**А.Л. КУРЕНКОВ**<sup>1</sup>, д.м.н., **О.А. КЛОЧКОВА**<sup>1</sup>, к.м.н., **Б.И. БУРСАГОВА**<sup>1</sup>, к.м.н., **Л.М. КУЗЕНКОВА**<sup>1</sup>, д.м.н., профессор, **А.Р. АРТЕМЕНКО**<sup>2</sup>, д.м.н., **И.В. ФАЛЬКОВСКИЙ**<sup>3</sup>

- 1 Национальный научно-практический центр здоровья детей Минздрава России, Москва
- <sup>2</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России
- <sup>3</sup> 000 «Нейроклиника», Хабаровск

## ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА БОТУЛИНИЧЕСКОГО ТОКСИНА ТИПА А (OnabotulinumtoxinA\*)

## В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ДЕТСКИМ ЦЕРЕБРАЛЬНЫМ ПАРАЛИЧОМ

При детском церебральном параличе (ДЦП) лечение инъекциями препаратов ботулинического токсина типа А (БТА) на сегодняшний день рассматривается как один из базовых методов. В статье подробно рассматриваются вопросы уникального механизма действия препаратов БТА, двойного сенсомоторного механизма действия препарата OnabotulinumtoxinA, невзаимозаменяемости препаратов БТА, доказательной базы эффективности и безопасности применения БТА при ДЦП, контроля точности инъекций БТА, выбора мышц-мишеней, оценки эффективности ботулинотерапии и др. К ботулинотерапии прибегают в тех случаях, когда проявления спастичности при ДЦП становятся значимыми и негативно влияют на функциональную активность и двигательное развитие ребенка. Инъекции препаратов БТА при ДЦП, как правило, применяют с 2-летнего возраста, и это лечение показано у 50–75% пациентов в зависимости от уровня двигательных возможностей по шкале GMFCS. Если при наличии показаний этот метод лечения не используется, то можно говорить о том, что лечение проводится не в полном объеме, и пациент лишается доказанно эффективного терапевтического подхода.

**Ключевые слова:** ботулинический токсин типа A, OnabotulinumtoxinA, детский церебральный паралич, спастичность, шкала Эшворта, шкала Тардье, шкала глобальных моторный функций, эквинусная установка стопы, механизм действия БТА, невзаимозаменяемость препаратов БТА, контроль точности инъекций БТА, оценка эффективности ботулинотерапии.

A.L. KURENKOV<sup>1</sup>, MD, O.A. KLOCHKOVA<sup>1</sup>, PhD in medicine, B.I. BURSAGOVA<sup>1</sup>, PhD in medicine, L.M. KUZENKOVA<sup>1</sup>, MD, Prof., A.R. ARTEMENKO <sup>2</sup>, MD, I.V. FALKOVSKY<sup>3</sup>

- <sup>1</sup> Scientific Center of Pediatric Health of the Ministry of Health of Russia, Moscow
- <sup>2</sup> Sechenov First Moscow Medical University of the Ministry of Health of Russia
- <sup>3</sup> Neuroklinika LLC, Khabarovsk

EXPERIENCE OF THE TYPE A BOTULINUM TOXIN TYPE (ONABOTULINUMTOXINA) DRUG IN TREATMENT OF CEREBRAL PALSY PATIENTS

Injections of botulinum toxin type A (BTA) are regarded as one of the basic methods to treat cerebral palsy (CP). The article discusses issues unique mechanism of action of botulinum toxin type A injections, double sensomotor mechanism of action of the drug OnabotulinumtoxinA, noninterchangeability of BTA drugs, evidence of efficacy and safety of the use of BTA for children with cerebral palsy, accuracy control of BTA injections, selection of muscle targets, assess the effectiveness of botulinum toxin therapy, etc. To the therapy used in cases where the manifestations of spasticity in cerebral palsy become significant and negative influence on the functional activity and motor development of the child. Injections of botulinum toxin type A in cerebral palsy are usually applied from the age of 2 years, and this treatment is indicated for 50-75% of patients depending on the level of motor abilities by GMFCS scale. If this treatment is not used in presence of indications, it is possible to say that the treatment is carried out not in full and the patient is deprived of the proven effective therapeutic approach.

**Key words**: botulinum toxin type A, OnabotulinumtoxinA, pediatric cerebral palsy, spasticity, Ashworth scale, Tardieu scale, global motor function scale, equinus foot position, BTA mechanism of action, noninterchangeability of botulinum toxin type A injections, accuracy control of BTA injections, assessment of therapy effectiveness.

рименение биологических препаратов является одним из актуальных трендов современной медицины. Пример использования препаратов ботулинического токсина типа А (БТА) в клинической практике является наиболее удачным, поскольку сегодня представители большого числа разных медицинских специальностей используют инъекции препаратов БТА в ежедневной практике. Для некоторых неврологических заболеваний применение препаратов БТА является безальтернативным – единственным эффек-

тивным методом лечения, например, при блефароспазме, цервикальной дистонии, гемифациальном спазме [1]. При детском церебральном параличе (ДЦП) лечение инъекциями препаратов БТА на сегодняшний день рассматривается как один из базовых методов лечения [2]. Это связано с имеющейся доказательной базой эффективности и безопасности применения ботулинического токсина типа А при ДЦП [2–5] и уникальным механизмом действия препарата БТА, в особенности двойным сенсомоторным механизмом действия препарата OnabotulinumtoxinA [6].

Актуальность исследований, посвященных ДЦП, крайне высока, что связано с высокой медицинской и социальной

<sup>\*</sup> Данное название не зарегистрировано в РФ, но одобрено FDA для использования в научной литературе.

значимостью проблемы, так как ДЦП является самой частой причиной детской неврологической инвалидности.

Термин ДЦП предложен еще в конце XIX века, но наиболее полное общепризнанное определение ДЦП было дано М. Вах и соавт. в 2005 г. Согласно этому определению, ДЦП объединяет группу стабильных нарушений развития моторики и поддержания позы, которые приводят к ограничению функциональной активности и двигательным нарушениям, обусловленным непрогрессирующим повреждением и/или аномалией развивающегося головного мозга у плода или новорожденного ребенка. При ДЦП двигательная патология часто сочетается с нарушениями чувствительности и перцепции, когнитивными и коммуникативными дисфункциями, нарушениями речи и развития ребенка, симптоматической эпилепсией [7].

