти (<i>flexor carpi ulnaris</i>)	12	15,0	7,5; 25,0	5–30
Глубокий сгибатель пальцев кисти (<i>flexor digitorum profundus</i>)	11	10,0	10,0; 15,0	5–20
Большая круглая (<i>teres major</i>)	10	15,0	15,0; 25,0	10–50

Практические рекомендации по разведению и расчету доз incobotulinumtoxinA для одновременного лечения спастичности и сиалореи при ДЦП

Максимальная общая доза на процедуру инъекций incobotulinumtoxinA при одновременном лечении спастичности и сиалореи при ДЦП не должна превышать 20 ЕД/кг массы тела или 500 ЕД. Для пациентов с GMFCS IV–V с факторами риска развития серьезных НЯ (тяжелая дисфагия, аспирационный синдром в анамнезе, дыхательные нарушения) максимальная общая доза incobotulinumtoxinA не должна быть выше 16 ЕД/кг массы тела или 400 ЕД. Доля препарата, необходимого для лечения сиалореи, из общей дозы на процедуру рассчитывается в зависимости от массы тела ребенка (см. табл. 3) и никогда не превышает 75 ЕД. Например, для ребенка с ДЦП, спастической диплегией, GMFCS III, массой тела 30 кг максимальная общая доза incobotulinumtoxinA для проведения многоуровневого антиспастического лечения и коррекции сиалореи будет составлять 500 ЕД. Из них 75 ЕД необходимо ввести в слюнные железы, а 425 ЕД использовать для лечения спастичности. При этом для лечения хронической сиалореи необходимо использовать раствор в концентрации 2,5 ЕД / 0,1 мл, а для лечения спастичности обычно применяют раствор в концентрации 5 ЕД / 0,1 мл. Лечение спастичности и сиалореи в одну инъекционную процедуру позволяет сократить интервалы между повторными инъекционными циклами, а также демонстрирует хороший профиль эффективности и безопасности incobotulinumtoxinA с позиции долгосрочного применения.

Таблица 3. Дозы *incobotulinumtoxinA* для инъекций в слюнные железы при хронической сialorrhea
Table 3. *IncobotulinumtoxinA* doses for injection into the salivary glands in chronic sialorrhea

Масса тела, кг	Околоушная слюнная железа		Подчелюстная слюнная железа		Суммарная доза (слюнные железы с двух сторон)
	суммарная доза на одну железу, ЕД	объем раствора, мл	суммарная доза на одну железу, ЕД	объем раствора, мл	
≥12, но <15	6	0,24	4	0,16	20
≥15, но <19	9	0,36	6	0,24	30
≥19, но <23	12	0,48	8	0,32	40
≥23, но <27	15	0,60	10	0,40	50
≥27, но <30	18	0,72	12	0,48	60
≥30	22,5	0,90	15	0,60	75

Перспективы применения *incobotulinumtoxinA* при ДЦП

В последнее время большое число исследований посвящено развитию болевого синдрома у пациентов с ДЦП в связи с длительно существующей спастичностью. Показано, что применение препаратов БТА может быть эффективным в лечении боли при ДЦП [24]. В недавно опубликованных исследованиях было показано, что *incobotulinumtoxinA* может уменьшать боль, связанную со спастичностью как в верхних, так и в нижних конечностях у пациентов с ДЦП [21]. В будущем целесообразно проведение специальных исследований по оценке противоболевого эффекта препаратов БТА, в том числе *incobotulinumtoxinA*, при спастических формах ДЦП.

В системном обзоре I. Novak и соавт. [4] представлены результаты, показывающие, что препараты БТА эффективны при лечении дистонии при ДЦП. Имеются публикации о применении *incobotulinumtoxinA* для лечения различных дистонических расстройств у детей [25]. Необходимо проведение более масштабных исследований эффективности

и безопасности *incobotulinumtoxinA* при вторичных дистонических нарушениях при ДЦП и других формах первичных и вторичных дистоний.

