

Оригинальная статья

DOI: 10.15690/pf.v13i3.1576

О.А. Клочкова¹, А.Л. Куренков¹, Х.М. Каримова¹, Б.И. Бурсагова¹, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2, 3}, А.М. Мамедьяров¹, Л.М. Кузенкова^{1, 2}, И.М. Тардова¹, И.В. Фальковский⁴, О.Г. Донцов⁴, М.А. Рыженков⁴, В.А. Змановская⁵, М.Н. Буторина⁵, О.Л. Павлова⁵, Н.Н. Харламова⁵, Д.М. Данков⁵, Е.В. Левитина⁶, Д.А. Попков⁷, С.О. Рябых⁷, С.Н. Медведева⁷, Е.Б. Губина⁸, Л.Н. Владыкина⁹, В.М. Кенис¹⁰, Т.И. Киселёва¹⁰, Д.А. Красавина¹¹, О.Н. Васильева¹¹, А.С. Носко^{12, 13}, В.П. Зыков¹², В.И. Михнович¹⁴, Т.А. Белогорова¹⁴, Л.В. Рычкова¹⁴

¹ Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

⁴ ООО «Нейроклиника», Хабаровск, Российская Федерация

⁵ Детский психоневрологический лечебно-реабилитационный центр «Надежда», Тюмень, Российская Федерация

⁶ Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Российская Федерация

⁷ Российский научный центр «Восстановительная травматология и ортопедия» им. академика Г.А. Илизарова, Курган, Российская Федерация

⁸ Курганская областная детская клиническая больница имени Красного Креста, Курган, Российская Федерация

⁹ Алтайский краевой психоневрологический диспансер для детей, Барнаул, Российская Федерация

¹⁰ Научно-исследовательский детский ортопедический институт им. Г.И. Турнера, Санкт-Петербург, Российская Федерация

¹¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

¹² Российская медицинская академия последиplomного образования, Москва, Российская Федерация

¹³ ЗАО «Юропиан Медикал Сентер», Москва, Российская Федерация

¹⁴ Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека, Иркутск, Российская Федерация

259

Многоуровневые инъекции ботулинического токсина типа А (Абоботулотоксина) при лечении спастических форм детского церебрального паралича: ретроспективное исследование опыта 8 российских центров

Контактная информация:

Клочкова Ольга Андреевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела клинико-экспертной и научно-методической работы, врач отделения восстановительного лечения детей с болезнями нервной системы НИИ педиатрии НЦЗД

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, тел.: +7 (499) 134-01-69, e-mail: klochkova_oa@nczd.ru

Статья поступила: 26.05.2016 г., принята к печати: 27.06.2016 г.

Современная концепция ботулинотерапии при детском церебральном параличе (ДЦП) предлагает использование многоуровневых инъекций в расширенное число мышц. Однако по-прежнему отсутствует консенсус относительно выбора оптимальных доз, мышц и интервалов между инъекциями. **Цель исследования:** изучить российский опыт применения однократных и повторных многоуровневых инъекций аботулотоксина при лечении спастичности у пациентов с ДЦП. **Методы:** в ретроспективном исследовании проанализирован опыт ботулинотерапии при ДЦП в 8 специализированных центрах России. Изучали протоколы клинически эффективных инъекций. Оценивали общие дозы препарата БТА, дозы на единицу массы тела пациентов, на всю инъекционную сессию и отдельные мышцы, а также интервалы между инъекциями. **Результаты:** изучено 1872 протокола клинически эффективных инъекций, всего от 1 до 14 повторных инъекций, сделанных 724 пациентам в возрасте от 8 мес до 17 лет 4 мес (медиана возраста на момент первой инъекции БТА — 3 года 10 мес) на момент начала ботулинотерапии. Большинство пациентов ($n = 634$; 87,6% инъекций) получили многоуровневую ботулинотерапию. Во всех центрах при первичных инъекциях

БТА медиана доз находилась в пределах 30–31 Ед/кг массы тела (общая — 500 Ед). При повторных инъекциях в большинстве учреждений максимальные дозы превышали 45 Ед/кг (1000 Ед). Средние интервалы между повторными инъекциями колебались в пределах 140–180 сут для 157 (24,7%) и 180–200 сут для 484 (66,9%) пациентов. В 2 из 8 центров пациенты с наиболее выраженными двигательными нарушениями (GMFCS IV–V) требовали более частых повторных инъекций БТА. **Заключение:** в специализированных центрах большинству пациентов с ДЦП ботулинотерапию проводили по многоуровневой схеме. Общая доза аботулоксина при первичных инъекциях составляла 30–31 Ед/кг; при повторных инъекциях она могла быть увеличена до 40 Ед/кг и более. Вопрос о повторном проведении инъекции БТА рассматривался в интервале 140–200 сут после предшествующей инъекции.

Ключевые слова: детский церебральный паралич, спастичность, ботулинический токсин типа А, аботулоксин, многоуровневая ботулинотерапия.

(Для цитирования: Клочкова О.А., Куренков А.Л., Каримова Х.М., Бурсагова Б.И., Намазова-Баранова Л.С., Мамедьяров А.М., Кузенкова Л.М., Тардова И.М., Фальковский И.В., Донцов О.Г., Рыженков М.А., Змановская В.А., Буторина М.Н., Павлова О.Л., Харламова Н.Н., Данков Д.М., Левитина Е.В., Попков Д.А., Рябых С.О., Медведева С.Н., Губина Е.Б., Владыкина Л.Н., Кенис В.М., Киселёва Т.И., Красавина Д.А., Васильева О.Н., Носко А.С., Зыков В.П., Михнович В.И., Белогорова Т.А., Рычкова Л.В. Многоуровневые инъекции ботулинического токсина типа А (Аботулоксина) при лечении спастических форм детского церебрального паралича: ретроспективное исследование опыта 8 российских центров. *Педиатрическая фармакология*. 2016; 13 (3): 259–269. doi: 10.15690/pf.v13i3.1576)

Olga A. Klochkova¹, Alexey L. Kurenkov¹, Khadizhat M. Karimova¹, Bella I. Bursagova¹, Leyla S. Namazova-Baranova^{1, 2, 3}, Ayaz M. Mamedyarov¹, Lyudmila M. Kuzenkova^{1, 2}, Ilona M. Tardova¹, Il'ya V. Fal'kovskiy⁴, Oleg G. Dontzov⁴, Mikhail A. Ryzhenkov⁴, Vera A. Zmanovskaya⁵, Marina N. Butorina⁵, Olga L. Pavlova⁵, Natalia N. Harlamova⁵, Dmitriy M. Dankov⁵, Elena V. Levitina⁶, Dmitriy A. Popkov⁷, Sergey O. Ryabykh⁷, Svetlana N. Medvedeva⁷, Elizaveta B. Gubina⁸, Lyudmila N. Vladykina⁹, Vladimir M. Kenis¹⁰, Tat'yana I. Kiseleva¹⁰, Diana A. Krasavina¹¹, Olga N. Vasil'eva¹¹, Anastasia S. Nosko^{12, 13}, Valeriy P. Zykov¹², Vanda I. Michnovich¹⁴, Tatyana A. Belogorova¹⁴, Lybov V. Rychkova¹⁴

¹ Scientific Centre of Children's Health of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

² Sechenov First Moscow Medical State University, Moscow, Russian Federation

³ Pirogov Russian National Scientific Research Medical University, Moscow, Russian Federation

⁴ «Neyroklínika» LLC, Khabarovsk, Russian Federation

⁵ Centre for Restorative Treatment and Rehabilitation «Nadezhda», Tyumen, Russian Federation

