

ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ВНУТРИПУЗЫРНЫХ ИНЪЕКЦИЙ БОТУЛИНИЧЕСКОГО ТОКСИНА ТИПА А В ДОЗЕ 100 ЕД У ПАЦИЕНТОВ С РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ С НЕЙРОГЕННОЙ ДЕТРУЗОРНОЙ ГИПЕРАКТИВНОСТЬЮ

© Е.С. Филиппова^{1,2}, И.В. Баженов^{1,2}, А.В. Зырянов^{1,2}, В.Н. Журавлев¹, И.В. Борзунов¹, Г.С. Устинов¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Екатеринбург, Россия;

² Государственное автономное учреждение здравоохранения Свердловской области «Свердловская областная клиническая больница № 1», Екатеринбург, Россия

Для цитирования: Филиппова Е.С., Баженов И.В., Зырянов А.В., и др. Оценка клинической эффективности внутривезикулярных инъекций ботулинического токсина типа А в дозе 100 ЕД у пациентов с рассеянным склерозом с нейрогенной детрузорной гиперактивностью // Урологические ведомости. – 2020. – Т. 10. – № 1. – С. 25–32. <https://doi.org/10.17816/uroved10125-32>

Поступила: 16.01.2020

Одобрена: 12.02.2020

Принята к печати: 19.03.2020

Актуальность. Внутривезикулярные инъекции ботулинического токсина типа А (БТА) демонстрируют хорошие результаты в лечении симптомов гиперактивности детрузора у больных нейрогенной дисфункцией нижних мочевыводящих путей (НДНМП) при использовании в рекомендованных дозах 200 и 300 ЕД. Существующие в системе обязательного медицинского страхования тарифы не покрывают стоимости внутривезикулярных инъекций 200 ЕД препарата и часто вынуждают клиницистов использовать более низкую дозировку (100 ЕД) у пациентов с гиперактивностью детрузора как идиопатической, так и нейрогенной природы. **Цель исследования:** оценить эффективность внутривезикулярных инъекций 100 ЕД БТА у больных НДНМП на фоне рассеянного склероза. **Материалы и методы.** В исследование вошли 28 больных рассеянным склерозом с резистентной к консервативной терапии нейрогенной детрузорной гиперактивностью. Всем пациентам выполняли внутривезикулярные инъекции 100 ЕД БТА. Эффект от ботулинотерапии оценивали через 1, 3 и 6 мес. после процедуры. **Результаты.** Клиническое улучшение было достигнуто у всех 28 пациентов. По данным уродинамического исследования, через 3 мес. после инъекций ботулотоксина в детрузор максимальная цистометрическая емкость увеличилась на $119,9 \pm 37,6\%$ ($p < 0,05$), объем мочевого пузыря, при котором возникало первое произвольное сокращение детрузора, — на $74,8 \pm 21,4\%$ ($p < 0,05$), максимальное давление детрузора в момент гиперактивности уменьшилось на $53,5 \pm 29,7\%$ ($p < 0,05$). Общий балл по шкале симптомов нейрогенного мочевого пузыря (NBSS) снизился с $38,04 \pm 14,27$ до $29,06 \pm 14,46$ ($p = 0,000$), преимущественно за счет вопросов, касающихся недержания мочи и urgenности. Общий балл SF-Qualiveen уменьшился с $2,32 \pm 0,70$ до $1,61 \pm 0,85$ ($p = 0,000$). До ботулинотерапии самокатетеризацию выполняли 2 пациента, после процедуры — 4. **Выводы.** Внутривезикулярные инъекции 100 ЕД ботулотоксина типа А у больных НДНМП на фоне рассеянного склероза привели к улучшению уродинамических параметров, что сопровождалось значительным уменьшением клинической симптоматики и повышением качества жизни больных на протяжении 6 мес. наблюдения. Использование низкой дозы ботулотоксина не позволило добиться полного купирования симптомов нейрогенной детрузорной гиперактивности, однако привело к необходимости в самокатетеризации только у 7 % пациентов.

Ключевые слова: нейрогенный мочевой пузырь; гиперактивность детрузора; ботулотоксин.