Заключение

В статье приведено согласованное мнение российских специалистов, работающих с пациентами с ДЦП и применяющих в своей практике *incobotulinumtoxinA* (препарат Ксеомин) для лечения спастичности и сialorrhea. В основу данного консенсуса легли результаты российского ретроспективного многоцентрового исследования по применению *incobotulinumtoxinA* для лечения спастичности и сialorrhea при ДЦП, данные недавно опубликованных международных клинических исследований и собственный клинический опыт.

Подробно представлены практические рекомендации по расчету общей дозы *incobotulinumtoxinA* на процедуру для лечения спастичности при ДЦП, по расчету дозы *incobotulinumtoxinA* для наиболее распространенных мышечных мишеней нижних и верхних конечностей при процедуре инъекций для лечения спастичности при ДЦП, по разведению и расчету доз *incobotulinumtoxinA* для лечения сialorrhea у детей, по разведению и расчету доз *incobotulinumtoxinA* для одновременного лечения спастичности и сialorrhea при ДЦП. При необходимости лечения спастичности и сialorrhea оптимально использовать именно препарат *incobotulinumtoxinA*, что позволяет сократить интервалы между повторными инъекционными циклами, а также демонстрирует хороший профиль эффективности и безопасности с позиции долгосрочного применения. При планировании проведения инъекций в мышцы-мишени по off-label показаниям необходимо решение врачебной комиссии и подписание информированного согласия родителем или законным представителем пациента.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Sadowska M, Sarecka-Hujar B, Kopyta I. Cerebral palsy: current opinions on definition, epidemiology, risk factors, classification and treatment options. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2020 Jun 12;16:1505-1518. doi: 10.2147/NDT.S235165
- Graham HK, Rosenbaum P, Paneth N, et al. Cerebral palsy. *Nat Rev Dis Primers*. 2016 Jan 7;2:15082. doi: 10.1038/nrdp.2015.82
- Heinen F, Desloovere K, Schroeder AS, et al. The updated European Consensus 2009 on the use of Botulinum toxin for children with cerebral palsy. *Eur J Paediatr Neurol*. 2010 Jan;14(1):45-66. doi: 10.1016/j.ejpn.2009.09.005. Epub 2009 Nov 14.
- Novak I, Morgan C, Fahey M, et al. State of the Evidence Traffic Lights 2019: Systematic Review of Interventions for Preventing and Treating Children with Cerebral Palsy. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2020 Feb 21;20(2):3. doi: 10.1007/s11910-020-1022-z
- Delgado MR, Bonikowski M, Carranza J, et al. Safety and efficacy of repeat open-label abobotulinumtoxinA treatment in pediatric cerebral palsy. *J Child Neurol*. 2017 Nov;32(13):1058-64. doi: 10.1177/0883073817729918. Epub 2017 Sep 15.
- Heinen F, Kanovsky P, Schroeder AS, et al. IncobotulinumtoxinA for the treatment of lower-limb spasticity in children and adolescents with cerebral palsy: A phase 3 study. *J Pediatr Rehabil Med*. 2021;14(2):183-97. doi: 10.3233/PRM-210040
- Kanovsky P, Heinen F, Schroeder AS, et al. Safety and efficacy of repeat long-term incobotulinumtoxinA treatment for lower limb or combined upper/lower limb spasticity in children with cerebral palsy. *J Pediatr Rehabil Med*. 2021 Dec 21. doi: 10.3233/PRM-210041. Epub ahead of print.
- Strobl W, Theologis T, Brunner R, et al. Best clinical practice in botulinum toxin treatment for children with cerebral palsy. *Toxins (Basel)*. 2015 May 11;7(5):1629-48. doi: 10.3390/toxins7051629
- Куренков АЛ, Клочкова ОА, Кузнецова ЛМ и др. Многоуровневая ботулинотерапия при спастических формах детского церебрального паралича с тяжелыми двигательными нарушениями (GMFCS IV–V). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(12):57-66. doi: 10.17116/jnevro202012012157 [Kurenkov AL, Klochkova OA, Kuzenkova LM, et al. Multilevel botulinum toxin treatment in severe spastic forms of cerebral palsy (GMFCS IV–V). *Zhurnal nevrologii i psichiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2020;120(12):57-66. doi: 10.17116/jnevro202012012157 (In Russ.)].
- Molenaers G, Desloovere K, Fabry G, De Cock P. The effects of quantitative gait assessment and botulinum toxin A on musculoskeletal surgery in children with cerebral palsy. *J Bone Joint Surg Am*. 2006 Jan;88(1):161-70. doi: 10.2106/JBJS.C.01497

