

Обновленный и дополненный Российский консенсус по применению многоуровневых инъекций abobotulinumtoxin A у детей



Куренков А.Л.¹, Ключкова О.А.², Змановская В.А.³, Фальковский И.В.⁴, Кенис В.М.⁵,
Владыкина Л.Н.⁶, Красавина Д.А.⁷, Носко А.С.^{8,9}, Рычкова Л.В.¹⁰, Каримова Х.М.¹¹, Бурсагова Б.И.¹,
Намазова-Баранова Л.С.^{2,12}, Мамедьяров А.М.², Кузенкова Л.М.¹, Донцов О.Г.⁴, Рыженков М.А.⁴,
Буторина М.Н.³, Данков Д.М.³, Левитина Е.В.¹³, Попков Д.А.¹⁴, Рябых С.О.¹⁵, Агранович О.В.¹⁶,
Киселева Т.И.⁵, Васильева О.Н.⁷, Зыков В.П.⁸, Михнович В.И.¹⁰, Белогорова Т.А.¹⁰

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

²Научно-исследовательский институт педиатрии и охраны здоровья детей Научно-клинического центра №2

ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского» Минобрнауки России, Москва;

³ГАОУ ТО «Детский лечебно-реабилитационный Центр «Надежда», Тюмень; ⁴ООО «Нейроклиника», Хабаровск;

⁵ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детский травматологии и ортопедии

им. Г.И. Турнера» Минздрава России, Санкт-Петербург; ⁶КГБУЗ «Алтайский краевой психоневрологический диспансер для детей», Барнаул; ⁷ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург; ⁸ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва; ⁹ООО «DocDeti», Москва; ¹⁰ФГБНУ «Научный центр

проблем здоровья семьи и репродукции человека», Иркутск; ¹¹ООО «Детская клиника «Кидней», Махачкала;

¹²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»

Минздрава России, Москва; ¹³Институт материнства и детства ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, Тюмень; ¹⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. акад. Г.А. Илизарова» Минздрава России, Курган; ¹⁵Научно-исследовательский

клинический институт педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва;

¹⁶ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ставрополь

¹Россия, 119296, Москва, Ломоносовский просп., 2, стр. 1; ²Россия, 117593, Москва, Литовский бульвар, 1А;

³Россия, 625043, Тюмень, ул. Славянская, 1, корп. 2; ⁴Россия, 680013, Хабаровск, ул. Лермонтова, 3/2;

⁵Россия, 197136, Санкт-Петербург, ул. Лахтинская, 12, лит. А; ⁶Россия, 656045, Барнаул,

Змеиногорский тракт, 69; ⁷Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2; ⁸Россия, 125993, Москва,

ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1; ⁹Россия, 127051, Москва, ул. Трубная, 35; ¹⁰Россия, 664003, Иркутск,

ул. Тимирязева, 16; ¹¹Россия, 367000, Махачкала, ул. Малыгина, 7; ¹²Россия, 117513, Москва,

ул. Островитянова, 1, стр. 4–5; ¹³Россия, 625023, Тюмень, ул. Одесская, 54; ¹⁴Россия, 640021, Курган,

ул. М. Ульяновой, 6; ¹⁵Россия, 125412, Москва, ул. Талдомская, 2; ¹⁶Россия, 355017, Ставрополь, ул. Мира, 310

Одним из современных компонентов комплексной реабилитации пациентов со спастичностью является применение препаратов ботулинического токсина типа А (БТА). Международный опыт использования ботулинотерапии у детей насчитывает более 30 лет. С 1994 г. для лечения спастичности применяется abobotulinumtoxin A. Проведенные клинические исследования показали высокую эффективность abobotulinumtoxin A в купировании спастичности нижних и верхних конечностей при детском церебральном параличе (ДЦП) и других состояниях, сопровождающихся значимым повышением мышечного тонуса, что способствует увеличению двигательных возможностей и достижению индивидуальных целей пациентов. В статье представлен консенсус российских специалистов по подходам к выбору мышц-мишеней и расчету доз abobotulinumtoxin A при проведении многоуровневых инъекций, а также обсуждаются планирование повторных инъекций, этические и юридические аспекты ботулинотерапии у детей, сочетание ботулинотерапии с другими методами коррекции спастичности при ДЦП, применение БТА при дистонии и сиаляторе, факторы, потенциально влияющие на эффективность ботулинотерапии. Данный консенсус суммирует взгляд отечественных экспертов на составление протокола инъекций в зависимости от индивидуальных клинических данных и целей терапии, что может быть использовано в качестве ориентиров для практической работы.

Ключевые слова: ботулинический токсин типа А; abobotulinumtoxin A; многоуровневые инъекции; спастичность; дети; детский церебральный паралич; консенсус экспертов.

Контакты: Алексей Львович Куренков; alkurenkov@gmail.com

Для ссылки: Куренков АЛ, Ключкова ОА, Змановская ВА, Фальковский ИВ, Кенис ВМ, Владыкина ЛН, Красавина ДА, Носко АС, Рычкова ЛВ, Каримова ХМ, Бурсагова БИ, Намазова-Баранова ЛС, Мамедьяров АМ, Кузенкова ЛМ, Донцов ОГ, Рыженков МА, Буторина МН, Данков ДМ, Левитина ЕВ, Попков ДА, Рябых СО, Агранович ОВ, Киселева ТИ, Васильева ОН, Зыков ВП, Мihnovich ВИ, Белогорова ТА. Обновленный и дополненный Российский консенсус по применению многоуровневых инъекций абоботулинотоксина А у детей. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2024;16(6):125–133. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-6-125-133

Updated and revised Russian consensus on the use of multilevel injections of abobotulinumtoxin A in children

Kurenkov A.L.¹, Klochkova O.A.², Zmanovskaya V.A.³, Falkovskiy I.V.⁴, Kenis V.M.⁵, Vladykina L.N.⁶, Krasavina D.A.⁷, Nosko A.S.^{8,9}, Rychkova L.V.¹⁰, Karimova Kh.M.¹¹, Bursagova B.I.¹, Namazova-Baranova L.S.^{2,12}, Mamedyarov A.M.², Kuzenkova L.M.¹, Dontsov O.G.⁴, Ryzhenkov M.A.⁴, Butorina M.N.³, Dankov D.M.³, Levitina E.V.¹³, Popkov D.A.¹⁴, Ryabykh S.O.¹⁵, Agranovich O.V.¹⁶, Kiseleva T.I.⁵, Vasileva O.N.⁷, Zykov V.P.⁴, Mihnovich V.I.¹⁰, Belogorova T.A.¹⁰