CLINICAL EFFECTIVENESS OF INTRADETRUSOR INJECTIONS OF BOTULINUM TOXIN TYPE A IN DOSE 100 UNITS IN MULTIPLE SCLEROSIS PATIENTS WITH NEUROGENIC DETRUSOR OVERACTIVITY

© E.S. Filippova^{1,2}, I.V. Bazhenov^{1,2}, A.V. Zyrjanov^{1,2}, V.N. Zhuravlev¹, I.V. Borzunov¹, G.S. Ustinov¹

¹ Urals State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Ekaterinburg, Russia;

² Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1, Ekaterinburg, Russia

For citation: Filippova ES, Bazhenov IV, Zyrjanov AV, et al. Clinical effectiveness of intradetrusor injections of botulinum toxin type A in dose 100 Units in multiple sclerosis patients with neurogenic detrusor overactivity. *Urology reports (St. Petersburg)*. 2020;10(1):25-32. <https://doi.org/10.17816/uroved10125-32>

Received: 16.01.2020

Revised: 12.02.2020

Accepted: 19.03.2020

Intravesical injections of botulinum toxin type A (BTA) demonstrate good results in treatment of detrusor overactivity symptoms in patients with neurogenic low urinary tract dysfunction (NLUTD) when use in recommended doses of

200 and 300 Units. In clinical practice a government insurance dose not cover the price for the 200 BTA Units and only 100 Units may be injected in patients with neurogenic and nonneurogenic detrusor overactivity. **The aim** was to evaluate the efficiency of intradetrusor injections of BTA in patients with NLUTD. **Materials and methods.** The study included 28 MS patients with resistant to medical treatment neurogenic detrusor overactivity. All patients received intradetrusor injections of 100 BTA Units. The results were assessed after 1, 3 and 6 months after procedure. **Results.** Clinical improvement had been achieved in all 28 patients. According to the urodynamic studies three months after BTA injections maximal cystometric capacity increased by $119.9 \pm 37.6\%$ ($p < 0,05$), volume at first detrusor involuntary contraction increased by $74.8 \pm 21.4\%$ ($p < 0,05$), maximal detrusor pressure at involuntary contraction decreased by $53.5 \pm 29.7\%$ ($p < 0,05$). The NBSS total score decreased from 38.04 ± 14.27 to 29.06 ± 14.46 ($p = 0,000$), mainly because of questions about incontinence and urgency. SF-Qualiveen total score turned from 2.32 ± 0.70 to 1.61 ± 0.85 ($p = 0,000$). Before procedure 2 patients performed intermittent catheterization, 4 patients catheterized after BTA injections. **Conclusion.** Intradetrusor injection of 100 BTA Units in MS patients with NLUTD resulted in improvement of urodynamic parameters followed by reduction of clinical symptoms and life quality improvement for 6 months of observation. Using of BTA low dose didn't provide a total abortion of neurogenic detrusor overactivity symptoms but led to the starting of IC only in 2 patients.

⊗ **Keywords:** neurogenic bladder; detrusor overactivity; botulinum toxin.

ВВЕДЕНИЕ

Внутридетрузорные инъекции ботулинического токсина типа А (БТА) позволяют добиться хороших результатов в снижении выраженности симптомов гиперактивности детрузора у пациентов с нейрогенной дисфункцией нижних мочевыводящих путей (НДНМП). Процедура урежает мочеиспускания, уменьшает urgentное недержание мочи, улучшает параметры уродинамики и повышает качество жизни больных [1]. Основным механизмом действия ботулотоксина является блокада пресинаптического высвобождения ацетилхолина в нервно-мышечных синапсах [2, 3]. Описано также специфическое действие препарата непосредственно на уротелий мочевого пузыря [4].

В 2004 г. A. Reitz et al. [5] опубликовали данные о первом в Европе опыте лечения онаботулотоксином А 200 пациентов с нейрогенной детрузорной гиперактивностью (НДГ). Пациенты получали инъекции 300 ЕД БТА в детрузор. Авторы отметили значительное улучшение показателей уродинамики на 12-й и 36-й неделях после лечения. С 2011 г. появились результаты исследований, которые обеспечили БТА высокий уровень доказательности в лечении НДГ. Были опубликованы результаты многоцентрового, рандомизированного, двойного слепого плацебо-контролируемого исследования DIGNITY (Double-Blind Investigation of Purified Neurotoxin Complex in Neurogenic Detrusor Overactivity) [6]. В исследование, в котором принимали участие 63 центра в Европе, Северной и Южной Америке, Южной Африке и Азии, были включены 275 пациентов с недержанием мочи вследствие НДГ — 154 с рассеянным склерозом и 121 после позвоночно-спинномозговой травмы. Пациенты

были рандомизированы на три группы: 92 человека получали внутривезикулярные инъекции БТА в дозе 200 ЕД, 91 человек — в дозе 300 ЕД препарата и 92 — плацебо [6]. Программа DIGNITY включала также второе исследование, охватившее 85 центров по всему миру, результаты исследований, которые обеспечили высокий уровень доказательности эффективности БТА при лечении НДГ, были опубликованы D. Ginsberg et al. в 2012 г. [7]. Это большая исследовательская программа, в которую были включены 416 пациентов с НДГ (227 вследствие рассеянного склероза и 189 — позвоночно-спинномозговой травмы). В 2016 г. T. Cheng et al. [8] представили метаанализ эффективности и безопасности использования онаботулотоксина А у пациентов с НДГ, результаты которого подтвердили эффективность и безопасность ботулинотерапии НДГ.

