

Одновременное лечение спастичности и сиалореи при детском церебральном параличе: российское многоцентровое ретроспективное исследование



Куренков А.Л.^{1,2}, Красавина Д.А.³, Морошек Е.А.⁴, Белогорова Т.А.⁵,

Черников В.В.¹, Артеменко А.Р.^{2,6}, Князев А.В.⁷, Гераськина М.М.⁸, Бурсагова Б.И.¹,

Кузенкова Л.М.¹, Виноградова Е.В.³, Бальберт А.А.⁴, Михнович В.И.⁵

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

²ООО «Центр междисциплинарной стоматологии и неврологии», Москва; ³кафедра хирургических болезней детского возраста им. Г.А. Баирова ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург; ⁴отделение реабилитации рассстройств движения

ООО «Клиника доктора Бальберта», Екатеринбург; ⁵ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», Иркутск; ⁶кафедра нервных болезней Института профессионального образования

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»

Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва; ⁷ООО «Мерц Фарма», Москва;

⁸ФГБУЗ «Клиническая больница №8 ФМБА России», Обнинск

¹Россия, 119991, Москва, Ломоносовский просп., 2, стр. 1; ²Россия, 117420, Москва, ул. Профсоюзная, 57;

³Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2; ⁴Россия, 620028, Екатеринбург, ул. Родонитовая, 34;

⁵Россия, 664003, Иркутск, ул. Тимирязева, 16; ⁶Россия, 119048, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

⁷Россия, 123112, Москва, Пресненская набережная, 10, блок С «Башня на набережной»;

⁸Россия, 249031, Обнинск, просп. Ленина, 85

Использование ботулинотерапии для коррекции спастичности и сиалореи за одну инъекционную сессию является адекватной лечебной стратегией при детском церебральном параличе (ДЦП), поскольку эти два состояния часто наблюдаются одновременно у пациента и негативно влияют на течение болезни и качество жизни.

Цель исследования – оценка эффективности и безопасности одновременной коррекции спастичности и сиалореи препаратом инкоботулотоксин A у пациентов с ДЦП.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ историй болезни пациентов детского возраста со спастическими формами ДЦП с разными уровнями двигательных возможностей (от I до V уровня по Системе классификации больших моторных функций – Gross Motor Function Classification System, GMFCS), имевших спастичность и сиалорею различной степени выраженности. В анализ вошли только те пациенты, которым за одну инъекционную сессию проводилась одновременная коррекция спастичности и сиалореи препаратом инкоботулотоксин A. Оценивались общая средняя доза для коррекции спастичности верхних (ВК) и нижних конечностей (НК), средняя доза для коррекции сиалореи, суммарная средняя доза и максимальная доза препарата на одну инъекционную сессию, динамика по модифицированной шкале Эшвортса (Modified Ashworth Scale, MAS) и по Шкале оценки влияния сиалореи (Drooling Impact Scale, DIS), а также общее улучшение сиалореи по Шкале общего впечатления об изменениях (Global Impression of Change Scale, GICS) на фоне проводимого лечения. Изучалась выраженность терапевтического эффекта препарата после повторных инъекций, также проведен анализ нежелательных явлений (НЯ) на протяжении всех инъекционных циклов (ИЦ).

В анализ включено 162 пациента, средний возраст составил $7,23 \pm 3,73$ года. Со спастическим тетрапарезом было 46,9% пациентов, со спастической диплегией – 46,3%, с гемиплегической формой – 6,8%; 3,1% пациентов имели GMFCS I, 19,1% – GMFCS II, 18,5 – GMFCS III, 44,4% – GMFCS IV и 14,8% – GMFCS V. Исходно выраженность спастичности ВК составила $2,33 \pm 0,71$ балла по MAS, спастичности НК – $2,67 \pm 0,74$ балла по MAS. Выраженность сиалореи по DIS составляла $72,96 \pm 13,21$ балла.

Результаты. Все пациенты прошли как минимум один ИЦ, из них 40,1% пациентов – два ИЦ, 19,1% – три ИЦ и 12,3% – четыре ИЦ. Средняя доза для коррекции спастичности ВК составила $77,10 \pm 57,53$ ЕД, НК – $157,10 \pm 68,59$ ЕД, сиалореи – $41,91 \pm 19,15$ ЕД, средняя суммарная доза препарата на один ИЦ – $257,65 \pm 92,86$ ЕД ($13,19 \pm 3,91$ ЕД/кг), максимальная доза – 500 ЕД. После 1-го ИЦ спастичность ВК снизилась в среднем на 1,18 балла по MAS, спастичность НК – на 1,23 балла. Оценка сиалореи по DIS уменьшилась на 27,3 балла. При повторных ИЦ наблюдалась сходная эффективность в коррекции спастичности и сиалореи. Общее улучшение сиалореи по шкале GICS в среднем составило $1,70 \pm 0,51$ балла после 1-го ИЦ, а к 4-му ИЦ увеличилось до $2,00 \pm 0,46$ балла, т. е. была отмечена тенденция к увеличению эффекта. После 1-го ИЦ у 8% пациентов отмечались НЯ, чаще наблюдалась боль в месте инъекций, реже – сухость в полости рта, повышение вязкости слюны и повышение температуры. При повторных ИЦ частота НЯ не возрастила.

Заключение. Одновременное лечение спастичности и сиалореи является высокоэффективным и безопасным подходом у пациентов с ДЦП. При повторных инъекциях препарата инкоботулотоксин A сохраняются высокая эффективность и безопасность такого комплексного терапевтического подхода.

Ключевые слова: ботулинический токсин типа A; инкоботулотоксин A; детский церебральный паралич; спастичность; сиалорея; одновременное лечение; суммарная доза.