¹National Medical Research Center for Children Health, Moscow; ²Research Institute of Pediatrics and Children Health, Petrovsky National Research Centre of Surgery, Ministry of Education and Science of Russia, Moscow; ³Children Center for Restorative Treatment and Rehabilitation “Nadezhda”, Tyumen; ⁴“Neyroklinika” LLC, Khabarovsk; ⁵Turner National Medical Research Center for Children's Orthopedics and Trauma Surgery, Ministry of Health of Russia, Saint-Petersburg; ⁶Altai Regional Psychoneurological Dispensary for children, Barnaul; ⁷Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint-Petersburg; ⁸Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow; ⁹“DocDeti”, LLC, Moscow; ¹⁰Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems», Irkutsk; ¹¹“Kidney” Children Clinic, LLC, Makhachkala; ¹²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow; ¹³Institute of Motherhood and Childhood, Tyumen State Medical University, Tyumen; ¹⁴National Ilizarov Medical Research Centre for Traumatology and Orthopedics, Ministry of Health of Russia, Kurgan; ¹⁵Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow; ¹⁶Stavropol State Medical University, Ministry of Health of Russia, Stavropol
¹², Lomonosovsky Prosp., Build. 1, Moscow 119296, Russia; ²1A, Litovskiy Avenue, Moscow 117593, Russia; ³1, Slavyanskaya St., Build. 2, Tyumen 625043, Russia; ⁴3/2, Lermontova St., Khabarovsk 680013, Russia; ⁵12A, Lahtinskaya St., St. Petersburg 197136, Russia; ⁶69, Zmeinogorskiy Trakt, Barnaul 656045, Russia; ⁷2, Litovskaya St., St. Petersburg 194100, Russia; ⁸2/1, Barrikadnaya St., Build. 1, Moscow 125993, Russia; ⁹35, Trubnaya St., Moscow 127051, Russia; ¹⁰16, Timiryazevskaya St., Irkutsk 664003, Russia; ¹¹7, Malygina St., Makhachkala 367000, Russia; ¹²1, Ostrovityanova St., Build. 4-5, Moscow 117997, Russia; ¹³54, Odesskaya St., Tyumen 625023, Russia; ¹⁴6, M. Ulyanovoy St., Kurgan 640021, Russia; ¹⁵2, Taldomskaya St., Moscow 125412, Russia; ¹⁶310, Mira St., Stavropol 355017, Russia

One of the modern components of complex rehabilitation of patients with spasticity is the use of botulinum toxin type A (BTA) preparations. International experience with the use of botulinum therapy in children spans more than 30 years. Abobotulinum toxin A has been used to treat spasticity since 1994. Clinical studies have shown the high efficacy of abobotulinumtoxin A in relieving spasticity of the lower and upper extremities in cerebral palsy (CP) and other disorders, which is associated with a significant increase in muscle tone, thereby increasing motor skills and achieving individual patient goals. The article presents a consensus of Russian experts on the approach to selecting target muscles and calculating the dose of abobotulinumtoxin A in multilevel injections, and discusses the planning of repeat injections, ethical and legal aspects of botulinum therapy in children, the combination of botulinum therapy with other methods of correcting spasticity in CP, the use of BTA in dystonia and sialorrhea, and factors potentially influencing the effectiveness of botulinum therapy. This consensus summarizes the views of Russian experts on creating an injection protocol depending on individual clinical data and treatment goals, which can be used as a guide for practical work.

Keywords: botulinum toxin type A; abobotulinumtoxin A; multilevel injections; spasticity; children; cerebral palsy; expert consensus.

Contact: Alexey Lvovich Kurenkov; alkurenkov@gmail.com

For reference: Kurenkov AL, Klochkova OA, Zmanovskaya VA, Falkovskiy IV, Kenis VM, Vladykina LN, Krasavina DA, Nosko AS, Rychkova LV, Karimova KhM, Bursagova BI, Namazova-Baranova LS, Mamedyarov AM, Kuzenkova LM, Dontsov OG, Ryzhenkov MA, Butorina MN, Dankov DM, Levitina EV, Popkov DA, Ryabykh SO, Agranovich OV, Kiseleva TI, Vasileva ON, Zykov VP, Mihnovich VI, Belogorova TA. Updated and revised Russian consensus on the use of multilevel injections of abobotulinumtoxin A in children. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2024;16(6):125–133. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-6-125-133

Ботулинотерапия – важный элемент комплексной реабилитации пациентов взрослого и детского возраста со спастичностью [1–3]. Ботулинотерапия может дополнять другие базовые методы помощи, такие как двигательная реабилитация и целеориентированные тренировки, облегчать использование технических средств реабилитации и ортезирование, способствовать профилактике и коррекции вторичных ортопедических деформаций на фоне патологиче-

ского изменения тонуса [1]. Накоплен обширный практический опыт использования инъекций ботулинического токсина типа А (БТА) в педиатрии по разным показаниям, но основной точкой приложения остается спастичность, что отражено в современных инструкциях ко всем препаратам БТА, разрешенным к применению в детском возрасте в Российской Федерации, – Диспорт®, Ксеомин®, Релатокс®, Миотокс®.

Существуют европейский и международные консенсусы, а также национальные рекомендации по использованию БТА в педиатрии [4–7], которые в большинстве случаев акцентированы на помощи пациентам с детским церебральным параличом (ДЦП). В России также ранее были опубликованы консенсусы, посвященные использованию многоуровневых инъекций abobotulinumtoxin A в лечении спастичности при ДЦП [8] и применению incobotulinumtoxin A у детей с церебральным параличом для лечения спастичности и сиалореи [9]. За прошедшее время произошли изменения в показаниях для препаратов, накоплены дополнительные данные по эффективности и безопасности метода. Принципиально важным является расширение показаний для abobotulinumtoxin A, которое позволяет использовать препарат у детей для коррекции спастичности любого происхождения (ДЦП, последствия перенесенного инсульта, черепно-мозговой и спинальной травмы, нейроинфекций, дегенеративных заболеваний нервной системы и т. д.). Это диктует необходимость обновления и дополнения консенсуса с учетом современных научных данных и клинических задач.

Место ботулинотерапии в комплексной помощи при ДЦП и инструменты для оценки ее эффективности

Ботулинотерапия всегда должна рассматриваться как часть общего процесса восстановительного лечения ребенка с ДЦП [10, 11]. Сегодня при планировании комплексного восстановительного лечения большое внимание уделяется использованию Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья (МКФ) [12, 13]. Ботулинотерапия, в зависимости от поставленных целей реабилитации, может влиять на каждый из доменов МКФ: 1) структуры и функции организма; 2) активность человека (функциональные возможности и их ограничения); 3) участие (вовлечение ребенка в конкретные жизненные ситуации).