⁶ Tyumen State Medical University, Tyumen, Russian Federation

⁷ Russian Ilizarov Scientific Centre for Restorative Traumatology and Orthopaedics, Kurgan, Russian Federation

⁸ Red Cross Kurgan Regional Children Hospital, Kurgan, Russian Federation

⁹ Altai Regional Mental Hospital for Children, Barnaul, Russian Federation

¹⁰ The Turner Scientific Research Institute for Children's Orthopedics, Saint-Petersburg, Russian Federation

¹¹ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russian Federation

¹² Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russian Federation

¹³ Group of Companies European Medical Center, Moscow, Russian Federation

¹⁴ Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk, Russian Federation

Multilevel Botulinum Toxin A (Aboobotulinum Toxin A) Injections in Spastic Forms of Cerebral Palsy: Retrospective Analysis of 8 Russian Centers Experience

Background: The contemporary application of Botulinum toxin A (BTA) in cerebral palsy (CP) implies multilevel injections both in on-label and off-label muscles. However, there is no single international opinion on the effective and safe dosages, target muscles, and intervals between the injections. **Objective:** Our aim was to analyze the Russian multicenter independent experience of single and repeated multilevel injections of Aboobotulinum toxin A in patients with spastic forms of CP. **Methods:** 8 independent referral CP-centers (10 hospitals) in different regions of Russia. Authors evaluated intervals between the injections, dosages of the BTA for the whole procedure, for the body mass, for the each muscle, and functional segment of the extremities. **Results:** 1872 protocols of effective BTA injections (1–14 repeated injections) for 724 patients with spastic CP were included. The age of the patients was between 8 months to 17 years 4 months at the beginning of the treatment (with a mean of 3 years 10 months). Multilevel BTA injections were indicated for the majority ($n = 634$, 87.6%) of the patients in all the centers. The medians of the dosages for the first BTA injection were between 30–31 U/kg (500 U), the repeated injections doses up to 45 U/kg (1000 U) (in most centers). The median intervals between the repeated injections were 180–200 days in 484 (66.9%) patients and 140–180 days in 157 (24.7%) patients. In 2 centers, children with GMFCS IV–V were injected more often than others. **Conclusion:** Multilevel BTA injections were indicated for the most patients. The initial dose of Aboobotulinum toxin A was 30–31 U/kg. The repeated injections dose could increase up to 40 U/kg. The repeated injections were done in 140–200 days after the previous injection.

Key words: cerebral palsy, spasticity, botulinum toxin A, Aboobotulinum toxin A, multilevel injections.

(For citation: Klochkova Olga A., Kurenkov Alexey L., Karimova Khadizhat M., Bursagova Bella I., Namazova-Baranova Leyla S., Mamedyarov Ayaz M., Kuzenkova Lydmila M., Tardova Ilona M., Fal'kovskiy Il'ya V., Dontzov Oleg G., Ryzhenkov Mikhail A., Zmanovskaya Vera A., Butorina Marina N., Pavlova Olga L., Harlamova Natalia N., Dankov Dmitriy M., Levitina Elena V., Popkov Dmitriy A., Ryabykh Sergey O., Medvedeva Svetlana N., Gubina Elizaveta B., Vladykina Lyudmila N., Kenis Vladimir M., Kiseleva Tatyana I., Krasavina Diana A., Vasileva Olga N., Nosko Anastasia S., Zykov Valeriy P., Michnovich Vanda I., Belogorova Tatyana A., Rychkova Lybov V. Multilevel Botulinum Toxin A (Aboobotulinum Toxin A) Injections in Spastic Forms of Cerebral Palsy: Retrospective Analysis of 8 Russian Centers Experience. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2016; 13 (3): 259–269. doi: 10.15690/pf.v13i3.1576)

ОБОСНОВАНИЕ

Инъекции ботулинического токсина типа А (БТА) в настоящее время — общепризнанный и рекомендованный компонент комплексного лечения пациентов с детским церебральным параличом (ДЦП) [1]. В сочетании с физической реабилитацией, медикаментозным лечением, консервативной ортопедической коррекцией ботулинотерапия позволяет эффективно модифицировать патологический двигательный стереотип ребенка с ДЦП, способствует приобретению новых моторных навыков, снижает риски вторичных ортопедических деформаций [2–4].

Из всех используемых в настоящее время методов коррекции локальной спастичности у детей с ДЦП ботулинотерапия обладает наиболее высоким уровнем доказанной эффективности и безопасности (уровень «А») [5, 6]. Вместе с тем понятие «локальности» спастичности при ДЦП приобретает все более размытые очертания. В Европейском консенсусе по ботулинотерапии [1], как и в ряде других публикаций [7–9], залогом эффективного применения ботулинотерапии при ДЦП признано использование многоуровневых инъекций БТА в группы мышц, расположенных в разных анатомических областях и выполняющих различные функции. На примере длительных наблюдений за пациентами с ДЦП, получающими повторные инъекции БТА, обоснована необходимость именно многоуровневой одномоментной коррекции спастичности, позволяющей наиболее полно и комплексно воздействовать на двигательный стереотип ребенка на этапе его активного роста и становления моторики [10, 11]. При этом подчеркивается важность сохранения достаточных и адекватных доз препарата, вводимого в целевые мышцы, при наличии предела общей дозы на инъекционную сессию. Согласно Европейскому консенсусу по ботулинотерапии, рекомендуется применение аботулолотоксина в дозах до 20 (25) Ед/кг массы тела и до 1000 Ед суммарно, для онаботулолотоксина — до 20 (25) Ед/кг и 600 Ед, соответственно. Ботулинотерапия детей с ДЦП в России проводится с 1998 г., но, как и в большинстве зарубежных стран, отсутствуют достаточные данные и подробные рекомендации по применению БТА для инъекций в расширенное число мышц, что нередко требуется для эффективного снижения спастичности в реальной клинической практике [10, 12, 13]. Проведение инъекций ботулолотоксина по незарегистрированным при ДЦП показаниям возможно только при получении одобрения локального этического комитета, подписании информированного согласия со стороны пациентов или их законных представителей. Практическая потребность в многоуровневых инъекциях БТА при ДЦП подразумевает необходимость накопления и анализа существующего опыта проведения инъекций по многоуровневой схеме и разработку российских рекомендаций по ботулинотерапии при спастических формах ДЦП.

Целью нашего исследования было изучить российский опыт применения однократных и повторных многоуровневых инъекций аботулолотоксина при лечении спастичности у пациентов с ДЦП.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено ретроспективное когортное исследование протоколов ботулинотерапии пациентов с ДЦП.

Критерии соответствия для медицинских учреждений

Для участия в исследовании координирующим центром (Научный центр здоровья детей, Москва) были приглашены 10 российских учреждений, специализиру-

ющихся на проведении многоуровневой ботулинотерапии пациентов с ДЦП, осуществляющих их последующую реабилитацию, а также катamnестическое наблюдение с использованием стандартизованных международных шкал [14, 15], ведущих базы данных выполненных инъекций. Данные 3 из включенных учреждений были объединены в 1 центр (№ 2), поскольку наблюдаемые в них пациенты могли получать инъекции БТА по сходному протоколу поочередно в любом из учреждений на основании существующей схемы оказания нейроортопедической помощи пациентам с ДЦП в данном регионе.