Контакты: Алексей Львович Куренков; alkurenkov@gmail.com

Для цитирования: Куренков А.Л., Красавина Д.А., Морошек Е.А., Белогорова Т.А., Черников В.В., Артеменко А.Р., Князев А.В., Герасыкина М.М., Бурсагова Б.И., Кузенкова Л.М., Виноградова Е.В., Бальберт А.А., Михнович В.И. Одновременное лечение спастичности и сиалореи при детском церебральном параличе: российское многоцентровое ретроспективное исследование. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2025;17(6):75–83. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2025-6-75-83>

Combined management of spasticity and sialorrhea in children with cerebral palsy: a Russian multicenter retrospective study

Kurenkov A.L.^{1,2}, Krasavina D.A.³, Moroshek E.A.⁴, Belogorova T.A.⁵, Chernikov V.V.¹, Artemenko A.R.^{2,6}, Knyazev A.V.⁷, Geraskina M.M.⁸, Bursagova B.I.¹, Kuzenkova L.M.¹, Vinogradova E.V.³, Balbert A.A.⁴, Mikhnovich V.I.⁵

¹National Medical Research Center for Children's Health, Ministry of Health of Russia, Moscow; ²Center for Interdisciplinary Dentistry and Neurology, Moscow; ³Department of Pediatric Surgery, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg; ⁴Department of Movement Disorders Rehabilitation, Doctor Balbert's Clinic, Ekaterinburg; ⁵Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk; ⁶Department of Nervous Diseases of the Institute of Professional Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow;

⁷Merz Pharma, Moscow; ⁸Clinical Hospital No. 8 of the Federal Medical-Biological Agency of Russia, Obninsk

¹2, Lomonosovsky Prospekt, Build. 1, Moscow 119991, Russia; ²57, Profsoyusnaya St., Moscow 117420, Russia;

³2, Litovskaya St., St. Petersburg 194100, Russia; ⁴34, Rodonitovaya St., Yekaterinburg 620028, Russia;

⁵16, Timiryazeva St., Irkutsk 664003, Russia; ⁶8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119048, Russia;

⁷10, Presnenskaya Naberezhnaya, Block C, Moscow 123112, Russia; ⁸85, Lenina Prospekt, Obninsk 249031, Russia

The use of botulinum toxin therapy to correct spasticity and sialorrhea in a single injection session is an adequate treatment strategy for children with cerebral palsy (CP), as these two conditions are often observed simultaneously in patients and negatively affect the course of the disease and quality of life.

Objective: to evaluate the efficacy and safety of simultaneous correction of spasticity and sialorrhea with incobotulinumtoxin A in patients with CP.

Material and methods. A retrospective analysis was conducted of the medical records of pediatric patients with spastic forms of CP with varying levels of motor ability (from level I to level V according to the Gross Motor Function Classification System, GMFCS) who had spasticity and sialorrhea of varying severity. The analysis included only those patients who underwent simultaneous correction of spasticity and sialorrhea with incobotulinumtoxin A during a single injection session. The total average dose for the correction of spasticity of the upper limbs (UL) and lower limbs (LL), the average dose for the correction of sialorrhea, the total average and maximum dose of the drug per injection session, the dynamics on the modified Ashworth scale (MAS) and the Drooling Impact Scale (DIS), as well as the overall improvement in sialorrhea on the Global Impression of Change Scale (GICS) during treatment were assessed. The severity of the therapeutic effect of the drug after repeated injections was studied, and an analysis of adverse events (AEs) was performed throughout all injection cycles.

The analysis included 162 patients with a mean age of 7.23 ± 3.73 years. Spastic tetraparesis was present in 46.9% of patients, spastic diplegia in 46.3%, and hemiplegic form in 6.8%. 3.1% of patients had GMFCS I, 19.1% had GMFCS II, 18.5% had GMFCS III, 44.4% had GMFCS IV, and 14.8% had GMFCS V. Initially, the severity of spasticity in the upper limbs was 2.33 ± 0.71 points on the MAS, and spasticity in the lower limbs was 2.67 ± 0.74 points on the MAS. The severity of sialorrhea on the DIS scale was 72.96 ± 13.21 points.

Results. All patients underwent one injection cycle (IC), of which 40.1% underwent two ICs, 19.1% underwent three ICs, and 12.3% underwent four ICs. The average dose for correction of spasticity of the upper limbs was 77.10 ± 57.53 U, for NC – 157.10 ± 68.59 U, for sialorrhea – 41.91 ± 19.15 U, the average total dose of the drug per IC – 257.65 ± 92.86 U (13.19 ± 3.91 U/kg), maximum dose – 500 U. After the first IC, UL spasticity decreased by an average of 1.18 points on the MAS, and UL spasticity decreased by 1.23 points. The DIS sialorrhea score decreased by 27.3 points. Repeated ICs showed similar efficacy in correcting spasticity and sialorrhea. The overall improvement in sialorrhea on the GICS scale averaged 1.70 ± 0.51 points after the first IC, and by the fourth IC it increased to 2.00 ± 0.46 points, i.e., a tendency toward an increase in effect was noted. After the first IC, 8% of patients experienced AEs, most commonly pain at the injection site, less commonly dry mouth, increased saliva viscosity, and fever. The frequency of AEs did not increase with repeated ICs.

Conclusion. Simultaneous treatment of spasticity and sialorrhea is a highly effective and safe approach in patients with CP. Repeated injections of incobotulinumtoxin A maintain the high efficacy and safety of this comprehensive therapeutic approach.

Keywords: botulinum toxin type A; incobotulinumtoxin A; cerebral palsy; spasticity; sialorrhea; concomitant treatment; total dose.

Contact: Алексей Львович Куренков; alkurenkov@gmail.com

For citation: Kurenkov AL, Krasavina DA, Moroshek EA, Belogorova TA, Chernikov VV, Artemenko AR, Knyazev AV, Geraskina MM, Bursagova BI, Kuzenkova LM, Vinogradova EV, Balbert AA, Mikhnovich VI. Combined management of spasticity and sialorrhea in children with cerebral palsy: a Russian multicenter retrospective study. Nevrologiya, neiropsikiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2025;17(6):75–83 (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2025-6-75-83>

Детский церебральный паралич (ДЦП) – это неврологическое заболевание, которое приводит к двигательным нарушениям и часто сопровождается повышением мышечного тонуса и спастичностью (80–55%), болью (75%), дисфагией и сиалореей (50%), формированием вторичных ортопедических нарушений (30–50%), нарушениями речи, трудностями коммуникации и другими медицинскими проблемами [1]. Препараты ботулинического токсина типа А (БТА) традиционно применяются для коррекции избыточного мышечного тонуса и спастичности у пациентов с ДЦП, что подтверждено данными многочисленных рандомизированных клинических исследований и систематических обзоров [2–5].

Также препараты БТА уже более 20 лет используются для лечения хронической сиалореи [6]. Для препарата инкоботулотоксин А (инко-БТА) было проведено международное многоцентровое проспективное рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование в параллельных группах с открытым периодом продления (Sialorrhea Pediatric Xeomin Investigation, SIPPEXI), которое продемонстрировало не только высокую эффективность, но и благоприятный профиль безопасности в лечении хронической сиалореи у детей, в том числе и с ДЦП [7]. Результаты этого исследования послужили основанием для регистрации нового показания для препарата инко-БТА – «Хроническая сиалорея у детей в возрасте от 2 до 18 лет», как в Российской Федерации, так и во многих других странах мира.