Наиболее часто ботулинотерапию при ДЦП проводят для снижения избыточного тонуса мышц нижних и верхних конечностей [1], что относится к домену «Структуры организма и их функции». Это применимо к пациентам всех функциональных уровней по Системе классификации глобальных моторных функций (Gross Motor Function Classification System, GMFCS). Эффективность применения ботулинотерапии по этим показаниям, как правило, оценивают с использованием модифицированной шкалы Эшворта, модифицированной шкалы Тардье [14].

Функциональные улучшения после проведения ботулинотерапии относятся к домену «Активность» и отмечаются преимущественно у пациентов с GMFCS I–III, но возможны и при GMFCS IV, особенно при выполнении инъекции в мышцы верхних конечностей [15, 16]. Для объективной оценки функциональных результатов ботулинотерапии могут быть использованы Шкалы измерения больших моторных функций (Gross Motor Function Measure, GMFM-66 и GMFM-88), Шкала оценки функции передвижения (Functional Mobility Scale, FMS); для оценки самостоятельной ходьбы — видеоанализ походки и/или Шкала клинического наблюдения ходьбы (Observational Gait Scale); для описания функции рук — Шкала оценки вспомогательной функции руки (Assisting Hand Assessment, AHA) и др.

Шкала достижения целей (Goal Assessment Scale, GAS) позволяет объективизировать влияние метода на достижение целей, определяемых совместно с пациентом и его семьей и значимых для них.

Для оценки влияния ботулинотерапии на участие ребенка с ДЦП в повседневных активностях за рубежом используются: Педиатрическая шкала оценки участия и удовлетворенности (Children's Assessment of Participation and Enjoyment, CAPE), Педиатрическая шкала ограничения функции (Pediatric Evaluation of Disability Inventory, PEDI), Шкала оценки функционирования в школе (School Function Assessment, SFA), Шкала оценки качества жизни, связанного со здоровьем (Health-Related Quality of Life, HRQOL). Однако не все указанные шкалы валидизированы в Российской Федерации.

Реальное клиническое применение БТА значительно опережает имеющиеся официальные показания. Получены доказательства того, что ботулинотерапия высокоэффективна не только в снижении спастичности, но и в купировании дистонии, болевого синдрома, сиалореи [1, 17]. Инъекции препаратов БТА также все шире используются для профилактики ортопедических осложнений и как дополнение ортопедических и нейрохирургических методов лечения [1].

Подходы к выбору мышц-мишеней и расчету доз abobotulinumtoxin A при проведении многоуровневых инъекций

Допустимые общие дозы препарата, согласно обновленной инструкции, составляют:

- не более 15 ЕД/кг при введении только в одну нижнюю конечность или 30 ЕД/кг при введении в обе нижние конечности, но общая доза не должна превышать 1000 ЕД на процедуру;
- не более 16 ЕД/кг или 640 ЕД (меньшая из двух) на одну верхнюю конечность и не более 21 ЕД/кг или 840 ЕД (меньшая из двух) при введении препарата в обе верхние конечности;
- не более 30 ЕД/кг или 1000 ЕД (меньшее из двух) в случае необходимости лечения спастичности верхних и нижних конечностей за одну инъекционную сессию.

Безопасность представленных суммарных доз препарата показана в клинических исследованиях [16, 18, 19]. Кроме того, проспективное наблюдение за 591 ребенком с ДЦП (всего получено 2219 инъекций БТА) показало, что основными факторами риска развития системных нежелательных явлений после ботулинотерапии являются наличие дисфагии и аспирационной пневмонии в анамнезе, а не высокие общие дозы БТА, возраст или уровень GMFCS пациента [20].

При многоуровневой спастичности и планировании ботулинотерапии врач должен уметь выделять ведущие паттерны спастичности и мышечные группы, определяющие патологический двигательный стереотип ребенка на текущем этапе развития и мешающих достижению поставленных целей реабилитации [4]. Важен регулярный пересмотр целевых мышц для инъекций, поскольку для пациентов разных уровней GMFCS в разные возрастные периоды характерны определенные закономерности смены ведущих паттернов спастичности [21, 22]. Это определяется как этапами становления моторики ребенка, так и формированием ти-

пичных ортопедических осложнений и необходимостью перехода к хирургической коррекции [23, 24].

Выбор целей и приоритетов ботулинотерапии является во многом определяющим фактором успеха лечения и напрямую зависит от уровня GMFCS [10]. Так, у пациентов с GMFCS I–II главной целью ботулинотерапии будет улучшение двигательной функции, например увеличение скорости ходьбы и/или улучшение функции верхних конечностей. Дополнительными целями могут являться профилактика контрактур, облегчение двигательной реабилитации и переносимости ортезов. А для пациентов с GMFCS IV–V цели ботулинотерапии — поддержание двигательных возможностей для обеспечения максимальной независимости, профилактика контрактур, оптимизация позиционирования и облегчение ухода, облегчение использования ТСР, уменьшение боли и др.

Одной из сложностей использования ботулинотерапии при ДЦП является отсутствие общепринятых рекомендаций по расчету доз препаратов БТА для мышц-мишеней, которые не входят в инструкции к препаратам. Наиболее значимые из них: подвздошно-поясничная, прямая мышца бедра, длинный разгибатель I пальца стопы; для мышц верхних конечностей — большая грудная и большая круглая, трехглавая мышца плеча, длинный сгибатель I пальца кисти. Если возникает необходимость проводить инъекции в мышцы, не указанные в инструкции, то можно пользоваться данными, представленными в первом Российском консенсусе по применению многоуровневых инъекций abobotulinumtoxin A [8] или в публикации, посвященной многоуровневой ботулинотерапии у пациентов с ДЦП с тяжелыми двигательными нарушениями [22]. Дозы для некоторых мышц за пределами официальных показаний представлены в табл. 1.

Планирование повторных инъекций

Интервалы между инъекциями

Согласно обновленной инструкции к препарату abobotulinumtoxin A, повторные инъекции в мышцы нижних конечностей у детей старше 2 лет проводят после снижения эффекта от предыдущей инъекции, но не ранее чем через 12 нед. При инъекциях только в мышцы верхних конечностей — не ранее чем через 16 нед. При инъекциях в верхние и нижние конечности интервал между повторными инъекциями должен составлять не менее 12–16 нед на основании индивидуальной реакции на лечение¹. Однако, согласно проведенным клиническим исследованиям, большинству пациентов повторные инъекции в мышцы ног требовались не ранее чем через 16–22 нед (в некоторых случаях — до 28 нед); в мышцы рук — через 16–28 нед (до 34 нед) [16, 18, 19]. В российском многоцентровом исследовании также было показано, что средние интервалы между повторными многоуровневыми инъекциями abobotulinumtoxin A составляют от 140 до 180 дней с тенденцией к уменьше-

Таблица 1.

