

О.А. Клочкова¹, А.Л. Куренков¹, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2, 3}, А.М. Мамедъяров¹

¹ Научный центр здоровья детей РАМН, Москва, Российская Федерация

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава Российской Федерации

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

Паттерны спастичности мышц верхних конечностей и применение ботулинотерапии у пациентов с детским церебральным параличом с поражением рук

Контактная информация:

Клочкова Ольга Андреевна, врач-педиатр отделения восстановительного лечения детей с болезнями нервной системы НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения НЦЗД РАМН

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

Статья поступила: 21.05.2013 г., принята к печати: 30.09.2013 г.

Ботулинотерапия является эффективным и безопасным методом снижения локальной спастичности у пациентов с детским церебральным параличом (ДЦП). Определение доз препарата ботулотоксина типа А (БТА) с учетом паттернов спастичности и функциональных возможностей пациента доказало свою эффективность при лечении гипертонуса мышц нижних конечностей и находит все более широкое применение при проведении инъекций БТА в мышцы рук. В статье представлены современные научные данные и результаты собственного исследования эффективности применения препарата БТА для снижения патологического тонуса в мышцах рук у 52 пациентов с ДЦП. Подробно описаны паттерны спастичности мышц верхних конечностей, частота их встречаемости, роль в формировании патологического двигательного стереотипа. Приводится расчет доз БТА по функциональным сегментам верхней конечности, что позволяет минимизировать количество вводимого препарата и избежать избыточной слабости. Также подробно проанализирована динамика изменения тонуса мышц рук в течение 6 мес после первичной инъекции БТА, сопоставлены результаты ботулинотерапии при различных клинических формах ДЦП, даны рекомендации по оптимальным срокам контрольного наблюдения пациентов.

Ключевые слова: детский церебральный паралич, спастическая диплегия, гемипаретическая форма, спастичность, паттерны спастичности, ботулинотерапия, ботулинический токсин типа А, ультразвуковой контроль, рука, реабилитация, шкала Эшворта, шкала оценки мышечной силы.

(Педиатрическая фармакология. 2013; 10 (5): 31–39)

O.A. Klochkova¹, A.L. Kurenkov¹, L.S. Namazova-Baranova^{1, 2, 3}, A.M. Mamedyarov¹

¹ Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

² First Sechenov Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation

³ Pirogov Russian National Medical Research University, Moscow

Spasticity Patterns of Hand Muscles and Botulinum Toxin Therapy Application in Patients with Cerebral Palsy with Upper Limb Involvement

Botulinum toxin therapy is an effective and safe method of treatment of local spasticity in patients with cerebral palsy (CP). Calculation of botulinum toxin A (BTA) dosage based on the spasticity patterns and functional capabilities of the patient proved effective for the hypertonic lower limb muscle spasm treatment and is being applied to BTA injections in hand muscles more often. The article presents contemporary scientific data and results of the original study of BTA injections efficacy for pathologic tension reduction in hand muscles of 52 patients with CP. The authors give detailed description of the upper limb spasticity patterns, their frequency and role in the pathological movement pattern formation. The authors propose BTA dosage calculation for the functional segments of upper limbs, which allows minimizing the total amount of the administered drug and avoiding excessive weakness. The authors have also conducted a follow-up analysis of changes in hand muscle tone for the period of 6 months after the first BTA injection, compared results of botulinum toxin therapy at various clinical forms of CP and given recommendations on the optimum duration of the follow-up period.

Key words: cerebral palsy, spastic diplegia, hemiparetic form, spasticity, spasticity patterns, botulinum toxin therapy, botulinum toxin A, ultrasonic control, hand, rehabilitation, Ashworth scale, muscle weakness scale.

(Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology. 2013; 10 (5): 31–39)

ВВЕДЕНИЕ

Использование ботулинического токсина типа А (БТА) в мировой педиатрической практике насчитывает около 20 лет [1]. В России для лечения двигательных расстройств у детей препарат был разрешен в 1999 г. В отечественные стандарты лечения детского церебрального паралича (ДЦП) ботулинотерапия внесена с 2004 г. К этому времени в мире был накоплен опыт эффективного использования БТА для снижения патологического мышечного тонуса как в нижних, так и в верхних конечностях [2–6], что стало основанием для расширения официальных показаний к ботулинотерапии у детей в ряде стран [7]. В России в настоящее время зарегистрированным показанием к применению БТА у детей старше 2 лет является «динамическая деформация стопы, вызванная спастичностью у детей с ДЦП» (для препарата Диспорт) и «фокальная спастичность, ассоциированная с динамической деформацией стопы по типу «конская стопа» (для препарата Ботокс). Соответственно, к применению у детей в России допущены только два указанных препарата БТА. Их использование при спастичности мышц верхних конечностей у детей с ДЦП осуществляется off-label, по согласованию с локальными этическими комитетами медицинских учреждений и при наличии добровольного информированного согласия представителя пациента.

Проведение систематических обзоров и метаанализов предшествующих работ показало, что «инъекции БТА, с высокой степенью достоверности увеличивают эффективность консервативных методов разработки функции верхней конечности при ДЦП, снижая степень моторного дефицита, улучшая функциональный результат и достижение предварительно поставленных целей реабилитации. При сравнении с плацебо или отсутствии какого-либо другого лечения ботулинотерапия показала свою недостаточную эффективность в качестве единственного метода лечения. Ботулинотерапия всегда должна дополняться дальнейшим проведением реабилитационных мероприятий» [6, 8].

Целью инъекций БТА в мышцы верхних конечностей при ДЦП могут служить:

- уменьшение спастичности, устранение динамической деформации;
- улучшение конкретной функции конечности (ротации плеча, сгибания/разгибания в локтевом суставе, пронации/супинации предплечья, кистевого захвата и др.);
- взаимодействия мышц агонистов и антагонистов;
- облегчение проведения последующих реабилитационных мероприятий;
- улучшение внешнего вида конечности и самооценки пациента [9].

Даже в случае выраженного нарушения функции верхних конечностей ботулинотерапию можно использовать с паллиативной целью: для уменьшения боли и облегчения ухода за пациентом [10, 11].

Как и в ситуации с нижними конечностями, выбор целевых мышц для инъекции БТА в верхние конечности основывается на индивидуальной оценке степени дефицита моторных функций и паттернов спастичности с выделением ключевых мышц и их роли в нарушении моторики ребенка, определением непосредственных и долгосрочных целей терапии [6].

Выделение отдельных паттернов относительно постоянных и наиболее распространенных комбинаций моторных нарушений, обусловленных вовлечением в патологический процесс определенных групп мышц, помогает

стандартизовать выбор целевых мышц и последующих акцентов реабилитации [9, 12–16]. Распределение спастичности при ДЦП зачастую представлено несколькими паттернами, что подразумевает «многоуровневый» (и функциональный) подход к ботулинотерапии. В этом случае улучшение функции может быть достигнуто только при одновременных инъекциях в мышцы, относящиеся к нескольким «уровням» и паттернам спастичности [17]. Развитию и стандартизации многоуровневой ботулинотерапии, основанной на выделении паттернов, способствовало появление современных инструментальных методов объективной оценки моторики, в частности компьютерного и видеоанализа походки.