Критерии соответствия для протоколов ботулинотерапии пациентов с ДЦП

Критерии включения протоколов в анализ:

- наличие у пациента спастической формы ДЦП;
- возраст на момент начала ботулинотерапии младше 18 лет;
- клинически значимое снижение уровня спастичности в результате инъекции (не менее 1 балла по модифицированной шкале Эшворта в целевой мышце);
- отсутствие серьезных нежелательных явлений (жизнеугрожающих состояний, иных отклонений в состоянии здоровья, потребовавших незапланированной госпитализации) в результате проведенной инъекции;
- использование одного препарата БТА при повторных инъекциях, представленных для анализа (при смене препарата по любой из причин протоколы последующих инъекционных сессий не включали в исследование ввиду несопоставимости доз различных коммерческих продуктов БТА).

Критерии невключения:

- неполнота анализируемых данных в предоставленных протоколах;
- наличие фактических ошибок в представленных данных (например, несоответствие общей дозы БТА сумме доз для отдельных мышц, несоответствие сроков повторных инъекций друг другу и т. п.).

Условия проведения

Участникам исследования были разосланы электронные формы для заполнения информации по протоколам инъекций. Участвующими центрами были представлены протоколы однократных и повторных инъекций препарата БТА. Полученные данные обсуждались со всеми участниками исследования в рамках рабочей встречи специалистов по ботулинотерапии ДЦП во время XIX Конгресса педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (12–14 февраля 2016 г., Москва).

Основные исходы исследования

В исследовании планировалось оценить следующие данные:

- суммарные дозы БТА (общая доза и доза при расчете на единицу массы тела) для всей инъекционной сессии и для каждой из инъецируемых мышц при первичной и повторных инъекциях;
- интервалы между повторными инъекциями;
- средние терапевтические дозы и наиболее часто инъецируемые мышцы, в т. ч. не входящие в официально зарегистрированные показания (применение БТА off-label).

Методы регистрации исходов

Учитывали информацию о диагнозе, возрасте, массе тела, поле пациентов, дате инъекции, уровне моторного

развития по классификации GMFCS (Gross Motor Function Classification System — Система классификации больших моторных функций) [14], контроле точности инъекции при проведении процедуры, использовании последующего или предшествующего инъекции этапного гипсования, дозе БТА для каждой целевой мышцы.

Этическая экспертиза

Перед каждой процедурой ботулинотерапии от пациентов старше 14 лет или их законных представителей было получено письменное информированное согласие на проведение инъекций БТА. При выполнении многоуровневых инъекций БТА за пределами официальных показаний к использованию препарата у детей с ДЦП помимо согласия представителей пациентов было получено одобрение Локального этического комитета либо консилиума врачей-специалистов по ботулинотерапии и реабилитации детей с ДЦП.

Статистический анализ

Статистический анализ осуществляли с использованием программы STATISTICA v. 6.1 (StatSoft Inc., США).

При описании количественных данных (дозы препарата, интервалы введения) использовали значение медианы (min; max), минимальные (min) и максимальные (max) значения, значения интерквартильного размаха (25-й и 75-й процентиля).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика медицинских центров

В исследовании приняли участие 8 российских центров (10 медицинских учреждений), включая частный центр, специализирующийся на ботулинотерапии и реабилитации пациентов с ДЦП (центр № 3). Во всех учреждениях пациенты получали инъекции препарата как бесплатно (в рамках проводимой реабилитации по высокотехнологичной медицинской помощи или другому источнику финансирования, в т.ч. по льготному лекарственному обеспечению при наличии инвалидности), так и за свой счет (табл. 1). С целью проведения анализа центрами-участниками были предоставлены протоколы инъекций, выполненных в период с 2001 по 2016 г.

Таблица 1. Характеристика центров, участвовавших в исследовании

Номер центра	Учреждения, составляющие экспертный центр	Опыт ботулинотерапии в центре, лет	Период наблюдения, включенный в исследование, годы	Число детей	Число протоколов повторных инъекций БТА	Максимальное число повторных инъекций БТА	Возраст пациентов на момент первой инъекции БТА, мес*	Девочки / мальчики, абс.
1	Научный центр здоровья детей (Москва) — координирующий центр	10	2012–2016	358	660	8	41 (24; 210)	161/197
2	<ul style="list-style-type: none"> Детский психоневрологический лечебно-реабилитационный Центр «Надежда» (Тюмень) Российский научный центр «Восстановительная травматология и ортопедия» имени академика Г.А. Илизарова (Курган) Курганская областная детская клиническая больница им. Красного Креста (Курган) 	15	2003–2012	108	390	5	59 (24; 158)	32/76
3	ООО «Нейроклиника» (Хабаровск)	16	2009–2015	128	372	14	45 (8; 202)	51/77
4	Алтайский краевой психоневрологический диспансер для детей (Барнаул)	11	2013–2015	24	149	8	34 (18; 68)	10/14
5	Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет (Санкт-Петербург)	20	2001–2015	18	81	6	34 (25; 208)	7/11
6	Научно-исследовательский детский ортопедический институт им. Г.И. Турнера (Санкт-Петербург)	20	2010–2015	22	43	7	55 (26; 138)	12/10
7	Российская медицинская академия последипломного образования (Москва)	10	2013–2015	27	77	6	45 (17; 178)	9/18
8	Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека (Иркутск)	13	2001–2016	39	100	6	44 (24; 204)	20/19

Примечание. * — данные представлены в виде медианы (min; max).

Характеристика пациентов

Всего для исследования было предоставлено 1878 протоколов, отобрано 1872 протокола инъекционных сессий 724 пациентам (из них 41,7% девочки) с ДЦП, получившим от 1 до 14 повторных инъекций. Из анализа были исключены 6 протоколов: 2 — ввиду отсутствия данных об уровне моторного развития пациентов по системе GMFCS, 4 — из-за несоответствия общей дозы БТА сумме доз для отдельных мышц, а также сроков повторных инъекционных сессий друг другу.

Из всей выборки пациентов 421 (58,1%) ребенок получил не менее 2 повторных инъекционных сессий БТА, 288 (39,8%) — 3 повторные инъекционные сессии, 195 (26,9%) — 4, 137 (18,9%) — 5, 62 (8,6%) — 6. Более 6 повторных инъекционных сессий получили менее 3% всех включенных в исследование детей. Возраст детей на момент первой инъекционной сессии абоботулотоксина в центрах, принимавших участие в исследовании, составлял от 8 мес до 17 лет 4 мес (медиана 3 года 10 мес).

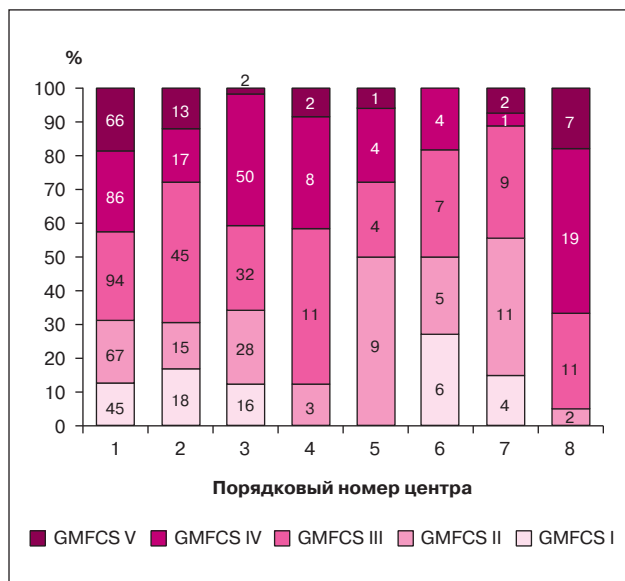
Сопоставление структуры выборок по классификации GMFCS показало, что 3 из 8 центров не представили для анализа данные пациентов с I уровнем моторного развития, в 6 из 8 центров (кроме № 1 и № 8) редко проводились инъекции пациентам с наиболее тяжелым (V) уровнем двигательных нарушений (рис.).