Table 1.

Дозы препарата Диспорт® для мышц, не входящих в официальную инструкцию, при проведении многоуровневой ботулинотерапии (по [25])

Doses of Dysport® drug for muscles not included in the official instructions, for multilevel botulinum therapy (according to [25])

Мышца	Доза, ЕД (ЕД/кг)		
	средняя	min–max	25–75%
Подвздошно-поясничная (<i>iliopsoas</i>)	60 (3,8)	30–250 (1,8–6,0)	45–70 (2,8–4,3)
Прямая мышца бедра (<i>rectus femoris</i>)	40 (2,6)	20–150 (1,0–5,0)	30–50 (2,1–3,1)
Большая грудная (<i>pectoralis major</i>)	40 (2,3)	20–100 (1,2–5,4)	30–60 (1,9–2,9)
Большая круглая (<i>teres major</i>)	30 (2,0)	20–100 (1,6–3,1)	30–40 (1,7–2,2)
Трехглавая мышца плеча (<i>triceps brachii</i>)	30 (2,1)	10–70 (1,2–5,2)	20–40 (1,8–2,5)

нию у пациентов с тяжелыми двигательными нарушениями (GMFCS III–V) [25].

Помимо тяжести двигательных нарушений, на интервалы между инъекциями могут влиять: исходная степень спастичности, возраст и скорость роста ребенка, риск формирования ортопедических осложнений, реабилитация и ортезирование после инъекций, дополнительные методы коррекции спастичности.

Интервалы между инъекциями непостоянны у каждого ребенка и должны определяться на основании, в первую очередь, клинической целесообразности. Не рекомендуется ожидать полного восстановления исходной спастичности и утраты достигнутых навыков. Инъекции БТА должны проводиться не слишком часто, чтобы избежать избыточного фибрирования мышц и формирования вторичной резистентности к препарату, но при этом с такой периодичностью, чтобы удерживать стабильный уровень мышечного тонуса, комфортный для проведения реабилитации и ортезирования.

Введение дополнительной дозы БТА через короткий интервал времени (менее 12 нед) — «докалывание» — не рекомендовано, поскольку увеличивает вероятность формирования вторичной резистентности.

Контрольные сроки наблюдения:

- от 10–14 дней до 1 мес после инъекций — оценка результата и достижения поставленных целей;
- через 3–4 мес после инъекций (минимально допустимый интервал между повторными инъекциями) — планирование повторных инъекций;
- через 6 мес — если инъекция не проведена ранее и не определены другие сроки контроля.

Смена препаратов БТА при повторных инъекциях

При повторных инъекциях допустима смена одного препарата БТА на другой, однако следует учитывать, что единицы действия (ЕД) препаратов являются специфическими и не могут сравниваться (или напрямую пересчитываться) с другими препаратами, содержащими БТА¹ [26]. Действующее вещество одинаково у всех препаратов БТА и представлено молекулой с молекулярной массой 150 кДа (активный нейротоксин), связанной с нетоксиновыми ком-

¹Инструкция по медицинскому применению к препарату Диспорт®.

плексобразующими белками либо другими стабилизаторами в зависимости от технологии производства. Содержание активного нейротоксина в 1 ЕД различается в разных препаратах, что потенциально влияет на степень антиспастического эффекта и продолжительность действия [27]. Поэтому при смене препарата БТА при повторных инъекциях необходимо каждый раз заново рассчитывать дозы для каждой целевой мышцы, опираясь на рекомендации в инструкции к препарату.

Этические и юридические аспекты применения многоуровневых инъекций БТА **Незарегистрированные показания**

В клинической практике встречаются ситуации, не отраженные в инструкции, когда инъекции проводятся off-label. Это относится как к выбору целевых мышц, так и к применению БТА для коррекции вторичной дистонии, сиалореи, боли и др. [28]. При назначении инъекций БТА вне официальных показаний необходимо проведение врачебной комиссии и подписание официальными представителями ребенка информированного согласия на проведение ботулинотерапии по незарегистрированным показаниям.

Использование препаратов БТА у детей до 2 лет

Все препараты БТА, зарегистрированные к применению у детей на территории Российской Федерации, разрешены с 2 лет. Использование ботулинотерапии в более раннем возрасте может быть рассмотрено для ряда пациентов в структуре других методов реабилитации и лечения, если они не обеспечивают достаточного купирования спастичности [29] и есть риск формирования стойких деформаций. Имеющиеся на сегодняшний день систематические обзоры научных публикаций говорят о сопоставимых уровнях эффективности и безопасности применения БТА у детей до 2 лет и в более старшем возрасте [30] и о том, что риски ботулинотерапии у детей в младшем возрасте в большей степени связаны с тяжестью общего состояния и локализацией инъекций, чем с самим токсином [31]. Однако отсутствие достаточных данных о влиянии БТА на рост и развитие нейромоторного аппарата у детей младшего возраста требует дальнейшего проведения клинических исследований по безопасности и эффективности ботулинотерапии в возрасте до 2 лет [29].

Протокол информированного согласия

Проведение ботулинотерапии всегда должно сопровождаться составлением протокола информированного согласия, один экземпляр которого после процедуры инъекций остается у законного представителя ребенка. В протоколе информированного согласия указывают дату инъекции, фамилию, имя, отчество ребенка, его возраст и массу тела, диагноз, уровень по GMFCS (если применимо), название и общую дозу препарата БТА, дозу в ЕД на 1 кг массы тела, мышцы-мишени с дозами на каждую мышцу, наличие метода контроля точности проведения инъекций, использование седации/наркоза. На усмотрение врача / лечебного учреждения возможно указание дополнительных сведений: концентрация, серия, срок годности препарата, предшествующее/последующее использование гипсования, технические средства реабилитации, оценка по иным шкалам, количество и сроки ранее проведенных инъекций и др.

Техническое обеспечение процедуры инъекции

Инъекции препаратов БТА проводятся в процедурном кабинете как в амбулаторных, так и в стационарных условиях. Для уменьшения боли и риска развития постинъекционных гематом используют иглы минимальной толщины (27–29 G). Длина иглы должна соответствовать глубине залегания целевой мышцы, что оптимально оценивать с использованием УЗИ-навигации.

Вопрос обезболивания при ботулинотерапии в России до конца не решен. В связи с этим необходимость проведения обезболивания при ботулинотерапии решается индивидуально для каждого пациента и лечебного учреждения.