По данным A. Apostolidis [9], при применении БТА в дозе 200 ЕД у больных НДГ вследствие спинальной травмы наблюдается наибольший эффект и длительность действия по сравнению с использованием БТА в дозах 50 и 100 ЕД. При этом ряд исследователей указывают на отсутствие значимых различий в урологической эффективности и повышении качества жизни при использовании 200 или 300 ЕД препарата [10]. Как показали А.С. Архиреев и др. [11], высокие дозы БТА не гарантируют более длительного улучшения функции мочевого пузыря, а 200 ЕД токсина так же эффективны, как и его более высокие дозы. Авторы рекомендуют вводить 200 ЕД пациентам с нейрогенной и 100 ЕД — с идиопатической гиперактивностью детрузора.

Стремясь уменьшить риск задержки мочи после введения ботулотоксина, U. Mehnert et al. [12]

попробовали уменьшить его дозу для пациентов с НДГ на фоне рассеянного склероза до 100 ЕД, разведенных в 10 мл 0,9 % раствора NaCl. Исследование показало, что введение препарата в такой дозировке позволяет улучшить уродинамические параметры и уменьшить симптомы ургентности на протяжении 12 нед.

В Российских клинических рекомендациях по нейрогенной дисфункции нижних мочевыводящих путей у взрослых рекомендовано использование не менее 200 ЕД ботулотоксина для лечения НДГ, однако существующие в системе обязательного медицинского страхования тарифы не покрывают стоимости внутривезикулярных инъекций 200 ЕД препарата и часто вынуждают клиницистов использовать более низкую дозировку (100 ЕД) у пациентов с гиперактивностью детрузора как идиопатической, так и нейрогенной природы.

Цель исследования — оценить эффективность внутривезикулярных инъекций 100 ЕД БТА у больных НДГ на фоне рассеянного склероза.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа проведена на базе Свердловского областного урологического центра ГАУЗ СО «СОКБ № 1» в 2017–2019 гг. В исследование вошли 28 больных НДГ на фоне рассеянного склероза (64,3 % женщин и 35,7 % мужчин) в возрасте от 18 до 70 лет (средний возраст $38,76 \pm 12,43$ года). Первично-прогрессирующее течение заболевания имело место у 7 % больных, вторично-прогрессирующее — у 37 %, ремитирующее — у 56 %. Средний бал EDSS (Expanded Disability Status Scale — расширенная шкала оценки степени инвалидизации) составил $3,94 \pm 2,10$. У всех пациентов предшествующая консервативная терапия М-холиноблокаторами не имела клинического эффекта.

Больные проходили стандартизированное обследование, включавшее сбор жалоб и анамнеза, физикальный осмотр, общеклинические лабораторные исследования (общий анализ мочи, посев мочи на микрофлору с определением чувствительности к антибиотикам, биохимический анализ крови), ультразвуковое исследование мочевого пузыря и верхних мочевыводящих путей, заполнение дневника мочеиспускания или самокатеризации в течение 3 сут, заполнение валидизированных русскоязычных версий опросников (SF-Qualiveen — короткая форма опросника качества жизни, связанного с нарушениями микции,

NBSS — шкала симптомов нейрогенного мочевого пузыря), урофлоуметрию с определением максимальной скорости мочеиспускания (Q_{max} , мл/с), объема мочеиспускания и количества остаточной мочи, комплексное уродинамическое исследование (КУДИ) на аппарате Triton (Laborie Medical Technologies, Канада) при скорости наполнения мочевого пузыря 25 мл/с с определением максимальной цистометрической емкости (МСС, мл), максимального давления детрузора при первом произвольном сокращении ($P_{det_{max} IDC}$, см H_2O) и объема мочевого пузыря в момент начала первого произвольного сокращения детрузора ($V_1 IDC$, мл).

Исследование состояло из следующих этапов: комплексное обследование пациентов до введения БТА (визит 1); проводили ботулинотерапию в условиях урологического стационара (визит 2); заполнение опросников через 1, 3 и 6 мес. после БТА-терапии (3, 4, 5-й визиты); повторное выполнение урофлоуметрии и КУДИ через 3 мес. (4-й визит); оценка окончательного эффекта ботулинотерапии (6-й визит).