В настоящее время инко-БТА является единственным препаратом БТА, в официальную инструкцию которого включены два показания – «Спастичность верхней и нижней конечностей у детей» и «Хроническая сиалорея у детей», что открывает широкие возможности применения этого лекарственного средства для лечения спастичности и избыточного слюнотечения у детей с различными нозологическими формами, в том числе при ДЦП. Однако одновременная коррекция спастичности и сиалореи за одну инъекционную сессию редко описывается в литературе, что и стало предметом изучения в проведенном нами ретроспективном анализе.

Цель исследования – оценка эффективности и безопасности одновременной коррекции спастичности и сиалореи препаратом инко-БТА у пациентов с ДЦП.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ историй болезни пациентов детского возраста со спастическими формами ДЦП с разными уровнями двигательных возможностей (от I до V уровня по Системе классификации больших моторных функций – Gross Motor Function Classification System, GMFCS), имевших спастичность и сиалорею различной степени выраженности. В анализ вошли только те пациенты, которым за одну инъекционную сессию проводилась одновременная коррекция спастичности и сиалореи препаратом инко-БТА (препарата Ксеомин, ООО «Мерц Фарма»). Определялись средняя доза для коррекции спастичности верхних (ВК) и нижних конечностей (НК), общая средняя доза для коррекции спастичности, средняя доза для коррекции сиалореи, суммарная средняя доза и максимальная доза препарата на одну инъекционную сессию. Для выявления эффективности коррекции спастичности оценивалась динамика по Модифицированной шкале Эшвортса (Modified Ashworth Scale,

MAS), а для эффективности лечения избыточного слюнотечения применялись Шкала оценки влияния сиалореи (The Drooling Impact Scale, DIS) и оценка улучшения по Шкале общего впечатления об изменениях (Global Impression of Change Scale, GICS) на фоне проводимого лечения. Также анализировалась выраженность терапевтического эффекта инко-БТА после повторных инъекций. Для оценки безопасности одновременного лечения спастичности и сиалореи препаратом инко-БТА был проведен анализ нежелательных явлений (НЯ) на протяжении всех инъекционных циклов (ИЦ).

Для унификации получения информации был разработан специальный протокол заполнения данных для сбора информации после проведенных инъекций для одновременной коррекции спастичности и сиалореи препаратом инко-БТА у пациентов с ДЦП. Данные по применению инко-БТА у детей были предоставлены несколькими исследовательскими группами из центров, расположенных в разных регионах России, в которых активно занимаются лечением пациентов с ДЦП с использованием метода ботулинотерапии. В данной публикации представлены результаты от одного до четырех ИЦ для каждого пациента. Полученные данные были анонимизированы, статистически обработаны и проанализированы. Таким образом, исследование было открытым, ретроспективным, многоцентровым.

Критерии включения пациентов в исследование:

- 1) наличие спастической формы ДЦП (гемипаретическая форма, спастическая диплегия или спастический тетрапарез) с любым уровнем (от I до V) двигательных нарушений по GMFCS;
- 2) повышение мышечного тонуса до 2 баллов и более по MAS в выбранных мышцах – мишениях для ботулинотерапии;
- 3) наличие значимой для ребенка хронической сиалореи;
- 4) возраст пациента от 1 года до 17 лет 11 мес на момент проведения инъекции препаратом инко-БТА;
- 5) непрерывное использование препарата инко-БТА при проведении повторных инъекций;
- 6) согласие родителей на выполнение инъекций препаратом инко-БТА для одновременной коррекции спастичности и сиалореи, а также на проведение последующего анализа эффективности и безопасности лечения.

Критерии невключения пациентов в исследование:

- 1) наличие фиксированных контрактур в тех сегментах конечностей, в мышцы которых планировались инъекции инко-БТА;
- 2) предшествующее хирургическое лечение (миотомия, тенотомия, невротомия, сухожильно-мышечная пластика и др.) в тех сегментах конечностей, в мышцы которых планировались инъекции инко-БТА;
- 3) предшествующая ботулинотерапия, проведенная менее чем за 3 мес до включения в исследование;
- 4) выраженные дистонические нарушения в предполагаемых мышцах-мишениях.

Статистические методы. Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных

Таблица 1. *Основные клинические характеристики пациентов, включенных в исследование*
 Table 1. *Baseline clinical and demographic characteristics of the study participants*

Показатель	Категория	Число пациентов		
		n	%	95% ДИ
Диагноз по МКБ-10	G80.0	76	46,9	39,0–54,9
	G80.1	75	46,3	38,4–54,3
	G80.2	11	6,8	3,4–11,8
Уровень по GMFCS	GMFCS I	5	3,1	1,0–7,1
	GMFCS II	31	19,1	13,4–26,0
	GMFCS III	30	18,5	12,9–25,4
	GMFCS IV	72	44,4	36,6–52,4
	GMFCS V	24	14,8	9,7–21,2
Паллиативный статус (да/нет)	Нет	150	92,6	87,4–96,1
	Да	12	7,4	3,9–12,6
Спастичность ВК	Отсутствует	8	4,9	2,2–9,5
	Односторонняя	34	21,0	15,0–28,1
	Двусторонняя	120	74,1	66,6–80,6
Спастичность НК	Отсутствует	4	2,5	0,7–6,2
	Односторонняя	14	8,6	4,8–14,1
	Двусторонняя	144	88,9	83,0–93,3

Примечание. МКБ-10 – Международная классификация болезней 10-го пересмотра; G80.0 – ДЦП, спастический тетрапарез; G80.1 – ДЦП, спастическая диплегия; G80.2 – ДЦП, гемиплегическая форма.