Инъекции БТА следует проводить под контролем навигационных методов — УЗИ, электромиографии, электростимуляции [32]. В педиатрии оптимальным является использование УЗ-контроля, так как этот метод широко доступен, не несет дополнительной лучевой нагрузки, позволяет точно локализовать мышцу-мишень, документировать введение препарата, избежать ятрогенного травмирования сосудов и периферических нервов [3]. В настоящее время доступны специальные монографии и атласы, посвященные УЗ-навигации в педиатрии при проведении ботулинотерапии [3, 33].

Показания к прекращению ботулинотерапии подробно представлены в предыдущем консенсусе [8]. Отсутствие у пациента последующей реабилитации и ортезирования препятствует получению полноценного результата от ботулинотерапии и может также рассматриваться как один из факторов прекращения инъекций и перехода к другим методам снижения патологического тонуса.

Сочетание ботулинотерапии с другими антиспастическими методами при ДЦП

Ботулинотерапию следует использовать в сочетании с другими методами реабилитации и снижения мышечного тонуса, что позволяет подобрать оптимальную для пациента комбинацию с учетом распределения гипертонуса и его характеристик.

Ботулинотерапия занимает промежуточное положение между медикаментозными и нейрохирургическими методами, являясь инвазивной, но обратимой методикой с относительно продолжительным и хорошо управляемым эффектом, а также дополнительными эффектами в виде снижения боли, мышечных спазмов, дистонии. В связи с этим ботулинотерапия может рассматриваться в качестве метода выбора как при локальной, так и при многоуровневой спастичности и ее сочетании с дистонией (табл. 2). У пациентов с генерализованной спастичностью и/или дистонией лечение может быть начато с применения пероральных препаратов либо установки баклофеновой помпы, после чего сохраняющиеся локальные нарушения тонуса могут дополнительно корректироваться ботулинотерапией.

При многоуровневой спастичности с преимущественным вовлечением нижних конечностей методом выбора может быть селективная дорсальная ризотомия (СДР). Но и после проведения СДР до 45–53% пациентов в последующем нуждаются в ботулинотерапии, в том числе в мышцах ног, а еще часть — в пероральных миорелаксантах или установке баклофеновой помпы [34].

На определенных этапах реабилитации при недостаточном эффекте и формировании ортопедических деформаций антиспастические методы могут быть дополнены этапным гипсованием и ортопедическими операциями.

Применение БТА при дискинетических формах ДЦП и вторичных дистониях

Коррекция вторичной фокальной и сегментарной дистонии у детей до сих пор не входит в официальные показания к применению препаратов БТА, однако реальная клиническая практика и имеющиеся публикации подтверждают эффективность и безопасность их использования по данным показаниям [1, 17]. Нередко ботулинотерапия при дискинетических формах ДЦП является дополнением для других медикаментозных и хирургических методов лечения спастичности и дистонии (см. табл. 2). В этом случае ее основная задача — коррекция локальных нарушений мышечного тонуса, сохраняющихся на фоне системного лечения. Одним из значимых преимуществ ботулинотерапии перед большинством пероральных лекарственных препаратов для коррекции дистонии и хореоатетоза является одномоментное воздействие как на спастичность, так и на дистонию в целевых мышцах.

Поскольку при применении ботулинотерапии у пациентов с дискинетическими формами ДЦП существует риск нарушения баланса движений в суставах, возможно одномоментное введение препарата в мышцы-антагонисты на уровне одного сустава. Диапазоны доз БТА для коррекции дистонических нарушений при ДЦП в настоящее время не разработаны, поэтому при составлении протокола следует руководствоваться общими принципами расчета, как по показанию «коррекция спастичности» [3].

Применение БТА при сиалорее

Сиалорея встречается примерно у 44% пациентов с ДЦП в возрасте до 18 лет [35]. Ботулинотерапия является одним из наиболее изученных и эффективных методов коррекции слюнотечения у детей при ДЦП [1]. Для abobotulinumtoxin A данное показание пока не включено в официальную инструкцию к препарату, хотя имеются как иностранные, так и отечественные публикации о его применении при сиалорее [36, 37]. При необходимости коррекции слюнотечения введение abobotulinumtoxin A в слюнные железы проводится off-label с оформлением информированного согласия законного представителя пациента.

Описанные в литературе дозы abobotulinumtoxin A для инъекций в слюнные железы варьируют в широких пределах — от 3,8 до 14,5 ЕД/кг (100–300 ЕД) в зависимости от тяжести проявлений сиалореи и сопутствующих инъекций в мышцы конечностей [36, 37]. Препарат вводится в околоушные и подчелюстные слюнные железы под контролем УЗИ. Используются протоколы как с равномерным распределением дозировок препарата во все инъецируемые железы, так и с преимущественным (в соотношении 3:2) или изолированным введением в околоушные железы, учитывая их преобладающий размер.

При определении показаний к инъекциям БТА в слюнные железы, а также оценке эффективности процедуры рекомендовано опираться как на результаты клинического осмотра, так и на оценку выраженности слюнотечения по стандартизированным шкалам [3].

Методы, дополняющие ботулинотерапию

Не существует специальной «реабилитации после ботулинотерапии». Напротив, при грамотно выстроенном реабилитационном процессе инъекции должны встраиваться в текущую реабилитацию, помогая достижению поставленных целей. Поэтому оптимальным представляется проведение ботулинотерапии на фоне регулярных занятий без изменения их интенсивности. Но если реабилитация носит прерывистый (курсовой) характер, то целесообразно приурочить очередной курс к ботулинотерапии. Начинать занятия можно сразу после инъекций и не ждать полного развития эффекта миорелаксации, что позволит более плавно адаптировать ребенка к изменяющемуся тону и раньше начать формировать новый двигательный стереотип.

Показано, что ботулинотерапия и такие методики, как гипсование, ортезирование, вибротерапия, растяжки и кинезиотейпирование, дополняют друг друга и совместно оказывают больший антиспастический эффект [38]. Также выявлено, что комбинация инъекций БТА и методов восстановительного лечения улучшает функциональные результаты. В основном это отмечено для различных методик электрической стимуляции, мультимодальных реабилитационных процедур и, в ряде случаев, этапного гипсования [11].

