

О.А. Клочкова<sup>1</sup>, А.Л. Куренков<sup>1</sup>, Л.С. Намазова-Баранова<sup>1, 2</sup>, А.М. Мамедьяров<sup>1</sup>, Х.М. Каримова<sup>1</sup>, М.А. Кузнецова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Национальный научно-практический центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

# Концепция «ключевых мышц» и раннее начало ботулинотерапии при спастических формах детского церебрального паралича

## Контактная информация:

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

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

Статья поступила: 22.11.2016 г., принята к печати: 27.02.2017 г.

Ботулинотерапия остается наиболее эффективным и безопасным методом снижения локальной спастичности у пациентов с детским церебральным параличом (ДЦП). Однако перечень показаний для инъекции ботулинического токсина типа А (БТА) при ДЦП ограничен как с точки зрения выбора целевых мышц, так и возраста начала лечения. В связи с этим врачам приходится руководствоваться данными клинических исследований, обзоров и консенсусов экспертов, носящих рекомендательный характер. Одним из наиболее актуальных вопросов современной ботулинотерапии ДЦП является оценка рисков и преимуществ начала инъекций в раннем возрасте (до 2 лет) с целью профилактики ортопедических осложнений и стимуляции оптимального двигательного развития ребенка. В обзоре представлен анализ истории развития современных подходов к применению ботулинотерапии при ДЦП, тактике выбора целевых мышц и доз при многоуровневых инъекциях. Акцент сделан на последние международные данные о целесообразности и безопасности снижения допустимого возраста начала ботулинотерапии при ДЦП. Представлены результаты исследований влияния раннего начала инъекций БТА на двигательное развитие, формирование вторичных ортопедических осложнений у детей в возрасте до 2 лет жизни, а также морфологические изменения в нейромоторном аппарате в экспериментах на животных. Подробно рассмотрена концепция «ключевых мышц» как одного из возможных ориентиров при планировании безопасных и эффективных ранних инъекций.

**Ключевые слова:** дети, детский церебральный паралич, спастичность, ботулинотерапия, ботулинический токсин типа А, концепция «ключевых мышц».

**(Для цитирования:** Клочкова О.А., Куренков А.Л., Намазова-Баранова Л.С., Мамедьяров А.М., Каримова Х.М., Кузнецова М.А. Концепция «ключевых мышц» и раннее начало ботулинотерапии при спастических формах детского церебрального паралича. *Вопросы современной педиатрии*. 2017; 16 (1): 39–48. doi: 10.15690/vsp.v16i1.1693)

## ВВЕДЕНИЕ

Детский церебральный паралич (ДЦП) — наиболее частая причина тяжелых двигательных нарушений и формирования спастичности в детском возрасте [1, 2]. ДЦП — результат непрогрессирующего повреждения развивающегося головного мозга ребенка в пре-, пери- или постнатальном периоде, характеризующийся нарушением развития моторики и поддержания позы, а также многообразной сопутствующей патологией: расстройством чувствительности и перцепции, когнитивными и коммуникативными дисфункциями, нарушениями речи и развития, симптоматической эпилепсией [3].

Двигательные нарушения при ДЦП являются следствием поражения верхнего мотонейрона и условно подразделяются на симптомы со знаком «+» (позитивные) и «-» (негативные). К «позитивным» симптомам относятся повышение сухожильных рефлексов, общей рефлекторной возбудимости (стартл-рефлекса) и спастичность,

отмечаемую более чем у 90% пациентов с ДЦП [4–6], к «негативным» — мышечную слабость (центральный парез), утрату дифференцированного мышечного контроля (патологические синергии) и контроля тонких движений. Несмотря на названия, обе группы симптомов отрицательно сказываются на двигательном развитии ребенка с той лишь разницей, что «+»-симптомы в большей степени поддаются терапевтической, в том числе фармакологической, коррекции. При этом абсолютное большинство предлагаемых лечебных и реабилитационных мероприятий направлено на коррекцию спастичности и ее последствий [7, 8].

**Спастичность** — скоростьзависимое повышение мышечного тонуса вследствие поражения верхнего мотонейрона и гипервозбудимости рецепторов растяжения скелетных мышц. При ДЦП спастичность может клинически проявляться уже на первом году жизни, стойко присутствовать на всем протяжении активно-

го двигательного развития ребенка и постепенно угасать лишь к возрасту 12–15 лет [9], оставляя за собой весь спектр необратимых ортопедических деформаций и сформировавшийся патологический двигательный стереотип. В связи с этим коррекция спастичности особенно актуальна и перспективна для пациентов самого младшего возраста на ранних стадиях двигательного развития, учитывая нейрональную пластичность, реабилитационный потенциал и высокие шансы успешной профилактики ортопедических осложнений [10–12].

Наиболее эффективным, безопасным и приоритетным методом коррекции локальной спастичности при ДЦП на сегодняшний день признано применение инъекций ботулинического токсина типа А (БТА) [7, 8, 13].

**Ботулинический токсин** представляет собой нейротоксин белковой природы, вырабатываемый бактериями *Clostridium botulinum*. Попадание ботулинического токсина в мышцу приводит к блокаде выделения ацетилхолина в нервно-мышечном синапсе, денервации мышечных волокон и локальному мышечному параличу [14]. Впервые применение свойств ботулинического токсина в медицине для коррекции косоглазия было описано в конце 70-х годов американским офтальмологом A. B. Scott [15]. С этого времени было определено более 100 различных показаний для ботулинотерапии, в том числе предложенная в 1993 г. L. A. Koman и соавт. коррекция эквинусной деформации стоп вследствие спастичности икроножных мышц при ДЦП [16]. Именно это показание для ботулинотерапии на сегодняшний день и остается единственным официально зарегистрированным при ДЦП в большинстве стран мира [7]. Однако многие национальные рекомендации и реальная клиническая практика давно вышли за пределы официальных показаний и ограничений к ботулинотерапии при ДЦП [17–19]. В первую очередь это коснулось выбора

целевых мышц и расчета доз БТА при коррекции многоуровневой спастичности. В настоящее время активно развиваются и совершенствуются различные терапевтические концепции ботулинотерапии при ДЦП, учитывающие последние данные об эффективности и безопасности данного метода. Одним из наиболее актуальных и обсуждаемых вопросов в данной области является целесообразность и правомочность смещения границ начала применения ботулинотерапии к самому раннему возрасту в попытке влияния на исходное формирование двигательных функций у ребенка с ДЦП и ранней профилактики деформаций суставов.

Ниже представлены результаты анализа развития и формирования современных подходов к применению ботулинотерапии при ДЦП с подробным изучением концепции «ключевых мышц» и безопасности раннего использования многоуровневых инъекций БТА у детей.

## СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ПРИМЕНЕНИЮ БОТУЛИНОТЕРАПИИ ПРИ ДЕТСКОМ ЦЕРЕБРАЛЬНОМ ПАРАЛИЧЕ

### Эволюция концепций применения ботулинотерапии при ДЦП

Несмотря на высокий уровень доказанной эффективности (уровень «А», согласно критериям доказательной медицины [20]), до сих пор не существует единой терапевтической стратегии выбора целевых мышц для инъекций БТА при ДЦП, а подход к расчету доз препарата значительно менялся с течением времени [1].