Проблема боли при ДЦП в последние годы все больше привлекает внимание как практикующих врачей, так и исследователей [8-10]. Это связано с тем, что наличие боли у пациентов с ДЦП является одним из ведущих факторов, которые приводят к снижению качества жизни [11]. Боль значимо негативно влияет на физическое самочувствие пациента, его эмоциональный настрой, независимость, отношение с родственниками, самооценку, отношения со сверстниками в школе и др. Причины боли при ДЦП многообразны, но в большинстве случаев боль прямо или косвенно связана со спастичностью [9]. Сообщение об испытываемой боли может быть затруднено для пациентов с коммуникативными нарушениями. У пациентов с трудностями в общении (особенно невербальном) выше вероятность того, что их боль останется незамеченной и они не получат должной помощи. В ответ на боль пациенты могут демонстрировать неадекватное поведение, например самоповреждение и т.п. В последнее время разработаны специальные анкеты и опросники (для самих пациентов, их родителей, врачей), использование которых позволяет точнее оценивать и характеризовать феномен боли при ДЦП.

Объективная оценка состояния ребенка, и в первую очередь его функциональных возможностей, - это основа правильного выбора тактики лечения и прогнозирования развития при ДЦП. Для достижения единообразия во взглядах на оценку двигательных возможностей пациентов с ДЦП были разработаны различные функциональные шкалы. В настоящее время наибольшее международное признание получила система классификации больших моторных функций (Gross Motor Function Classification System, GMFCS) [12]. GMFCS – описательная система, учитывающая степень развития моторики и ограничения движений в повседневной жизни для 5 возрастных групп пациентов с ДЦП: до 2 лет, от 2 до 4, от 4 до 6, от 6 до 12, от 12 до 18 лет. Шкала GMFCS по своей сути отражает качественные характеристики двигательных возможностей ребенка с ДЦП и является общепринятым мировым стандартом оценки функциональных возможностей детей, а также их потребности во вспомогательном реабилитационном оборудовании и средствах для передвижения.

Положительный опыт использования качественной классификации глобальных моторных функций - GMFCS послужил стимулом к разработке количественных шкал, интегрированных в уже существующую систему оценок. Такими шкалами стали шкалы измерения больших моторных функций (Gross Motor Function Measure, GMFM) с 66 (GMFM-66) и 88 (GMFM-88) пунктами оценки. Количественная оценка моторных функций позволяет проводить сравнительный анализ различных реабилитационных методик и технических средств реабилитации, что широко используется при проведении клинических исследований. Кроме того, детальное представление заданий каждой группы обращает внимание врача и родителей пациента на достижение определенных целей реабилитации и освоение ребенком конкретного двигательного навыка. Позднее для пациентов с ДЦП каждого уровня были рассчитаны кривые моторного развития по системе GMFCS и центильные таблицы, основанные на масштабных популяционных исследованиях с применением оценки по GMFM-66. Их использование позволяет не только проводить оценку двигательных возможностей ребенка на конкретном этапе развития, но также имеет важное прогностическое значение, что необходимо учитывать при формировании индивидуальной реабилитационной программы. Кроме того, с помощью этих центильных таблиц можно сравнить динамику моторного развития пациента с ДЦП не с возрастной нормой, а со средними темпами развития детей со сходным уровнем двигательного дефицита. С использованием шкалы GMFM-66 было показано, что дети с разным уровнем по GMFCS достигают 90% своего максимального потенциального моторного развития в достаточно ранние сроки – к 5 годам при I уровне и к 2 годам 10 мес. при V уровне. В дальнейшем формирование вертикализации и самостоятельной ходьбы практически не происходит [13]. Эти данные указывают на необходимость максимальной интенсификации восстановительного лечения детей с ДЦП именно в раннем возрастном периоде.

Для некоторых неврологических заболеваний применение препаратов БТА является безальтернативным - единственным эффективным методом лечения, например, при блефароспазме, цервикальной дистонии, гемифациальном спазме. При детском церебральном параличе лечение инъекциями препаратов БТА на сегодняшний день рассматривается как один из базовых методов лечения

Длительные наблюдения за детьми с разными уровнями по шкале GMFCS показали, что пациенты с ДЦП с III-V уровнями имели тенденцию к постепенному ухудшению качества двигательных навыков после возраста 7-8 лет, что в основном связывали с развитием вторичных ортопедических осложнений, снижением мотивации к лечению, развитием у ребенка парциального когнитивного дефицита и другими факторами [14].

На основании принципов классификации GMFCS были созданы другие шкалы, учитывающие специфические двигательные функции у детей с ДЦП, – Система классификации двуручной деятельности (Manual Ability Classification System, MACS) [15] и шкала, описывающая коммуникативные возможности (Communication Function Classification System, CFCS) [16]. Использование всех 3 систем классификации (GMFCS, MACS и CFCS) при оценке детей с ДЦП позволяет получить более полное представление о функциональных возможностях ребенка в повседневной жизни, чем использование лишь какойлибо одной из них.

Количественная оценка моторных функций позволяет проводить сравнительный анализ различных реабилитационных методик и технических средств реабилитации, что широко используется при проведении клинических исследований

**Лечение пациентов с ДЦП** является сложной проблемой. В первую очередь это связано с необходимостью интеграции в лечебный процесс представителей разных медицинских специальностей: педиатра, невролога, ортопеда, логопеда, дефектолога, окулиста, сурдолога и других. Это обусловлено поражением многих органов и функциональных систем при ДЦП, что требует своевременной и адекватной коррекции.

Наиболее полно и наглядно основные подходы, направленные на коррекцию двигательных нарушений при ДЦП, представлены в Европейском консенсусе по применению ботулинотерапии при ДЦП [2]:

- 1) методы функциональной терапии (лечебная физкультура, массаж, аппаратная кинезиотерапия и др.);
- 2) консервативное ортопедическое лечение (ортезирование, гипсование и др.);
- 3) лекарственная терапия (оральные антиспастические препараты);
- 4) инъекции препаратов БТА;
- 5) интратекальное введение баклофена;
- 6) ортопедическая хирургия.

Все вышеперечисленные лечебные подходы авторы консенсуса представили на специальном графике, в основе которого лежат кривые моторного развития по системе GMFCS для разных функциональных уровней [2]. Значительное место в структуре лечебных мероприятий при ДЦП занимают методы, направленные на снижение спастичности - ведущего клинического синдрома, имеющегося более чем у 85% пациентов с церебральным параличом. Выбор лечебного подхода зависит от тяжести состояния и возраста ребенка. Например, методы функциональной терапии и консервативное ортопедическое лечение необходимо использовать с самого раннего возраста, и их актуальность остается на неизменно высоком уровне во все возрастные периоды ребенка. К ботулинотерапии прибегают в тех случаях, когда проявления спастичности при ДЦП становятся значимыми и негативно влияют на функциональную активность и двигательное развитие ребенка. Инъекции препаратов БТА при ДЦП, как правило, применяют с 2-летнего возраста, и это лечение показано в 50-75% пациентов в зависимости от уровня двигательного развития по шкале GMFCS. Сочетанное использование этих трех подходов, непрерывность лечения с коррекцией всех коморбидных нарушений - основа высокой эффективности комплексной помощи пациентам с ДЦП. При генерализованной спастичности достаточно часто рекомендуют применять интратекальное введение баклофена, как правило, у пациентов с IV и V уровнями по GMFCS. Ортопедохирургическая коррекция показана при формировании фиксированных контрактур и значимых изменениях в суставах. Применение оральных антиспастических препаратов при ДЦП потенциально показано большому проценту пациентов с III-V уровнями по GMFCS, но часто имеет значимые ограничения из-за неселективного воздействия и ввиду частого развития системных побочных реакций при достижении эффективных дозировок.