Методика введения БТА: под внутривенной анестезией выполняли уретроцистоскопию, после чего по манипуляционному каналу уретроцистоскопа проводили эндоскопическую иглу, через которую вводили 100 ЕД онаботулотоксина типа А (Ботокс) в 20 точках детрузора на глубину 2–3–5 мм в зависимости от толщины его стенки.

Все пациенты дали добровольное информированное согласие на проведение инвазивных манипуляций, забор крови и мочи для исследования. Дизайн исследования одобрен локальным этическим комитетом ГАУЗ СО «СОКБ № 1».

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью программного пакета SPSS23.0 for Windows. Для оценки достоверности различий средних использовали *t*-критерий Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участвовавшие в исследовании больные предъявляли жалобы на учащенное мочеиспускание (88 %), наличие императивных позывов к микции (100 %), ургентное недержание мочи (85 %), затрудненное мочеиспускание (61 %). По данным дневников, среднее количество микций в дневное время колебалось от $5 \pm 2,3$ до $17 \pm 3,6$ (в среднем — $9,5 \pm 3,6$), в ночное — от 0 до $7 \pm 1,2$ (в среднем — $2,4 \pm 1,8$), объем средней разовой порции мочи

был в пределах от $66,5 \pm 51,4$ до $339,3 \pm 147,9$ мл (в среднем — $160,8 \pm 73,4$ мл). Общая выраженность симптомов по NBSS составляла $38,08 \pm 17,27$ баллов, по домену «Недержание» — $14,11 \pm 8,18$, «Накопление/опорожнение» — $13,46 \pm 4,05$, «Осложнения» — $7,24 \pm 4,28$ баллов. Все пациенты отмечали существенное влияние нарушений мочеиспускания на качество жизни. Средний балл SF-Qualiveen в группе исследования равнялся $2,20 \pm 0,95$. Более 75 % пациентов отметили, что проблемы с мочевым пузырем «сильно» или «чрезвычайно» осложняют их жизнь, 70 % — «сильно» или «чрезвычайно» боятся ухудшения, 83 % — в той или иной степени испытывают смущение в связи с этими проблемами.

В ходе цистометрии наполнения при КУДИ у всех пациентов было подтверждено наличие гиперактивности детрузора. Максимальная цистометрическая емкость была снижена до $158,3 \pm 72,2$ мл. Спонтанное непроизвольное сокращение мочевого пузыря у некоторых пациентов начиналось уже при наполнении до 20 мл (рис. 1). Средний объем мочевого пузыря при возникновении первого эпизода гиперактивности составлял $155,0 \pm 47,6$ мл, максимальное давление детрузора в момент первого эпизода гиперактивности равнялось $17,57 \pm 11,3$ см H_2O .

Внутридетрузорные инъекции 100 ЕД онаботулотоксина типа А позволили добиться клинического улучшения всех уродинамических параметров (рис. 2). В ходе повторного КУДИ, выполненного через 3 мес. после внутридетрузорных инъекций

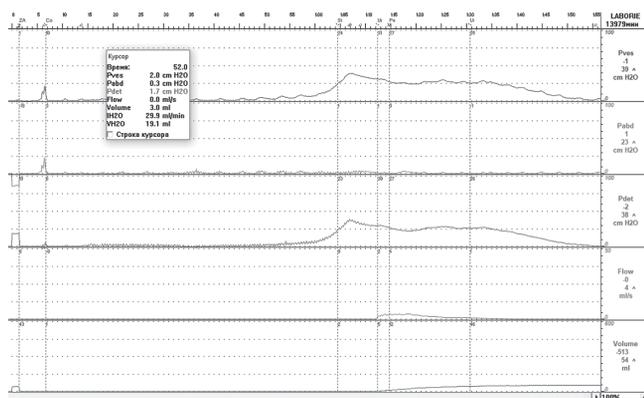


Рис. 1. Цистометрия пациентки Ф., 64 года, страдающей нейрогенной дисфункцией нижних мочевыводящих путей на фоне рассеянного склероза. Уродинамические признаки гиперактивности детрузора. Первое непроизвольное сокращение детрузора сопровождается ургентным недержанием мочи. $V_1DC = 19,7$ мл, $Pdet_{max} IDC = 63,5$ см H_2O

Fig. 1. Cystometry of patient F., 64 years old, suffering from multiple sclerosis with neurogenic detrusor overactivity. Urodynamic signs of detrusor hyperactivity. First involuntary detrusor contraction is accompanied by urge urinary incontinence. $V_1DC = 19,7$ ml, $Pdet_{max} IDC = 63,5$ cm H_2O

ботулотоксина, была выявлена статистически достоверная положительная динамика всех уродинамических параметров. Максимальная цистометрическая емкость увеличилась на $119,9 \pm 37,6$ % ($p < 0,05$), объем мочевого пузыря, при котором возникало первое непроизвольное сокращение детрузора, — на $74,8 \pm 21,4$ % ($p < 0,05$) (рис. 3), максимальное давление детрузора в момент гиперактивности уменьшилось на $53,5 \pm 29,7$ % ($p < 0,05$) (рис. 4).