Описание медицинского вмешательства

Выполнение многоуровневых инъекций БТА осуществляли врачи-неврологи и/или ортопеды, сертифицированные к применению данного препарата для лечения ДЦП. Использовали разведение препарата в 0,9% растворе натрия хлорида в концентрациях от 200 до 500 Ед/мл. Инъекции проводили как под контролем только пальпаторно-анатомического метода (центры №№ 2, 4, 5, 8), так и с использованием ультразвукового контроля точности инъекций (центры №№ 1, 3, 6, 7). Расчет суммарной дозы и дозы для каждой целевой мышцы при многоуровневых инъекциях БТА проводили эмпирическим путем с учетом возраста ребенка, степени спастичности, размера мышц, сопутствующих соматических заболеваний.

Со 2-х сут после инъекции пациентам рекомендовали проведение интенсивного курса восстановительного лечения, включающего лечебную физкультуру, массаж, плавание, физиотерапию (исключая тепловые процедуры на места инъекций), а также другие физические

Рис. Распределение пациентов по уровням моторного развития (классификация GMFCS) в различных центрах при включении в исследование



методы в зависимости от оснащенности конкретного центра. После инъекций БТА в 38 случаях (не более 15% от выборки центров №№ 1, 5, 7) дополнительно использовали этапное гипсование (преимущественно голеностопных суставов при эквинусной установке стопы) сроком от 2 до 4 нед. В центре № 6 этапную гипсовую коррекцию применяли как до, так и после инъекций БТА у 17 (77,3%) пациентов. Контроль эффективности ботулинотерапии осуществляли не позднее 1 мес после инъекций, используя для оценки спастичности и объема движений в суставах модифицированную шкалу Эшворта, шкалу Тардые [15], а в ряде центров — видеофиксацию свободной ходьбы пациента и визуальный анализ походки.

Основные результаты исследования

Суммарные дозы БТА

В 7 из 8 центров медиана дозы первичной инъекции в пересчете на единицу массы тела не превышала 30 Ед/кг — верхнего предела дозы, обозначенного в инструкции к препарату (табл. 2). Из 724 пациентов

Таблица 2. Суммарные дозы абоботулотоксина при первичных и повторных инъекциях в различных центрах

№ центра	Доза при первой инъекции БТА*		Диапазон доз при повторных инъекциях (медианы)		Максимальные дозы	
	Суммарная, Ед	На 1 кг массы тела, Ед/кг	Суммарная, Ед	На 1 кг массы тела, Ед	Суммарная, Ед	На 1 кг массы тела, Ед
1	400 (40; 1130)	25,1 (1,0; 45,5)	400–670	23,2–39,9	1280	45,5
2	500 (240; 900)	31,6 (13,9; 46,9)	500	27,8–31,6	900	46,9
3	450 (180; 1000)	31 (10,3; 48,7)	450–1000	26,9–32,9	1000	48,7
4	410 (200; 800)	36,4 (14,5; 44,4)	410–600	34,2–37,4	1000	45,5
5	510 (300; 1200)	28,9 (20,0; 36,0)	510–900	24,0–30,0	1300	53,3
6	500 (500; 1000)	27,8 (12,5; 45,5)	500	26,4–31,3	1000	45,5
7	420 (190; 1040)	23,8 (12,7; 33,3)	420–500	22,7–28	1040	33,3
8	300 (120; 720)	21,1 (3,3; 32,1)	300–480	21,1–32,9	800	35,7

Примечание. * — данные представлены в виде медианы (min; max).

суммарную дозу, превышавшую 30 Ед/кг, при первичных инъекциях БТА получили 279 (38,5%) детей. Превышение верхнего предела дозы в протоколах первичных инъекций в различных центрах составляло от 7,7% (центр № 8) до 79,2% (центр № 4). По данным протоколов инъекций, предоставленных центрами-участниками, более чем в половине из них дозы БТА при первичном введении превышали 40 и 45 Ед/кг (до 1000–1200 Ед). Информация о том, были ли эти инъекции первым опытом введения БТА ребенку, или пациент уже получал высокие дозы препарата в других учреждениях, в исследовании не учитывалась.

Интервалы между повторными инъекциями

Анализ интервалов между инъекциями позволил разделить центры на 3 группы в зависимости от медианных значений интервалов между инъекциями (табл. 3):

- 140–180 сут — центры №№ 3, 4, 7 (179 детей, 24,7% всех пациентов);
- 180–200 сут — центры №№ 1, 2, 5 (484 ребенка, 66,9%);
- 180–270 сут — центр № 8 (39 детей, 5,4%).

Для центра № 6 четкой закономерности интервалов между инъекциями установлено не было (диапазон от 122 до 405 сут).

Таблица 3. Интервалы между повторными инъекциями аботулотоксина в различных центрах

Интервал, № инъекций	Порядковый номер центра							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Интервал, сут*								
1–2	202 (89; 822)	202 (79; 957)	242 (78; 874)	135 (115; 186)	211 (82; 966)	405 (167; 1065)	155 (113; 523)	189 (60; 737)
Число детей	143	92	82	24	17	9	23	31
2–3	207 (87; 725)	213 (107; 737)	256 (77; 762)	135 (97; 252)	195 (112; 550)	242 (188; 1557)	151 (107; 355)	268 (162; 750)
Число детей	78	77	55	24	15	6	15	18
3–4	172 (92; 771)	219 (126; 633)	189 (92; 553)	143 (114; 509)	212 (154; 2739)	341 (185; 387)	163 (132; 461)	187 (181; 390)
Число детей	41	61	36	24	15	3	7	8
4–5	186 (68; 611)	197 (103; 565)	169 (61; 474)	153 (106; 394)	179 (134; 3180)	281	140 (123; 170)	270 (190; 783)
Число детей	21	52	23	24	10	1	3	3
5–6	196 (97; 343)	-	175 (91; 373)	152 (125; 302)	236 (183; 3465)	122	176 (173; 179)	121
Число детей	12	-	16	24	6	1	2	1
6–7	204 (131; 236)	-	142 (21; 253)	176 (162; 335)	-	229	-	-
Число детей	6	-	11	4	-	1	-	-
7–8	141	-	178 (78; 330)	163	-	-	-	-
Число детей	1	-	6	1	-	-	-	-
8–9	-	-	141 (109; 238)	-	-	-	-	-
Число детей	-	-	5	-	-	-	-	-
9–10	-	-	191 (85; 258)	-	-	-	-	-
Число детей	-	-	4	-	-	-	-	-
10–11	-	-	132 (115; 162)	-	-	-	-	-
Число детей	-	-	3	-	-	-	-	-
11–12	-	-	112	-	-	-	-	-
Число детей	-	-	1	-	-	-	-	-
12–13	-	-	112	-	-	-	-	-
Число детей	-	-	1	-	-	-	-	-
13–14	-	-	112	-	-	-	-	-
Число детей	-	-	1	-	-	-	-	-

Примечание. * — данные представлены в виде медианы (min; max).

Инъекции целевых мышц

Многоуровневые инъекции, т.е. введение препарата БТА более чем в 1 функциональный сегмент конечности (например, в мышцы голени и бедра, мышцы нижних и верхних конечностей), были отражены в 1640 (87,6%) протоколах. В центрах №№ 2, 6, 7, 8 инъекции БТА проводились только в мышцы ног у 158 (80,6%) пациентов, в мышцы ног и наиболее часто инъецируемые мышцы рук — у 38 (19,4%) пациентов; в центрах № 1 и № 3 — с одинаковой частотой в мышцы нижних и верхних конечностей, а также в мышцы лица, шеи и тела; в центрах № 5 и № 7 до 20% всей выборки пациентов получали одномоментные инъекции в скелетные мышцы и слюнные железы при наличии сиалореи¹.