Наиболее наглядно этапы эволюции выбора целевых мышц и доз можно проследить на примере препарата Ботокс (Onabotulinumtoxin A), с которого началось использование и исследование применения БТА при ДЦП [16]. Начиная с первых сообщений о применении ботулинотерапии при ДЦП, отмечалось постепенное увеличение

Olga A. Klochkova<sup>1</sup>, Alexey L. Kurenkov<sup>1</sup>, Leyla S. Namazova-Baranova<sup>1, 2</sup>, Ayaz M. Mamedyarov<sup>1</sup>, Khadizhat M. Karimova<sup>1</sup>, Margarita A. Kuznetsova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> National Scientific and Practical Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

## The Concept of «Key Muscles» and the Early Onset of Botulinum Therapy in Spastic Forms of Cerebral Palsy

*The botulinum therapy remains the most effective and safe method for reducing local spasticity in patients with cerebral palsy (CP). However, the list of indications for injections of botulinum toxin type A (BTA) in cerebral palsy is limited both in terms of target muscles and the treatment initiation age. In this regard, doctors are guided by the data of clinical studies, reviews and consensuses of experts, which are advisory in nature. One of the most urgent issues in the modern CP botulinum therapy is the evaluation of risks and benefits of initiating injections at an early age (up to 2 years) in order to prevent orthopedic complications and stimulate the optimal motor development of a child. The review analyzes the history of the development of modern approaches to the use of botulinum therapy in cerebral palsy and the tactics of selecting target muscles and doses for multilevel injections. The authors focus on the latest international data on the feasibility and safety of reducing the admissible initiation age for botulinum therapy in cerebral palsy. The results from the studies of the effect of the early initiation of BTA injections on motor development, formation of secondary orthopedic complications in children under 2 years of age, and morphological changes in the neuromotor apparatus in animal experiments are presented. The concept of «key muscles» is considered in detail as one of the possible reference points in the planning of safe and effective early injections.*

**Key words:** children, cerebral palsy, spasticity, botulinum therapy, botulinum toxin type A, concept of «key muscles».

**(For citation:** Klochkova Olga A., Kurenkov Alexey L., Namazova-Baranova Leyla S., Mamedyarov Ayaz M., Karimova Khadizhat M., Kuznetsova Margarita A. The Concept of «Key Muscles» and the Early Onset of Botulinum Therapy in Spastic Forms of Cerebral Palsy. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2017; 16 (1): 39–48. doi: 10.15690/vsp.v16i1.1693)

рекомендованных (или допустимых) доз препаратов БТА как на единицу массы тела пациента, так и на всю инъекционную сессию по мере появления новых стратегий ботулинотерапии [21]. Так, предложенная L. A. Koman и соавт. доза 2–4 Ед/кг массы тела (Onabotulinumtoxin A) являлась отражением **концепции использования ботулинотерапии на одном функциональном уровне** для решения конкретной клинической задачи — устранения эквинусной установки стоп [16]. В последующих публикациях доза для инъекции в икроножные мышцы была еще выше — 6–8 Ед/кг, и, соответственно, общая доза колебалась в диапазоне от 80 до 200 Ед. Было показано значительное снижение спастичности, и наряду с этим отмечалось улучшение кинематики ходьбы, что подтверждалось результатами видеонализа походки. Среди побочных эффектов инъекций БТА доминировал один — боль в икроножных мышцах [22]. Однако понимание того, что более 80% детей с ДЦП имеют спастичность на нескольких функциональных уровнях (например, в мышцах голени, сгибателях коленных и тазобедренных суставах, в верхних конечностях), подтолкнуло к внедрению **концепции многоуровневой ботулинотерапии** и повышению допустимых доз Onabotulinumtoxin A до 12 Ед/кг [23]. Проведение за одну процедуру инъекций БТА в мышцы, расположенные на нескольких функциональных уровнях, по аналогии с одномоментным ортопедическим многоуровневым вмешательством, позволяло изменить патологический двигательный стереотип и значимо влиять на функциональный исход лечения [24]. Развитию и распространению многоуровневой ботулинотерапии, основанной на выделении функциональных сегментов (патологических двигательных паттернов), способствовало появление инструментальных методов объективной оценки моторики, в частности компьютерного и видеонализа походки [25].

Использование **многоуровневых инъекций средними дозами БТА** (12–15 Ед/кг) показало свою эффективность в коррекции эквинусной деформации стоп [26], улучшении функции голеностопного сустава [27, 28], силы захвата кисти [29] и общей двигательной активности пациентов с ДЦП. Более того, в ряде работ было показано, что средние дозы были более эффективными по сравнению с низкими дозами, использованными в первых исследованиях [23, 30]. Ключевым аспектом концепции многоуровневых инъекций средними дозами БТА являлось то, что наилучшие результаты могут быть достигнуты только при раннем начале ботулинотерапии [10, 31, 32].

Для препарата Диспорт (Abobotulinumtoxin A) — второго из зарегистрированных для применения при ДЦП — практически с первых же работ был описан широкий диапазон терапевтических доз, в частности от 5 до 28 Ед/кг в публикации A. P. Cosgrove и соавт., который оставался практически неизменным по мере совершенствования терапевтических концепций [33].

Развитием многоуровневой ботулинотерапии стало дальнейшее повышение используемых доз БТА: согласно первому Европейскому консенсусу по применению ботулинотерапии при ДЦП, до 25 Ед/кг (400–600 Ед) для Onabotulinumtoxin A и 25 Ед/кг (900 Ед) для Abobotulinumtoxin A [34]. Данная **концепция много-**

**уровневых инъекций высокими дозами БТА** предполагает одновременное введение терапевтических доз препарата во все заинтересованные группы мышц в случаях с выраженной многоуровневой спастичностью [35]. Поскольку в этом случае БТА распределяется во многие мышцы на нескольких уровнях, частота системных побочных эффектов остается невысокой [36, 37], хотя имеются публикации о тяжелых нежелательных явлениях при использовании высоких доз БТА у детей [38, 39]. Для профилактики подобных осложнений и предотвращения чрезмерного увеличения общей дозы препарата было предложено рассчитывать дозу БТА на функциональный сегмент конечности, а не на каждую отдельную целевую мышцу [40, 41].

Российская практика ботулинотерапии при спастических формах ДЦП эволюционировала теми же темпами, однако с некоторым запозданием на первых этапах. В России применение препаратов БТА с целью лечения спастичности у детей с церебральным параличом началось с 1999 г. и было включено в стандарты лечения ДЦП в 2004 г. [42–44]. В настоящее время в России для применения у детей при ДЦП зарегистрированы только препараты БТА Onabotulinumtoxin A и Abobotulinumtoxin A. И если в 2011–2012 гг. в российских публикациях суммарные рекомендованные дозы препаратов БТА составляли 12 Ед/кг (суммарно до 300 Ед) для Onabotulinumtoxin A и 30 Ед/кг (не более 900 Ед суммарно) для Abobotulinumtoxin A [45, 46], то в течение следующих нескольких лет широкое распространение получила практика высокодозовых многоуровневых инъекций БТА. Так, в многоцентровом российском исследовании применения Abobotulinumtoxin A 88% всех участвовавших пациентов проводились многоуровневые инъекции, а общая доза препарата при первичном введении составляла 30–31 Ед/кг и могла быть увеличена до 40 Ед/кг и более (суммарно до 1300 Ед) при повторных инъекциях без развития значимых осложнений [47]. Для Onabotulinumtoxin A также были представлены результаты безопасного использования многоуровневых инъекций до 20 Ед/кг [48].

Тенденция к постоянному наращиванию суммарных доз БТА с целью получения максимального эффекта при тяжелой многоуровневой спастичности вступала в противоречие с нарастающими рисками системных осложнений, особенно при тяжелых формах ДЦП. Потребовались новые решения и стратегии применения БТА. От тенденции к постоянному увеличению доз БТА было предложено перейти к дифференцированному подходу в расчете доз при проведении многоуровневых инъекций БТА пациентам с разными функциональными уровнями по классификации основных моторных функций (Gross motor function classification system, GMFCS) [7, 28, 49]. Для пациентов с уровнями GMFCS IV–V и частыми сопутствующими соматическими заболеваниями, высокими рисками осложнений было рекомендовано снижение суммарных доз на инъекционную сессию. Согласно S. C. Love и соавт. [50], для детей с ДЦП с уровнями GMFCS I–IV рекомендовано придерживаться диапазонов доз Onabotulinumtoxin A 16–20 Ед/кг, для пациентов с GMFCS V — 12–16 Ед/кг.