Положительную динамику результатов уродинамических исследований наглядно иллюстрируют рис. 1 и 2. Несмотря на положительные изменения по данным цистометрии, при статистической обработке параметров дневников мочеиспускания до и после ботулинотерпии не было выявлено значимых различий в частоте мочеиспускания (табл. 1). Тем не менее субъективно все пациенты отметили улучшение состояния, что нашло отражение в результатах анкетирования.

Общий балл NBSS снизился с $38,04 \pm 14,27$ до $29,06 \pm 14,46$ ($p = 0,000$), преимущественно за счет вопросов, касающихся недержания мочи и ургентности (рис. 5). Доля пациентов с ургентным недержанием мочи уменьшилась с 84,6 до 62,5 %, при этом количество пациентов, использующих 2 и более прокладок в сутки, снизилось с 50 до 18 %, а процент больных, отмечающих потери большого объема мочи и нуждающихся в 3 и более прокладках, сократился с 19 до 6 %.

Как показал анализ данных опросника SF-Qualiveen, клинический эффект ботулинотерапии

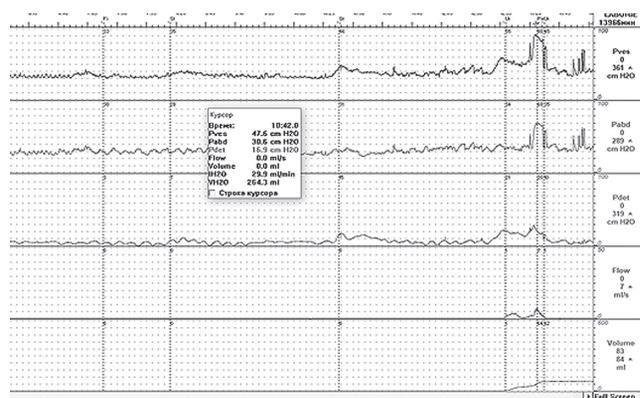


Рис. 2. Цистометрия пациентки Ф., 64 года, страдающей нейрогенной дисфункцией нижних мочевыводящих путей на фоне рассеянного склероза, через 3 мес. после ботулинотерапии. Объем наполнения при первом непроизвольном сокращении детрузора 264 мл, ургентное недержание мочи отсутствует

Fig. 2. Cystometry of patient F., 64 years old, suffering from multiple sclerosis with neurogenic detrusor overactivity in 3 months after botulinum therapy. The volume of filling at the first involuntary detrusor contraction is 264 ml, urge urinary incontinence is absent

Таблица 1 / Table 1

Результаты анализа дневников мочеиспускания пациентов до и после ботулинотерапии ($n = 28$)Patient micturition diary analysis results before and after botulinum therapy ($n = 28$)

Показатель	До БТА	1 мес. после БТА	3 мес. после БТА	6 мес. после БТА
Количество дневных мочеиспусканий	9,52 ± 3,59	8,22 ± 3,73 ($p = 0,290$)	7,95 ± 3,21 ($p = 0,755$)	8,45 ± 3,61 ($p = 0,344$)
Количество ночных мочеиспусканий	2,45 ± 2,17	2,18 ± 1,84 ($p = 0,722$)	2,27 ± 1,68 ($p = 0,560$)	2,36 ± 1,52 ($p = 0,540$)
Минимальный объем разовой порции мочи, мл	69,44 ± 56,70	77,77 ± 38,00 ($p = 0,652$)	43,33 ± 15,55 ($p = 0,058$)	58,72 ± 22,15 ($p = 0,256$)
Максимальный объем разовой порции мочи, мл	368,88 ± 178,28	315,55 ± 148,92 ($p = 0,477$)	368,33 ± 63,11 ($p = 0,145$)	345,21 ± 98,6 ($p = 0,350$)
Средний объем разовой порции мочи, мл	160,82 ± 73,41	170,27 ± 88,44 ($p = 0,058$)	162,1 ± 68,64 ($p = 0,355$)	170,27 ± 88,44 ($p = 0,098$)

НДГ сопровождался достоверным ($p < 0,001$) повышением качества жизни пациентов, сохранявшимся на протяжении всех 6 мес. наблюдения (табл. 2). Только 21 % пациентов после ботулинотерапии ответили, что проблемы с мочевым пузырем «сильно» осложняют их жизнь, при этом ни один пациент не выбрал вариант «чрезвычайно сильно».