В иностранной научной литературе неоднократно обсуждались варианты классификации паттернов спастичности мышц как нижних, так и верхних конечностей у пациентов с ДЦП [9, 14, 16–18]. Тем не менее, расчет доз БТА по-прежнему приводится преимущественно для каждой отдельной мышцы, без учета суммарного количества препарата, приходящегося на функциональный сегмент конечности; паттерны спастичности описаны без оценки частоты их встречаемости при ДЦП в целом и при отдельных клинических формах заболевания. В отечественных научных источниках на сегодняшний день имеется крайне скудная информация о возможностях применения ботулинотерапии для коррекции спастичности мышц верхней конечности у детей [19, 20]. В связи с этим нами было проведено изучение частоты встречаемости паттернов спастичности у детей с ДЦП с поражением рук, а также оценена эффективность снижения спастичности в верхних конечностях после впервые проведенных инъекций БТА.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В анализ вошли результаты наблюдения 52 пациентов, проходивших лечение и реабилитацию в ФГБУ «Научный центр здоровья детей» РАМН в 2012–2013 гг.

Критерии включения в исследование: возраст пациентов от 2 до 18 лет, наличие спастических форм ДЦП с вовлечением рук, в том числе с гиперкинетическим компонентом, отсутствие указаний на предшествующие инъекции БТА в мышцы верхних конечностей, отсутствие фиксированных контрактур, превышающих 15° в суставах верхних конечностей.

Из исследования были исключены пациенты с атонически-астатической формой ДЦП, а также с преобладанием гиперкинетических двигательных нарушений над спастичностью; пациенты с наличием фиксированных контрактур в суставах верхних конечностей, превышающих 15°; дети, которым в течение заданного срока наблюдения проводилось назначение или отмена пероральных системных антиспастических препаратов.

Использование препарата БТА по незарегистрированному в Российской Федерации показанию «спастичность мышц верхних конечностей у детей с ДЦП» было одобрено локальным Этическим комитетом ФГБУ «НЦЗД» РАМН; от родителей/официальных представителей пациентов было получено информированное согласие на проведение инъекций БТА.

Возраст пациентов (Me 25; 75%) для мальчиков составил 4 года 2 мес (2 года 10 мес; 5 лет 7 мес), для девочек — 5 лет 9 мес (3 года 10 мес; 10 лет).

Диагноз устанавливали в соответствии с классификацией МКБ-10. Клинически пациентов со спастическими формами ДЦП подразделяли на две группы: с односто-

ронным и двусторонним поражением рук. Общее число пациентов с односторонним поражением составило 15 человек (28,9%; 9 мальчиков и 6 девочек), с двусторонним — 37 человек (71,1%; 25 мальчиков и 12 девочек). Сочетание спастичности и гиперкинезов при ДЦП чаще встречалось в группе с двусторонним поражением рук (у 5 пациентов), чем с односторонним (у 1).

Всем пациентам проводили стандартный педиатрический, неврологический и ортопедический осмотр, в том числе оценку мышечного тонуса, мышечной силы и наличия динамических/фиксированных суставных контрактур. Оценка тонуса мышц проводили с использованием шкалы оценки спастичности Эшворта (Ashworth) [21].

На основании данных литературы [9, 14] были выделены 5 основных функционально значимых сегментов, определяющих двигательные возможности всей верхней конечности:

- плечевой сустав (с оценкой мышц, участвующих в приведении/отведении, наружной и внутренней ротации плеча, большой грудной мышцы);
- локтевой сустав (с оценкой мышц сгибателей и разгибателей предплечья);
- предплечье (с преимущественной оценкой степени пронаторной установки за счет спастичности мышц круглого и квадратного пронатора);
- лучезапястный сустав (оценка активности мышц сгибателей/разгибателей кисти и пальцев);
- пальцы кисти с акцентом на активности мышц сгибателей и аддуктора 1-го пальца.

Оценка спастичности проводилась во всем сегменте верхней конечности, что отражало клинически значимое интегрированное состояние тонуса всех мышц данного сегмента до и после проведения инъекций БТА и комплексной реабилитации. Также посегментно проводилась оценка мышечной силы с использованием шестибалльной шкалы оценки мышечной силы (Medical Research Council Weakness Scale, MRC, 1981).

Для выявления и описания наиболее характерных паттернов нарушения движений и спастичности в мышцах верхних конечностей проводили осмотр/видеозапись спонтанной двигательной и игровой активности ребенка в условиях игровой комнаты психолога-педагога и в спортзале.

Для инъекции в спастичные мышцы верхних и нижних конечностей использовали препарат ботулинического токсина типа А Диспорт (Ipsen Biopharm, Великобритания) в разведении 200 Ед/мл. Инъекции в мышцы верхних конечностей и глубоко расположенные мышцы нижних конечностей проводили под контролем ультразвуковой визуализации, для чего использовали ультразвуковой диагностический аппарат Accuvix V20 Prestige (Samsung Medison) с линейным датчиком с частотой 10–12 МГц в режиме визуализации мышечно-костных и поверхностно расположенных мягкотканых структур.

При выборе дозировок БТА руководствовались рекомендациями, изложенными в Европейском консенсусе по ботулинотерапии у детей с ДЦП [22], согласно которому безопасная доза препарата может составлять 1–20 (25) Ед/кг (по данным отдельных исследований, до 30 Ед/кг [23–25]), максимальная общая доза — 500–1000 Ед, максимальная доза на одну область инъекции — 50–250 Ед.

Расчет дозы препарата для каждой мышцы-мишени при каждой инъекции проводили индивидуально с учетом возраста и массы ребенка, объема мышцы-мишени, сте-

пени выраженности спастичности и общих двигательных нарушений.

Оценку патологических паттернов спастичности и силы мышц проводили перед инъекцией БТА, через 1 и 3 мес после инъекций и реабилитации у всех 52 пациентов и через 6 мес после реабилитации у 20 (38,5%) пациентов. Еще 7 (13,5%) детей получили повторную инъекцию БТА ранее 6 мес по клиническим показаниям.