Доказательная база применения ботулинотерапии при ДЦП. В отчете Американской академии неврологии о терапевтическом применении БТА при двигательных расстройствах сформулированы следующие рекомендации для пациентов с ДЦП [3]:

- 1) инъекции БТА в икроножные мышцы при спастическом эквинусе (эквинусной установке стоп) следует использовать как метод выбора с уровнем доказательности А, при этом нет убедительных данных о необходимости дополнительных инъекций в камбаловидную мышцу или другие мышцы;
- 2) инъекции БТА следует рассматривать как метод выбора для лечения спастичности аддукторов бедра и контроля боли у пациентов после операции удлинения аддукторных мышц с уровнем доказательности В;
- 3) при спастичности верхней конечности инъекции БТА следует рассматривать как метод выбора с уровнем доказательности В.

Уже через два года Американской академией неврологии и Обществом детской неврологии был представлен еще один отчет о фармакологическом лечении спастичности у детей и подростков с ДЦП, в котором эффективность и безопасность ботулинотерапии оценивается намного выше [17]. Это основано на результатах анализа новых публикаций в научной медицинской литературе. Авторами данного отчета были сделаны несколько основополагающих заключений и рекомендаций по применению препаратов БТА при ДЦП, которые используются во всем мире:

- 1) инъекции БТА в мышцы верхних и нижних конечностей являются эффективным средством лечения спастичности с уровнем доказательности А;
- 2) инъекции БТА у детей с ДЦП следует считать безопасным методом лечения (уровень доказательности А). Однако могут наблюдаться случаи генерализованной мышечной слабости;
- 3) в настоящее время недостаточно доказательств, чтобы однозначно утверждать или отрицать, что инъекции БТА улучшают двигательные функции пациентов с ДЦП.

Австралийскими исследователями был проведен системный анализ научных публикаций, посвященных разным методам лечения ДЦП [5]. Для окончательного анализа были отобраны 166 исследований, выполненных по всем канонам доказательной медицины. Эффективность методов лечения оценивали по 5-балльной системе: доказано эффективен; вероятно, эффективен; эффект не установлен: вероятно, неэффективен: доказано неэффективен. Были выбраны несколько основных направлений анализа, которые относились к коррекции двигательных возможностей пациента: лечение спастичности, лечение контрактур, улучшение силы мышц, увеличение двигательной активности, улучшение функции и самообслуживания. Было показано, что применение ботулинотерапии эффективно при выборе разных целей лечения: для лечения спастичности применение инъекций препаратов БТА при ДЦП является оптимальным терапевтическим подходом; для увеличения двигательной активности применение ботулинотерапии с последующей оккупационной терапией доказано эффективно наряду с другими терапевтическими методами, такими как терапия с вынужденным ограничением двигательной активности (Constraint-induced movement therapy, CIMT), цельориентированный тренинг, бимануальный тренинг, домашние программы реабилитации и др.; для улучшения функции и самообслуживания доказательная база применения инъекций препаратов БТА несколько ниже, такой подход, по мнению экспертов, вероятно, эффективен и для достижения данной цели несколько уступает цель-ориентированному тренингу и домашним программам реабилитации.

Таким образом, если рассматривать ботулинотерапию с позиций доказательной медицины, оптимальным показанием для назначения препаратов БТА при ДЦП является локальная или сегментарная спастичность нижних и/ или верхних конечностей [17]. Если при наличии показаний этот метод лечения не используется, то можно говорить о том, что лечение проводится не в полном объеме, и пациент лишается доказанно эффективного терапевтического подхода.

Значительное место в структуре лечебных мероприятий при ДЦП занимают методы, направленные на снижение спастичности ведущего клинического синдрома, имеющегося более чем у 85% пациентов с церебральным параличом

Механизм действия препаратов БТА при лечении двигательных расстройств обусловлен развитием хемоденервации, т. е. прямым, периферическим влиянием на двигательные волокна (на нервно-мышечную передачу), когда на пресинаптическом уровне происходит нарушение высвобождения ацетилхолина (АХ) [18, 19].

Данный механизм действия БТА был открыт более 60 лет назад, когда в 1949 г. А. Burgen и соавт. показали, что ботулинический нейротоксин блокирует передачу импульсов в нервно-мышечных синапсах [20]. Получение E. Schantz в 1979 г. высокоочищенного БТА, пригодного для терапевтических целей, позволило начать применение БТА в качестве лекарственного средства.

После введения препарата БТА в мышцу через некоторое время (от нескольких часов до нескольких дней или даже недель) наблюдается миорелаксация, которая обусловлена нарушением высвобождения АХ из терминали двигательного нерва. Это действие БТА развивается в несколько этапов: 1) связывание тяжелой цепи нейротоксина со специфическими рецепторами на терминали двигательного аксона; 2) поглощение нейротоксина нервной терминалью путем эндоцитоза с образованием мембранного пузырька, или интернализация; 3) высвобождение из мембранного пузырька легкой цепи и прохождение ее через мембрану, что происходит за счет изменения свойств ионных каналов при взаимодействии с мембраной аминового конца тяжелой цепи нейротоксина (или мембранная транслокация); 4) легкая цепь нейротоксина вызывает гидролиз транспортного белка SNAP-25, что приводит к невозможности формирования транспортного комплекса и соединения синаптического пузырька, содержащего АХ, с пресинаптической мембраной (или блокирование выделения АХ) [21]. В итоге это обусловливает невозможность выхода АХ в синаптическую щель и связывания с рецепторами на постсинаптической мембране. Таким образом, из-за описанных изменений в терминали двигательного аксона развивается химическая денервация и блок проведения импульса с нерва на мышцу. Это, в свою очередь, приводит к миорелаксации, которая обусловливает снижение спастичности мышцы.