Другим решением проблемы выбора доз при многоуровневых инъекциях БТА стала разработка концепции

«ключевых мышц», обеспечивающей снижение дозы препарата за счет очень раннего начала ботулинотерапии и выбора единичных («ключевых») мышц для инъекций БТА [51, 52].

#### Концепция «ключевых мышц» при проведении ботулинотерапии у детей с церебральным параличом

Впервые концепция «ключевых мышц» при ДЦП была представлена в 1998 г. R. Plaszek и соавт. и в дальнейшем подвергалась совершенствованию [51, 52]. Данная концепция объединила успешно применявшуюся ранее методику многоуровневых инъекций БТА и основополагающую для всей детской неврологии и реабилитации идею о приоритете выбора методов лечения, стимулирующих естественные этапы двигательного развития ребенка с ДЦП. Ее основные положения [51, 52]:

- цель ботулинотерапии и всего лечения — облегчение приобретения ребенком нового двигательного навыка, перехода к следующему физиологическому этапу двигательного развития;
- подход к выбору целевых («ключевых») мышц, основанный на естественном двигательном развитии ребенка;
- максимально раннее начало ботулинотерапии;
- максимально продолжительное использование возможностей ботулинотерапии.

**Цели ботулинотерапии.** Согласно данной терапевтической концепции, первичной целью реабилитации и ботулинотерапии является достижение ребенком с ДЦП следующего этапа двигательного развития с перспективой освоения самостоятельной вертикализации и ходьбы.

В случае освоения ходьбы целью лечения становится поддержание и улучшение навыка перемещения. Если двигательные возможности минимальны, и их развитие останавливалось на начальных этапах, то задачей реабилитации и ботулинотерапии является оптимизация и поддержание двигательной активности на данном уровне. При этом ботулинотерапия неизменно рассматривается лишь как один из терапевтических методов, встроенных в систему многопрофильной помощи пациенту с ДЦП. В идеальном случае положительный эффект от освоения ребенком следующего этапа двигательного развития после проведенного лечения должен сохраняться дольше, чем фармакологическое антиспастическое действие БТА [51].

Этапы двигательного развития, используемые в качестве ориентиров при планировании лечения, были сформулированы согласно теории Пете [53], классификаций GMFCS [54] и Всемирной организации здравоохранения [55] (табл.).

**Выбор «ключевых мышц».** «Ключевыми» (целевыми для инъекций БТА) считают мышцы, которые вследствие своей спастичности препятствуют освоению ребенком следующего двигательного навыка (см. табл.). Помимо них, БТА также вводят в мышцы с высоким риском формирования контрактуры или с уже сформировавшимся небольшим ограничением движения. Инъекции БТА не проводят в мышцы, спастичность которых не препятствует текущему двигательному развитию ребенка, не угрожает скорым формированием контрактуры либо является компенсаторным механизмом, обеспечивающим движение.

Таким образом, в отличие от исходной концепции многоуровневых инъекций БТА, концепция «ключевых

**Таблица.** Этапы физиологического двигательного развития ребенка и «ключевые» мышцы, влияющие на освоение новых навыков  
**Table.** Stages of physiological and motor development of a child and «key» muscles affecting the development of new skills

Этап двигательного развития	Возраст освоения навыка в норме	Функциональная цель лечения	Спастичные мышцы, чаще всего препятствующие освоению навыка	Уровень GMFCS, которому примерно соответствует освоенный навык
Игра обеими руками в положении лежа на спине	До 4 мес (самые ранние сроки для постановки диагноза ДЦП и начала лечения)	Ребенок играет обеими руками, захватывает игрушки и тянет их в рот	<i>m. biceps brachii</i> , <i>m. triceps brachii</i>	V
Переворот со спины на живот и с живота на спину	4–6 мес	Ребенок способен смещать центр тяжести, приподнимая руки и ноги и отталкиваясь ими	Мышцы группы hamstrings ( <i>m. semimembranosus</i> , <i>m. semitendinosus</i> )	
Сидение	6–8 мес	Ребенок уверенно сидит с разогнутыми вытянутыми вперед ногами вначале с опорой на руки, затем — без	hamstrings, приводящие мышцы бедра ( <i>m. adductor: magnus, brevis, longus</i> )	IV
Ползание, ходьба на коленях и четвереньках	8–10 мес	Ребенок ходит на четвереньках, распределяя часть веса на руки	Мышцы рук, приводящие мышцы бедра, hamstrings (в положении на четвереньках)	III
Вертикализация у опоры и ходьба вдоль опоры	10–14 мес	Ребенок встает у опоры, уверенно стоит и ходит вдоль нее, пытается балансировать без опоры	Мышцы рук, приводящие мышцы бедра, <i>m. gastrocnemius</i> , ( <i>m. psoas</i> )	II
Самостоятельные ходьба, бег, прыжки	12–24 мес	Ребенок перемещается свободно и независимо	Приводящие мышцы бедра, <i>m. gastrocnemius</i> , hamstrings, ( <i>m. psoas</i> )	I

*Примечание.* GMFCS — система измерения больших моторных функций.

*Note.* GMFCS — Gross Motor Function Classification System.



мышц» допускает проведение инъекций не во все спастичные мышцы, что позволяет сократить суммарные дозы БТА и тем самым уменьшить риски нежелательных явлений и формирования вторичной резистентности к препарату.

По мнению авторов данной концепции, достаточными для достижения функциональных целей ботулинотерапии являются дозы:

- Abobotulinumtoxin A:  $\leq 20$  Ед/кг для первичной инъекции и  $\leq 30$  Ед/кг (суммарно до 1000 Ед) для повторных инъекций;
- Onabotulinumtoxin A (и аналогично ему Incobotulinumtoxin A, Ксеомин):  $\leq 12$  Ед/кг для первичной инъекции и  $\leq 15$  Ед/кг (суммарно до 300 Ед) для повторных инъекций [56].

**Раннее начало ботулинотерапии.** Применение ботулинотерапии при ДЦП в большинстве стран мира официально разрешено начиная с 2-летнего возраста. Однако к этому возрасту ребенок в норме проходит уже все шесть вышеперечисленных основных этапов двигательного развития. Таким образом, период активного становления моторики остается за пределами официальных границ применения БТА.

При ДЦП процесс освоения крупных моторных навыков полностью завершается к возрасту 7 лет [57]. Патологический гипертонус при ДЦП может формироваться уже на первом году жизни и достигать своего максимума к возрасту 4 лет для детей со спастическими формами ДЦП и к 5 годам — при дискинетических формах ДЦП [9]. Поэтому инъекции БТА и реабилитация, направленные на освоение новых движений, могут быть наиболее эффективны при их начале не позднее 4–5 лет жизни. Однако речь должна идти не только о «количественном» достижении определенных навыков, но и о «качестве» их освоения. Более позднее приобретение двигательных навыков впоследствии отражается как на состоянии опорно-двигательного аппарата, так и на психоэмоциональном развитии ребенка с ДЦП, так как именно первые годы и даже месяцы жизни играют ключевую роль с точки зрения созревания центральной нервной системы и максимального использования резервов нейрональной пластичности: чем моложе мозг, тем выше его резервы и способность к обучению [58, 59].