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием программы Statistica 6.1 (США). Все количественные параметры проверяли на нормальность распределения с использованием критерия Колмогорова–Смирнова. При характере распределения, отличном от нормального, для описания центральной тенденции в выборке количественных и порядковых данных использовали значение медианы (Me), для описания мер рассеяния — минимальное (min) и максимальное (max) значение, интерквартильный размах. При описании качественных и порядковых признаков проводили анализ абсолютных и относительных частот признака в группе, полученный результат выражали в процентах от общего числа значений. Для сравнения двух независимых групп количественных данных использовали критерий Манна–Уитни, при сравнении двух независимых групп качественных данных — критерий Пирсона и максимального правдоподобия χ^2 . При сравнении двух зависимых групп по одному количественному или качественному порядковому признаку — критерий Вилкоксона. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Паттерны спастичности и дозировки БТА при первичных инъекциях в мышцы верхних и нижних конечностей

Инъекции проводили одновременно в мышцы верхних и нижних конечностей. Инъекции БТА только в мышцы верхних конечностей получили 11 (21,2%) детей, из них 6 с гемипарезом и 5 с двусторонними формами ДЦП.

На основании оценки мышечной силы и тонуса, объема активных и пассивных движений в руках, повседневной двигательной активности для представленной выборки пациентов были выделены следующие патологические паттерны спастичности/патологических установок верхних конечностей у детей со спастическими формами ДЦП: приведение и внутренняя ротация плеча, сгибание в локтевом суставе, разгибание в локтевом суставе, пронация предплечья, сгибание в лучезапястном суставе, сгибание пальцев кисти, приведение и сгибание 1-го пальца. Для мышц нижних конечностей характерными паттернами были: приведение бедер, rectus-синдром, сгибание в коленных суставах, приведение и внутренняя ротация бедер, эквинусная установка стоп, варусная установка стоп. Паттерны спастичности верхних и нижних конечностей, участвующие в них мышцы, дозировки БТА в расчете на одну конечность представлены в табл. 1 и 2.

Общая доза БТА, вводимого пациентам с ДЦП с двусторонним поражением, в абсолютных и относительных (Ед/кг) единицах статистически значимо превышала общую дозу БТА для пациентов с гемипарезом. При расчете общей и относительной дозы БТА отдельно на каждую верхнюю и нижнюю конечность ни абсолютные, ни относительные дозы БТА, вводимые в верхние и нижние конечности, в двух клинических группах значимо не различались.

Таблица 1. Распределение доз БТА, вводимых в мышцы верхних конечностей, у пациентов со спастическими формами ДЦП

Паттерны спастичности и мышцы		Единицы измерения	Доза БТА			Число мышц
			Me	min; max	25; 75%	
Приведение и внутренняя ротация плеча	<i>m. pectoralis major</i>	Ед	60	30; 130	40; 75	29
	<i>m. subscapularis</i> <i>m. latissimus dorsi</i>	Ед/кг	3,4	1,5; 4,3	3,0; 4,0	
Сгибание в локтевом суставе	<i>m. biceps brachii</i>	Ед	50	20; 170	40; 70	55
	<i>m. brachialis</i> <i>m. brachioradialis</i>	Ед/кг	3,0	1,3; 6,3	2,5; 3,9	
Разгибание в локтевом суставе	<i>m. triceps</i>	Ед	30	30; 40	30; 30	6
		Ед/кг	2,1	1,5; 2,9	1,6; 2,7	
Пронация предплечья	<i>m. pronator teres</i>	Ед	30	15; 60	30; 40	71
	<i>m. pronator quadratus</i>	Ед/кг	2,0	0,8; 4,3	1,7; 2,5	
Сгибание в лучезапястном суставе	<i>m. flexor carpi radialis</i>	Ед	30	15; 70	20; 60	7
	<i>m. flexor carpi ulnaris</i> <i>m. palmaris longus</i>	Ед/кг	1,1	0,5; 2,0	1,0; 1,4	
Сгибание пальцев кисти	<i>m. flexor digitorum profundus et superficialis</i>	Ед	80	60; 140	80; 100	5
		Ед/кг	2,7	2,2; 4,1	2,7; 3,1	
Приведение и сгибание 1-го пальца	<i>m. flexor pollicis longus et brevis</i>	Ед	10	5; 20	5; 15	8
	<i>m. adductor pollicis brevis</i> <i>m. interosseous I</i>	Ед/кг	0,4	0,2; 0,5	0,3; 0,5	

Таблица 2. Распределение доз БТА, вводимых в мышцы нижних конечностей, у пациентов со спастическими формами ДЦП

Паттерны спастичности и мышцы		Единицы измерения	Доза БТА			Число мышц
			Me	min; max	25; 75%	
Приведение бедер	<i>m. adductor magnus</i>	Ед	80	40; 125	70; 90	37
	<i>m. adductor longus</i> <i>m. adductor brevis</i>	Ед/кг	5,2	1,9; 8,1	4,0; 7,0	
Rectus-синдром	<i>m. rectus</i>	Ед	45	30; 50	35; 50	8
		Ед/кг	2,6	2,1; 5,3	2,5; 4,1	
Сгибание в коленных суставах	<i>m. semitendinosus</i>	Ед	95	60; 140	80; 130	10
	<i>m. semimembranosus</i>	Ед/кг	4,7	4,2; 9,1	4,3; 7,3	
Приведение и внутренняя ротация бедер	<i>m. gracilis</i>	Ед	60	40; 100	40; 70	9
		Ед/кг	3,3	2,7; 5,7	3,3; 3,9	
Эквинусная установка стоп	<i>m. gastrocnemius</i>	Ед	100	50; 350	80; 160	31
		Ед/кг	6,4	2,1; 16,4	4,8; 8,8	
	<i>m. soleus</i>	Ед	65	40; 150	50; 80	9
		Ед/кг	3,5	2,2; 5,0	3,1; 3,9	
Варусная установка стоп	<i>m. tibialis posterior</i>	Ед	50	40; 70	40; 65	4
		Ед/кг	3	1,9; 3,6	2,4; 3,3	

Наиболее распространенной была пронаторная установка предплечья (48 пациентов, 92,3% всей выборки), связанная со спастичностью преимущественно мышцы круглого пронатора. Чаще всего пронаторная установка сочеталась со спастичностью сгибателей предплечья, выявленной у 12 (80%) пациентов с гемипарезом и у 32 (86,5%) — с двусторонними формами ДЦП. В представленной выборке детей у пациентов с гемипарезом чаще, чем у пациентов с двусторонними формами ДЦП, встречалась сгибательная установка кисти [3 (20%) слу-

чая против 3 (8,1%), $p = 0,22$]. Доля детей со сгибательной установкой пальцев кисти и приведением первого пальца также была выше среди пациентов с гемипарезом [2 (13,3%) и 2 (5,4%), $p = 0,33$; 3 (20%) и 4 (10,8%), $p = 0,38$], однако разница была статистически незначимой. Частота встречаемости спастического напряжения больших грудных мышц была выше у пациентов с двусторонними формами ДЦП [2 (13,4%) против 14 (37,8%), $p = 0,02$]. Частота гиперкинезов значимо не различалась в двух сравниваемых группах. У 2 пациентов с клас-

сической клинической картиной гемипареза, анамнестическими и инструментальными данными о наличии перинатального внутрижелудочкового левостороннего кровоизлияния наблюдалась двусторонняя спастичность мышц круглых пронаторов при отсутствии вовлечения других мышц «здоровых» верхней и нижней конечностей. Оба пациента были младше 3 лет.