Таблица 2. Алгоритм выбора методов коррекции спастичности в зависимости от ее локализации и сочетания с дистонией

Table 2. Algorithm for selecting methods for spasticity correction depending on its localization and combination with dystonia

Локальная спастичность	Многоуровневая спастичность	Спастичность + дистония
Ботулинотерапия	Ботулинотерапия	Пероральные препараты
СДР*	СДР	Ботулинотерапия
Селективная невротомия (хирургическая, радиочастотная)	Пероральные препараты	Баклофеновая помпа
	Баклофеновая помпа	Пероральные антиспастические препараты + ботулинотерапия
	Пероральные препараты + ботулинотерапия	Баклофеновая помпа + ботулинотерапия
	СДР + ботулинотерапия	
	Баклофеновая помпа + ботулинотерапия	

Во всех случаях антиспастические методы используются на фоне регулярной двигательной реабилитации

Примечание. * СДР может использоваться для коррекции одноуровневой спастичности, например только в икроножных мышцах или приводящих мышцах бедра, но в случаях небольшого количества спастичных мышц рекомендуется особенно тщательно взвешивать потенциальную пользу и риски операции, возможности эффективного снижения тонуса другими методами.

Одним из современных подходов комплексного лечения пациентов с ДЦП являются домашние программы реабилитации, которые приобретают все большую популярность в связи с доказанно высокой эффективностью и возможностью встраивать реабилитационный процесс в повседневную жизнь ребенка [1, 39, 40]. Крайне важно соблюдать основные принципы использования этого реабилитационного инструмента².

Факторы, потенциально влияющие на эффективность ботулинотерапии

Первичная резистентность при проведении инъекций препаратов БТА является крайне редкой и практически не имеет клинического значения [41].

Вторичная резистентность, т. е. развитие неэффективности после предыдущих эффективных инъекций препаратов БТА, может отмечаться у 2–3% пациентов с ДЦП, которые получали частые повторные инъекции БТА (каждые 3 мес) в высоких дозах [42].

Общий подход по применению ботулинотерапии при неэффективности проведенных инъекций при ДЦП сводится к тому, что в первую очередь необходимо исключить любые технические погрешности при проведении инъек-

ций БТА, такие как: 1) неправильный выбор мышц-мишеней; 2) неправильный расчет дозы препарата; 3) неправильная техника инъекции / непопадание препарата в целевые мышцы; 4) игнорирование фиксированных контрактур; 5) неправильное хранение и транспортировка препарата. Только после исключения всех перечисленных причин следует рассматривать развитие иммунологической резистентности к препарату БТА, что должно подтверждаться специальными иммунологическими и/или биологическими тестами [43].

Заключение

Ботулинотерапия — один из компонентов комплексной помощи пациентам со спастичностью различной этиологии. Расширение показаний для abobotulinumtoxin A — отражение реальной практики эффективного применения препарата в педиатрии. Данный консенсус суммирует современный взгляд отечественных экспертов на применение многоуровневых инъекций БТА в структуре комплексной реабилитации детей как по официальным показаниям, так и off-label. Рекомендации по выбору целевых мышц и доз БТА, составлению протокола инъекций в зависимости от индивидуальных клинических данных и целей терапии могут быть использованы в качестве ориентиров для практической работы врачами-ботулинотерапевтами. Ботулинотерапия всегда должна дополняться другими методами реабилитации, а при необходимости — и антиспастического лечения, что позволяет суммировать их достоинства и минимизировать нежелательные явления.

²Отечественными специалистами на основе этих принципов была разработана программа домашней реабилитации We Can, которой могут дистанционно пользоваться родители пациентов с ДЦП под контролем врача-ботулинотерапевта и/или реабилитолога. Программа доступна на портале Stopspastic.ru в разделе «Детский церебральный паралич».

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- 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
- Гусев ЕИ, Костенко ЕВ, Бойко АН. Спастичность. Клиника, диагностика и комплексная реабилитация с применением ботулинотерапии. 3-е изд., перераб. и доп. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2023. 312 с. [Gusev EI, Kostenko EV, Boiko AN. Spasticity. Clinic, diagnosis and comprehensive rehabilitation with the use of botulinum therapy. 3rd ed., revised and expanded. Moscow: GEOTAR-Media; 2023. 312 p. (In Russ.)].
- Клочкова ОА, Куренков АЛ. Ботулинотерапия при детском церебральном параличе: практические советы и ультразвуковой контроль. 2-е изд., перераб. и доп. Москва: МЕДпресс-информ; 2023. 272 с. [Klochkova OA, Kurenkov AL. Botulinum therapy for cerebral palsy: practical tips and ultrasound control. 2nd ed., revised and expanded. Moscow: MEDpress-inform; 2023 (In Russ.)].
- 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.
- Love SC, Novak I, Kentish M, 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 Aug;17 Suppl 2:9-37. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03126.x
- Fehlings D, Novak I, Berweck S, et al; Cerebral Palsy Institute. Botulinum toxin assessment, intervention and follow-up for paediatric upper limb hypertonicity: international consensus statement. *Eur J Neurol*. 2010 Aug;17 Suppl 2:38-56. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03127.x
- Vova JA, Green MM, Brandenburg JE, et al. A consensus statement on the use of botulinum toxin in pediatric patients. *PM R*. 2022 Sep;14(9):1116-42. doi: 10.1002/pmrj.12713. Epub 2021 Nov 26.
- Куренков АЛ, Клочкова ОА, Змановская ВА и др. Первый Российский консенсус по применению многоуровневых инъекций Abobotulinumtoxin A при лечении спастических форм детского церебрального паралича. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016;116(11):121-30. [Kurenkov AL, Klochkova OA, Zmanovskaya VA, et al. The First Russian Consensus on the Multilevel Abobotulinumtoxin A Injections in Spastic Forms of Cerebral Palsy. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2016;116(11):121-
30. doi: 10.17116/jnevro2016116111121-130 (In Russ.)].
- Куренков АЛ, Кузенкова ЛМ, Бурсагова БИ и др. Российский консенсус по применению incobotulinumtoxin A у детей с церебральным параличом для лечения спастичности и сialorrhea. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(2):117-25. doi: 10.14412/2074-2711-2022-2-117-125 [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):117-25. doi: 10.14412/2074-2711-2022-2-117-125 (In Russ.)].
- Клочкова ОА, Куренков АЛ. Выбор целей и приоритетов ботулинотерапии у пациентов с детским церебральным параличом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(2):102-8. doi: 10.17116/jnevro2019119021118 [Klochkova OA, Kurenkov AL. Priorities and goals of botulinum toxin A treatment in cerebral palsy. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2019;119(2):102-8. doi: 10.17116/jnevro2019119021118 (In Russ.)].