На первом году жизни двигательное развитие и выполнение целенаправленных движений определяются потребностями ребенка. Ребенок пробует различные движения, пытаясь достичь поставленной цели. В результате многократных повторений повышается качество и скорость движения, и данный паттерн закрепляется как рабочий [59]. У ребенка с ДЦП комбинация используемых движений может значительно отличаться вследствие спастичности, нарушения координации, патологических мышечных синкинезов и т.д. В результате многократное повторение подобного движения ведет к закреплению неправильного двигательного стереотипа, нефизиологичному двигательному развитию и даже исключению (игнорированию) целой конечности в повседневной активности, что в свою очередь отражается на структурной организации развивающегося головного мозга [58, 60].

Головной мозг новорожденного ребенка содержит большое количество «запасных» проводящих путей, часть из которых в норме редуцируется в течение первых месяцев жизни в отсутствие их активного использования. Формирование и перераспределение кортикальных моторных и сенсорных представительств конечностей также определяется степенью их активности [60]. Нейрореабилитация в педиатрии опирается на возможность перераспределения функции между пострадавшими и уцелевшими участками развивающегося головного мозга и сохранения в норме утрачиваемых дополнительных проводящих путей. С этой точки зрения, максимально раннее устранение спастичности способствует расширению двигательной активности ребенка, возможности выработки физиологичного двигательного стереотипа и его закрепления на уровне нейронных связей центральной нервной системы.

### **Влияние ранней ботулинотерапии на двигательное развитие пациентов с ДЦП**

К сожалению, несмотря на очевидность данных взаимосвязей, по-прежнему мало хорошо спланированных, доказательных исследований, оценивающих эффективность ботулинотерапии у детей самого раннего возраста. В первом систематическом обзоре исследований ботулинотерапии у детей в возрасте до 2 лет был представлен анализ 299 работ, показавший эффективность использования данного метода для снижения спастичности, профилактики контрактур и отсрочки хирургического вмешательства. При этом лишь 3 работы имели дизайн рандомизированных контролируемых исследований и показали эффективность включения ранних инъекций БТА в комплексную реабилитацию детей самой младшей группы (64 ребенка в возрасте от 11 мес) [61–63]. Эти исследования продемонстрировали снижение спастичности как в мышцах верхних, так и нижних конечностей и сохранение положительных результатов реабилитации в ближайшие (12 мес) и отдаленные (3,5 года) сроки наблюдения, что соответствовало результатам исследований у детей старшей возрастной группы. Авторы обзора пришли к выводу, что расширение возрастного диапазона инъекций БТА в сторону детей в возрасте до 2 лет безопасно и эффективно с точки зрения снижения спастичности и профилактики ортопедических осложнений, но не имеет достаточно доказательств об улучшении двигательной функции, что требует проведения дальнейших исследований [12].

Положительный функциональный эффект раннего применения инъекций БТА у детей в возрасте от 9 до 36 мес был продемонстрирован в одном из последних рандомизированных контролируемых исследований [64].

### **Влияние ботулинотерапии на развитие ортопедических осложнений при ДЦП**

Формирование вывиха в тазобедренном суставе в первые два года жизни ребенка с ДЦП наблюдается крайне редко, но процессы развития патологической латерализации бедра отмечаются уже и в этом возрасте [65]. Риск вывиха бедра пропорционален степени тяжести двигательных нарушений и наиболее выражен у нехо-

дочных детей с двусторонними формами ДЦП, как минимум 1/3 которых рано или поздно потребуют хирургического вмешательства на тазобедренных суставах [66]. Раннее применение ботулинотерапии способствует профилактике вывиха в тазобедренном суставе при ДЦП или отсрочке хирургического вмешательства [65, 67, 68]. Вместе с тем остается спорным вопрос о возможности и степени влияния ботулинотерапии на улучшение индекса миграции головки бедра. В рандомизированном контролируемом исследовании Н.К. Graham и соавт. [63] у детей с ДЦП с исходным индексом миграции головки бедра от 10 до 40% был продемонстрирован меньший процент дальнейшей латерализации бедра в группе, получавшей ботулинотерапию и отводящий бедренный ортез, по сравнению с группой, проходившей только физическую реабилитацию. Однако абсолютные числа отличий были клинически малозначимы, и сами авторы пришли к выводу, что «возможно небольшое терапевтическое преимущество при применении комбинации ботулинотерапии и отводящего бедренного ортеза в профилактике спастического вывиха бедра у детей с ДЦП, однако «...» патологическая латерализация бедра продолжает прогрессировать даже в группе, получающей данное лечение».

Таким образом, имеющиеся на сегодняшний день данные позволяют в большей степени говорить о профилактической, но не лечебной роли ботулинотерапии в коррекции ортопедических осложнений, и в первую очередь спастического вывиха бедра. Данная профилактика представляется наиболее эффективной и целесообразной на самых ранних этапах появления спастичности и формирования патологических установок конечностей.

**Максимально продолжительное использование возможностей ботулинотерапии.** Максимально продолжительное использование ботулинотерапии подразумевает профилактику формирования антител к БТА. В рамках концепции «ключевых мышц» основным фактором предотвращения вторичной иммунологической резистентности при раннем начале многоуровневой ботулинотерапии является строгое соблюдение рекомендованных диапазонов доз и интервалов между повторными инъекциями [52].

#### **Безопасность применения ботулинотерапии у детей младшего возраста**

##### **Клиническая безопасность ранней ботулинотерапии**

Ретроспективный анализ применения инъекций БТА при ДЦП и акушерском параличе у 74 детей в возрасте до 2 лет (из них 28 младше 1 года жизни) показал сопоставимость частоты и тяжести побочных эффектов с детьми старше 2 лет [11]. Наиболее частыми нежелательными явлениями были повышенная утомляемость и слабость продолжительностью 1–4 сут. Применение БТА в течение 12 лет при лечении косоплагии у 239 детей в возрасте до 2 лет (523 инъекции Onabotulinumtoxin A) также было безопасно и сопровождалось развитием осложнения лишь в 1 случае (0,19%), не связанном непосредственно с проведенными инъекциями [69]. В отечественном наблюдении О.И. Алборова и соавт. использование инъекций БТА у 11 пациентов в возрасте от 1 года до 4 лет (в среднем 1,6 года) с парезом Эрба также продемон-

стрировало эффективность и отсутствие значимых нежелательных явлений [70].

В рандомизированных контролируемых исследованиях с участием детей в возрасте до 2 лет описаны побочные эффекты применения БТА разной степени тяжести. В наблюдениях К. Tedroff и соавт. [61] и С.А. Olesch и соавт. [62] — это легкие и самостоятельно разрешающиеся симптомы: сыпь, слабость сгибателей пальцев, боль в месте инъекции. В исследовании Н.К. Graham и соавт. описаны как легкие нежелательные явления (сыпь, инфекция верхних дыхательных путей, боль в месте инъекции, тошнота и рвота в течение 48 ч после инъекции БТА — у 16% всех инъецированных пациентов), так и серьезные осложнения (пневмония, недержание мочи, гриппоподобный синдром с лихорадкой, сонливостью, рвотой и слабостью, бронхоспазм после ингаляционного наркоза, потребовавшие специализированного лечения вплоть до госпитализации, — у 6%) [63]. В этой же выборке отмечены 2 случая гибели пациентов в результате асфиксии во время эпилептического приступа, расцененные как не связанные с ранее проведенным лечением БТА [63].

В целом, применение ботулинотерапии у детей в возрасте до 2 лет имеет схожий профиль безопасности со старшими возрастными группами. Тяжелые формы ДЦП, использование высоких доз БТА и ингаляционного наркоза повышают риски развития осложнений, в первую очередь со стороны дыхательной системы.