При введении препарата БТА в мышцу развивается не только ее миорелаксация, также меняются взаимодействия между мышцами-синергистами и антагонистами. При расслаблении мышцы резко снижается патологическая афферентация, которая при спастичности связана с постоянной активацией мышечных веретен. За счет уменьшения проприоцептивной афферентации нормализуются спинальные механизмы регуляции мышечного тонуса, что связано с феноменом реципрокного торможения. Также нормализуется проприоцептивный афферентный поток в центральные, корковые структуры соматосенсорной системы. Это приводит к изменению корковых сенсорно-моторных взаимодействий и нормализации коркового двигательного контроля за тормозными механизмами спинного мозга (в первую очередь нормализация пресинаптического торможения) [22, 23]. Таким образом, при введении препарата БТА в мышцу при спастичности и дистонии происходят сложные нейрофизиологические изменения на разных уровнях контроля движения, что сегодня позволяет утверждать, что БТА является не только локальным миорелаксантом длительного действия, но и препаратом, значимо влияющим на афферентацию. В ряде случаев изменение афферентации вследствие введения препаратов БТА имеет не меньшее значение, чем эффект миорелаксации, так как локальное применение БТА может не только приводить к значимым

изменениям двигательного статуса в месте введения препарата, но и менять патологический двигательный стереотип в целом.

Кроме того, всего 10 лет назад было выявлено уникальное прямое антиноцицептивное действие БТА, обусловленное комплексным механизмом воздействия на периферическом и центральном уровнях нервной системы, которое напрямую не зависит от воздействия на нервно-мышечную передачу. Исследования наиболее изученного препарата БТА OnabotulinumtoxinA (Ботокс®) показали, что в зоне действия препарата ингибируется высвобождение альгогенных провоспалительных медиаторов, таких как глютамат, кальцитонин-ген-связанный пептид и субстанция Р из периферических терминалей первичных афферентов (ноцицепторов), что играет важную роль в процессах вазодилатации, нейрогенного воспаления и генерации боли [24, 25]. Блокирование высвобождения этих нейротрансмиттеров подавляет нейрогенное воспаление, что, в свою очередь, подавляет периферическую сенситизацию ноцицептивных нервных волокон. В результате в ЦНС поступает меньше болевых сигналов с периферии и (вторично) снижается центральная сенситизация [26]. Биологические эффекты Ботокса обратимы и длятся около 3 мес., а клинические эффекты ботулинотерапии могут быть более длительными – до 6 мес., а в ряде случаев и дольше.

Если рассматривать ботулинотерапию с позиций доказательной медицины, оптимальным показанием для назначения препаратов БТА при ДЦП является локальная или сегментарная спастичность нижних и/или верхних конечностей

Применение БТА при спастичности и дистонии приводит не только к регрессу патологических двигательных феноменов, но и к купированию болевого синдрома, который часто наблюдается при спастичности у взрослых и детей, цервикальной дистонии и некоторых других формах дистоний, хотя генез болевых проявлений при данных состояниях может быть различен. Такой комплексный эффект Ботокса при спастичности и дистониях связывают с одномоментными, напрямую не зависящими друг от друга влияниями на двигательные и чувствительные нервы, в основе которых лежит единый механизм химического блокирования высвобождения нейромедиаторов вследствие целевого разрушения нейротоксином транспортного белка SNAP-25 [6].

Обсуждая разные аспекты ботулинотерапии, нельзя игнорировать вопрос о невзаимозаменяемости препаратов БТА. Сегодня однозначно установлено, что лекарственные препараты БТА не являются идентичными, так же как и не являются взаимозаменяемыми [2, 27]. Каждый препарат обладает уникальными индивидуальными особенностями и отличиями, хотя иногда дублируются основные показания к клиническому применению. Публикация информации об основных фармакологических свойствах, клинической эффективности и безопасности, а также о

производственных стандартах препаратов БТА дает уверенность в качестве этих лекарственных средств. В 2013 г. на Втором международном конгрессе по лечению дистонии в Ганновере были представлены данные о хорошей изученности БТА как класса лекарственных препаратов. Согласно этому докладу, OnabotulinumtoxinA (Ботокс®) упомянут в 2 838 статьях о клинических и доклинических исследованиях, abobotulinumtoxinA (Диспорт) - в 987 статьях, а incobotulinumtoxinA (Ксеомин) – в 87 статьях [28]. С того времени прошло уже больше двух лет и число публикаций неуклонно растет. Помимо отличий, имеющихся в рецептуре и производственном процессе, данные о регистрации препаратов и опубликованные рецензируемые исследования, в том числе исследования механизма действия, указывают на другие различия препаратов БТА.

Отсутствие взаимозаменяемости важно, поскольку это непосредственно отражается на клинической эффективности и безопасности, а также на удовлетворенности пациентов результатами лечения. Эти два параметра являются взаимосвязанными, и у каждого продукта имеется специфический профиль «польза-риск». Соотношение «пользариск» у одного препарата не может быть применено к другому препарату. Например, если продукт с меньшей биологической активностью вводить в дозах, соответствующих более активному препарату, у пациентов не будет отмечено достаточное уменьшение симптомов. Если препараты применяются в дозах, ниже оптимальных, они не будут соответствовать ожиданиям пациентов, что может приводить к неудовлетворенности лечением. Кроме того, пациентам могут потребоваться более частые посещения врача для проведения повторных инъекций, что может быть неудобным и повышать стоимость лечения. Частота лечебных процедур – это в целом один из факторов, способствующих образованию антител к белкам, так что более частые инъекции повышают риск образования нейтрализующих антител. Если же препарат с большей биологической активностью вводят в дозах, основанных на дозировании менее активного препарата, профиль безопасности этого БТА у пациента может быть неприемлемым, что также очень важно [29].

Первая работа, посвященная применению БТА при ДЦП, опубликована в 1993 г. В этой работе использовался препарат Ботокс<sup>®</sup> в дозе 1-2 ЕД/кг массы тела, инъекции проводились только в икроножные мышцы. Вследствие этого общая доза БТА соответствовала дозе на одну мышцу [30]. Но, несмотря на небольшие дозы, в работе было отмечено снижение спастичности через 12-72 ч после инъекций, при этом длительность эффекта составляла 3-6 мес. В последующие годы были проведены многочисленные рандомизированные двойные слепые плацебо-контролируемые клинические исследования по применению Ботокса при ДЦП. В этих исследованиях доза препарата в икроножные мышцы была увеличена (до 4 ЕД/кг массы тела ребенка), соответственно, общая доза также была выше [31-33]. Это приводило к достоверному улучшению ходьбы в течение 2-12 мес. после инъекций, что было верифицировано видеоанализом движений с расчетом кинетических и кинематических параметров [31] или оценкой врачом в баллах по специально разработанной визуальной шкале [32]. Также было показано, что БТА может достоверно улучшить не только тонус, но и двигательную функцию, тестированную по шкале GMFM-88, у пациентов с гемипаретической формой ДЦП через 3 и даже 6 мес. после однократных инъекций [33]. В одной из этих работ специально анализировались нежелательные явления, которые в группе лечения препаратом Ботокс® составили 17% [32]. Они все были легкой или умеренной степени тяжести и купировались самостоятельно без дополнительного лечения.