В табл. 4 приведены дозы БТА в расчете на единицу массы тела для каждой целевой мышцы при проведении первой инъекции. Аналогичные мышцы при двусторонней спастичности учитывались отдельно. Повторные инъекции в те же мышцы у того же пациента исключены из анализа, равно как и мышцы, инъецированные однократно.

Анализ доз БТА для мышц, указанных в инструкции к препарату (*m. gastrocnemius*, *m. soleus* и *m. tibialis posterior*) вместе с рекомендованными диапазонами доз для первого и последующего введения, показал, что при многоуровневых инъекциях БТА медиана дозы, вводимой только в икроножные мышцы, ни в одном из центров не достигала 10 Ед/кг (табл. 5). И лишь при проведении инъекций во все 3 мышцы данного сегмента медиана достигала 12,8 Ед/кг для одной ноги. В целом, именно суммарная доза 12,7–12,8 Ед/кг наиболее часто использовалась для инъекции в мышцы данного функционального сегмента в 4 из 8 центров (с суммарной выборкой, составившей 618 пациентов — 85% от всех включенных в исследование).

Факторы, повлиявшие на выбор целевых мышц и интервалов между инъекциями

- Наличие/отсутствие возможностей для проведения инструментального контроля точности инъекций. В центрах №№ 1, 3, 6, 7, в которых врачи были обучены и имели возможность использования ультразвукового контроля точности инъекций БТА, применялись инъекции в мышцы верхних конечностей и глубокие мышцы ног, а также в слюнные железы (центр № 7). В центрах №№ 2, 4, 5, 8, не использующих УЗИ в рутинной практике, протоколы инъекций включали мышцы ног и крупные поверхностные мышцы рук, доступные для пальпаторной идентификации.
- Уровень нарушения моторики у пациентов по системе классификации GMFCS. Медиана интервала между инъекциями составила:
 - в центре № 1 — 200–210 сут для GMFCS I–III, 150–170 сут для GMFCS IV–V;
 - в центре № 2 — 200 сут для всех уровней GMFCS;
 - в центре № 3 — 200–210 сут для GMFCS I–III, 120–130 сут для GMFCS IV–V.
- При первичных инъекциях медианы доз были наибольшими (32–33 Ед/кг) у пациентов с уровнем моторного развития GMFCS III–IV и снижались до 27–30 Ед/кг для пациентов с GMFCS V во всех центрах. Для пациентов с GMFCS I–II закономерности изменения доз прослежено не было.

Нежелательные явления

Отсутствие серьезных нежелательных явлений было критерием включения протокола инъекции в данное исследование. Наличие иных нежелательных явлений в рамках настоящего исследования не оценивали.

ОБСУЖДЕНИЕ

Инъекции БТА в настоящее время признаны неотъемлемой частью комплексной реабилитации пациентов с ДЦП [16–18]. Современная концепция ботулинотерапии предполагает одномоментное проведение инъекций в мышцы нескольких функциональных сегментов — многоуровневые инъекции, позволяющие значимо откорректировать патологический двигательный стереотип и повлиять на моторное развитие ребенка с ДЦП [1, 11]. В настоящем исследовании были обобщены данные 8 медицинских центров по применению БТА при ДЦП. Было показано, что на протяжении более 10 лет в 8 специализированных центрах почти 90% всех инъекций БТА были многоуровневыми. Такая же частота многоуровневых инъекций БТА ранее была показана при анализе результатов ботулинотерапии в ФГАУ «НЦЗД» Минздрава России [9]. При этом инъекции в большинство мышц проводились за пределами официально утвержденных показаний к использованию препарата и требовали одобрения Локального этического комитета лечебного учреждения, а также информированного согласия законных представителей пациента.

Сходства и различия в проведении многоуровневой ботулинотерапии в отдельных центрах

Анализ доз и интервалов между инъекциями в различных центрах показал сходство ряда тенденций в большинстве из них:

- медианы общих доз при первой инъекции составили до 30–31 Ед/кг (500 Ед);
- снижение общей дозы БТА на процедуру для пациентов с наиболее тяжелыми двигательными нарушениями (GMFCS V);
- использование меньших, чем официально рекомендованные, доз БТА для мышц голени при проведении большинства многоуровневых инъекций (в среднем до 12,8 Ед/кг во все 3 мышцы голени одной ноги). Вместе с тем были обнаружены следующие различия:
- в составах выборок пациентов (отсутствие в ряде центров пациентов с наименьшим и/или наибольшим уровнем двигательного дефицита по классификации GMFCS);
- в выборе целевых мышц, зависевшем в т.ч. от количества наблюдаемых пациентов, наличия технической возможности инструментального контроля точности инъекций (УЗИ-контроль способствовал расширению перечня инъецируемых мышц), приоритетов ботулинотерапии (акцент на инъекции в мышцы ног при их выполнении врачами-ортопедами либо при преимущественной реабилитации крупной моторики);
- в использовании этапного гипсования до/после проведения ботулинотерапии в половине центров;
- в различном минимальном возрасте начала ботулинотерапии (от 8 мес до 2 лет — нижний предел, согласно официальной инструкции);
- в максимальных суммарных дозах на одну инъекционную сессию (от 1000 до 1300 Ед суммарно и от 33,3 до 53,3 Ед/кг);
- в средних интервалах между инъекциями во всей выборке пациентов каждого центра.

¹ Дозы БТА для слюнных желез в настоящем исследовании не учитывались, поскольку их расчет и оценка эффективности лечения сиалореи при ДЦП — предмет отдельного анализа и обсуждения.

Таблица 4. Дозы аботулотоксина, вводимые при многоуровневых инъекциях в целевые мышцы в различных центрах