#### **Влияние ранней ботулинотерапии на формирующуюся двигательную систему ребенка**

Применение ботулинотерапии у детей самого младшего возраста порождает ряд специфических вопросов, связанных с влиянием токсина на продолжающиеся после рождения процессы миелинизации нервных волокон и формирования нервно-мышечных соединений, а также развитие всей опорно-двигательной системы. В настоящее время большинство этих вопросов могут получить лишь косвенные ответы, основанные на экспериментальных работах на новорожденных и молодых животных.

БТА влияет в первую очередь на нервно-мышечные соединения. С этой точки зрения, раннее введение БТА в мышцы детей с ДЦП первых лет жизни может влиять на процесс созревания и распределения, а также на морфологию концевых пластинок. Экспериментальные работы на крысах показали анатомические и физиологические отличия нервно-мышечных соединений у молодых и взрослых особей, что может отчасти объяснять различия в клинической эффективности использования инъекций БТА в разных возрастных группах людей [71]. Учитывая имеющиеся данные о слабости и структурных изменениях паретичных мышц при ДЦП, дополнительное повреждение концевых пластинок при раннем введении БТА было бы крайне нежелательным [72].

С другой стороны, ранняя коррекция спастичности способствует нормализации роста мышцы в длину. В экспериментальных исследованиях на крысах с наследственной спастической параплегией [73] было показано, что

раннее введение БТА в мышцы голени способствовало профилактике укорочения мышц, препятствовало формированию контрактур, ходьбы на носках и компенсаторного удлинения ахиллова сухожилия. Однако не было представлено данных, сопровождалась ли нормализация длины мышц после инъекций БТА нормализацией их гистологической структуры.

G. J. Clowry и соавт. сопоставили результаты введения БТА или физиологического раствора в мышцы лап здоровых 7-дневных крыс [74]. Гистологическое исследование показало значимое увеличение плотности и кластеризации медленных, экспрессирующих миозин мышечных волокон и снижение двигательной функции в группе крыс, получавших БТА. Данные изменения были объяснены снижением двигательной активности крыс в данной группе, однако необходимо дальнейшее исследование возможного отдаленного эффекта подобных изменений у пациентов с ДЦП.

Мышечная слабость, развивающаяся в ответ на введение БТА, по-видимому, не влияет на процесс роста сухожилий [75]. Структура, прочность и рост ахиллова сухожилия у молодых крыс после введения БТА не отличались от группы контроля. Однако наблюдалось снижение эластичности мышечно-сухожильного комплекса, что в случае с человеком может приводить к уменьшению амортизирующих свойств сухожилия. Амортизирующие свойства ахиллова сухожилия важны в процессе бега и имеют меньшее клиническое значение для большинства детей с ДЦП.

В экспериментах на животных показано влияние внутримышечных инъекций БТА в период активного роста и развития на формирование костной ткани с последующими компенсаторными изменениями. Так, однократное введение БТА в икроножную и четырехглавую мышцы новорожденным кроликам приводило к значимому снижению минеральной плотности костей (преимущественно в области метафизов) через 5 нед после инъекции по сравнению с группой плацебо [76]. В другой работе инъекция БТА молодому кролику при одностороннем параличе жевательной мышцы приводила к снижению минеральной плотности и недоразвитию ипсилатеральных костей лицевого скелета (скуловой кости и ветви нижней челюсти). Однако асимметрия компенсировалась разрастанием тела нижней челюсти [77]. Плотность костей восстанавливалась к 24-й нед после инъекции БТА, что для кролика соответствует возрасту постпубертата. Таким образом, результаты исследований на животных дают основания предполагать, что использование инъекций БТА в раннем постнатальном периоде у человека может также приводить к изменению минеральной плотности костной ткани и влиять на процессы роста и формирования скелета.

Помимо локального влияния БТА непосредственно в месте инъекции не следует забывать и о ранее описанной возможности ретроградного аксонального транспорта токсина в центральную нервную систему [78]. Более того, у взрослых пациентов с цервикальной дистонией введение БТА в мышцы шеи изменяло возбудимость моторных нейронов коры головного мозга [79], что, однако, не наблюдалось при инъекциях БТА в мышцы

верхних конечностей [80]. Данные закономерности могут изменяться в ситуации с пациентами младшего возраста за счет меньших размеров всех анатомических структур и длины проводящих путей. Таким образом, БТА может оказывать влияние на моторные пути и центральную регуляцию движений как за счет непосредственного специфического воздействия, так и опосредованно за счет снижения двигательной активности инъецированной мышцы.

В связи с этим, помимо констатации клинической безопасности ранних инъекций БТА, требуются дальнейшие морфологические исследования влияния БТА на процессы созревания нервно-мышечного аппарата и формирования всей двигательной системы, а также наблюдение за отдаленными результатами пациентов, прошедших ботулинотерапию в первые годы жизни.

Существующих в настоящее время научных данных по-прежнему недостаточно для однозначного суждения о целесообразности смещения границ начала ботулинотерапии до 2 лет. Логичные и очевидные на первый взгляд рассуждения о необходимости максимально раннего устранения спастичности для стимуляции моторного развития на самых ранних этапах упираются в отсутствие точных данных о положительном влиянии инъекций БТА на двигательный стереотип ребенка. Имеющиеся работы свидетельствуют лишь о положительной роли ботулинотерапии в профилактике вторичных ортопедических осложнений и ранних оперативных вмешательств. Данный фактор немаловажен в структуре общей реабилитации пациентов с ДЦП, поскольку никакие другие методы снижения локальной спастичности по-прежнему не могут превзойти ботулинотерапию с точки зрения эффективности и безопасности. Однако при наличии хорошего профиля клинической безопасности использования ботулинотерапии у детей до 2 лет жизни остаются открытыми вопросы влияния БТА на ранние этапы развития нервно-моторного аппарата и костной системы. Данные, полученные в экспериментах на животных, противоречивы и содержат немало подтверждений тому, что раннее введение БТА может отразиться на естественном формировании мышц и ассоциированных с ними структур. Будет ли это влияние хуже, чем те деформации, которые неизбежно последуют при отказе от БТА и наличии спастичности, по-прежнему неизвестно. Проведение исследований, которые могли бы обоснованно ответить на эти вопросы, у детей с ДЦП до 2 лет затруднено ввиду этических и методологических аспектов. В результате, имеющиеся риски и потенциальная польза от раннего введения БТА продолжают взвешиваться практикующими врачами и родителями для каждого конкретного ребенка. Попыткой минимизации рисков служит разработка различных терапевтических концепций, одним из вариантов которых является концепция «ключевых мышц». Постановка четких ближайших целей ботулинотерапии и учет текущего этапа двигательного развития ребенка могут способствовать сокращению вводимой дозы БТА и количества целевых мышц.

Кроме того, нельзя забывать, что наличие спастичности при ДЦП — неоднозначный, с клинической точки

зрения, феномен. В сочетании с сохраняющимися патологическими тоническими рефлексам, нарушением проприоцепции и дифференцированного контроля движений спастичность препятствует нормальному моторному развитию ребенка на самых ранних этапах, ведет к формированию и закреплению патологического двигательного стереотипа и образованию стойких контрактур и вывихов в суставах. С этой позиции, спастичность требует максимально ранней и полной коррекции. С другой стороны, спастичность можно рассматривать как механизм компенсации мышечной слабости при ДЦП, обеспечивающий ребенку возможность поддержания позы и движения пусть даже ценой значительного повышения энергозатрат и деформаций опорно-двигательного аппарата.