Таблица 2. *Оценка по шкалам MAS и DIS у пациентов перед 1, 2, 3 и 4-м ИЦ*
 Table 2. *Scores on the MAS and DIS in patients with prior to the first four injection cycles*

Показатель	Число пациентов	M±SD	95% ДИ	Min	Max
На момент ИЦ 1:					
оценка по MAS в ключевых мышцах ВК, баллы	148	2,33±0,71	2,22–2,45	0,00	4,00
оценка по MAS в ключевых мышцах НК, баллы	157	2,67±0,74	2,55–2,79	0,00	4,00
оценка по DIS, баллы	162	72,96±13,21	70,91–75,01	7,00	100,00
На момент ИЦ 2:					
оценка по MAS в ключевых мышцах ВК, баллы	57	2,18±0,60	2,02–2,33	0,00	4,00
оценка по MAS в ключевых мышцах НК, баллы	60	2,63±0,71	2,45–2,82	0,00	4,00
оценка по DIS, баллы	65	67,51±12,01	64,53–70,48	44,00	92,00
На момент ИЦ 3:					
оценка по MAS в ключевых мышцах ВК, баллы	26	2,27±0,53	2,05–2,48	2,00	4,00
оценка по MAS в ключевых мышцах НК, баллы	29	2,59±0,73	2,31–2,86	1,00	4,00
оценка по DIS, баллы	30	68,37±13,57	63,30–73,43	40,00	95,00
На момент ИЦ 4:					
оценка по MAS в ключевых мышцах ВК, баллы	19	2,11±0,32	1,95–2,26	2,00	3,00
оценка по MAS в ключевых мышцах НК, баллы	20	2,45±0,60	2,17–2,73	2,00	4,00
оценка по DIS, баллы	20	65,90±14,19	59,26–72,54	44,00	95,00

таблицах Microsoft Office Excel 2019. Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.9.5 (ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD). В качестве меры разрезентативности для средних значений указывались границы 95% доверительного интервала (95% ДИ). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей, 95% ДИ для процентных долей рассчитывались по методу Клоппера–Пирсона. Сравнение двух групп по количественному показателю при неравных дисперсиях выполнялось с помощью t-критерия Уэлча, при условии равенства дисперсий – t-критерия Стьюдента. Для сравнения трех и более связанных групп применялся однофакторный дисперсионный анализ с повторными измерениями. Статистическая значимость изменений показателя в динамике оценивалась с помощью F-критерия Фишера. Апостериорный анализ проводился с помощью парного t-критерия Стьюдента с поправкой Холма. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

В соответствии с вышеописанными критериями включения и невключения были отобраны данные 162 пациентов, получивших 277 инъекций препаратом инко-БТА для одновременного лечения спастичности и сиалореи в период с января 2021 г. по август 2025 г. Средний возраст пациентов на момент первой инъекционной сессии составил $7,23 \pm 3,73$ года (95% ДИ 6,65–7,81; min – 1,00, max – 18,00); средняя масса тела пациентов – $20,75 \pm 8,66$ кг (95% ДИ 19,41–22,10; min – 7,20, max – 55,00).

Распределение пациентов по основным клиническим характеристикам (форма ДЦП, уровень глобальных моторных навыков, паллиативный статус, спастичность) представлено в табл. 1. Наиболее часто одновременное лечение спастичности и сиалореи препаратом инко-БТА выполнялось у пациентов с тяжелыми двигательными нарушениями – 59,2% имели IV–V уровень по GMFCS.

Все пациенты на момент включения в исследование имели значимое повышение мышечного тонуса в мышцах НК, или в мышцах ВК, или одновременно в мышцах ВК и НК. Повторные инъекции выполнялись только в том случае, если мышечный тонус после предыдущей инъекции вновь увеличивался до 2 баллов по MAS в основном патологическом паттерне, свойственном каждому конкретному пациенту (табл. 2). Также у каждого пациента,енного в исследование, имела значимая хроническая сиалорея, что подтверждалось оценкой по DIS (см. табл. 2).

Результаты. Дозы препарата инко-БТА. Дозы препарата инко-БТА в группе пациентов ДЦП для лечения спастичности ВК, спастичности НК,

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И МЕТОДИКИ / ORIGINAL INVESTIGATIONS AND METHODS

Таблица 3. Дозы препарата инко-БТА у пациентов перед 1, 2, 3 и 4-м ИЦ

Table 3. Doses of incobotulinumtoxin A in patients before the first four injection cycles

Показатель	Число пациентов	M±SD	95% ДИ	Min	Max
ИЦ 1:					
доза для спастичности ВК, ЕД (ЕД/кг)	143	77,10±57,53 (3,84±2,54)	67,59–86,61 (3,42–4,26)	10,00 (0,49)	255,00 (13,89)
доза для спастичности НК, ЕД (ЕД/кг)	150	157,10±68,59 (8,30±3,43)	146,03–168,17 (7,74–8,85)	20,00 (1,18)	400,00 (17,42)
общая доза для спастичности ВК и НК, ЕД (ЕД/кг)	162	214,91±83,28 (11,14±3,95)	201,94–227,87 (10,53–11,76)	40,00 (1,79)	425,00 (27,78)
доза для сиалореи для всех желез, ЕД	162	41,91±19,15	38,94–44,89	20,00	100,00
суммарная доза для спастичности и сиалореи, ЕД (ЕД/кг)	162	257,65±92,86 (13,19±3,91)	243,25–272,06 (12,58–13,79)	60,00 (3,50)	500,00 (30,50)
ИЦ 2:					
доза для спастичности ВК, ЕД (ЕД/кг)	56	75,27±54,17 (3,48±2,46)	66,76–89,78 (2,82–4,14)	5,00 (0,14)	200,00 (10,31)
доза для спастичности НК, ЕД (ЕД/кг)	59	176,95±78,64 (8,25±3,35)	156,46–197,44 (7,37–9,12)	50,00 (1,58)	500,00 (20,00)
общая доза для спастичности ВК и НК, ЕД (ЕД/кг)	64	221,17±94,16 (10,47±4,65)	197,65–244,69 (9,31–11,63)	40,00 (1,33)	400,00 (30,30)
доза для сиалореи для всех желез, ЕД	65	50,38±21,87	44,97–55,80	20,00	100,00
суммарная доза для спастичности и сиалореи, ЕД (ЕД/кг)	65	276,54±107,88 (12,70±4,63)	249,81–303,27 (11,55–13,85)	80,00 (3,10)	575,00 (32,00)
ИЦ 3:					
доза для спастичности ВК, ЕД (ЕД/кг)	26	77,31±57,74 (3,56±2,81)	53,98–100,63 (2,42–4,69)	5,00 (0,14)	200,00 (10,97)
доза для спастичности НК, ЕД (ЕД/кг)	28	201,61±92,85 (8,11±3,27)	165,61–237,61 (6,84–9,38)	50,00 (2,44)	500,00 16,67
общая доза для спастичности ВК и НК, ЕД (ЕД/кг)	30	255,17±111,15 (10,65±4,78)	213,66–296,67 (8,87–12,44)	50,00 (1,85)	500,00 (25,00)
доза для сиалореи для всех желез, ЕД	30	54,17±24,04	45,19–63,14	20,00	100,00
суммарная доза для спастичности и сиалореи, ЕД (ЕД/кг)	30	310,67±115,05 (12,85±4,54)	267,71–353,63 (11,15–14,54)	100,00 (4,80)	575,00 (26,70)
ИЦ 4:					
доза для спастичности ВК, ЕД (ЕД/кг)	19	69,21±49,50 (2,89±1,92)	45,35–93,07 (1,97–3,82)	5,00 (0,14)	200,00 (7,69)
доза для спастичности НК, ЕД (ЕД/кг)	20	177,50±61,78 (7,47±2,73)	148,58–206,42 (6,19–8,74)	90,00 (2,90)	350,00 14,00
общая доза для спастичности ВК и НК, ЕД (ЕД/кг)	20	245,75±83,23 (10,29±3,37)	206,80–284,70 (8,71–11,86)	100,00 (3,70)	400,00 (16,00)
доза для сиалореи для всех желез, ЕД	20	50,50±20,77	40,78–60,22	20,00	100,00
суммарная доза для спастичности и сиалореи, ЕД (ЕД/кг)	20	293,75±85,35 (12,18±3,21)	253,81–333,69 (10,68–13,68)	200,00 (7,40)	475,00 (18,00)