При введении препарата БТА в мышиу развивается не только ее миорелаксация, также меняются взаимодействия между мышцами-синергистами и антагонистами

Лечение ДЦП препаратами БТА проводится в РФ с 1998 г., когда было получено разрешение на применение препарата Ботокс® (OnabotulinumtoxinA) [34, 35]. Сегодня, согласно официальной инструкции, в России препарат Ботокс® следует применять при лечении спастичности и эквиноварусной деформации стопы у детей с ДЦП с возраста 2 лет. При этом рекомендовано вводить раствор препарата в 2 точки каждой головки икроножной мышцы (медиальной и латеральной). При гемиплегической форме ДЦП рекомендованная начальная общая доза составляет 4 ЕД/кг массы тела в пораженную конечность; при спастической диплегии рекомендованная начальная общая доза – 6 ЕД/кг массы тела на обе пораженные конечности. При этом общая доза не должна превышать 200 ЕД. Если при ДЦП наблюдается перекрещивание бедер, дополнительно можно проводить инъекции в приводящие мышцы бедра. При гемиплегической форме ДЦП препарат можно вводить в мышцы-сгибатели предплечья [36]. Кому показаны инъекции препарата Ботокс® в первую очередь? Прежде всего, это пациенты с ДЦП с фокальной спастичностью: с эквинусной установкой стопы; аддукторным спазмом; спастичностью мышц ноги или руки при гемипаретической форме ДЦП; в возрасте от 2 до 5-6 лет, когда возможно максимально модифицировать течение заболевания и отсрочить, упростить или вообще избежать хирургического вмешательства; со спастичностью и сопутствующим болевым синдромом, поскольку при этом учитывается доказанное сенсомоторное действие препарата Ботокс®.

Для того чтобы выяснить, какие факторы влияют на результат лечения препаратом Ботокс® при эквинусной установке стопы, был проведен специальный ретроспективный анализ данных 189 пациентов с ДЦП [37]. Было показано, что доза, рассчитанная на 1 кг массы тела ребенка для введения в мышцу-мишень, является самым важным фактором эффективности, но при этом суммарная доза препарата БТА на процедуру не коррелировала с улучшением. Также отмечено, что возраст пациента имеет положительный независимый эффект, т.е. чем

младше ребенок, тем лучше результат от инъекций БТА. Разное разведение препарата БТА (1, 2 или 2,5 мл физиологического раствора на 100 ЕД OnabotulinumtoxinA) не влияло на эффективность лечения при введении в икроножные мышцы. Было обнаружено, что оптимальная доза OnabotulinumtoxinA у детей со спастической диплегией составляет 3-4 Ед/кг массы тела для икроножных мышц одной ноги, а при гемиплегической форме ДЦП доза препарата БТА требуется выше и составляет 5-6 ЕД/кг массы тела для икроножных мышц одной ноги. Был проанализирован еще один аспект комплексного лечения детей с ДЦП – частота и длительность применения кинезиотерапии и ЛФК после инъекций БТА. Лучшие функциональные результаты были получены при проведении занятий 1-2 раза в неделю непрерывно и длительно [37].

Выбор мышц-мишеней является одним из самых сложных и ответственных этапов ботулинотерапии. Поскольку изолированное локальное повышение тонуса в одной группе мышц наблюдается крайне редко, важно определить ключевые проявления спастичности, ведущие к формированию патологического двигательного стереотипа. Инъекции препаратов БТА в ключевые мышцы позволяют не только снизить спастичность мышц-мишеней, но и изменить стереотип движения в целом. При выборе мышцмишеней для инъекций БТА при ДЦП следует учитывать:

- 1) степень спастичности;
- 2) распределение спастичности в разных мышечных группах;
- 3) степень пареза каждой мышцы-мишени и ее антаго-
- 4) выраженность нарушения реципрокных взаимоотношений мышц синергистов-антагонистов;
- 5) наличие и степень выраженности патологических тонических рефлексов и их влияние на мышцу-мишень;
- 6) наличие и степень выраженности патологических синергий и синкинезий в зоне инъекций;
- 7) уровень двигательного развития ребенка;
- 8) наличие мотивации к лечению.

Учет всех перечисленных факторов, а также четкая формулировка ожидаемых результатов ботулинотерапии и целей реабилитации позволяют при наличии комплексных двигательных нарушений выбрать приоритетные мышцы-мишени для инъекций БТА и оптимально использовать возможности метода на конкретном этапе двигательного развития ребенка.

Эквинусная установка при спастичности трехглавой мышцы голени (m. triceps surae) – наиболее частое и зарегистрированное в РФ показание для инъекций БТА у детей с ДЦП. Эквинусная установка стопы определяется как избыточное подошвенное сгибание стопы, обусловленное повышением тонуса икроножных (m. gastrocnemius) и/или камбаловидной мышц (m. soleus). Постоянное напряжение сгибателей стопы изменяет паттерн движения нижних конечностей, способствует быстрой дегенерации мышечной ткани, ее замещению соединительной тканью и формированию вторичных контрактур.

В случаях с гемипаретической формой ДЦП доза препарата Ботокс® при инъекциях в икроножную мышцу составляет 4 ЕД/кг массы тела. Препарат вводят в две точки медиальной и латеральной головок икроножной мышцы по 1 ЕД/кг массы тела. При спастической диплегии доза Ботокса составляет 6 ЕД/кг массы тела [36]. Препарат вводят также в две точки каждой головки обеих икроножных мышц по 0,75 ЕД/кг массы тела.

Ввиду того, что размер латеральной головки икроножной мышцы значительно меньше, чем медиальной, в клинической практике нередко 2/3 дозы препарата БТА вводят в медиальную головку, 1/3 дозы – в латеральную. В таком случае расчет дозы будет другим, например: при спастической диплегии в каждую точку медиальной головки икроножной мышцы вводят по 1 ЕД Ботокса/кг массы тела, а в каждую точку латеральной головки – по 0,5 ЕД Ботокса/кг массы тела.

При спастической диплегии с эквинусной установкой стопы обычно не рекомендуют дополнительное введение БТА в камбаловидную мышцу. Это связано с высоким риском ослабить всю трехглавую мышцу голени, что в последующем может провоцировать развитие более тяжелой установки стопы с избыточной тыльной флексией и формированием походки по типу crouch (ходьба в положении сгибания, когда при опоре угол в голеностопном суставе менее 90°, в коленном и тазобедренном суставах сохраняется сгибательная установка, также имеет место наклон таза вперед).