Таким образом, коррекция спастичности при ДЦП — отнюдь не однозначная задача, а искусство, требующее учета многих переменных. Ни одна из терапевтических концепций лечения ДЦП не идеальна и должна подвергаться непрерывному совершенствованию с учетом появляющихся научных данных.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование инъекций БТА при спастических формах ДЦП показало свою эффективность и безопасность для детей старше 2 лет. В течение последних лет накоплен весомый клинический опыт успешного использования ботулинотерапии у пациентов с ДЦП и другими патологи-

ями в возрасте до 2 лет, показано влияние своевременных инъекций на профилактику ортопедических осложнений, разработана концепция «ключевых мышц» для оптимального планирования ранней ботулинотерапии. Вместе с тем существуют экспериментальные данные о значимом влиянии ботулинического токсина на постнатальные этапы формирования и развития нейромоторного аппарата. Необходимы дальнейшие наблюдения и исследования для обоснованного ответа на вопрос о целесообразности и показаниях к смещению нижних возрастных границ начала ботулинотерапии при ДЦП.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

## ORCID

**О.А. Ключкова** <http://orcid.org/0000-0002-4079-3450>

**А.Л. Куренков** <http://orcid.org/0000-0002-7269-9100>

**Л.С. Намазова-Баранова** <http://orcid.org/0000-0002-2209-7531>

**Х.М. Каримова** <http://orcid.org/0000-0001-6560-9552>

**А.М. Мамедьяров** <http://orcid.org/0000-0003-0818-6906>

**М.А. Кузнецова** <http://orcid.org/0000-0001-6603-3145>

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Koman LA, Smith BP, Shilt JS. Cerebral palsy. *Lancet*. 2004; 363(9421):1619–1631. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16207-7.
- Семенова К.А. Восстановительное лечение детей с перинатальным поражением нервной системы и детским церебральным параличом. — М.: Закон и порядок; 2007. — 616 с. [Semenova KA. *Vosstanovitel'noe lechenie detei s perinatal'nyim porazheniem nervnoi sistemy i detskim tserebral'nyim paralichom*. Moscow: Zakon i porjadok; 2007. 616 p. (In Russ).]
- Bax M, Goldstein M, Rosenbaum P, et al. Proposed definition and classification of cerebral palsy, April 2005. *Dev Med Child Neurol*. 2005;47(8):571–576. doi: 10.1017/s001216220500112x.
- SCPE. Prevalence and characteristics of children with cerebral palsy in Europe. *Dev Med Child Neurol*. 2002;44(9):633–640. doi: 10.1111/j.1469-8749.2002.tb00848.x.
- Wichers MJ, Odding E, Stam HJ, van Nieuwenhuizen O. Clinical presentation, associated disorders and aetiological moments in cerebral palsy: a Dutch population-based study. *Disabil Rehabil*. 2005;27(10):583–589. doi: 10.1080/09638280400018445.
- Leonard J, Graham HK. *Treatment of motor disorders in cerebral palsy with botulinum neurotoxin*. In: Jankovic J, editor. *Botulinum toxin: Therapeutic clinical practice and science*. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2009. p. 172–191. doi:10.1016/b978-1-4160-4928-9.00014-7.
- 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.
- 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.
- Hagglund G, Wagner P. Development of spasticity with age in a total population of children with cerebral palsy. *BMC Musculoskelet Disord*. 2008;9:150. doi: 10.1186/1471-2474-9-150.
- Hagglund G, Andersson S, Duppe H, et al. Prevention of dislocation of the hip in children with cerebral palsy. The first ten years of a population-based prevention programme. *J Bone Joint Surg Br*. 2005;87:95–101. doi: 10.1302/0301-620X.87B1.15146.
- Pascual-Pascual S, Pascual-Castroviejo I. Safety of botulinum toxin type A in children younger than 2 years. *Eur J Paediatr Neurol*. 2009;13(6):511–515. doi: 10.1016/j.ejpn.2008.10.006.
- Druschel C, Althuis HC, Funk JF, Placzek R. Off label use of botulinum toxin in children under two years of age: a systematic review. *Toxins (Basel)*. 2013;5(1):60–72. doi: 10.3390/toxins5010060.
- Tilton AH. Evidence-based review of safety and efficacy in cerebral palsy. *Toxicon*. 2015;107(Pt A):105–108. doi: 10.1016/j.toxicon.2015.09.020.
- Simpson LL. Identification of the major steps in botulinum toxin action. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2004;44:167–193. doi: 10.1146/annurev.pharmtox.44.101802.121554.
- Scott AB. Development of botulinum toxin therapy. *Dermatol Clin*. 2004;22(2):131–133. doi: 10.1016/s0733-8635(03)00019-6.
- Koman LA, Mooney JF, Smith B, et al. Management of cerebral palsy with botulinum-A toxin: preliminary investigation. *J Pediatr Orthop*. 1993;13(4):489–495. doi: 10.1097/01241398-199307000-00013.
- Pascual-Pascual SI, Herrera-Galante A, Poo P, et al. [Guidelines for the treatment of child spasticity using botulinum toxin. (In Spanish).] *Rev Neurol*. 2007;44(5):303–309.
- Arner M, Himmelmann K, Ponten E, et al. [Upper extremity botulinum toxin treatment in cerebral palsy. Treatment guidelines the first step towards national cooperation. (In Swedish).] *Lakartidningen*. 2008;105(43):3009–3013.
- National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). *Spasticity in children and young people with non-progressive brain disorders: management of spasticity and co-existing motor disorders and their early musculoskeletal complications*. London: RCOG Press; 2012. p. 293.