С учетом полученных функциональных результатов в верхних конечностях оптимальная дозировка БТА для мышц плечевого пояса и сгибателей предплечья при спастических формах ДЦП у детей составила до 4 Ед/кг (для каждого функционального сегмента), для трехглавой мышцы плеча, пронаторов предплечья и сгибателей пальцев кисти — до 3 Ед/кг, для сгибателей лучезапястного сустава — до 1,5 Ед/кг и до 0,5 Ед/кг для собственных мышц кисти.

Анализ паттернов спастичности и доз БТА для мышц нижних конечностей показал, что диапазон дозировок (25–75 %) для крупных мышц бедра составил 4–7 Ед/кг; для икроножных мышц — до 8,8 Ед/кг (75%), для прямой, тонкой и камбаловидной мышц — до 4 Ед/кг (75%), для задней большеберцовой — до 3,3 Ед/кг.

Изменения спастичности в верхних конечностях у пациентов со спастическими формами ДЦП с поражением рук после проведения инъекций БТА и комплексной реабилитации

В анализ были включены результаты оценки спастичности только на пораженных конечностях, в которые проводились инъекции БТА. При повышении тонуса в обеих верхних конечностях у пациентов с двусторонними формами ДЦП и инъекциях БТА с обеих сторон оценку тонуса проводили независимо для каждой руки. Инъекции БТА только в одну верхнюю конечность были проведены у 24 (46,2%) детей, инъекции БТА в обе верхние конечности — у 28 (53,8%); всего 80 рук. Оценку мышечного тонуса проводили отдельно для 52 пациентов, достигших 3 мес наблюдения (табл. 3), и для 20 пациентов, достигших 6-месячного срока наблюдения.

Во всех оцениваемых сегментах верхних конечностей мышечный тонус исходно не превышал 3 баллов по шкале Эшворта. В обеих клинических группах тонус мышц значительно снижался в течение первого месяца после лечения. Положительные изменения тонуса сохранялись до 3-го мес наблюдения и статистически не определялись через полгода после первой инъекции БТА. В ряде случаев отмечалось нарастание спастичности по сравнению с исходным уровнем. Наиболее значимого снижения мышечного тонуса удавалось достичь в сгибателях и пронаторах предплечья при одно- и двусторонних формах ДЦП, а также для мышц плечевого пояса и сгибателей кисти у пациентов с двусторонними формами ДЦП. Пациенты с различными клиническими формами ДЦП не различались по динамике восстановления спастичности в мышцах рук к 6 мес наблюдения.

При качественном анализе динамики спастичности мышц рук в двух клинических группах после инъекций БТА и реабилитации (рис. 1–5) было выявлено снижение мышечного тонуса до 0–2 баллов по шкале Эшворта на срок до 3 мес в мышцах плечевого пояса, сгибателях предплечья и мышцах пальцев кисти у пациентов с одно- и двусторонними формами ДЦП, что служит важным фактором увеличения объема движений в конечностях и профилактики стойких суставно-мышечных контрактур. При инъекции БТА и реабилитации также удалось снизить число детей с наибольшей (3 балла) спастичностью

Рис. 1. Распределение спастичности по шкале Эшворта в мышцах плечевого пояса до и после инъекций БТА у пациентов с одно- и двусторонним поражением при ДЦП

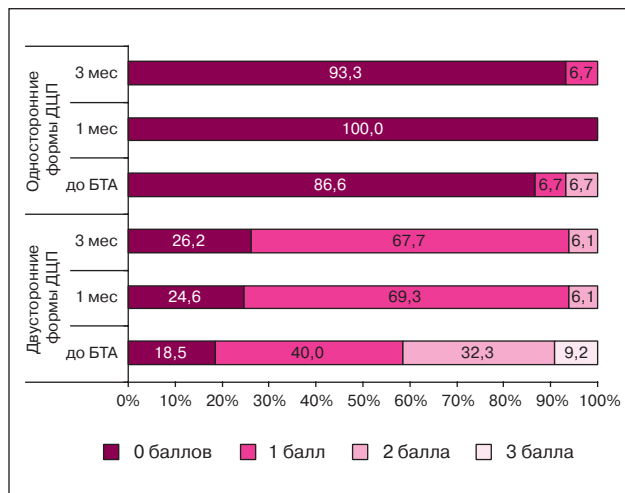


Рис. 2. Распределение спастичности по шкале Эшворта в мышцах сгибателях предплечья до и после инъекций БТА у пациентов с одно- и двусторонним поражением при ДЦП

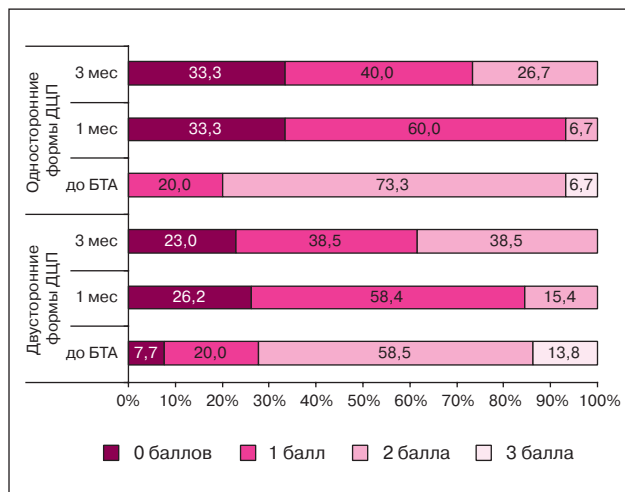


Рис. 3. Распределение спастичности по шкале Эшворта в мышцах пронаторах до и после инъекций БТА у пациентов с одно- и двусторонним поражением при ДЦП

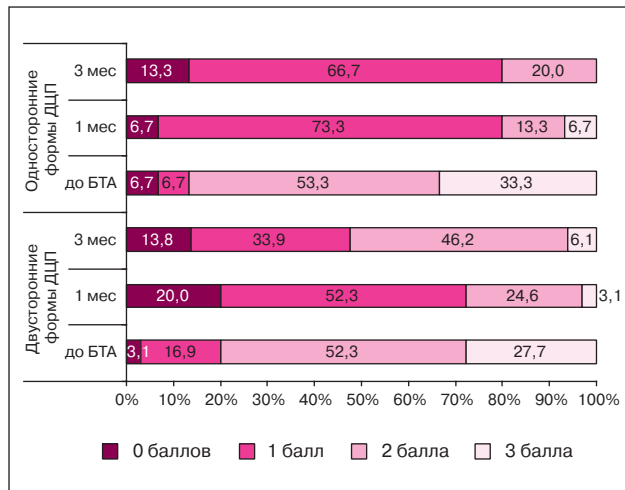


Таблица 3. Спастичность в мышцах верхних конечностей у 52 пациентов со спастическими формами ДЦП до и через 1 и 3 мес после проведения ботулинотерапии и комплексной реабилитации