Несмотря на то что до и после проведения ботулинотерапии между показателями NBSS и SF-Qualiveen прослеживалась статистически достоверная корреляция (от 0,618 до 0,844 при $p \leq 0,001$), значимой связи между степенью изменений в симптомах по шкале NBSS и качеством жизни отмечено не было, что, возможно, объясняется субъективным восприятием пациентами динамики своего состояния.

Окончанием эффекта от ботулинотерапии считали момент, когда пациенты обращались, чтобы сообщить о возобновлении симптомов и показатели шкалы NBSS возвращались к исходным значениям. Продолжительность клинического эффекта БТА в дозе 100 ЕД составляла от 4 до 11 мес. (в среднем — $8,4 \pm 2,1$). Корреляции между исходными уродинамическими параметрами и выраженностью и продолжительностью клинического эффекта выявлено не было. Также не зарегистрирована зависимость динамики NBSS на фоне ботулинотерапии от оценки пациента по шкале EDSS.

В ходе исследования были зафиксированы следующие осложнения ботулинотерапии: незначительная гематурия в течение 1 сут (5,1 %), увеличение объема остаточной мочи, потребовавшее начала периодической катетеризации, у 2 человек (7,14 %). Показатели качества жизни у пациентов, которые вынуждены были начать катетеризацию, оказались сопоставимы с показателями в группе исследования в целом.

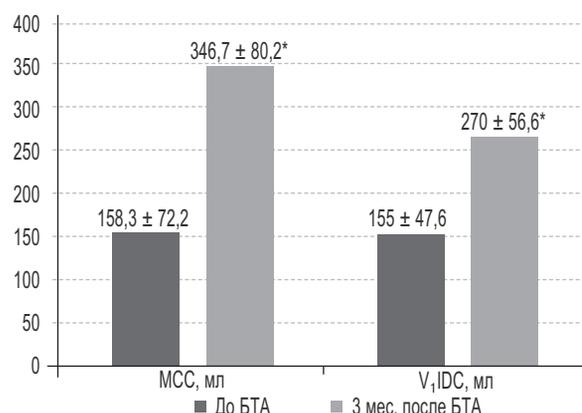


Рис. 3. Изменение уродинамических параметров пациентов с нейрогенной детрузорной гиперактивностью через 3 мес. после внутридетрузорного введения ботулинотоксина типа А (БТА) в дозе 100 ЕД, $n = 28$ (MCC — максимальная цистометрическая емкость, $V_{pmax}DC$ — объем мочевого пузыря при первом произвольном сокращении детрузора; * $p < 0,05$ достоверно со значением до лечения)

Fig. 3. Change in the urodynamic parameters of patients with neurogenic detrusor hyperactivity in 3 months after botulinum therapy at a dose of 100 Units, $n = 28$ (MCC — maximal cystometric capacity; $V_{1}DC$ — volume at first involuntary detrusor contraction; * $p < 0.05$ with a value before treatment)

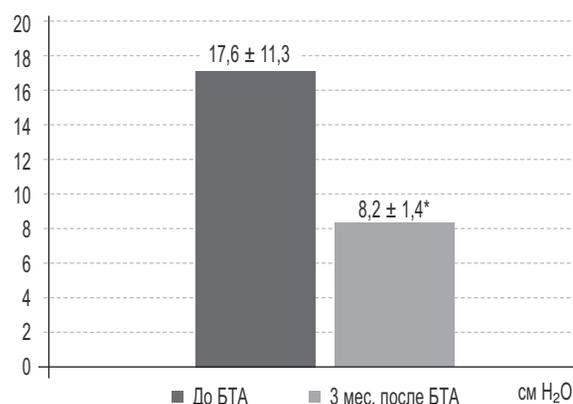


Рис. 4. Изменение максимального детрузорного давления при первом произвольном сокращении детрузора у пациентов с нейрогенной детрузорной гиперактивностью через 3 мес. после внутридетрузорного введения ботулинотоксина типа А (БТА) в дозе 100 ЕД, $n = 28$; * $p < 0,05$ достоверно со значением до лечения

Fig. 4. Change in the maximum detrusor pressure at first involuntary contraction of patients with neurogenic detrusor hyperactivity 3 months after botulinum therapy at a dose of 100 Units, $n = 28$; * $p < 0.05$ with a value before treatment

Таблица 2 / Table 2

Изменения в качестве жизни, связанном с нарушениями микции, у пациентов с нейрогенной детрузорной гиперактивностью после ботулинотерапии по данным опросника SF-Qualiveen ($n = 28$)

Changes in the quality of life associated with micturition disorders in patients with neurogenic detrusor overactivity after botulinum therapy according to the SF-Qualiveen questionnaire ($n = 28$)