20. 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. doi: 10.1212/WNL.Ob013e3181cbcd2f.
21. Placzek R. [Botulinum toxin A in children with infantile cerebral palsy: indications and treatment concepts. (In German).] *Orthopäde*. 2010;39(1):23–30. doi: 10.1007/s00132-009-1534-3.
22. Corry IS, Cosgrove AP, Duffy CM, et al. Botulinum toxin A compared with stretching casts in the treatment of spastic equinus: a randomised prospective trial. *J Pediatr Orthop*. 1998;18(3):304–11. doi: 10.1097/01241398-199805000-00006.
23. Graham HK, Aoki KR, Autti-Ramo I, et al. Recommendations for the use of botulinum toxin type A in the management of cerebral palsy. *Gait Posture*. 2000;11(1):67–79. doi: 10.1016/S0966-6362(99)00054-5.
24. Molenaers G, Fagard K, Van Campenhout A, Desloovere K. Botulinum toxin A treatment of the lower extremities in children with cerebral palsy. *J Child Orthop*. 2013;7(5):383–387. doi: 10.1007/s11832-013-0511-x.
25. Rathinam C, Bateman A, Peirson J, Skinner J. Observational gait assessment tools in paediatrics — a systematic review. *Gait Posture*. 2014;40(2):279–285. doi: 10.1016/j.gaitpost.2014.04.187.
26. Metaxiotis D, Siebel A, Doederlein L. Repeated botulinum toxin A injections in the treatment of spastic equinus foot. *Clin Orthop Relat Res*. 2002;(394):177–185. doi: 10.1097/00003086-200201000-00021.
27. Goldberg MJ. Botulinum toxin type a improved ankle function in children with cerebral palsy and dynamic equinus foot deformity. *J Bone Joint Surg Am*. 2000;82(6):874. doi: 10.2106/00004623-200006000-00016.
28. 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 5:50–58. doi: 10.1046/j.1468-1331.2001.00038.x.
29. Fehlings D, Rang M, Glazier J, Steele C. Botulinum toxin type a injections in the spastic upper extremity of children with hemiplegia: Child characteristics that predict a positive outcome. *Eur J Neurol*. 2001;8 Suppl 5:145–149. doi: 10.1046/j.1468-1331.2001.00047.x.
30. Wissel J, Heinen F, Schenkel A, et al. Botulinum toxin A in the management of spastic gait disorders in children and young adults with cerebral palsy: a randomized, double-blind study of «high-dose» versus «low-dose» treatment. *Neuropediatrics*. 1999;30(3):120–124. doi: 10.1055/s-2007-973475.
31. Fazzi E, Maraucci I, Torrielli S, et al. Factors predicting the efficacy of botulinum toxin-a treatment of the lower limb in children with cerebral palsy. *J Child Neurol*. 2005;20(8):661–666. doi: 10.1177/08830738050200080501.
32. Gough M, Fairhurst C, Shortland AP. Botulinum toxin and cerebral palsy: time for reflection? *Dev Med Child Neurol*. 2005;47(10):709–712. doi: 10.1017/S0012162205001453.
33. Cosgrove AP, Corry IS, Graham HK. Botulinum toxin in the management of the lower limb in cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 1994;36(5):386–396. doi: 10.1111/j.1469-8749.1994.tb11864.x.
34. Heinen F, Molenaers G, Fairhurst C, et al. European consensus table 2006 on botulinum toxin for children with cerebral palsy. *Eur J Paediatr Neurol*. 2006;10:215–225. doi: 10.1016/j.ejpn.2006.08.006.
35. Molenaers G, Schorkhuber V, Fagard K, et al. Long-term use of botulinum toxin type A in children with cerebral palsy: treatment consistency. *Eur J Paediatr Neurol*. 2009;13(5):421–429. doi: 10.1016/j.ejpn.2008.07.008.
36. Naumann M, Albanese A, Heinen F, et al. Safety and efficacy of botulinum toxin type A following long-term use. *Eur J Neurol*. 2006;13 Suppl 4:35–40. doi: 10.1111/j.1468-1331.2006.01652.x.
37. Willis AW, Crouner B, Brunstrom JE, et al. High dose botulinum toxin A for the treatment of lower extremity hypertonicity in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 2007;49(11):818–822. doi: 10.1111/j.1469-8749.2007.00818.x.
38. Crouner BE, Brunstrom JE, Racette BA. Iatrogenic botulism due to therapeutic botulinum toxin A injection in a pediatric patient. *Clin Neuropharmacol*. 2007;30(5):310–313. doi: 10.1097/WNF.0b013e31804b1a0d.
39. Naidu K, Smith K, Sheedy M, et al. Systemic adverse events following botulinum toxin A therapy in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 2010;52(2):139–144. doi: 10.1111/j.1469-8749.2009.03583.x.
40. Клочкова О.А., Куренков А.Л., Намазова-Баранова Л.С., и др. Общее моторное развитие и формирование функции рук у пациентов со спастическими формами детского церебрального паралича на фоне ботулинотерапии и комплексной реабилитации // *Вестник Российской академии наук*. — 2013. — Т. 68. — № 11 — С. 38–48. [Klochkova OA, Kurenkov AL, Namazova-Baranova LS, et al. Development of motor functions and manual abilities in pediatric patients with spastic cerebral palsy after botulinum toxin treatment and complex rehabilitation. *Annals of the Russian academy of medical sciences*. 2013;68(11):38–48. (In Russ.)] doi: 10.15690/vramn.v68i11.842 (In Russ.)]
41. Куренков А.Л., Клочкова О.А. Ботулинотерапия детского церебрального паралича. В кн.: *Азбука ботулинотерапии* / Под ред. С.Л. Тимербаевой. — М.: Практическая медицина; 2014. — С. 148–171. [Kurenkov AL, Klochkova OA. *Botulinoterapiya detskogo tserebral'nogo paralicha*. In: Timerbaeva S.L., editor. *Azbuka botulinoterapii*. Moscow: Prakticheskaya meditsina; 2014. p. 148–171. (In Russ.)]
42. Калинина Л.В., Сологубов Е.Г., Лузинович В.М., Дутикова Е.М. Ботокс в комплексном лечении детского церебрального паралича // *Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. — 2000. — Т. 100. — № 12 — С. 60–63. [Kalinina LV, Sologubov EG, Luzinovich VM, Dutikova EM. Botoks v kompleksnom lechenii detskogo tserebral'nogo paralicha. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2000;100(12):60–63. (In Russ.)]
43. Калинина Л.В., Дутикова Е.М. Детский церебральный паралич. В кн.: *Применение Ботокса (токсина ботулизма типа А) в клинической практике: руководство для врачей* / Под ред. О.Р. Орловой, Н.Н. Яхно. — М.: Каталог; 2001. — С. 86–107. [Kalinina LV, Dutikova EM. *Detskii tserebral'nyi paralich*. In: Orlova O.P., Yakhno N.N., editors. *Primenenie Botoksa (toksina botulizma tipa A) v klinicheskoi praktike: rukovodstvo dlya vrachei*. Moscow: Katalog; 2001. p. 86–107. (In Russ.)]
44. Сальков В.Н., Лилин Е.Т., Степанченко О.В., и др. Ботокс при трицепс-синдроме у детей с детским церебральным параличом // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. — 2002. — Т. 102. — № 5 — С. 24–25. [Sal'kov VN, Lil'in ET, Stepanchenko OV, et al. Botoks pri tritseps-sindrome u detei s detskim tserebral'nym paralichom. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2002;102(5):24–25. (In Russ.)]
45. Куренков А.Л., Батышева Т.Т., Никитин С.С., и др. Лечение спастичности у детей с церебральными параличами. *Методические рекомендации № 15 Департамента здравоохранения города Москвы*. — М.; 2011. — С. 3–5. [Kurenkov AL, Batysheva TT, Nikitin SS, et al. *Lechenie spastichnosti u detei s tserebral'nymi paralichami. Metodicheskie rekomendatsii № 15 Departamenta zdravookhraneniya goroda Moskvy*. Moscow; 2011. p. 3–5. (In Russ.)]
46. Куренков А.Л., Батышева Т.Т., Виноградов А.В., Зюзьева Е.К. Спастичность при детском церебральном параличе: диагностика и стратегии лечения // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. — 2012. — Т. 112. — № 7–2 — С. 24–28. [Kurenkov AL, Batysheva TT, Vinogradov AV, Zuziaeva EK. Spasticity in children cerebral palsy: diagnosis and treatment strategies. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2012;112(7–2):24–28. (In Russ.)]
47. Клочкова О.А., Куренков А.Л., Каримова Х.М., и др. Многоуровневые инъекции ботулинического токсина типа А (Абоботулотоксина) при лечении спастических форм детского церебрального паралича: ретроспективное исследование опыта 8 российских центров // *Педиатрическая фармакология*. — 2016. — Т. 13. — № 3 — С. 259–269. [Klochkova OA, Kurenkov AL, Karimova KhM, et al. Multilevel botulinum toxin A (abobotulinum toxin A) injections in spastic forms of cerebral palsy: retrospective analysis of 8 Russian centers experience. *Pediatric pharmacology*. 2016;13(3):259–269. (In Russ.)] doi: 10.15690/pf.v13i3.1576.