Целевые мышцы	Название мышцы	Число мышц, включенных в оценку	Медиана дозы, Ед (Ед/кг)	Min-max, Ед (Ед/кг)	25-й; 75-й процентиля, Ед (Ед/кг)
Наиболее часто инъецируемые мышцы руки	<i>m. pectoralis major</i>	121	40 (2,6)	15–130 (1,0–5,4)	40–60 (2,0–3,0)
	<i>m. trapezius</i>	15	30 (1,5)	10–110 (0,8–3,9)	10–90 (1,0–2,7)
	<i>m. biceps brachii + m. brachialis</i>	450	50 (3,0)	10–350 (0,7–10,9)	40–60 (2,0–3,5)
	<i>m. brachioradialis</i>	133	30 (1,5)	10–60 (0,5–3,7)	20–40 (1,0–2,0)
	<i>m. triceps brachii</i>	65	30 (2,1)	10–70 (1,2–5,2)	20–40 (1,5–2,5)
	<i>m. pronator teres</i>	476	40 (2,0)	10–150 (0,6–7,6)	30–50 (1,8–2,7)
	<i>m. flexor carpi ulnaris</i>	80	30 (1,7)	15–100 (0,5–5,6)	20–40 (1,2–2,0)
	<i>m. flexor carpi radialis</i>	50	40 (1,7)	15–100 (0,5–4,2)	20–50 (1,2–2,0)
	<i>m. flexor digitorum superficialis et profundus</i>	64	40 (2,2)	15–140 (0,5–5,6)	20–50 (1,5–2,5)
	<i>m. adductor pollicis brevis</i>	104	20 (1,0)	10–200 (0,3–7,8)	20–40 (0,7–1,3)
	<i>m. flexor pollicis longus</i>	20	20 (1,0)	5–50 (0,2–2,5)	30–40 (0,8–1,8)
Наиболее часто инъецируемые мышцы ноги	<i>m. iliopsoas</i>	45	80 (3,7)	30–250 (1,7–11,1)	60–100 (3,0–4,0)
	<i>m. adductor longus, magnus et brevis</i>	612	60 (4,0)	10–250 (0,4–14,1)	50–80 (3,2–5,0)
	<i>m. semitendinosus + m. semimembranosus</i>	596	60 (4,0)	20–240 (0,1–11,2)	50–100 (3,6–5,2)
	<i>m. gracilis</i>	411	50 (2,5)	10–200 (0,9–7,3)	40–70 (1,7–3,0)
	<i>m. rectus femoris</i>	210	40 (2,5)	10–100 (0,8–6,8)	30–50 (2,0–3,5)
	<i>m. gastrocnemius</i>	737	100 (6,5)	20–400 (1,2–25,0)	80–100 (4,0–6,9)
	<i>m. soleus</i>	233	50 (3,0)	15–400 (0,6–14,7)	40–60 (2,2–3,5)
	<i>m. tibialis posterior</i>	174	50 (2,7)	20–200 (1,0–8,0)	30–70 (2,3–3,3)
Редко инъецируемые мышцы	<i>m. splenius capitis</i>	2	50 (1,3)		
	<i>m. semispinalis capitis</i>	2	30 (1,6)		
	<i>m. sternocleidomastoideus</i>	3	30 (2,0)	30–35 (1,8–2,4)	
	<i>m. masseter</i>	2	10 (0,8)		
	<i>m. temporalis</i>	2	10 (0,8)		
	<i>m. pterigoideus medialis</i>	2	10 (0,4)		
	<i>m. deltoideus</i>	3	70 (3,0)		
	<i>m. levator scapulae</i>	2	100–150 (2,6–3,9)		
	<i>m. infraspinatus</i>	4	30 (2,1)	30–40 (1,7–2,5)	
	<i>m. teres major</i>	8	45 (2,2)	10–110 (0,8–3,9)	20–60 (1,9–2,8)
	<i>m. rhomboideus</i>	2	20 (7,8)		
	<i>m. latissimus dorsi</i>	4	25 (1,7)	10–50 (1–4,5)	10–42,5 (1–2,3)
	<i>m. paraspinalis</i>	2	50 (3,0)		
	<i>m. pronator quadratus</i>	4	40 (1,0)	30–50 (0,8–2,1)	30–50 (0,8–1,5)
	<i>m. flexor pollicis brevis</i>	7	15 (0,7)	10–50 (0,5–3,4)	20–25 (0,5–1,5)
	<i>m. extensor digitorum communis</i>	3	40 (1,5)	30–60 (0,7–1,9)	-
	<i>m. lumbricales</i>	3	30 (0,8)		
	<i>m. pectineus</i>	2	40 (3,4)		
	<i>m. biceps femoris</i>	6	100 (4,0)	50–100 (1,0–6,3)	90–100 (2,4–5,7)
	<i>m. tensor fascia lata</i>	3	40 (2,5)	40–50 (2,5–3,1)	
	<i>m. peroneus longus</i>	7	20 (1,6)	20–100 (1,5–3,9)	20–30 (1,5–2,0)
	<i>m. tibialis anterior</i>	2	50 (2,9)		
	<i>m. plantaris</i>	2	40 (2,9)		
	<i>m. quadratus plantae</i>	6	10 (1,1)	10–30 (0,7–1,4)	10–30 (0,8–1,4)
	<i>m. extensor hallucis longus</i>	5	50 (1,9)	20–90 (0,7–3,2)	40–50 (1,3–1,9)
<i>m. flexor hallucis longus</i>	8	60 (2,5)	40–100 (1,6–5,1)	50–70 (2,0–3,5)	
<i>m. flexor digitorum brevis</i>	6	50 (2,5)	40–75 (1,6–3,8)	40–60 (1,6–2,2)	
<i>m. flexor digitorum longus</i>	2	100 (5,1)			

Таблица 5. Дозы аботулоботоксина, используемые в различных центрах при инъекциях в мышцы, указанные в официальной инструкции к препарату (*m. gastrocnemius*, *m. soleus* и *m. tibialis posterior*)

№ центра	Медиана дозы для <i>m. gastrocnemius</i> , Ед (Ед/кг)	Медиана дозы для <i>m. soleus</i> , Ед (Ед/кг)	Медиана дозы для <i>m. tibialis posterior</i> , Ед (Ед/кг)	Суммарная доза на функциональный сегмент, Ед (Ед/кг)
1	120 (7,3)	60 (2,8)	60 (2,7)	240 (12,8)
2	150 (9,5)	-	65 (3,3)	215 (12,8)
3	75 (5,3)	50 (4,3)	50 (3,1)	175 (12,7)
4	80 (5,6)	40 (3,3)	45 (3,8)	165 (12,7)
5	125 (5,1)	75 (2,4)	35 (2,3)	235 (9,8)
6	80 (4,4)	20 (1,3)	30 (1,1)	130 (6,8)
7	100 (5,9)	40 (2,0)	50 (2,3)	190 (10,2)
8	70 (5,1)	50 (3,2)	30 (2,3)	150 (10,6)

Границы суммарных доз аботулоботоксина при проведении многоуровневой ботулинотерапии

В отношении суммарной дозы БТА на одну инъекционную сессию международные эксперты сходятся во мнении, что максимальная рекомендованная общая доза Abobotulinum toxin A не должна превышать 1000 Ед [1, 11, 19]. Эта рекомендация базируется на публикации 2003 г., в которой был представлен ретроспективный анализ работы 17 европейских центров (758 пациентов в возрасте от 1 года до 24 лет и 1594 инъекционные сессии) [20]. Главный вывод этого исследования: дозы выше 1000 Ед не улучшают терапевтического эффекта, но значительно повышают риск развития нежелательных явлений. Однако с момента проведения данного анализа прошло более 10 лет, т. е. он был проведен еще до развития концепции многоуровневой ботулинотерапии, и тогда предполагалось применение преимущественно инъекций по официальным показаниям и в первую очередь в мышцы нижних конечностей. В этом случае, действительно, доза 30 Ед/кг (общая доза не более 1000 Ед) в большинстве ситуаций является достаточной, и ее превышение не всегда оправдано с клинической точки зрения. В более поздних публикациях уже отмечается, что стандартные рекомендации по общей дозе на процедуру инъекций аботулоботоксина составляют до 30 Ед/кг массы тела (не более 1000 Ед), но с оговоркой, что если ребенок весит более 50 кг, то общая доза может быть увеличена до 1500 Ед [21]. Также высокие общие дозы (30 Ед/кг массы тела, до 1500 Ед в сумме) рекомендованы V. Mall и соавт. при инъекциях на двух уровнях (приводящие мышцы бедра и полусухожильная/полуперепончатая мышцы) у пациентов с двусторонними спастическими формами ДЦП в возрасте от 18 мес до 10 лет [22]. Таким образом, с развитием концепции многоуровневой ботулинотерапии и активным применением инъекций в мышцы верхних конечностей встает вопрос об изучении целесообразности и безопасности увеличения верхней границы суммарной дозы БТА — как общей, так и в расчете на единицу массы тела.