Сегмент верхней конечности	Балл по шкале Эшворта	Односторонние формы ДЦП, число конечностей (%)			Двусторонние формы ДЦП, число конечностей (%)		
		До БТА	1 мес	3 мес	До БТА	1 мес	3 мес
Плечевой сустав $*p_0 = 8 \times 10^{-6}$	0	13 (86,6)	15 (100)	14 (93,3)	12 (18,5)	16 (24,6)	17 (26,2)
	1	1 (6,7)	0	1 (6,7)	26 (40,0)	45 (69,3)	44 (67,7)
	2	1 (6,7)	0	0	21 (32,3)	4 (6,1)	4 (6,1)
	3	0	0	0	6 (9,2)	0	0
	4	0	0	0	0	0	0
		$p < 0,37$			$*p_{0-1} < 10^{-6}$ $p_{1-3} < 0,56$		
Локтевой сустав $p_0 = 0,55$	0	0	5 (33,3)	5 (33,3)	5 (7,7)	17 (26,2)	15 (23,0)
	1	3 (20,0)	9 (60,0)	6 (40,0)	13 (20)	38 (58,4)	25 (38,5)
	2	11 (73,3)	1 (6,7)	4 (26,7)	38 (58,5)	10 (15,4)	25 (38,5)
	3	1 (6,7)	0	0	9 (13,8)	0	0
	4	0	0	0	0	0	0
		$*p_{0-1} < 0,0009$ $p_{1-3} < 0,41$			$*p_{0-1} < 10^{-5}$ $*p_{1-3} < 0,01$		
Предплечье (пронаторная установка) $p_0 = 0,7$	0	1 (6,7)	1 (6,7)	2 (13,3)	2 (3,1)	13 (20,0)	9 (13,8)
	1	1 (6,7)	11 (73,3)	10 (66,7)	11 (16,9)	34 (52,3)	22 (33,9)
	2	8 (53,3)	2 (13,3)	3 (20,0)	34 (52,3)	16 (24,6)	30 (46,2)
	3	5 (33,3)	1 (6,7)	0	18 (27,7)	2 (3,1)	4 (6,1)
	4	0	0	0	0	0	0
		$*p_{0-1} < 0,0009$ $p_{1-3} < 0,65$			$*p_{0-1} < 10^{-6}$ $*p_{1-3} < 0,00065$		
Лучезапястный сустав $p_0 = 0,14$	0	9 (60,0)	11 (73,3)	10 (66,7)	30 (46,2)	41 (63,0)	37 (56,9)
	1	3 (20,0)	3 (20,0)	3 (20,0)	29 (44,6)	22 (33,9)	22 (33,9)
	2	3 (20,0)	1 (6,7)	2 (13,3)	4 (6,1)	2 (3,1)	3 (4,6)
	3	0	0	0	2 (3,1)	0	3 (4,6)
	4	0	0	0	0	0	0
		$p < 0,49$			$*p_{0-1} < 0,00027$ $p_{1-3} < 0,32$		
Пальцы кисти $p_0 = 0,09$	0	5 (33,3)	7 (46,7)	6 (40,0)	29 (44,6)	32 (49,3)	33 (50,8)
	1	5 (33,3)	6 (40,0)	8 (53,3)	30 (46,2)	27 (41,5)	25 (38,5)
	2	4 (26,7)	2 (13,3)	1 (6,7)	4 (6,1)	6 (9,2)	7 (10,7)
	3	1 (6,7)	0	0	2 (3,1)	0	0
	4	0	0	0	0	0	0
		$p < 0,11$			$p < 0,14$		
Всего пациентов (конечностей)		15 (15)			37 (65)		

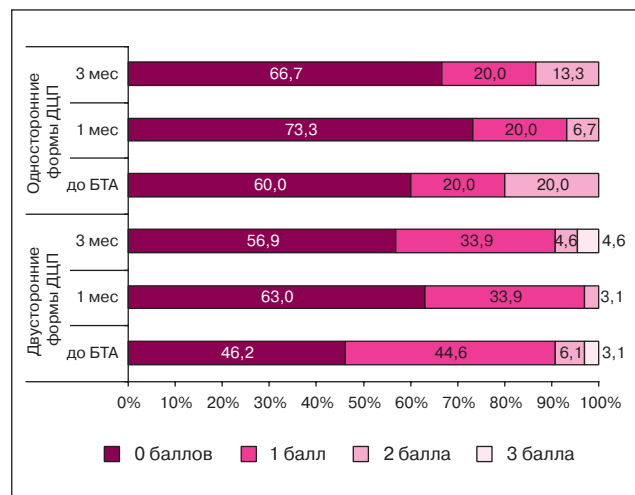
Примечание. % указан от общего числа конечностей у детей с данной клинической формой ДЦП. * — уровень значимости различий $< 0,05$; p — уровень значимости различий при сравнении значений спастичности до, через 1 и 3 мес после инъекции БТА и комплексной реабилитации; p_0 — уровень значимости различий значений спастичности по сегментам верхней конечности у пациентов с односторонним и двусторонним поражением при ДЦП до проведения инъекции БТА; p_{0-1} — уровень значимости различий значений спастичности до и через 1 мес после инъекций БТА и реабилитации; p_{1-3} — уровень значимости различий значений спастичности через 1 и 3 мес после инъекций БТА и реабилитации; p_{0-3} — уровень значимости различий значений спастичности до и через 3 мес после инъекций БТА и реабилитации.

в мышцах пронаторов и сгибателей кисти и пальцев в обеих клинических группах (см. рис. 4, 5). В целом при оценке по всем сегментам верхней конечности к 3-му мес наблюдения в обеих клинических группах возросла

доля детей с минимальной спастичностью/нормальным мышечным тонусом (по шкале Эшворта).