спастичности ВК и НК, спастичности и сиалореи в целом представлены в табл. 3.

Интервалы между повторными инъекциями препарата инко-БТА были достаточно большими и составляли $5,81\pm2,09$ мес и более (табл. 4).

Оценка эффективности. Отмечено снижение спастичности мышц ВК и НК у пациентов с ДЦП с любым уровнем двигательных возможностей (рис. 1 и 2) и с любой спастической формой ДЦП (рис. 3 и 4), а также уменьшение сиалореи у пациентов с ДЦП с любым уровнем двигательных возможностей (рис. 5) и с любой спастической формой ДЦП (рис. 6) после каждого ИЦ.

При оценке динамики слюнотечения проведенный анализ не выявил статистически значимых изменений ($p=0,080$), однако показано нарастающее уменьшение сиалореи после каждого ИЦ, что продемонстрировано у пациентов с ДЦП ($n=20$), получивших все четыре повторных цикла инъекций инко-БТА (рис. 7).

НЯ, зафиксированные на протяжении исследования. После 1-го ИЦ у 8% пациентов отмечались НЯ, чаще

наблюдалась боль в месте инъекций, реже – сухость в полости рта, повышение вязкости слюны и повышение температуры. При повторных ИЦ частота НЯ не возрастала.

Обсуждение. При одновременном выполнении инъекций препаратом БТА для лечения спастичности и сиалореи у ребенка с ДЦП перед врачом встает несколько вопросов:

- 1) какой препарат использовать;
- 2) какие суммарные дозы применять на одну инъекционную сессию;
- 3) оценка эффективности при одновременном лечении спастичности и сиалореи;
- 4) оценка долговременной эффективности при одновременном лечении спастичности и сиалореи после по-

Таблица 4. Интервалы между повторными инъекциями препарата инко-БТА

Table 4. Intervals between repeated incobotulinumtoxin A injections

Интервал	Число пациентов	M±SD	95% ДИ	Min	Max
Между 1-й и 2-й инъекциями	162/64	7,39±4,32	6,31–8,47	2,00	25,00
Между 2-й и 3-й инъекциями	64/31	5,81±2,09	5,04–6,57	3,00	12,00
Между 3-й и 4-й инъекциями	31/20	6,45±3,05	5,02–7,88	4,00	18,00

вторных ИЦ; 5) оценка безопасности при одновременном лечении спастичности и сиалореи.

Выбор препарата БТА при планировании одновременного лечения спастичности и сиалореи в детском возрасте в России достаточно очевиден. Только для препарата инко-БТА в инструкции по медицинскому применению присутствуют два официальных показания: «Спастичность верхней и нижней конечностей у детей в возрасте от 2 до 18 лет» и «Хроническая сиалорея у детей в возрасте от 2 до 18 лет»¹. Именно это условие и послужило основанием для выбора данного препарата для использования в нашем исследовании. Кроме того, в реальной клинической практике использование препарата ин-

ко-БТА для лечения спастичности и сиалореи рекомендуется не только для пациентов с ДЦП, но при других заболеваниях – дегенеративных болезнях нервной системы, последствиях сосудистых поражений мозга, травм центральной нервной системы, нейроинфекций, новообразований мозга и т. д.

При одновременном лечении спастичности и сиалореи суммарная доза на одну инъекционную сессию складывалась из дозы для лечения спастичности и дозы для лечения сиалореи. В нашем исследовании для определения дозы для лечения спастичности мы руководствовались рекомендациями из официальной инструкции к препаратуре: доза для введения в мышцы НК составляет 4–16 ЕД/кг массы

тела, максимальная – 400 ЕД; доза препарата для введения в мышцы ВК составляет 4–16 ЕД/кг массы тела, максимальная – 400 ЕД; для комбинированного введения в НК и ВК для больных, способных ходить самостоятельно или с использованием ручных приспособлений для передвижения (уровни I–III по GMFCS), доза препарата составляет 8–20 ЕД/кг, максимальная – 500 ЕД, а для больных, самостоятельное передвижение которых ограничено (уровни IV–V по GMFCS), общая доза препарата составляет 8–16 ЕД/кг, максимальная – 400 ЕД. Эти дозы были апробированы в нескольких международных рандомизированных клинических исследованиях и показали высокую эффективность и безопасность инко-БТА в коррекции спастичности [8–10]. В нашем исследовании максимальная доза для лечения спастичности не превышала 500 ЕД, а средняя доза составила $214,91 \pm 83,28$ ЕД ($11,14 \pm 3,95$ ЕД/кг массы тела) в первом ИЦ, значимо не менялась во 2-м ИЦ и умеренно возросла в 3-м и 4-м ИЦ. В открытом ретроспективном исследовании испанских авторов средняя доза для лечения спастичности при повторных инъекциях была еще выше – $368,0 \pm 170,1$ ЕД ($9,9 \pm 5,5$ ЕД/кг массы тела) [11].

В нашем исследовании доза для лечения сиалореи определялась в зависимости от массы тела ребенка (от 20 до 75 ЕД) в соответствии с рекомендациями из официальной инструкции к препаратуре инко-БТА и для первого ИЦ составила $41,91 \pm 19,15$ ЕД. При повторных инъекциях доза для лечения сиалореи несколько увеличивалась в соответствии с повышением массы тела ребенка (см. табл. 3).