В большинстве экспертных центров в рамках представленного исследования медианы общих доз при первых инъекциях колебались в диапазоне 25–30 Ед/кг, при повторных инъекциях допускалось увеличение доз более 30 Ед/кг, вплоть до 45–48 Ед/кг в центрах с наибольшим опытом. Вместе с тем суммарная доза ни в одном из случаев не превышала 1300 Ед.

В целом результаты настоящего исследования показали, что необходимость многоуровневых инъекций аботулоботоксина нередко приводила к повышению дозы

более 30 Ед/кг при повторных инъекциях. Однако ранее опубликованная зарубежными авторами верхняя граница суммарной дозы 1500 Ед [21, 22] оказывалась достаточной во всех наблюдаемых нами случаях. Повышение общей дозы на процедуру инъекций должно проводиться с учетом таких факторов, как уровень двигательного развития ребенка и его возраст, степень спастичности и ее распределение в разных мышечных группах, степень пареза каждой мышцы-мишени и ее антагониста, число мышц-мишеней, эффективность и безопасность предыдущих инъекций БТА и др.

Расчет доз БТА на функциональный сегмент конечности при проведении многоуровневых инъекций

Анализ проведения многоуровневых инъекций аботулоботоксина у детей с ДЦП в различных медицинских учреждениях России позволил описать частоту паттернов спастичности мышц рук и ног, не включенных в официальные показания к ботулинотерапии, но имеющих клиническое значение в реальной практике. Так, например, частота инъекций БТА в отдельные мышцы рук (круглый пронатор, сгибатели локтевого сустава) превышала частоту применения инъекций в «стандартные» мышцы нижних конечностей, а число инъекций в полусухожильную, полуперепончатую мышцы и мышцы, приводящие бедро, было сопоставимо с таковым в мышцы голени. В условиях подобного многоуровневого введения препарата одним из методов, позволяющих удерживать общую дозу в вышеобозначенных рамках, стал расчет доз БТА не простым суммированием доз для всех целевых мышц, а с учетом дозы на весь функциональный сегмент конечности. Подобный подход был ранее подробно описан в серии работ из ФГАУ «НЦЗД» Минздрава России [9, 10, 12] и заключался в уменьшении дозы БТА на каждую из мышц при одновременной инъекции нескольких мышц одного функционального сегмента (например, при инъекциях в *m. biceps brachii*, *m. brachialis*, *m. brachioradialis*). Применением данного подхода можно объяснить и полученные относительно невысокие дозы аботулоботоксина для мышц, имеющих официальные рекомендации по расчету доз при ДЦП.

Согласно инструкции для аботулоботоксина, «начальная рекомендуемая доза составляет 20 Ед/кг, она делится поровну между икроножными мышцами. При поражении только одной икроножной мышцы препарат вводят в дозе 10 Ед/кг. В ходе последующей оценки результатов лечения вводимая доза может варьировать от 10 до 30 Ед/кг и распределяться между мышцами обеих ног» [23]. В настоящем исследовании учет многоуров-

невой спастичности и применение инъекций в несколько функциональных сегментов ноги приводили к тому, что в большинстве центров клинически эффективным было использование инъекций в икроножные мышцы в средней дозе менее 10 Ед/кг на одну ногу и в сумме не более 13 Ед/кг на все мышцы голени.

Проведенное исследование позволило установить ряд различий в подходах к отбору пациентов на ботулинотерапию, возрасту начала инъекций и выбору сопутствующих методов лечения после применения БТА. Эти аспекты должны стать предметом дальнейшего изучения и выработки единых национальных и международных рекомендаций по применению ботулинотерапии при ДЦП.

Ограничения исследования

В данное исследование были включены только центры, обладающие опытом проведения многоуровневых повторных инъекций БТА и осуществляющие длительное наблюдение за пациентами с применением стандартизованных международных шкал. В анализ были включены только протоколы инъекций, приводивших к клинически значимому снижению спастичности без развития серьезных нежелательных явлений. В исследовании не изучали эффективность и безопасность многоуровневой ботулинотерапии при ДЦП в целом. Предоставление протоколов для анализа координирующим центром основывалось на мнении врачей каждого центра об эффективности проведенной ботулинотерапии, используемых подходах к выбору целевых мышц, доз аботулоботоксина и интервалов между инъекциями. Различия в количественных и половозрастных составах выборок пациентов в разных центрах, а также в процентном соотношении пациентов с разными уровнями моторного развития, бесспорно, наложили отпечаток на выбор целевых мышц и расчет доз для инъекций БТА. Возможно также влияние различного уровня технического обеспечения центров, механизмов административного подчинения и источников финансирования медицинской помощи пациентам в каждом из центров.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение опыта проведения инъекций аботулоботоксина в 8 специализированных центрах России показало высокую частоту использования многоуровневой ботулинотерапии. При первичных инъекциях оптимальная общая доза аботулоботоксина составляет 30–31 Ед/кг; при повторных инъекциях она может быть увеличена до 40 Ед/кг. Использование расчета доз БТА на функциональный сегмент конечности позволяет уменьшить количество препарата, вводимого в отдельные мышцы. Большинству пациентов повторные инъекции БТА могут быть проведены в интервале 140–200 сут после предыдущей инъекции. Дополнительными факторами, влияющими на выбор целевых мышц, доз и интервалов между

инъекциями являются уровень моторного развития пациентов по классификации GMFCS, а также доступность методов инструментального контроля точности инъекций. Представленные в статье общие дозы аботулоботоксина и дозы препарата для отдельных мышц-мишеней могут служить ориентиром для других российских центров, занимающихся лечением пациентов с ДЦП.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ВЫРАЖЕНИЕ ПРИЗНАТЕЛЬНОСТИ

Авторы выражают признательность Г.С. Лупандиной-Болотовой, О.С. Кривошеевой, О.В. Бугун за организационную и техническую помощь при проведении исследования.

ORCID

О.А. Клочкова <http://orcid.org/0000-0002-4079-3450>
А.Л. Куренков <http://orcid.org/0000-0002-7269-9100>
Х.М. Каримова <http://orcid.org/0000-0001-6560-9552>
Б.И. Бурсагова <http://orcid.org/0000-0001-8506-2064>
Л.С. Намазова-Баранова <http://orcid.org/0000-0002-2209-7531>
А.М. Мамедьяров <http://orcid.org/0000-0003-0818-6906>
И.М. Тардова <http://orcid.org/0000-0002-5875-568X>
И.В. Фальковский <http://orcid.org/0000-0003-2996-878X>
О.Г. Донцов <http://orcid.org/0000-0003-1013-6166>
М.А. Рыженков <http://orcid.org/0000-0001-9239-2424>
В.А. Змановская <http://orcid.org/0000-0002-1742-1907>
М.Н. Буторина <http://orcid.org/0000-0003-1545-9044>
О.Л. Павлова <http://orcid.org/0000-0002-4833-1103>
Н.Н. Харламова <http://orcid.org/0000-0003-3366-7648>
Д.М. Данков <http://orcid.org/0000-0003-1526-8723>
Е.В. Левитина <http://orcid.org/0000-0003-2553-7552>
Д.А. Попков <http://orcid.org/0000-0002-8996-867X>
С.О. Рябых <http://orcid.org/0000-0003-3439-5605>
С.Н. Медведева <http://orcid.org/0000-0001-6231-0491>
Е.Б. Губина <http://orcid.org/0000-0001-8256-1909>
Л.Н. Владыкина <http://orcid.org/0000-0001-7350-4988>
В.М. Кенис <http://orcid.org/0000-0002-7651-8485>
Т.И. Киселёва <http://orcid.org/0000-0002-4378-7945>
Д.А. Красавина <http://orcid.org/0000-0003-4255-7029>
О.Н. Васильева <http://orcid.org/0000-0002-7188-7185>
А.С. Носко <http://orcid.org/0000-0003-4426-9573>
В.П. Зыков <http://orcid.org/0000-0002-1401-5479>
В.И. Михнович <http://orcid.org/0000-0003-4994-8508>
Т.А. Белогорова <http://orcid.org/0000-0001-7429-7992>
Л.В. Рычкова <http://orcid.org/0000-0002-0117-2563>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. 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;14(1): 45–66. doi: 10.1016/j.ejpn.2009.09.005.
2. Molenaers G, Desloovere K, Fabry G, De Cock P. The effects of quantitative gait assessment and botulinum toxin A on musculoskeletal surgery in children with cerebral palsy. *J Bone Joint Surg [Am]*. 2006;88(1):161–170. doi: 10.2106/jbjs.c.01497.
3. Novak I, McIntyre S, Morgan C, et al. A systematic review of interventions for children with cerebral palsy: state of the evidence. *Dev Med Child Neurol*. 2013;55(10):885–910. doi: 10.1111/dmcn.12246.
4. Кенис В.М. Эффективность использования препаратов ботулоботоксина при коррекции динамической эквинусной и эквиноварусной деформации стопы у детей с гемипаретической формой церебрального паралича // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. — 2012. — Т. 112. — №7–2. — С. 29–33. [Kenis VM. Efficacy of botulinum toxin in the treatment of dynamic equinus and equinovarus foot deformities in children with hemiplegic cerebral palsy. *Zh Nevrol Psikhiatr Im SS Korsakova*. 2012;112(7–2):29–33. (In Russ.)]
5. Simpson DM, Gracies JM, Graham HK, et al. Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Assessment: Botulinum neurotoxin for the treatment of