Осложнения ботулинотерапии были зафиксированы в 6 случаях (11,5%): у 2 детей в течение 2 дней после

Рис. 4. Распределение спастичности по шкале Эшворта в мышцах предплечья до и после инъекций БТА у пациентов с одно- и двусторонним поражением при ДЦП



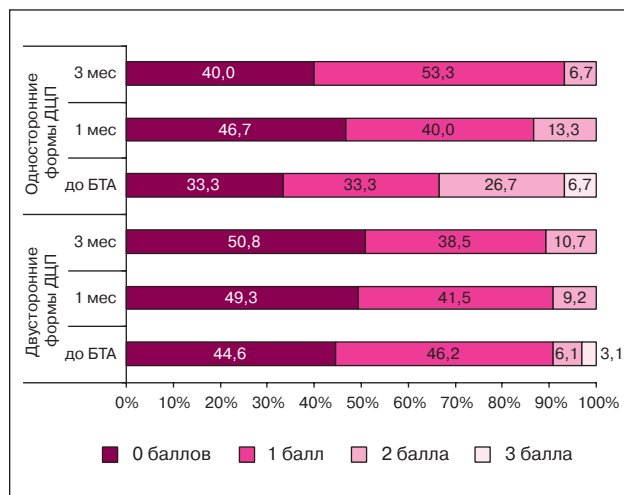
инъекции отмечались вялость и повышенная раздражительность, снижение аппетита. В обоих случаях дети были младше 5 лет, и в связи с многоуровневой спастичностью получили инъекции БТА в мышцы как верхних, так и нижних конечностей в общей дозе 24,5 и 28,3 Ед/кг. Указанные симптомы купировались самостоятельно, и с 30-го дня после инъекции дети приступили к запланированной реабилитации. В остальных 4 случаях побочные эффекты были связаны с временным снижением силы в инъецированных мышцах. У 1 пациента после инъекции БТА в аддукторы бедер в дозе 4,4 Ед/кг с каждой стороны отмечалась слабость приведения и неустойчивость походки в течение 1,5 нед после инъекции, полностью нормализовавшиеся в ходе реабилитации. У 3 пациентов после инъекций БТА в мышцы предплечья в суммарно высоких дозах (5,1; 3,7 и 6,1 Ед/кг для всех мышц одного предплечья) в течение 2 нед отмечалось ослабление кистевого захвата на 1 балл по шкале MRC, достигшее исходного уровня к 1-му мес наблюдения. В остальных случаях клинически значимого снижения мышечной силы не отмечалось.

ОБСУЖДЕНИЕ

Основными вопросами применения БТА для лечения спастичности мышц верхних конечностей у пациентов с ДЦП остается выбор дозы и целевых мышц для инъекции. Отсутствие единого мнения на этот счет приводит к необходимости поиска каждым врачом, использующим данный метод лечения, своего протокола применения БТА с учетом данных последних клинических исследований. Мы солидарны с мнением большинства коллег, опирающихся при выборе целевых мышц и доз БТА на анализ паттернов спастичности и комбинаций функциональных нарушений у детей с ДЦП [9, 14, 18]. Данный подход оправдал себя при инъекциях БТА в мышцы нижних конечностей [23] и может быть использован при лечении спастичности мышц рук.

Выявленное нами преобладание сгибательно-пронаторного паттерна спастичности мышц верхних конечностей у пациентов с одно- и двусторонними формами ДЦП согласуется с результатами других авторов [9, 14], также указывающих на распространенное сочетание сгибательной и пронаторной установок. Также важным, с клинической и патофизиологической точки зрения, является

Рис. 5. Распределение спастичности по шкале Эшворта в мышцах пальцев кисти до и после инъекций БТА у пациентов с одно- и двусторонним поражением при ДЦП



описанное в работе выраженное преобладание частоты спастичности больших грудных мышц у пациентов с двусторонними формами ДЦП [2 (13,4%) против 14 (37,8%), $p = 0,02$]. Спастичность больших грудных мышц служит отражением патологической рефлекторной активности [26, 27], оказывающей значимое влияние на поддержание позы и формирование крупных моторных навыков у пациентов с диплегией и спастическим тетрапарезом. Инъекции БТА в большие грудные мышцы в этих случаях позволяли значимо снизить тонус в течение минимум 3 мес после инъекции, что способствовало не только увеличению амплитуды движений в верхних конечностях, но и улучшению качества общей моторики.

Отдельного внимания заслуживает обнаруженная практически во всех случаях спастичность мышцы круглого пронатора. Повышение тонуса в данной мышце появлялось у пациентов с ДЦП младшего возраста одним из первых, еще до формирования «классической» сгибательной установки, что соответствует наблюдениям [28]. Обнаружение повышенного тонуса в круглом пронаторе может быть использовано в качестве индикатора ранней спастичности мышц верхних конечностей. Снижение мышечного тонуса в этой мышце с использованием инъекций БТА играет значимую роль не только в профилактике контрактур и увеличении активной супинации предплечья, но, что важнее, в сохранении силы кистевого захвата за счет уменьшения растяжения (и потери силы) мышц задней поверхности предплечья.

На примере описанной группы пациентов с ДЦП видно, что тонус мышц сгибателей преобладает над тонусом разгибателей как для нижних, так и для верхних конечностей, что приводит к формированию преимущественно сгибательных паттернов спастичности. Необходимы дальнейшие исследования и увеличение числа наблюдений для уточнения частоты встречаемости спастичности мышц разгибателей и их роли в формировании патологического двигательного стереотипа у пациентов с ДЦП.

Описанные нами дозы БТА для инъекций в мышцы верхних конечностей были близки к рекомендациям A. S. Papavasiliou и соавт. [29] — 7,3 Ед/кг (от 4,7 до 11,4 Ед/кг) — и составили (Me min; max): 7,0 (1,0; 11,2) Ед/кг для пациентов с гемипарезом и 8,7 (2,4; 24,0) — для пациентов с двусторонними форма-

ми ДЦП. При расчете на одну верхнюю конечность у пациентов с двусторонними формами ДЦП дозы, соответственно, уменьшались до 5,3 (1,1; 15,1) Ед/кг. При сравнении с рекомендациями S. Berweck и соавт. (2–10 Ед/кг БТА для небольших мышц и 10–30 Ед/кг — для крупных мышц) [2] средние дозы на отдельные мышцы верхних конечностей в нашем исследовании были несколько ниже и, как правило, не превышали 4 Ед/кг для мышц одного сегмента верхней конечности.

Учитывая отсутствие значимых различий между дозами БТА для рук пациентов с одно- и двусторонними формами ДЦП, мы рассчитали диапазоны доз Диспорта для каждого сегмента верхней конечности:

- 0,3–0,5 Ед/кг — для собственных мышц кисти;
- 2,7–3,1 Ед/кг — для сгибателей пальцев кисти;
- 1,0–1,4 Ед/кг — для сгибателей лучезапястного сустава;
- 1,7–2,5 Ед/кг — для пронаторов предплечья;
- 1,6–2,7 Ед/кг — для трицепса плеча;
- 2,5–3,9 Ед/кг — для сгибателей предплечья;
- 3,0–4,0 Ед/кг — для мышц плечевого пояса.

Принципиальным, с точки зрения проведения ботулинотерапии, является частое сочетание спастичности мышц нижних и верхних конечностей. В 50 (96%) описываемых нами случаях повышение тонуса отмечалось как в мышцах нижних, так и верхних конечностей, в 39 (75,5%) случаях инъекции БТА были проведены в мышцы ног и рук. Необходимость одномоментного многоуровневого введения БТА у пациентов с небольшим весом нередко ведет к снижению дозы препарата для каждого функционального уровня либо к выбору приоритетных мышц для ботулинотерапии на данном этапе двигательного развития пациента.