SF-Q ualiveen	До БТА	Через 1 мес. после БТА	Через 3 мес. после БТА	Через 6 мес. после БТА
Общий балл	2,32 ± 0,70	1,61 ± 0,85***	1,51 ± 0,91	1,59 ± 0,73
Домен «Беспокойство из-за ограничений»	2,43 ± 0,75	1,53 ± 0,94***	1,27 ± 0,95	1,38 ± 0,93
Домен «Страхи»	1,93 ± 0,89	1,50 ± 1,12*	1,36 ± 1,07	1,42 ± 1,04
Домен «Ощущения»	2,43 ± 1,17	1,68 ± 1,11*	1,45 ± 1,31	1,55 ± 1,28
Домен «Частота ограничений»	2,50 ± 0,81	1,71 ± 0,97**	1,95 ± 1,08	1,65 ± 0,89

Примечание. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p \leq 0,001$ — по сравнению со значением до лечения.

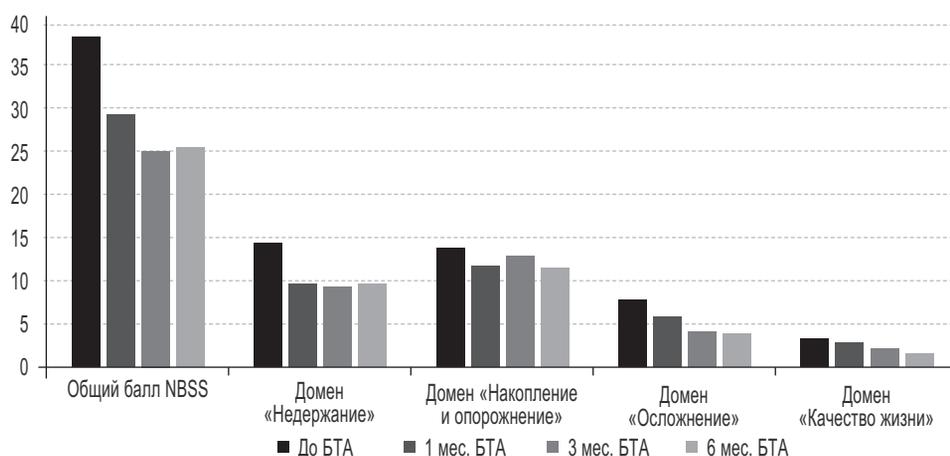


Рис. 5. Значения показателей шкалы симптомов нейрогенного мочевого пузыря (NBSS) пациентов с нейрогенной детрузорной гиперактивностью до и через 1, 3 и 6 мес. после внутридetrузорных инъекций БТА, баллы ($n = 28$)

Fig. 5. The values of the indicators Neurogenic Bladder Symptom Score (NBSS) in patients with neurogenic detrusor overactivity before and after 1, 3 and 6 months after intradetrusor injection of BTA, points ($n = 28$)

ОБСУЖДЕНИЕ

Положительное влияние ботулинотерапии в дозе 200 и 300 ЕД на качество жизни больных НДНМП на фоне рассеянного склероза доказано в ходе рандомизированных, плацебо-контролируемых исследований [9, 13]. В ряде работ изучение влияния терапии ботулотоксином на качество жизни пациентов с нейрогенным мочевым пузырем было главной задачей. Так, V. Kalsi et al. [14, 15] в двух исследованиях оценивали качество жизни пациентов после введения в детрузор онаботулотоксина А. Первое включало 48 пациентов: 32 с НДГ (в том числе 24 больных рассеянным склерозом) и 16 с идиопатической гиперактивностью детрузора [14]. Пациентам с нейрогенным мочевым пузырем вводили 300 ЕД ботулотоксина, с идиопатическим — 200 ЕД. Несмотря на то что 29 пациентов с нейрогенной и 2 с идиопатической гиперактивностью детрузора вынуждены были выполнять после лечения периодическую самокатетеризацию, качество жизни значительно улучшилось у больных обеих групп на 4-й и 16-й неделях исследования. В другой работе были представлены аналогичные результаты у 43 больных рассеянным склерозом [15]. Авторы доказали, что необходимость самокатетеризации после введения ботулотоксина в меньшей степени снижает качество жизни больных, чем наличие учащенного мочеиспускания и ургентного недержания мочи.

Как видно из табл. 2, введение в детрузор 100 ЕД ботулотоксина также приводило к улучшению качества жизни пациентов на протяжении 6 мес. на-

блюдения, в том числе и у тех, кто вынужден был начать самокатетеризацию после ботулинотерапии.