При эквино-варусной установке стопы дополнительно определяется спастичность задней большеберцовой мышцы (m. tibialis posterior), приводящей к супинации стопы. В этой ситуации, помимо инъекций в икроножные мышцы, производят введение препарата БТА в заднюю большеберцовую мышцу [38]. В связи с анатомически глубоким расположением задней большеберцовой мышцы инъекции БТА желательно проводить с УЗ-контролем, так как существует риск повреждения сосудисто-нервного пучка (задние большеберцовые артерия и вена, большеберцовый нерв). Рекомендованные дозы в заднюю большеберцовую мышцу составляют 1–2 ЕД Ботокса/кг массы тела (суммарно до 100 ЕД). Препарат вводят в 1–2 точки двумя способами:

- 1) инъекция производится с медиальной стороны голени в ее средней части ниже края брюшка медиальной головки икроножной мышцы, кзади от медиального края большеберцовой кости. При инъекции придерживаются передне-латерального направления иглы, которая проходит через камбаловидную мышцу и длинный сгибатель пальцев (m. flexor digitorum longus). Глубина инъекции составляет 2–4 см в зависимости от величины голени;
- 2) инъекция производится через переднюю большеберцовую мышцу (m. tibialis anterior) на границе средней и нижней трети голени вдоль большеберцовой кости. При инъекции придерживаются дорзального направления иглы. Глубина инъекции составляет 2–4 см в зависимости от величины голени.

**Контроль точности инъекций препаратов БТА.** Обычно определение точек введения в мышцы-мишени основывается на знании анатомических ориентиров и результатах пальпации.

В последние годы все больше обсуждается вопрос о необходимости проведения инъекций препаратов БТА в те зоны мышцы, в которых имеется наибольшее скопление двигательных концевых пластинок [39, 40]. Выполнение инъекций именно в эти зоны на примере таких мышц, как тонкая (m. gracilis) и подвздошно-поясничная (m. ilio-psoas), показало более высокую эффективность БТА. Сегодня известно точное расположение двигательных концевых пластинок большинства мышцмишеней для БТА. Эти данные представлены в многочисленных публикациях [39-42]. Применение этого подхода в широкой клинической практике может позволить не только использовать более низкие дозы для каждой мышцы-мишени и тем самым уменьшить стоимость лечения, но и существенно снизить риски развития нежелательных побочных явлений.

В настоящее время не вызывает сомнений, что применение инъекций препаратов БТА в лечении ДЦП рассматривается как один из базовых методов лечения, поскольку позволяет с высокой эффективностью купировать спастичность

Для улучшения точности выполнения инъекций предложены несколько методов: электромиографический (ЭМГ) контроль, электростимуляция мышц (ЭСМ) и ультразвуковое исследование (УЗИ). У каждого из этих методов есть свои преимущества и недостатки. При выборе методики контроля инъекций БТА у детей со спастическим формами ДЦП необходимо учитывать следующую специфику: дети чувствительны к боли, настороженно относятся к сложным медицинским манипуляциям и приборам, большому количеству медицинского персонала, плохо переносят длительное неподвижное положение, не всегда доступны сотрудничеству, что усугубляется с уменьшением возраста пациента и увеличением тяжести заболевания.

ЭМГ-контроль. Использование ЭМГ-контроля ботулинотерапии при ДЦП зачастую затруднено или ведет к ошибочной интерпретации полученного ЭМГ-сигнала из-за неспособности или отказа ребенка осуществлять точные, изолированные движения в определенных группах мышц, а также расслаблять конечность с введенным в нее электродом [43]. ЭМГ-контроль нередко требует повторного введения иглы для поиска ее оптимального расположения в мышце, что, в сочетании с увеличенным размером иглы, повышает болезненность процедуры и ее неприятие детьми. Использование наркоза приводит к общему снижению мышечного тонуса и уменьшению амплитуды ЭМГ-сигнала, что делает его неотличимым от ЭМГ-сигнала окружающих нецелевых мышц. В этом случае необходимо прибегать к дополнительной электростимуляции. Таким образом, метод ЭМГ-контроля инъекций БТА при ДЦП обладает определенной информативностью, но требует не только адекватной седации и обезболивания пациентов, но и дополнительного оборудования, расходных материалов и знания врачом, проводящим инъекции, основ электрофизиологических методик.

Электростимуляция необходима для идентификации электрода в конкретной мышце, когда пациент не может выполнять инструкции (при высокой степени пареза или при выраженной спастичности мышцы) или нет взаимодействия с ребенком (не понимает инструкции, выраженное беспокойство, возбуждение, плач). Преимущества ЭСМ: простота использования; недорогая аппаратура. Недостатки ЭСМ: сложности идентификации глубоких мышц; стимуляция может быть болезненной и неприятной; при стимуляции проксимальной части нерва или фасции возможны ошибки в локализации электрода.

Ультразвуковой контроль (УЗ-контроль). В последнее десятилетие все большее число специалистов отдает предпочтение именно этому методу контроля введения БТА при спастичности, получившему наибольшее распространение в педиатрической практике [39, 43, 44]. Основные преимущества УЗ-контроля – возможность быстрой, безболезненной и безопасной визуализации в режиме реального времени не только целевых, но и соседних мышц и прилежащих структур, возможность контроля введения иглы и ее прохождения вблизи сосудов, нервов, костей и связок, оптимального расположения иглы в инъецируемой мышце. Использование УЗ-контроля позволяет до инъекции определить расположение и структуру спастичной мышцы, что помогает избежать повторных введений иглы и неэффективного использования препарата [45]. Кроме того, УЗ-контроль инъекций БТА в педиатрии ускоряет проведение процедуры и не требует активной кооперации пациента с врачом. Так, среднее время, затрачиваемое на поиск мышцы-мишени и инъекцию БТА, составляет от 5 сек для поверхностных мышц (m. gastrocnemius, m. biceps brachii) до 30 сек для глубоких мышц (m. tibialis posterior, m. iliopsoas) [46]. К преимуществам УЗ-контроля следует также отнести доступность УЗ-приборов и возможность проведения процедуры без использования дополнительных расходных материалов. Использование УЗ-контроля повышает не только точность, но и клиническую эффективность инъекций БТА у детей со спастическими формами ДЦП [47, 48].

Эффективность ботулинотерапии ДЦП оценивают с помощью различных методов, каждый из которых имеет свои преимущества и недостатки:

- 1) Подробное описание неврологического и ортопедического статуса при ДЦП позволяет детально представить пациента, но не может быть в полной мере использовано для объективной количественной оценки результатов лечения.
- 2) Использование шкал спастичности (Эшворта и Тардье) при ДЦП необходимо для определения нарушений движения на определенном уровне (голеностопный, коленный или тазобедренный суставы), но не дает целостной картины нарушений двигательных функций и носит несколько субъективный характер.