Оценка динамики тонуса в мышцах рук у пациентов с ДЦП после первичных однократных инъекций БТА показала, что общей тенденцией у всех наблюдаемых детей было значимое снижение спастичности и увеличение объема движений в суставах к 1-му и 3-му мес после инъекции и постепенное нарастание мышечного тонуса к 6-му мес наблюдения, что согласуется с результатами других наблюдений эффективности ботулинотерапии как для мышц нижних, так и верхних конечностей [4, 28, 30, 31].

У отдельных пациентов к концу наблюдения или ранее 6 мес наблюдалось увеличение спастичности выше исходного уровня. В 7 (13,5%) случаях нарастание спастичности в период с 3-го по 6-й мес после инъекции привело к необходимости повторного введения БТА. Учитывая общие тенденции нарастания мышечного тонуса в верхних конечностях после однократной ботулинотерапии, целесообразным представляется контрольный осмотр пациентов через 4 и 6 мес после инъекции и реабилитации и повторное введение БТА до возвращения

мышечного тонуса к исходному уровню, но не ранее 3 мес после предыдущих инъекций БТА (с целью предотвращения формирования иммунологической резистентности к препарату).

Наиболее частым осложнением (4 ребенка; 7,7%) в нашем наблюдении было развитие временной слабости кистевого захвата после инъекций БТА в мышцы предплечья, что является самым распространенным нежелательным последствием ботулинотерапии мышц верхней конечности, по данным большинства авторов, исследовавших этот вопрос [32–35]. Возможным методом профилактики избыточной слабости является использование современных методов контроля точности инъекций и более концентрированных растворов препарата, вводимого в мышцы руки [36]. Наиболее перспективным и удобным в детской практике на сегодняшний день признано применение ультразвукового контроля точности инъекций БТА [18, 37–41]. В представленном исследовании ультразвуковой контроль был использован при инъекциях в мышцы предплечья, тонкие, поверхностно залегающие мышцы ног и задние большеберцовые мышцы. Во всех случаях не только визуальный контроль, но клинический эффект инъекций подтверждал правильное попадание препарата в целевые мышцы, также ни в одном случае не произошло повреждения анатомически важных прилежащих к месту инъекций структур.

ВЫВОДЫ

Наиболее распространенным паттерном спастичности верхних конечностей при детском церебральном параличе с поражением рук является пронаторная установка предплечья, обусловленная спастичностью мышц круглого пронатора, встречающаяся у 92,3% пациентов и чаще всего сочетающаяся со спастичностью мышц сгибателей предплечья. Основным отличием патологического двигательного паттерна верхних конечностей у детей с двусторонними формами детского церебрального паралича является высокая частота спастического напряжения больших грудных мышц (37,8%) по сравнению с детьми с гемипарезом (13,4%).

Расчет доз ботулинотоксина типа А согласно паттернам спастичности мышц верхних конечностей позволяет минимизировать количество вводимого препарата и в большинстве случаев избежать избыточной мышечной слабости.

При однократных инъекциях ботулинотоксина типа А и комплексной реабилитации у пациентов с одно- и двусторонними формами детского церебрального паралича тонус мышц верхних конечностей значительно уменьшается в течение первого месяца после лечения, положительные изменения тонуса сохраняются до 3 мес наблюдения и статистически не определяются через 6 мес.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Koman L.A., Mooney J.F. 3rd, Smith B., Goodman A., Mulvaney T. Management of cerebral palsy with botulinum-A toxin: preliminary investigation. *J Pediatr Orthop.* 1993; 13 (4): 489–95.
2. Berweck S., Kirschner J., Heinen F. Therapy with botulinum toxin. In: *Paediatric Neurology. Theory and practice* (eds. Pantelidis C.P., Korinthenberg R.). Stuttgart; New York: Thieme. 2005. P. 925–951.
3. Delgado M.R., Hirtz D., Aisen M., Ashwal S., Fehlings D.L., McLaughlin J., Morrison L.A., Shrader M.W., Tilton A., Vargus-Adams J. Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child

- Neurology Society. 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): 336–43.
4. Fehlings D., Novak I., Berweck S., Hoare B., Stott N.S., Russo R.N. Botulinum toxin assessment, intervention and follow-up for paediatric upper limb hypertonicity: international consensus statement. *Eur J Neurol.* 2010; 17 (Suppl. 2): 38–56.