- spasticity (an evidence-based review): report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2008;70(19):1691–1698. doi: 10.1212/01.wnl.0000311391.00944.c4.
6. Delgado MR, Hirtz D, Aisen M, et al. Practice parameter: pharmacologic treatment of spasticity in children and adolescents with cerebral palsy (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology*. 2010;74(4):336–343. doi: 10.1212/wnl.0b013e3181cbcd2f.
7. Schroeder AS, Berweck S, Lee SH, Heinen F. Botulinum toxin treatment of children with cerebral palsy – a short review of different injection techniques. *Neurotox Res*. 2006;9(2–3):189–96. Review. doi: 10.1007/bf03033938.
8. Molenaers G, Van Campenhout A, Fagard K, et al. The use of botulinum toxin A in children with cerebral palsy, with a focus on the lower limb. *J Child Orthop*. 2010;4(3):183–195. doi: 10.1007/s11832-010-0246-x.
9. Куренков А.Л., Ключкова О.А., Каримова Х.М., и др. Выбор дозы препарата ботулинического токсина типа А при лечении спастических форм детского церебрального паралича // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. — 2015. — Т. 115. — №5–2. — С. 35–41. [Kurenkov AL, Klochkova OA, Karimova KhM, et al. Selection of a dose of the botulinum toxin A in spastic forms of cerebral palsy. *Zh Nevrol Psikhiatr Im SS Korsakova*. 2015;115(5–2):35–41. (In Russ).]
10. Ключкова О.А., Куренков А.Л., Каримова Х.М., и др. Опыт многоуровневых повторных инъекций ботулинического токсина типа А (Абоботулинум токсин А) при спастических формах детского церебрального паралича // *Вестник РАМН*. — 2014. — Т. 69. — №9–10. — С. 57–63. [Klochkova OA, Kurenkov AL, Karimova KM, et al. Clinical experience of the repeated multilevel injections of the botulinum toxin type A (abobotulinum toxin A) in the spastic forms of Cerebral palsy. *Vestn Ross Akad Med Nauk*. 2014;69(9–10):57–63. (In Russ).] doi:10.15690/vramn.v69i9-10.1132.
11. Strobl W, Theologis T, Brunner R, et al. Best clinical practice in botulinum toxin treatment for children with cerebral palsy. *Toxins (Basel)*. 2015;7(5):1629–1648. doi: 10.3390/toxins7051629.
12. Куренков А.Л., Ключкова О.А., Бурсагова Б.И., и др. Применение препарата ботулинического токсина типа А (Ботокс) в лечении детского церебрального паралича // *Нервно-мышечные болезни*. — 2014. — №3. — С. 28–41. [Kurenkov AL, Klochkova OA, Bursagova BI, et al. Use of botulinum toxin type A (Botox) in the treatment of infantile cerebral palsy. *Nervno-myshechnye bolezni*. 2014;(3):28–41. (In Russ).]
13. Sakzewski L, Ziviani J, Boyd R. Systematic review and meta-analysis of therapeutic management of upper-limb dysfunction in children with congenital hemiplegia. *Pediatrics*. 2009;123(6):1111–1122. doi: 10.1542/peds.2008-3335.
14. Palisano R, Rosenbaum P, Walter S, et al. Development and reliability of a system to classify gross motor function in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 1997;39(4):214–223. doi: 10.1111/j.1469-8749.1997.tb07414.x.
15. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Куренков А.Л., и др. Комплексная оценка двигательных функций у пациентов с детским церебральным параличом. Учебно-методическое пособие. Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр здоровья детей». — М.: ПедиатрЪ; 2014. 84 с. [Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Kurenkov AL, et al. *Kompleksnaya otsenka dvigatel'nykh funktsii u patsientov s detским tserebral'nym paralichom. Uchebno-metodicheskoe posobie. Federal'noe gosudarstvennoe byudzhethoe nauchnoe uchrezhdenie «Nauchnyi tsentr zdorov'ya detei»*. Moscow: Peditr, 2014. 84 p. (In Russ).]
16. Fehlings D, Novak I, Berweck S, et al. Botulinum toxin assessment, intervention and follow-up for paediatric upper limb hypertonicity: international consensus statement. *Eur J Neurol*. 2010;17 (Suppl. 2):38-56. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03127.x.
17. Love SC, Novak I, Kentish M, et al. Botulinum toxin assessment, intervention and after-care for lower limb spasticity in children with cerebral palsy: international consensus statement. *Eur J Neurol*. 2010;17(Suppl. 2):9-37. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03126.x.
18. Hoare BJ, Wallen MA, Imms C, et al. Botulinum toxin A as an adjunct to treatment in the management of the upper limb in children with spastic cerebral palsy (UPDATE). *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(1):CD003469. doi: 10.1002/14651858.cd003469.pub4.
19. Berweck S, Kirschner J, Heinen F. *Therapy with botulinum toxin*. In: *Paediatric Neurology. Theory and practice*. Panteliadis CP, Korinthenberg R, editors. Stuttgart, New York: Thieme; 2005. P. 925–951.
20. Bakheit AM. Botulinum toxin in the management of childhood muscle spasticity: comparison of clinical practice of 17 treatment centers. *Eur J Neurol*. 2003;10(4):415-419. doi: 10.1046/j.1468-1331.2003.00619.x.
21. Pascual Pascual SI. *Paralisis cerebral infantil: aspectos clinicos, clasificaciones y tratamientos*. Madrid: EDICIONES MAYO, S.A.; 2012. 28 p.
22. Mall V, Heinen F, Siebel A, et al. Treatment of adductor spasticity with BTX-A in children with CP: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Dev Med Child Neurol*. 2006;48(1):10-13. doi: 10.1017/s0012162206000041.
23. rosminzdrav.ru [интернет]. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Диспорт [доступ от 13.06.2016]. Доступ по ссылке http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?idReg=27864&t=