48. Куренков А.Л., Клочкова 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).]
49. Куренков А.Л., Клочкова О.А., Змановская В.А., и др. Первый Российский консенсус по применению многоуровневых инъекций Abobotulinumtoxin A при лечении спастических форм детского церебрального паралича // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. — 2016. — Т. 116. — № 11 — С. 121–130. [Kurenkov AL, Klochkova OA, Zmanovskaya VA, et al. Pervyi Rossiiskii konsensus po primeneniiu mnogourovnevnykh in'ektsii Abobotulinumtoxin A pri lechenii spasticheskikh form detskogo tserebral'nogo paralicha. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2016;116(11):121–130. (In Russ).]
50. 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.
51. Placzek R, Siebold D, Funk JF. Development of treatment concepts for the use of botulinum toxin A in children with cerebral palsy. *Toxins (Basel)*. 2010;2(9):2258–2271. 10.3390/toxins2092258.
52. Placzek R, Salem KH, Meiss LA, et al. The key-muscle concept: a long-term low-dose injection strategy for botulinum toxin A treatment in cerebral palsy. *Acta Orthop Belg*. 2012;78(1):111–116.
53. Russell A, Cotton E, editors. *The Peto system and its evolution in Britain*. London, UK: Acorn Foundation Publications; 1994.
54. Russell D, Rosenbaum P, Gowland C, et al. *Gross Motor Function Measure (GMFM)*. Toronto, Canada: Gross Motor Measures Group; 1993.
55. Wijnhoven TM, de Onis M, Onyango AW, et al. Assessment of gross motor development in the WHO Multicentre Growth Reference Study. *Food Nutr Bull*. 2004;25(1 Suppl):S37–S45. doi: 10.1177/15648265040251S105.
56. 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.
57. Rosenbaum PL, Walter SD, Hanna SE, et al. Prognosis for gross motor function in cerebral palsy: creation of motor development curves. *JAMA*. 2002;288(11):1357–1363. doi: 10.1001/jama.288.11.1357.
58. Kargo WJ, Nitz DA. Early skill learning is expressed through selection and tuning of cortically represented muscle synergies. *J Neurosci*. 2003;23(35):11255–11269.
59. Hikosaka O, Nakamura K, Sakai K, Nakahara H. Central mechanisms of motor skill learning. *Curr Opin Neurobiol*. 2002;12(2):217–222. doi: 10.1016/S0959-4388(02)00307-0.
60. Баранов А.А., Клочкова О.А., Куренков А.Л., и др. Роль пластичности головного мозга в функциональной адаптации организма при детском церебральном параличе с поражением рук // *Педиатрическая фармакология*. — 2012. — Т. 9. — № 6 — С. 24–32. [Baranov AA, Klochkova OA, Kurenkov AL, et al. The role of brain plasticity in the functional adaptation of body at cerebral infantile paralysis with the affection of hands. *Pediatric pharmacology*. 2012;9(6):24–32. (In Russ).] doi: 10.15690/pf.v9i6.515.
61. Tedroff K, Lowing K, Haglund-Akerlind Y, et al. Botulinum toxin a treatment in toddlers with cerebral palsy. *Acta Paediatr*. 2010;99(8):1156–1162. doi: 10.1111/j.1651-2227.2010.01767.x.
62. Olesch CA, Greaves S, Imms C, et al. Repeat botulinum toxin-A injections in the upper limb of children with hemiplegia: a randomized controlled trial. *Dev Med Child Neurol*. 2010;52(1):79–86. doi: 10.1111/j.1469-8749.2009.03387.x.
63. Graham HK, Boyd R, Carlin JB, et al. Does botulinum toxin a combined with bracing prevent hip displacement in children with cerebral palsy and «hips at risk»? A randomized, controlled trial. *J Bone Joint Surg Am*. 2008;90(1):23–33. doi: 10.2106/JBJS.F.01416.
64. Zhu DN, Wang MM, Wang J, et al. [Effect of botulinum toxin A injection in the treatment of gastrocnemius spasticity in children aged 9–36 months with cerebral palsy: a prospective study. (In Chinese).] *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2016;18(2):123–129.
65. Pascual-Pascual SI. [Use of botulinum toxin in the preventive and palliative treatment of the hips in children with infantile cerebral palsy. (In Spanish).] *Rev Neurol*. 2003;37(1):80–82.
66. Scrutton D, Baird G, Smeeton N. Hip dysplasia in bilateral cerebral palsy: incidence and natural history in children aged 18 months to 5 years. *Dev Med Child Neurol*. 2001;43(9):586–600. doi: 10.1017/s0012162201001086.
67. Pidcock FS, Fish DE, Johnson-Greene D, et al. Hip migration percentage in children with cerebral palsy treated with botulinum toxin type A. *Arch Phys Med Rehabil*. 2005;86(3):431–435. doi: 10.1016/j.apmr.2004.03.034.
68. Jung NH, Heinen F, Westhoff B, et al. Hip lateralisation in children with bilateral spastic cerebral palsy treated with botulinum toxin type A: a 2-year follow-up. *Neuropediatrics*. 2011;42(1):18–23. doi: 10.1055/s-0031-1275344.
69. Chhina H, Howren A, Simmonds A, Alvarez CM. Onabotulinum-toxin A injections: a safety review of children with clubfoot under 2 years of age at BC Children's Hospital. *Eur J Paediatr Neurol*. 2014;18(2):171–175. doi: 10.1016/j.ejpn.2013.11.002.
70. Алборов О.И., Филатова Н.Б., Чочиев Г.М., и др. Ботокс в комплексной реабилитации больных с парезом Эрба // *International Journal on Immunorehabilitation*. — 2010. — Т. 12. — № 2 — С. 199a. [Alborov OI, Filatova NB, Chochiev GM, et al. Botoks v kompleksnoi reabilitatsii bol'nykh s parezom Erba. *International Journal on Immunorehabilitation*. 2010;12(2):199a. (In Russ).]
71. Ma J, Smith BP, Smith TL, et al. Juvenile and adult rat neuromuscular junctions: density, distribution, and morphology. *Muscle Nerve*. 2002;26(6):804–809. doi: 10.1002/mus.10272.
72. Barrett RS, Lichtwark GA. Gross muscle morphology and structure in spastic cerebral palsy: a systematic review. *Dev Med Child Neurol*. 2010;52(9):794–804. doi: 10.1111/j.1469-8749.2010.03686.x.
73. Cosgrove AP, Graham HK. Botulinum toxin A prevents the development of contractures in the hereditary spastic mouse. *Dev Med Child Neurol*. 1994;36(5):379–385. doi: 10.1111/j.1469-8749.1994.tb11863.x.
74. Clowry GJ, Walker L, Davies P. The effects of botulinum neurotoxin A induced muscle paresis during a critical period upon muscle and spinal cord development in the rat. *Exp Neurol*. 2006;202(2):456–469. doi: 10.1016/j.expneurol.2006.07.008.
75. Eliasson P, Fahlgren A, Pasternak B, Aspenberg P. Unloaded rat Achilles tendons continue to grow, but lose viscoelasticity. *J Appl Physiol (1985)*. 2007;103(2):459–463. doi: 10.1152/japplphysiol.01333.2006.
76. Rauch F, Hamdy R. Effect of a single botulinum toxin injection on bone development in growing rabbits. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2006;6(3):264–268.
77. Kwon TG, Park HS, Lee SH, et al. Influence of unilateral masseter muscle atrophy on craniofacial morphology in growing rabbits. *J Oral Maxillofac Surg*. 2007;65(8):1530–1537. doi: 10.1016/j.joms.2006.10.059.
78. Garner CG, Straube A, Witt TN, et al. Time course of distant effects of local injections of botulinum toxin. *Mov Disord*. 1993;8(1):33–37. doi: 10.1002/mds.870080106.
79. Gilio F, Curra A, Lorenzano C, et al. Effects of botulinum toxin type A on intracortical inhibition in patients with dystonia. *Ann Neurol*. 2000;48(1):20–26. doi: 10.1002/1531-8249(200007)48:1<20::aid-ana5>3.3.co;2-l.
80. Boroojerdi B, Cohen LG, Hallett M. Effects of botulinum toxin on motor system excitability in patients with writer's cramp. *Neurology*. 2003;61(11):1546–1550. doi: 10.1212/01.wnl.0000095965.36574.0f.