11. Mathevon L, Bonan I, Barnais JL, et al. Adjunct therapies to improve outcomes after botulinum toxin injection in children: A systematic review. *Ann Phys Rehabil Med*. 2019 Jul;62(4):283-90. doi: 10.1016/j.rehab.2018.06.010. Epub 2018 Jul 29.
12. World Health Organization. International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF). Geneva: World Health Organization; 2001.
13. World Health Organization. Towards A Common Language For Functioning, Disability And Health. Geneva: World Health Organization; 2002.
14. Mayston M. Intervention planning, implementation, and evaluation. In: Cerebral palsy: science and clinical practice. Eds Dan B, Mayston M, Paneth N, Rosenbloom L. London: Mac Keith Press; 2014. P. 287-311.
15. Tilton A, Russman B, Aydin R, et al. AbobotulinumtoxinA (Dysport®) Improves Function According to Goal Attainment in Children With Dynamic Equinus Due to Cerebral Palsy. *J Child Neurol*. 2017 Apr;32(5):482-7. doi: 10.1177/0883073816686910. Epub 2017 Jan 9.
16. Delgado MR, Tilton A, Carranza-Del Rio J, et al; Dysport in PUL study group. Efficacy and safety of abobotulinumtoxinA for upper limb spasticity in children with cerebral palsy: a randomized repeat-treatment study. *Dev Med Child Neurol*. 2021 May;63(5):592-600. doi: 10.1111/dmcn.14733. Epub 2020 Nov 18.
17. Bohn E, Goren K, Switzer L, et al. Pharmacological and neurosurgical interventions for individuals with cerebral palsy and dystonia: a systematic review update and meta-analysis. *Dev Med Child Neurol*. 2021 Sep;63(9):1038-50. doi: 10.1111/dmcn.14874. Epub 2021 Mar 27.
18. Delgado MR, Tilton A, Russman B, et al. AbobotulinumtoxinA for Equinus Foot Deformity in Cerebral Palsy: A Randomized Controlled Trial. *Pediatrics*. 2016 Feb;137(2):e20152830. doi: 10.1542/peds.2015-2830. Epub 2016 Jan 26.
19. 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.
20. Paget SP, Swinney CM, Burton KLO, et al. Systemic adverse events after botulinum neurotoxin A injections in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 2018 Nov;60(11):1172-7. doi: 10.1111/dmcn.13995. Epub 2018 Aug 26.
21. Куренков АЛ, Кузенкова ЛМ, Фисенко ДА и др. Изменение паттернов спастичности у детей с церебральным параличом с III уровнем двигательного развития по системе классификации больших моторных функций (GMFCS III). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(6):36-44. doi: 10.17116/jneuro202012006136 [Kurenkov AL, Kuzenkova LM, Fisenko DA, et al. Changes of the spasticity patterns in children with cerebral palsy GMFCS III at the age of 2 to 12 years. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2020;120(6):36-44. doi: 10.17116/jneuro202012006136 (In Russ.)].
22. Куренков АЛ, Клочкова ОА, Кузенкова 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/jneuro202012012157 [Kurenkov AL, Klochkova OA, Kuzenkova LM, et al. Multilevel botulinum toxin treatment in severe spastic forms of cerebral palsy (GMFCS IV-V). *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2020;120(12):57-66. doi: 10.17116/jneuro202012012157 (In Russ.)].
23. Thomason P, Graham KH. Rehabilitation of children with cerebral palsy after single-event multilevel surgery (Chapter 18). In: Rehabilitation in Movement Disorders. Cambridge University Press; 2013. P. 203-16. doi: 10.1017/CBO9781139012942.019
24. Multani I, Manji J, Hastings-Ison T, et al. Botulinum Toxin in the Management of Children with Cerebral Palsy. *Paediatr Drugs*. 2019 Aug;21(4):261-81. doi: 10.1007/s40272-019-00344-8
25. Клочкова ОА, Куренков АЛ, Каримова ХМ и др. Многоуровневые инъекции ботулинического токсина типа А (Abobotulinum toxin A) при лечении спастических форм детского церебрального паралича: ретроспективное исследование опыта 8 российских центров. *Педиатрическая фармакология*. 2016;13(3):259-69. doi: 10.15690/pf.v13i3.1576 [Klochkova OA, Kurenkov AL, Karimova KhM, et al. Multilevel botulinum toxin A (abobotulinumtoxin A) injections in spastic forms of cerebral palsy: retrospective analysis of 8 russian centers experience *Pediatricskaja farmakologija*. 2016;13(3):259-69. doi: 10.15690/pf.v13i3.1576 (In Russ.)].
26. Frevert J. Pharmaceutical, biological, and clinical properties of botulinum neurotoxin type A products. *Drugs R D*. 2015 Mar;15(1):1-9. doi: 10.1007/s40268-014-0077-1
27. Орлова ОР, Тимербаева СЛ, Хатькова СЕ и др. Соотношение единиц действия различных препаратов ботулинического нейротоксина при использовании в неврологической практике. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(9):132-41. doi: 10.17116/jneuro201711791132-141 [Orlova OR, Timerbaeva SL, Khat'kova SE, et al. Conversion ratio between different botulinum neurotoxin product in neurological practice. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2017;117(9):132-41. doi: 10.17116/jneuro201711791132-141 (In Russ.)].
28. Dorf SR, Fonseca AR, Sztajnbock FR, et al. The state of the art in therapeutic administration of botulinum toxin in children with cerebral palsy: an integrative review. *Rev Paul Pediatr*. 2024 Mar 25;42:e2023093. doi: 10.1590/1984-0462/2024/42/2023093
29. Morgan C, Fettes L, Adde L, et al. Early Intervention for Children Aged 0 to 2 Years With or at High Risk of Cerebral Palsy: International Clinical Practice Guideline Based on Systematic Reviews. *JAMA Pediatr*. 2021 Aug 1;175(8):846-58. doi: 10.1001/jamapediatrics.2021.0878
30. Yang H, Chen S, Shen J, et al. Safety and Efficacy of Botulinum Toxin Type A in Children With Spastic Cerebral Palsy Aged <2 Years: A Systematic Review. *J Child Neurol*. 2023 May;38(6-7):454-65. doi: 10.1177/08830738231183484. Epub 2023 Jul 10.
31. Bourseul JS, Molina A, Lintanf M, et al. Early Botulinum Toxin Injections in Infants With Musculoskeletal Disorders: A Systematic Review of Safety and Effectiveness. *Arch Phys Med Rehabil*. 2018 Jun;99(6):1160-76.e5. doi: 10.1016/j.apmr.2017.11.013. Epub 2017 Dec 27.
32. Клочкова ОА, Куренков АЛ, Мамедьяров АМ и др. Контроль точности инъекций ботулинического токсина типа А при спастических формах детского церебрального паралича: выбор методики. *Педиатрическая фармакология*. 2013;10(2):80-6. doi: 10.15690/pf.v10i2.648 [Klochkova OA, Kurenkov AL, Mamed'yarov AM, et al. Botulinum toxin A injection precision control at spastic forms of cerebral palsy: choosing methodology. *Pediatricskaya farmakologiya*. 2013;10(2):80-6. doi: 10.15690/pf.v10i2.648 (In Russ.)].
33. Клочкова ОА, Куренков АЛ. Ботулинотерапия при детском церебральном параличе: практические советы и ультразвуковой контроль. Москва: МЕДпресс-информ; 2020. 248 с. [Klochkova OA, Kurenkov AL. Botulinum therapy for cerebral palsy: practical tips and ultrasound control. Moscow: MEDpress-inform; 2020. 248 p. (In Russ.)].
34. Клочкова ОА, Колесникова ЕП, Зиненко ДЮ, Бердичевская ЕМ. Селективная дорзальная ризотомия в лечении спастичности у пациентов с детским церебральным параличом. *Вопросы современной педиатрии*. 2022;21(1):19-28. doi: 10.15690/vsp.v21i1.2382 [Klochkova OA, Kolesnikova EP, Zinenko DYU, Berdichevskaya EM. Selective dorsal rhizotomy in treatment of spasticity in patients with cerebral palsy. *Voprosi sovremennoy pediatrii*. 2022;21(1):19-28. doi: 10.15690/vsp.v21i1.2382 (In Russ.)].
35. Speyer R, Cordier R, Kim JH, et al. Prevalence of drooling, swallowing, and feeding problems in cerebral palsy across the lifespan: a systematic review and meta-analyses. *Dev Med Child Neurol*. 2019 Nov;61(11):1249-58. doi: 10.1111/dmcn.14316. Epub 2019 Jul 22.