11. Кенис ВМ. Ортопедическое лечение деформаций стоп у детей с церебральным параличом: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. Санкт-Петербург; 2014. 45 с.
[Kenis VM. *Ortopedicheskoye lecheniye deformatsiy stop u detey s tserebral'nym paralichom: Avtoref. diss. ... dokt. med. nauk* [Orthopedic treatment of foot deformities in children with cerebral palsy: Abstract of the thesis. diss. ... doc. med. sci]. St. Petersburg; 2014. 45 p. (In Russ.)].
12. Змановская ВА, Левитина ЕВ, Попков ДА и др. Длительное применение препарата ботулинического токсина типа А: Диспорт в комплексной реабилитации детей со спастическими формами церебрального паралича. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014;114(7):33-6.
[Zmanovskaya VA, Levitina EV, Popkov DA, et al. Botulinumtoxin type A (dysport) in the complex rehabilitation of children with spastic forms of cerebral palsy. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2014;114(7):33-6 (In Russ.)].
13. Rowe FJ, Noonan CP. Botulinum toxin for the treatment of strabismus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Mar 2;3(3):CD006499. doi: 10.1002/14651858.CD006499.pub4
14. Berweck S, Bonikowski M, Kim H, et al. Placebo-controlled clinical trial of incobotulinumtoxinA for sialorrhea in children: SIPEXI. *Neurology*. 2021 Aug 2;97(14):e1425-e1436. doi: 10.1212/WNL.00000000000012573. Online ahead of print.
15. Jost WH, Steffen A, Berweck S. A critical review of incobotulinumtoxinA in the treatment of chronic sialorrhea in pediatric patients. *Expert Rev Neurother*. 2021 Oct;21(10):1059-68. doi: 10.1080/14737175.2021.1979959. Epub 2021 Oct 4.
16. Love SC, Novak I, Kentish M, et al.; Cerebral Palsy Institute. Botulinum toxin assessment, inter-

- vention and after-care for lower limb spasticity in children with cerebral palsy: international consensus statement. *Eur J Neurol*. 2010 Aug;17 Suppl 2:9-37. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03126.x
17. Spasticity in children and young people with non-progressive brain disorders. London: Published by the RCOG Press at the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists; 2012. 298 p.
18. Куренков АЛ, Клочкова ОА, Бурсагова БИ и др. Эффективность и безопасность применения ботулинического токсина типа А при лечении детского церебрального паралича. *Журнал неврологии и психиатрии*. 2017;117(11):44-51.
[Kurenkov AL, Klochkova OA, Kuzenkova LM, et al. Efficacy and safety of botulinumtoxin type A (IncobotulinumtoxinA) in treatment of cerebral palsy patients. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2017;117(11):33-6 (In Russ.)].
19. 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.
20. Leon-Valenzuela A, Palacios JS, 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 Apr 8;20(1):126. doi: 10.1186/s12883-020-01702-7
21. Dabrowski E, Chambers HG, Gaebler-Spira D, et al. IncobotulinumtoxinA efficacy/safety in upper-limb spasticity in pediatric cerebral palsy: randomized controlled trial. *Pediatr Neurol*. 2021 Oct;123:10-20. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2021.05.014. Epub 2021 May 21.
22. Куренков АЛ, Кузенкова ЛМ, Черников ВВ и др. Применение IncobotulinumtoxinA для лечения сialорреи у пациентов с детским церебральным параличом. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(4):52-9. doi: 10.14412/2074-2711-2021-4-52-59