- 3) Шкалы оценки и измерения больших моторных функций (GMFCS и GMFM) в настоящее время считаются оптимальными для проведения наблюдения за развитием двигательных возможностей ребенка с ДЦП и для оценки реакции на коррекцию патологических двигательных функций. Однако недостатком этих шкал является отсутствие объективизации проприоцептивных нарушений, дискинетических расстройств, уровня интеллектуальных возможностей ребенка.
- 4) Фото- и/или видеоконтроль до/после инъекций БТА и курса реабилитации применяется наиболее часто в широкой клинической практике, но имеет большую вариацию в силу субъективной интерпретации нарушений позы и движений.
- 5) Многоканальная электромиографическая запись биоэлектрической активности мышц в покое, при произвольном целенаправленном движении и при патологических синкинезиях обладает большой ценностью и часто может служить объективным контролем изменений двигательного стереотипа ребенка на фоне проведения любой двигательной реабилитации.
- 6) Инструментальный анализ ходьбы и опорных реакций в настоящее время может служить золотым стандартом для целостной всесторонней оценки движений пациента с расчетом как кинетических, так и кинематических параметров. К недостаткам этого метода можно отнести большую длительность исследования, сложность обработки и интерпретации полученных данных.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

В настоящее время не вызывает сомнений, что применение инъекций препаратов БТА в лечении ДЦП рассматривается как один из базовых методов лечения, поскольку позволяет с высокой эффективностью купировать спастичность, что, в свою очередь, позитивно влияет на развитие двигательных функций ребенка и позволяет проводить профилактику вторичных ортопедических осложнений. Но, безусловно, существуют и другие преимущества ботулинотерапии, которые делают этот метод незаменимым в комплексном лечении ДЦП: минимальная инвазивность процедуры; возможность выполнения процедуры в амбулаторных условиях; быстрота проявления эффекта, что служит дополнительной мотивацией к лечению; высокая эффективность коррекции спастичности и дистонии; большая длительность эффекта - 3-5 мес.; хороший профиль безопасности препаратов БТА, в т. ч. отсутствие противопоказаний к применению у детей с симптоматической эпилепсией; возможность сочетания практически с любыми другими методами восстановительного лечения; возможность многократного применения; обратимость эффекта, что важно, особенно в раннем возрасте, поскольку у детей возможна трансформация двигательного стереотипа, требующая изменения тактики лечения. Для точного определения дозы препарата БТА оценка каждого пациента с ДЦП должна рассматриваться с учетом целей лечения, уровня спастичности, возраста, размеров мышц и степени функциональных нарушений.

## ЛИТЕРАТУРА

- Азбука ботулинотерапии: научно-практическое издание (Кол. авт., под ред. С.Л. Тимербаевой). М.: Практическая медицина, 2014. 416 с.
- Heinen F, Desloovere K, Schroeder AS, Berweck S, Borggraefe I, van Campenhout A, Andersen GL, Aydin R, Becher JG, Bernert G, Caballero IM, Carr L, Valayer EC, Desiato MT, Fairhurst C, Filipetti P, Hassink RI, Hustedt U, Jozwiak M, Kocer SI, Kolanowski E, Krägeloh-Mann I, Kutlay S, Mäenpää H, Mall V, McArthur P, Morel E, Papavassiliou A, Pascual-Pascual I, Pedersen SA, Plasschaert FS, van der Ploeg I, Remy-Neris O, Renders A, Di Rosa G, Steinlin M, Tedroff K, Valls JV, Viehweger E, Molenaers G. 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.
- Simpson DM, Gracies JM, Graham HK, Miyasaki JM, Naumann M, Russman B, Simpson LL, So Y. Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Assessment: Botulinum neurotoxin for the treatment of spasticity (an evidencebased review): report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology, 2008, 70(19): 1691-1698.
- Heinen F, Molenaers G, Fairhurst C, Carr LJ, Desloovere K, Chaleat Valayer E, Morel E, Papavassiliou AS, Tedroff K, Ignacio Pascual-Pascual S, Bernert G, Berweck S, Di Rosa G, Kolanowski E, Krägeloh-Mann I. European consensus table 2006 on botulinum toxin for children with cerebral palsy. Eur J Paediatr Neurol, 2006 Sep-Nov, 10(5-6): 215-25.
- Novak I, McIntyre S, Morgan C, Campbell L, Dark L, Morton N, Stumbles E, Wilson SA, Goldsmith S. A systematic review of interventions for children with cerebral palsy: state of the evidence. *Dev Med Child Neurol*, 2013, 55(10): 885-910.
- Dolly JO, O'Connell MA. Neurotherapeutics to inhibit exocytosis from sensory neurons for the control of chronic pain. Curr Opin Pharmacol, 2012, 12: 100-108.
- Bax M, Goldstein M, Rosenbaum P et al. Proposed definition and classification of cerebral palsy. Dev Med Child Neurol, 2005, 47(8): 571-576.
- Parkinson KN, Dickinson HO, Arnaud C, Lyons A, Colver A, SPARCLE group. Pain in young people aged 13 to 17 years with cerebral palsy: crosssectional, multicentre European study. Arch Dis Child, 2013, 98(6): 434-440.
- Penner M, Xie WY, Binepal N, Switzer L, Fehlings D. Characteristics of pain in children and youth with cerebral palsy. *Pediatrics*, 2013 Aug, 132(2): 407-413.
- Alriksson-Schmidt A, Hägglund G. Pain in children and adolescents with cerebral palsy: a population-based registry study. Acta Paediatr, 2016, 105(6): 665-670.
- Dickinson HO, Parkinson KN, Ravens-Sieberer U, Schirripa G, Thyen U, Arnaud C, Beckung E, Fauconnier J, McManus V, Michelsen SI, Parkes J, Colver AF. Self-reported quality of life of 8-12-year-old children with cerebral palsy: a cross-sectional European study. *Lancet*, 2007, 369(9580): 2171-2178.
- 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): 214-225.
- 13. Palisano RJ. A collaborative model of service delivery for children with movement disorders: a framework for evidence-based decision making. *Phys Ther*, 2006, 86(9): 1295-305.
- 14. Hanna SE, Rosenbaum PL, Bartlett DJ et al.
  Stability and decline in gross motor function