36. Alrefai AH, Aburahma SK, Khader YS. Treatment of sialorrhea in children with cerebral palsy: a double-blind placebo controlled trial. *Clin Neurol Neurosurg*. 2009 Jan;111(1):79-82. doi: 10.1016/j.clineuro.2008.09.001. Epub 2008 Nov 1.
37. Ключкова ОА, Куренков АЛ, Каримова ХМ и др. Сялоррея у пацыентаў с дэцкім цэребралам паралічам: эфэктывнасць прымянення ботулінатэрапіі. *Педыятрыцкая фармакалогія*. 2015;12(4):398-406. doi: 10.15690/pf.v12i4.1420 [Klochkova OA, Kurenkov AL, Karimova HM, et al. Sialorrhea in patients with cerebral palsy: the effectiveness of botulinum therapy. *Pediatricheskaya farmakologiya*. 2015;12(4):398-406. doi: 10.15690/pf.v12i4.1420 (In Russ.)].
38. Picelli A, Santamato A, Chemello E, et al. Adjuvant treatments associated with botulinum toxin injection for managing spasticity: An overview of the literature. *Ann Phys Rehabil Med*. 2019 Jul;62(4):291-6. doi: 10.1016/j.rehab.2018.08.004. Epub 2018 Sep 13.
39. Novak I, Cusick A, Lannin N. Occupational therapy home programs for cerebral palsy: double-blind, randomized, controlled trial. *Pediatrics*. 2009 Oct;124(4):e606-14. doi: 10.1542/peds.2009-0288. Epub 2009 Sep 21.
40. Novak I, Berry J. Home program intervention effectiveness evidence. *Phys Occup Ther Pediatr*. 2014 Nov;34(4):384-9. doi: 10.3109/01942638.2014.964020. Epub 2014 Oct 15.
41. Артеменко АР, Куренков АЛ. Ботулинический токсин: вчера, сегодня, завтра. *Нервно-мышечные болезни*. 2013;2(4):6-18. doi: 10.17650/2222-8721-2013-0-2-6-19 [Artemenko AR, Kurenkov AL. Botulinum toxin: yesterday, today, tomorrow. *Nervno-myshechnye bolezni*. 2013;2(4):6-18. doi: 10.17650/2222-8721-2013-0-2-6-19 (In Russ.)].
42. Mathevon L, Declémy A, Laffont I, Perennou D. Immunogenicity induced by botulinum toxin injections for limb spasticity: A systematic review. *Ann Phys Rehabil Med*. 2019 Jul;62(4):241-51. doi: 10.1016/j.rehab.2019.03.004. Epub 2019 Apr 11.
43. Тимебаева СЛ, редактор. Азбука ботулинотерапии: научно-практическое издание. Москва: Практическая медицина; 2018. 416 с. [Timerbaeva SL, editor. The ABC of botulinum toxin therapy: scientific and practical publication. Moscow: Prakticheskaya medicina; 2018. 416 p. (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

22.07.2024/30.10.2024/31.10.2024

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/0000-0002-7269-910>
 Ключкова О.А. <https://orcid.org/0000-0002-4079-3450>
 Змановская В.А. <https://orcid.org/0000-0002-1742-1907>
 Фальковский И.В. <https://orcid.org/0009-0009-0810-4887>
 Кенис В.М. <https://orcid.org/0000-0002-7651-8485>
 Владыкина Л.Н. <https://orcid.org/0009-0009-1856-1205>
 Красавина Д.А. <https://orcid.org/0000-0003-4255-7029>
 Носко А.С. <https://orcid.org/0000-0003-4426-9573>
 Рычкова Л.В. <https://orcid.org/0000-0002-0117-2563>
 Каримова Х.М. <https://orcid.org/0000-0001-6560-9552>
 Бурсагова Б.И. <https://orcid.org/0000-0001-8506-2064>
 Намазова-Баранова Л.С. <https://orcid.org/0000-0002-2209-7531>
 Мамедьяров А.М. <https://orcid.org/0000-0003-0818-6906>
 Кузенкова Л.М. <https://orcid.org/0000-0002-9562-3774>
 Донцов О.Г. <https://orcid.org/0000-0003-1013-6166>
 Рыженков М.А. <https://orcid.org/0009-0000-0723-4406>
 Буторина М.Н. <https://orcid.org/0000-0003-1545-9044>
 Данков Д.М. <https://orcid.org/0000-0003-1526-8723>
 Левитина Е.В. <https://orcid.org/0000-0003-2553-7552>
 Попков Д.А. <https://orcid.org/0000-0002-8996-867X>
 Рябых С.О. <https://orcid.org/0000-0003-3439-5605>
 Агранович О.В. <https://orcid.org/0000-0002-0261-612>
 Киселева Т.И. <https://orcid.org/0000-0002-4378-7945>
 Васильева О.Н. <https://orcid.org/0000-0002-7188-7185>
 Зыков В.П. <https://orcid.org/0000-0002-1401-5479>
 Михнович В.И. <https://orcid.org/0000-0003-4994-8508>
 Белогорова Т.А. <https://orcid.org/0000-0001-7429-7992>