23. Куренков АЛ, Агранович ОВ, Кузенкова ЛМ и др. Выбор дозы препарата IncobotulinumtoxinA для лечения спастичности и сialорреи при детском церебральном параличе: результаты ретроспективного многоцентрового исследования. *Неврологический журнал им. Л.О. Бадаляна*. 2021;2(4):189-202. doi: 10.46563/2686-8997-2021-2-4-189-202
24. Almina S, Karile Y, Audrone P, Indre B. Analgesic effect of botulinum toxin in children with cerebral palsy: A systematic review. *Toxicol*. 2021 Aug;199:60-67. doi: 10.1016/j.toxicol.2021.05.012. Epub 2021 Jun 1.
25. Хачатрян ЛГ, Лялина АА, Зотова НС и др. Эффективность применения препарата ботулинического токсина типа А в лечении мышечной дистонии у детей. *Вопросы практической педиатрии*. 2019;14(3):58-67. doi: 10.20953/1817-7646-2019-3-58-67
26. Хачатрян ЛГ, Лялина АА, Зотова НС, et al. Efficacy botulinum toxin type A in children with muscular dystonia. *Voprosy prakticheskoy pediatrii*. 2019;14(3):58-67. doi: 10.20953/1817-7646-2019-3-58-67 (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

14.02.2022/18.03.2022/21.03.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Куренков А.Л. <https://orcid.org/0000-0002-7269-9100>
Кузенкова Л.М. <https://orcid.org/0000-0002-9562-3774>
Бурсагова Б.И. <https://orcid.org/0000-0001-8506-2064>
Черников В.В. <https://orcid.org/0000-0002-8750-9285>
Агранович О.В. <https://orcid.org/0000-0002-0261-612X>
Хачатрян Л.Г. <https://orcid.org/0000-0002-0218-9092>
Кенис В.М. <https://orcid.org/0000-0002-7651-8485>
Жеребцова В.А. <https://orcid.org/0000-0002-8925-4554>
Саржина М.Н. <https://orcid.org/0000-0002-5508-7487>
Одинаева Н.Д. <https://orcid.org/0000-0001-5214-8072>
Артеменко А.Р. <https://orcid.org/0000-0002-6219-3384>
Попова Г.А. <https://orcid.org/0000-0002-1150-9289>
Морошек Е.А. <https://orcid.org/0000-0003-2875-8086>
Табе Е.Э. <https://orcid.org/0000-0003-2375-844X>

Нежелская А.А. <https://orcid.org/0000-0001-8032-6665>
Максименко А.А. <https://orcid.org/0000-0002-4898-3785>
Ахадова Л.Я. <https://orcid.org/0000-0001-7607-5525>
Индерейкин М.В. <https://orcid.org/0000-0001-9260-4036>
Дуйбанова Н.В. <https://orcid.org/0000-0002-6147-6737>
Тихонова Л.В. <https://orcid.org/0000-0002-1910-2168>
Сапоговский А.В. <https://orcid.org/0000-0002-5762-4477>
Гаджиалиева З.М. <https://orcid.org/0000-0001-6843-2393>
Григорьева А.В. <https://orcid.org/0000-0001-5669-9699>
Перминов В.С. <https://orcid.org/0000-0001-5393-1851>
Федонюк И.Д. <https://orcid.org/0000-0001-9818-6154>
Колпакчи Л.М. <https://orcid.org/0000-0003-4244-2379>
Курсакова А.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-8900-9508>
Цурина Н.А. <https://orcid.org/0000-0003-3737-7285>