Максимальная суммарная доза препарата инко-БТА при одновре-

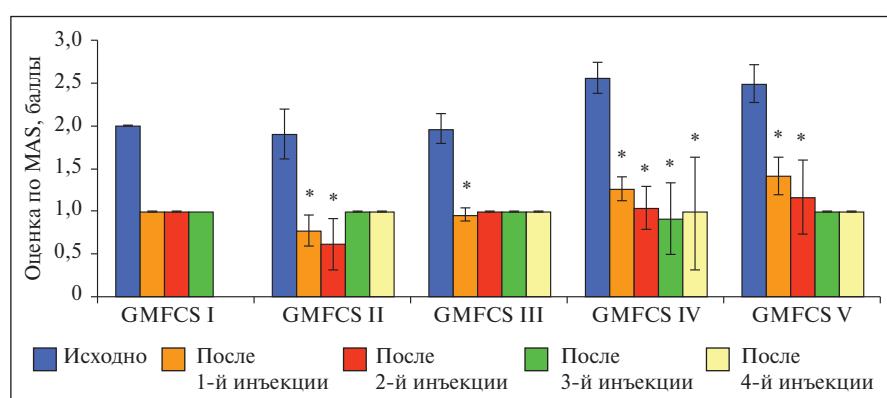


Рис. 1. Динамика оценки избыточного тонуса мышц ВК по MAS у пациентов в зависимости от уровня GMFCS при повторных инъекциях.

* – статистически значимые различия по сравнению с начальным уровнем ($p<0,001$)

Fig. 1. Dynamics of upper limb muscle tone assessed by the MAS in patients grouped by GMFCS level during repeated injection cycles.

* – statistically significant differences compared to the initial level ($p<0.001$)

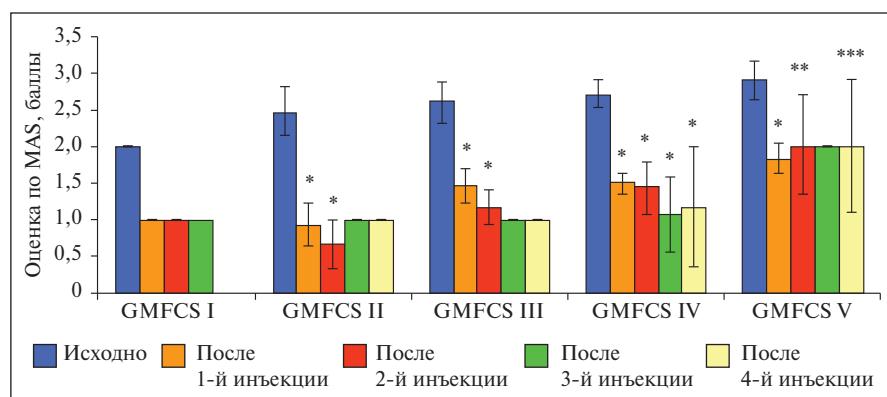


Рис. 2. Динамика оценки избыточного тонуса мышц НК по MAS у пациентов в зависимости от уровня GMFCS при повторных инъекциях.

Статистически значимые различия по сравнению с начальным уровнем:

* – $p<0,001$; ** – $p=0,001$; *** – $p=0,002$

Fig. 2. Dynamics of lower limb muscle tone on the MAS in patients, stratified by GMFCS level, across repeated injection cycles.

Statistically significant differences compared to the initial level:

* – $p<0.001$; ** – $p=0.001$; *** – $p=0.002$

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

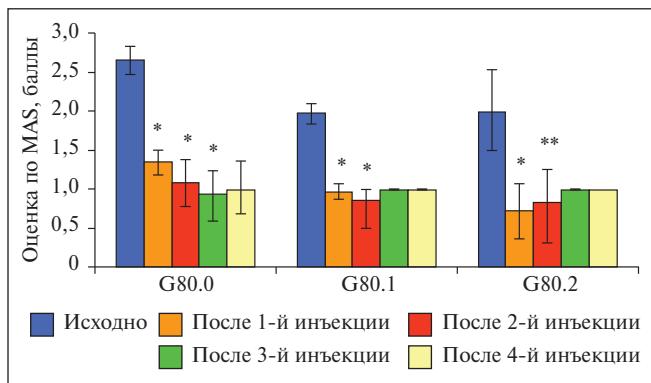


Рис. 3. Динамика оценки избыточного тонуса мышц ВК по MAS в зависимости от формы ДЦП при повторных инъекциях.

G80.0 – ДЦП, спастический тетрапарез; G80.1 – ДЦП, спастическая диплегия; G80.2 – ДЦП, гемиплегическая форма (здесь и на рис. 4, 6). Статистически значимые различия по сравнению с начальным уровнем: * – $p<0,001$; ** – $p=0,004$

Fig. 3. Dynamics of upper limb muscle tone on the MAS by type of cerebral palsy during repeated injection cycles.

G80.0 – CP, spastic tetraparesis; G80.1 – CP, spastic diplegia; G80.2 – CP, hemiplegic form (here and in Fig. 4, 6).

Статистически значимые различия по сравнению с начальным уровнем:

* – $p<0,001$; ** – $p=0,004$

менном лечении спастичности и сиалореи в нашем исследовании составила 575 ЕД и была выявлена в 3-м ИЦ, при том что средняя доза была существенно ниже – $310,67\pm115,05$ ($12,85\pm4,54$ ЕД/кг массы тела). Полученные нами значения средней дозы препарата для одновременного лечения спастичности и сиалореи в целом соответствуют данным более раннего российского ретроспективного многоцентрового исследования – $267,18\pm124,57$ ЕД ($13,0\pm7,1$ ЕД/кг массы тела), в которое, однако, входило значительно меньшее число пациентов [12]. Сходные значения суммарной дозы были представлены в небольшом ($n=27$) американском исследовании с применением препарата онаботулотоксин А – 283 ЕД (12 ЕД/кг массы тела) для лечения спастичности и 1 ЕД/кг массы тела для лечения сиалореи [13].

Интервалы между повторными инъекциями препарата инко-БТА в нашем исследовании были достаточно длительными, например время между 1-м и 2-м ИЦ составило $7,39\pm4,32$ мес. Это может указывать на достаточно большую длительность действия препарата, хотя в реальной клинической практике на его величину могли влиять не только медицинские, но и административные факторы.

При оценке эффективности коррекции избыточного мышечного тонуса и спастичности в нашем исследовании было показано значимое

снижение значений по MAS у пациентов со всеми спастическими формами ДЦП и при любой степени тяжести двигательных нарушений (любом уровне по GMFCS) при оценке ведущего патологического двигательного паттерна как ВК, так и НК. Например, у пациентов с IV уровнем по GMFCS (44,4% от числа всех включенных в исследование) было отмечено снижение балла по MAS с 2,56 до 1,26 ($p<0,001$) для ВК и с 2,71 до 1,52 ($p<0,001$) для НК после 1-го ИЦ. После повторных ИЦ эффективность в купировании спастичности сохранялась на таком же высоком уровне.