5. Heinen F., Desloovere K., Schroeder A.S., Berweck S., Borggraefe I., van Campenhout A., Andersen G.L., Aydin R., Becher J.G., Bernert G., Caballero I.M., Carr L., Valayer E.C., Desiato M.T., Fairhurst C., Filipetti P., Hassink R.I., Hustedt U., Jozwiak M., Kocer S.I., Kolanowski E., Krageloh-Mann I., Kutlay S., Maenpaa H., Mall V., McArthur P., Morel E., Papavassiliou A., Pascual-Pascual I., Pedersen S.A., Plasschaert F.S., van der Ploeg I., Remy-Neris O., Renders A., Di Rosa G., Steinlin M., Tedroff K., Valls J.V., 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.
6. Hoare B.J., Wallen M.A., Imms C., Villanueva E., Rawicki H.B., Carey L. Botulinum toxin A as an adjunct to treatment in the management of the upper limb in children with spastic cerebral palsy (UPDATE). *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; 1.
7. URL: <http://www.medicareaustralia.gov.au/provider/pbs/drugs1/botulinum.jsp>. Официальный электронный ресурс Государственной системы здравоохранения Австралии.
8. Sakzewski L., Ziviani J., Boyd R. Systematic review and meta-analysis of therapeutic management of upper-limb dysfunction in children with congenital hemiplegia. *Pediatrics*. 2009; 123 (6): 1111–22.
9. Eliasson A.C., Burtner P. Improving Hand Function in Children with Cerebral Palsy. *Mac Keith Press*, 1 ed. 2008.
10. Eliasson A.C., Krumlinde-Sundholm L., Rosblad B., Beckung E., Arner M., Ohrvall A.M., Rosenbaum P. 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.
11. Lam K., Lau K.K., So K.K., Tam C.K., Wu Y.M., Cheung G., Liang K.S., Yeung K.M., Lam K.Y., Yui S., Leung C. Can botulinum toxin decrease carer burden in long term care residents with upper limb spasticity? A randomized controlled study. *J Am Med Dir Assoc*. 2012; 13 (5): 477–84.
12. Palisano R., Rosenbaum P., Walter S., Russell D., Wood E., Galuppi B. Development and reliability of a system to classify gross motor function in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 1997; 39 (4): 214–23.
13. Rodda J., Graham H.K. Classification of gait patterns in spastic hemiplegia and spastic diplegia: a basis for a management algorithm. *Eur J Neurol*. 2001; 8 (Suppl. 5): 98–108.
14. Miller F. Cerebral Palsy. New York: Springer Science. 2005. 1055 p.
15. Holmstrom L., Vollmer B., Tedroff K., Islam M., Persson J.K., Kits A., Forssberg H., Eliasson A.C. Hand function in relation to brain lesions and corticomotor-projection pattern in children with unilateral cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 2010; 52 (2): 145–52.
16. Ferrari A., Cioni G. The Spastic Forms of Cerebral Palsy. *Italia: Springer-Verlag*. 2010.
17. Molenaers G., Desloovere K., Fabry G., De Cock P. The effects of quantitative gait assessment and botulinum toxin A on musculoskeletal surgery in children with cerebral palsy. *J Bone Joint Surg Am*. 2006; 88 (1): 161–70.
18. Hustedt U. Botulinumtoxin bei spastischen Bewegungsstörungen. Ultraschallgestützte Technik und Anwendung. *KVM*. 2010. P. 13–15.
19. Умнов В.В., Новиков В.А. Диагностика и лечение спастической руки у детей с детским церебральным параличом: состояние вопроса по данным мировой литературы. Часть I: оценка состояния верхней конечности у детей с детским церебральным параличом. *Травматология и ортопедия России*. 2010; 1: 124–130.
20. Ashworth B. Preliminary trial of carisoprodol in multiple sclerosis. *Practitioner*. 1964; 192: 540–542.
21. Умнов В.В., Новиков В.А., Звозиль А.В. Диагностика и лечение спастической руки у детей с детским церебральным параличом: обзор литературы. Часть II: консервативное и хирургическое лечение верхней конечности. *Травматология и ортопедия России*. 2011; 3: 137–145.
22. Heinen F., Molenaers G., Fairhurst C., Carr L.J., Desloovere K., Chaleat Valayer E., Morel E., Papavassiliou A.S., Tedroff K., Ignacio Pascual-Pascual S., Bernert G., Berweck S., Di Rosa G., Kolanowski E., Krageloh-Mann I. European consensus table 2006 on botulinum toxin for children with cerebral palsy. *Eur J Paediatr Neurol*. 2006; 10 (5–6): 215–25.
23. Molenaers G., Schorkhuber V., Fagard K., Van Campenhout A., De Cat J., Pauwels P., Ortbis E., De Cock P., Desloovere K. Long-term use of botulinum toxin type A in children with cerebral palsy: treatment consistency. *Eur J Paediatr Neurol*. 2009; 13 (5): 421–9.
24. Mall V., Heinen F., Siebel A., Bertram C., Hafkemeyer U., Wissel J. Treatment of adductor spasticity with BTX-A in children with CP: A randomized, double-blind, placebocontrolled study. *Dev Med Child Neurol*. 2006; 48 (1): 10–3.
25. Baker R., Jasinski M., Maciag-Tymiecka I., Michalowska-Mrozek J., Bonikowski M., Carr L. Botulinum toxin treatment of spasticity in diplegic cerebral palsy: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose ranging study. *Dev Med Child Neurol*. 2002; 44 (10): 666–75.
26. Семенова К.А., Мастюкова Е.М., Смуглин М.Я. Клиника и реабилитационная терапия детских церебральных параличей. М.: Медицина. 1973. 326 с.
27. Кислякова Е.А., Маслова Н.Н., Алимова И.Л. Ботулинический токсин типа А в комплексной реабилитации детей и подростков с детским церебральным параличом. *Бюллетень сибирской медицины*. 2008; 7 (3): 97–103.
28. Boyd R.N., Morris M.E., Graham H.K. Management of upper limb dysfunction in children with cerebral palsy: a systematic review. *Eur J Neurol*. 2001; 8 (Suppl. 5): 150–66.
29. Papavassiliou A.S., Nikaina I., Bouros P., Rizou I., Filiopoulos C. Botulinum toxin treatment in upper limb spasticity: treatment consistency. *Eur J Paediatr Neurol*. 2012; 16 (3): 237–42.
30. Змановская В.А. Клинические варианты спастических форм детского церебрального паралича и оценка эффективности ботулинотерапии. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Екатеринбург. 2011. 156 с.
31. Shen J., Ma J., Lee C., Smith B.P., Smith T.L. How muscles recover from paresis and atrophy after intramuscular injections of botulinum toxin A: study in juvenile rats. *Journal of orthopedic research*. 2006; 24 (5): 1128–1135.
32. Corry I.S., Cosgrove A.P., Walsh E.G., McClean D., Graham H.K. Botulinum toxin A in the hemiplegic upper limb: a double-blind trial. *Dev Med Child Neurol*. 1997; 39 (3): 185–93.
33. Fehlings D., Rang M., Glazier J., Steele C. An evaluation of botulinum-A toxin injections to improve upper extremity function in children with hemiplegic cerebral palsy. *J Pediatr*. 2000; 137 (3): 331–7.
34. Kawamura A., Campbell K., Lam-Damji S., Fehlings D. A randomized controlled trial comparing botulinum toxin A dosage in the upper extremity of children with spasticity. *Dev Med Child Neurol*. 2007; 49 (5): 331–7.
35. Russo R.N., Crotty M., Miller M.D., Murchland S., Flett P., Haan E. Upper-limb botulinum toxin A injection and occupational therapy in children with hemiplegic cerebral palsy identified from a population register: a single-blind, randomized, controlled trial. *Pediatrics*. 2007; 119 (5): 1149–58.
36. Ключкова О.А., Куренков А.Л., Мамедъяров А.М., Намазова-Баранова Л.С., Геворкян А.К., Каримова Х.М. Контроль точности инъекций ботулинического токсина типа А при спастических формах детского церебрального паралича: выбор методики. *Педиатрическая фармакология*. 2013; 10 (2): 80–86.
37. Schroeder A.S., Berweck S., Lee S.H., Heinen F. Botulinum toxin treatment of children with cerebral palsy — a short review of different injection techniques. *Neurotox Res*. 2006; 9 (2–3): 189–96.
38. Yang E.J., Rha D.W., Yoo J.K., Park E.S. Accuracy of manual needle placement for gastrocnemius muscle in children with cerebral palsy checked against ultrasonography. *Arch Phys Med Rehabil*. 2009; 90 (5): 741–4.
39. Berweck S., Feldkamp A., Francke A., Nehles J., Schwerin A., Heinen F. Sonography-guided injection of botulinum toxin A in children with cerebral palsy. *Neuropediatrics*. 2002; 33 (4): 221–3.
40. Westhoff B., Seller K., Wild A., Jaeger M., Krauspe R. Ultrasound-guided botulinum toxin injection technique for the iliopsoas muscle. *Dev Med Child Neurol*. 2003; 45 (12): 829–32.
41. Py A.G., Zein Addeen G., Perrier Y., Carlier R.Y., Picard A. 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): 215–23.