- among children and youth with cerebral palsy aged 2 to 21 years. *Dev Med Child Neurol*, 2009, 51(4): 295-302.
- 15. Eliasson AC, Krumlinde-Sundholm L, Rösblad B et al. The Manual Ability Classification System (MACS) for children with cerebral palsy: scale development and evidence of validity and reliability. *Dev Med Child Neurol*, 2006, 48(7): 549-54.
- Hidecker MJ, Paneth N, Rosenbaum PL et al. Developing and validating the Communication Function Classification System for individuals with cerebral palsy. Dev Med Child Neurol, 2011, 53(8): 704-10.
- 17. Delgado M, 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.
- Артеменко А.Р., Куренков А.Л. Ботулинический токсин: вчера, сегодня, завтра. Нервномышечные болезни, 2013, 2: 6-18.
- 19. Dressler D. Clinical applications of botulinum toxin. *Curr Opin Microbiol*, 2012, 15(3): 325-36.
- 20. Burgen A, Dickens F, Zatman LJ. The action of botulinum toxin on the neuromusculat junction. *J Phisiol*, 1949, 109: 10-24.
- Grissom JR. Chemical denervation. In book: Electrodiagnostic medicine, 2nd edition (Eds. D Dumitru, MJ Zwarts, AA Amato). Philadelphia: Hanley & Belfus, Inc., 2002: 479-512.
- Куренков А.Л., Артеменко А.Р., Никитин С.С., Орлова О.Р. Современные представления о механизмах действия ботулинического токсина типа А. Врач, 2009, 7: 8-12.
- Dressler D, Saberi FA, Barbosa ER. Botulinum toxin: mechanisms of action. Arq Neuropsiquiatr, 2005, 63: 180-5.
- 24. Aoki KR. Review of a proposed mechanism for the antinociceptive action of botulinum toxin type A. *Neurotoxicology*, 2005, 26(5): 785-93.
- Durham PL, Cady R. Insights into the mechanism of onabotulinumtoxinA in chronic migraine. *Headache*, 2011, 51(10): 1573-7.
- Gazerani P, Pedersen NS, Staahl C et al. Subcutaneous Botulinum toxin type A reduces capsaicin-induced trigeminal pain and vasomotor reactions in human skin. *Pain*, 2009, 141(1-2): 60-9.
- Brin M, James C, Maltman J. Botulinum toxin type A products are not interchangeable: a review of the evidence. *Biologics: Targets and Therapy*, 2014, 8: 227-241.
- 28. Mohindru A, Bulloch S, Kronfeld N, James C. Analysis of clinical and non-clinical, peerreviewed published studies investigating the use of commercially available botulinum toxins: an online and offline literature review. Poster presented at: 2nd International Congress on Treatment of Dystonial, May 9-12 May, 2013, Hannover, Germany.
- Артеменко А.Р., Куренков А.Л., Беломестов К.В. К вопросу об отсутствие взаимозаменяемости лекарственных препаратов ботулинического токсина типа А. Ремедиум, 2015, 2: 3-12.
- Koman LA, Mooney JF 3rd, Smith B. et al. Management of cerebral palsy with botulinum-A toxin: preliminary investigation. J Pediatr Orthop, 1993, 13(4): 489-95.
- Sutherland DH, Kaufman KR, Wyatt MP et al. Double-blind study of botulinum toxin injections into the gastrocnemius muscle in patients with cerebral palsy. *Gait and Posture*, 1999, 10: 1-9.
- 32. Koman LA, Mooney JF 3rd, Smith BP et al. Botulinum toxin type A neuromuscular blockade in the treatment of lower extremity spasticity in cerebral palsy: a randomized, doubleblind, placebo-controlled trial. BOTOX Study Group. J Pediatr Orthop, 2000, 20(1): 108-15.

- 33. Love SC, Valentine JP, Blair EM et al. The effect of botulinum toxin type A on the functional ability of the child with spastic hemiplegia a randomized controlled trial. Eur J Neurol, 2001, 8(Suppl 5): 50-8.
- Калинина Л.В., Сологубов Е.Г., Дутикова Е.М., Лузинович В.М. Ботокс в комплексном лечении детских церебральных параличей. Журн. неврологии и психиатрии, 2000, 100(12): 60-63.
- Куренков А.Л., Клочкова О.А., Бурсагова Б.И., Кузенкова Л.М., Мамедъяров А.М., Артеменко А.Р., Петрова С.А. Применение препарата ботулинического токсина типа А (Ботокс) в лечении детского церебрального паралича. Нервно-мышечные болезни, 2014, 3: 28-41.
- 36. Инструкция по применению лекарственного препарата для лекарственного применения Ботокс 100 ЕД. Регистрационный номер: П №011936/01, 2015.
- Pascual-Pascual SI, Pascual-Castroviejo I, Ruiz PJ. Treating spastic equinus foot from cerebral palsy with botulinum toxin type A: what factors influence the results?: an analysis of 189 consecutive cases. Am J Phys Med Rehabil, 2011, 90(7): 554-63.
- 38. Дутикова Е.М., Кенис В.М., Куренков А.Л. Применение препарата Диспорт (ботулинический токсин типа А) для коррекции динамического эквинуса у детей с ДЦП// Разрешение на применение новой медицинской технологии ФС № 2010/173 от 17 мая 2010 г. Москва, 2010. 23 с.
- Hustedt U. Botúlinumtoxin bei spastischen Bewegungsstörungen. Ultraschallgestutzte Technik und Anwendung. Marburg: KVM – Der Medizinverlag, 2011. 205 p.
- Van Campenhout A, Bar-On L, Desloovere K, Molenaers G. Role of motor end plate-targeted Botulinum toxin type A injections in children with cerebral palsyitle. Acta Orthop Belg, 2015, 81(2): 167-71.
- Van Campenhout A, Molenaers G. Localization of the motor endplate zone in human skeletal muscles of the lower limb: anatomical guidelines for injection with botulinum toxin. J Dev Med Child Neurol, 2011, 53: 108-19.
- 42. Van Campenhout A, Verhaegen A, Pans S, Molenaers G. Botulinum toxin type A injections in the psoas muscle of children with cerebral palsy: muscle atrophy after motor end plate-targeted injections. *Res Dev Disabil*, 2013, 34(3): 1052-1058.
- Schroeder A, Berweck S, Lee S, Heinen F. Botulinum toxin treatment of children with cerebral palsy – a short review of different injection techniques. *Neurotox Res*, 2006, 9(2-3): 189-196.
- Alter K.E. High-frequency ultrasound guidance for neurotoxin injections. *Phys. Med. Rehabil. Clin. N. Am.*, 2010, 21(3): 607-630.
- Клочкова О.А., Куренков А.Л., Мамедьяров А.М. и соавт. Контроль точности инъекций ботулинического токсина типа А при спастических формах детского церебрального паралича: выбор методики. Педиатрическая фармакология, 2013, 10(2): 80-86.
- 46. Berweck S, Heinen F. Use of botulinum toxin in pediatric spasticity (cerebral palsy). *Mov. Disord*. 2004, 19(Suppl 8): 162-167.
- 47. Py AG, Zein Addeen G, Perrier Y et al. Evaluation of the effectiveness of botulinum toxin injections in the lower limb muscles of children with cerebral palsy. Preliminary prospective study of the advantages of ultrasound guidance. Ann. Phys. Rehabil. Med., 2009, 52(3): 215-223.
- Kwon JY, Hwang JH, Kim JS. Botulinum toxin a injection into calf muscles for treatment of spastic equinus in cerebral palsy: a controlled trial comparing sonography and electric stimulation-guided injection techniques: a preliminary report. Am. J. Phys. Med. Rehabil., 2010, 89(4): 279-286.