В исследовании TIMO (Treatment with IncobotulinumtoxinA in Movement Open Label) также было показано значимое стойкое уменьшение мышечного тонуса, оцениваемое по MAS в мышцах НК и ВК после каж-

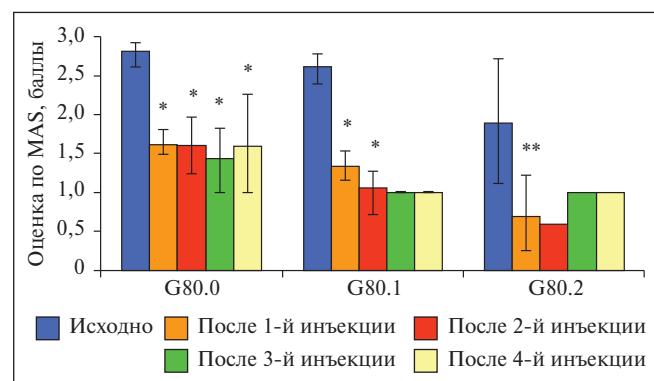


Рис. 4. Динамика оценки избыточного тонуса мышц НК по MAS в зависимости от формы ДЦП при повторных инъекциях.

Статистически значимые различия по сравнению с начальным уровнем: * – $p<0,001$; ** – $p=0,009$

Fig. 4. Dynamics of lower limb muscle tone on the MAS by type of cerebral palsy during repeated injection cycles.

Статистически значимые различия по сравнению с начальным уровнем:

* – $p<0,001$; ** – $p=0,009$

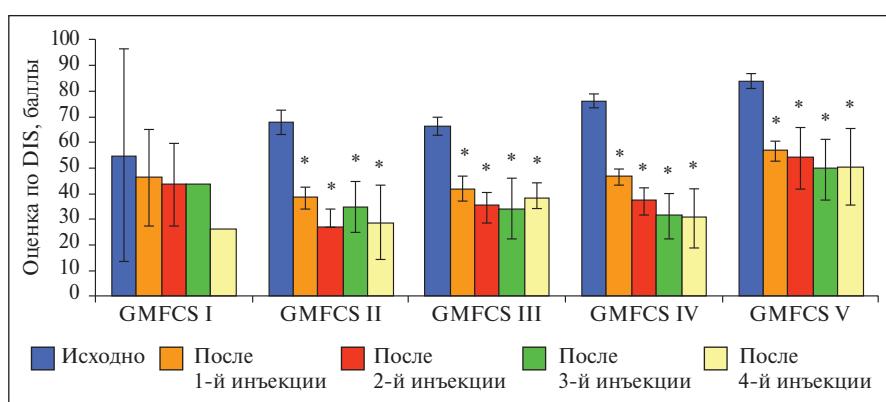


Рис. 5. Динамика оценки избыточного слюнотечения по DIS у пациентов в зависимости от уровня GMFCS при повторных инъекциях.

* – статистически значимые различия по сравнению с начальным уровнем ($p<0,001$)

Fig. 5. Dynamics of drooling severity assessed by the DIS in patients, stratified by GMFCS level, during repeated injection cycles.

* – статистически значимые различия по сравнению с начальным уровнем ($p<0,001$)

дого из четырех ИЦ [9]. В исследовании XARA (IncobotulinumtoxinA in Arm Treatment in Cerebral Palsy), которое включало двойную слепую фазу (один ИЦ) в трех параллельных группах с применением разных общих доз и открытую фазу (три повторных ИЦ), также было достигнуто клинически значимое снижение мышечного тонуса в ВК [10]. В открытой фазе этого исследования не только было получено значимое снижение мышечного тонуса на протяжении всех трех повторных ИЦ, но по некоторым паттернам спастичности (сгибание в локтевом суставе, сгибание в лучезапястном суставе, большой палец в ладони) было обнаружено, что каждая повторная инъекция инко-БТА приводила к еще большему снижению мышечного тонуса при оценке по шкале Эшвортта по сравнению с результатами в группе введения высокой дозы (8 ЕД/кг) в двойной слепой фазе.

При оценке эффективности лечения хронической сиалореи в нашем исследовании было показано значимое снижение значений по шкале DIS у пациентов со всеми спастическими формами ДЦП и при любой степени тяжести двигательных нарушений (несколько меньше при

GMFCS I). Так, например, у пациентов с IV уровнем по GMFCS было отмечено снижение балла по шкале DIS с 75,83 до 46,81 ($p<0,001$) после 1-го ИЦ. Также показано нарастающее снижение сиалореи после каждого ИЦ, что наиболее наглядно было продемонстрировано по шкале GICS у пациентов с ДЦП, получивших все четыре повторных цикла инъекций инко-БТА.

Результаты многоцентрового международного исследования SIPEXI в двойной слепой фазе показали значимое уменьшение выделения слюны в группе, получавшей инъекции инко-БТА, по сравнению с группой плацебо, что отмечалось через 4, 8, 12 и 16 нед после введения [7]. В открытом периоде исследования также было продемонстрировано, что каждое последующее введение сопровождалось еще большим снижением избыточной сиалореи.

Профиль безопасности инко-БТА в нашем исследовании был благоприятным – при низкой частоте НЯ в целом ни в одном случае не было отмечено серьезного НЯ. Также ни у одного из пациентов не было выявлено снижения эффективности лечения инко-БТА при повторных инъекциях ни при оценке мышечного тонуса в НК и ВК, ни при оценке выраженности сиалореи. Эти данные полностью согласуются с результатами многочисленных зарубежных исследований [10, 11, 14, 15], свидетельствующих об оптимальном профиле безопасности инко-БТА, особенно с позиции планируемого долгосрочного применения в детском возрасте.

Ограничения исследования связаны с ретроспективным видом исследования, отсутствием единого протокола инъекций с использованием несколько отличающихся доз инко-БТА для коррекции спастичности и сиалореи у пациентов с ДЦП, а также отсутствием ряда данных по оценке эффективности и безопасности препарата в течение всех четырех ИЦ.

Заключение. Использование ботулиновтерапии для коррекции спастичности и сиалореи за одну инъекционную сессию является адекватной лечебной стратегией при ДЦП, так как два этих состояния часто наблюдаются одновременно у пациента и негативно влияют на течение болезни и качество жизни. Выбор инко-БТА для одновременного лечения спастичности и сиалореи в детском возрасте очевиден, так только для этого препарата в инструкции по медицинскому применению присутствуют два официальных показания: «Спастичность верхней и нижней конечностей у детей в возрасте от 2 до 18 лет» и «Хроническая сиалорея у детей в возрасте от 2 до 18 лет». На основании ретроспективного анализа данных 162 пациентов, получивших 277 инъекций препаратом инко-БТА для одновременного лечения спастичности и сиалореи, была показана высокая эффективность такого комплексного терапевтического подхода. После повторных ИЦ эффективность в купировании спастичности сохранялась на таком же высоком уровне, а в отношении сиалореи даже имела тенденцию к увеличению. Профиль безопасности инко-БТА при одновременном лечении спастичности и сиалореи также был благоприятным – отмечалась низкая частота НЯ, и ни у одного из пациентов не было выявлено снижения эффективности лечения инко-БТА при повторных инъекциях ни при оценке мышечного тонуса в НК или ВК, ни при оценке выраженности сиалореи.

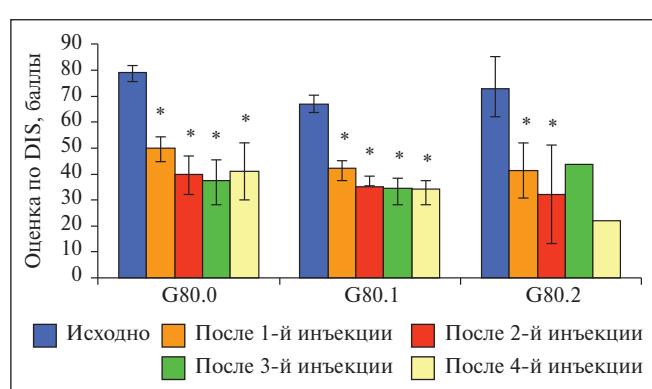


Рис. 6. Динамика оценки избыточного слюнотечения по DIS в зависимости от формы ДЦП при повторных инъекциях.

* – статистически значимые различия по сравнению с начальным уровнем ($p<0,001$)

Fig. 6. Dynamics of drooling severity on the DIS by type of cerebral palsy during repeated injection cycles.

* – statistically significant differences compared to the initial level ($p<0,001$)

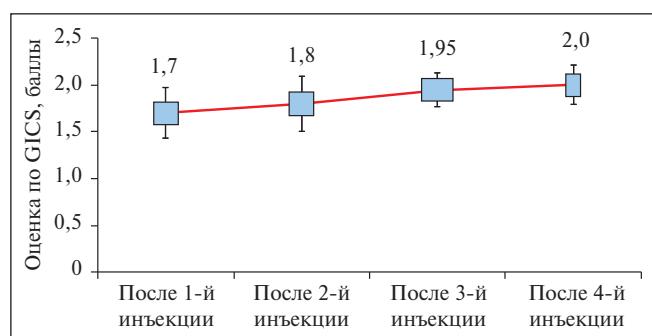


Рис. 7. Динамика оценки слюнотечения по GICS у пациентов при повторных инъекциях

Fig. 7. Dynamics of drooling assessment using the GICS in patients during repeated injection cycles

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Novak I, Jackman M, Finch-Edmondson M, Fahey M. Cerebral palsy. *Lancet*. 2025 Jul 12;406(10499):174-88. doi: 10.1016/S0140-6736(25)00686-5
2. 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;20(2):3. doi: 10.1007/s11910-020-1022-z
3. 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
4. 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
5. Gormley M, Fehlings D, Kim H, et al. Efficacy and Safety of OnabotulinumtoxinA for the Treatment of Pediatric Upper and Lower Limb Spasticity: Results From 2 Open-Label, Long-term Extension Trials. *Child Neurol*. 2025 Mar;40(3):168-79. doi: 10.1177/08830738241288431
6. Heikel T, Patel S, Ziai K, et al. Botulinum Toxin A in the Management of Pediatric Sialorrhea: A Systematic Review. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2023 Feb;132(2):200-6. doi: 10.1177/00034894221078365
7. Berweck S, Bonikowski M, Kim H, et al. Placebo-controlled clinical trial of incobotulinumtoxinA for sialorrhea in children: SIPEXI. *Neurology*. 2021;97(14):e1425-36. doi: 10.1212/WNL.00000000000012573
8. 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
9. 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*. 2022;15(1):113-27. doi: 10.3233/PRM-210041
10. 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
11. 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
12. Куренков АЛ, Агранович ОВ, Кузенкова ЛМ и др. Выбор дозы препарата IncobotulinumtoxinA для лечения спастичности и сиалореи 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
13. Shoval H, Levin J, Friel K, Kim H. Safety of combined salivary gland and multilevel intramuscular onabotulinumtoxinA injections with and without ethanol in pediatric patients with cerebral palsy: a retrospective study. *J Pediatr Rehabil Med*. 2019;12(2):189-96. doi: 10.3233/PRM-180552
14. 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. doi: 10.1016/j.ejpn.2016.04.008
15. Berweck S, Banach M, Gaebler-Spira D, et al. Safety Profile and Lack of Immunogenicity of IncobotulinumtoxinA in Pediatric Spasticity and Sialorrhea: A Pooled Analysis. *Toxins (Basel)*. 2022 Aug 25;14(9):585. doi: 10.3390/toxins14090585

Поступила / отрецензирована / принята к печати

Received / Reviewed / Accepted

12.09.2025 / 27.11.2025 / 28.11.2025

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Мерц». Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. 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 article is sponsored by Merz. The conflict of interests did not affect the results of the study. 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>
 Красавина Д.А. <https://orcid.org/0000-0003-4255-7029>
 Морошек Е.А. <https://orcid.org/0000-0003-2875-8086>
 Белогорова Т.А. <https://orcid.org/0000-0001-7429-7992>
 Черников В.В. <https://orcid.org/0000-0002-8750-9285>
 Артеменко А.Р. <https://orcid.org/0000-0002-6219-3384>
 Князев А.В. <https://orcid.org/0000-0001-9008-4612>
 Гераськина М.М. <https://orcid.org/0009-0005-0064-4767>
 Бурсагова Б.И. <https://orcid.org/0000-0001-8506-2064>
 Кузенкова Л.М. <https://orcid.org/0000-0002-9562-3774>
 Виноградова Е.В. <https://orcid.org/0000-0002-1769-7284>
 Бальберт А.А. <https://orcid.org/0000-0001-7164-0003>
 Михнович В.И. <https://orcid.org/0000-0003-4994-8508>