Среди наблюдаемых нами больных самокатетеризация потребовалась 7,4 % из них. Необходимость интермиттирующей катетеризации после химической денервации ботулотоксином варьирует по данным разных авторов. А. Kalsi et al. [14] отметили, что 88 % пациентов с НДГ после введения ботулотоксина нуждались в периодической катетеризации. В исследовании, включавшем только больных рассеянным склерозом, 65 % пациентов выполняли периодическую катетеризацию до введения ботулотоксина. После процедуры все 43 пациента, кроме одного, нуждались в катетеризации. Аналогичные данные опубликованы S. Khan et al. [16], согласно которым потребность пациентов с рассеянным склерозом в катетеризации до ботулинотерапии составляла 65 %, после — 95 %. В работе D. Ginsberg et al. [7] из 60 % пациентов, которые не катетеризировались до введения ботулотоксина, после процедуры в катетеризации нуждались 42 %, получивших дозу 300 ЕД, 35 % тех, кому ввели 200 ЕД, и 10 % в группе плацебо.

Использование низкой дозы ботулотоксина, возможно, позволяет уменьшить вероятность задержки мочи у больных РС, что было отмечено ранее в исследовании U. Mehnert et al. [12].

Несмотря на выраженную положительную динамику симптомов по шкале NBSS, при цистометрии наполнения у всех пациентов после ботулинотерапии сохранялась детрузорная гиперактивность. Более чем у половины больных остались явления ургентного недержания мочи, хотя степень недержания уменьшилась. Субъективная положительная оценка пациентами результатов БТА не у всех больных была сопоставима с изменениями уродинамических параметров. Заполнение дневников мочеиспускания и повторное выполнение уродинамического исследования позволяет более объективно оценить эффективность ботулинотерапии, что особенно актуально для пациентов с высоким риском поражения верхних мочевыводящих путей. М. Koschorke et al. [17], проанализировав истории болезни 148 пациентов с НДГ, которым выполняли инъекции ботулотоксина, пришли к выводу, что уродинамическое исследование — неотъемлемая часть обследования больных как перед, так и после ботулинотерапии. Исходно высокое детрузорное давление является предиктором более плохих уродинамических показателей после введения ботулотоксина. Высокие

цифры внутрипузырного давления после лечения позволяют более достоверно оценить эффективность процедуры, чем клиническое отсутствие недержания мочи.

ВЫВОДЫ

Внутридетрузорные инъекции 100 ЕД БТА у пациентов с нейрогенным мочевым пузырем на фоне рассеянного склероза улучшают уродинамические параметры, что сопровождается значительным уменьшением клинической симптоматики и повышает качество жизни больных. Использование низкой дозы ботулотоксина не позволяет добиться полного купирования проявлений НДГ, однако снижает вероятность задержки мочи у больных рассеянным склерозом после ботулинотерапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Linsenmeyer TA. Use of botulinum toxin in individuals with neurogenic detrusor overactivity: state of the art review. *J Spinal Cord Med.* 2013;36(5):402-419. <https://doi.org/10.1179/2045772313Y.0000000116>.
2. Montecucco C, Rossetto O, Caccin P, et al. Different mechanisms of inhibition of nerve terminals by botulinum and snake presynaptic neurotoxins. *Toxicon.* 2009;54(5):561-564. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2008.12.012>.
3. Schiavo G, Matteoli M, Montecucco C. Neurotoxins affecting neuroexocytosis. *Physiol Rev.* 2000;80(2):718-750. <https://doi.org/10.1152/physrev.2000.80.2.717>.
4. Apostolidis A, Dasgupta P, Fowler CJ. Proposed mechanism for the efficacy of injected botulinum toxin in the treatment of human detrusor overactivity. *Eur Urol.* 2006;49(4):644-650. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2005.12.010>.
5. Reitz A, Stohrer M, Kramer G, et al. European experience of 200 cases treated with botulinum-A toxin injections into the detrusor muscle for urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity. *Eur Urol.* 2004;45(4):510-515. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2003.12.004>.
6. Cruz F, Herschorn S, Aliotta P, et al. Efficacy and safety of onabotulinumtoxinA in patients with urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Urol.* 2011;60(4):742-750. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2011.07.002>.
7. Ginsberg D, Gousse A, Keppenne V, et al. Phase 3 efficacy and tolerability study of onabotulinumtoxinA for urinary incontinence from neurogenic detrusor overactivity. *J Urol.* 2012;187(6):2131-2139. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2012.01.125>.
8. Cheng T, Shuang WB, Jia DD, et al. Efficacy and Safety of Onabotulinumtoxin A in patients with neurogenic detrusor overactivity: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled

- trials. *PLoS One*. 2016;11(7): e0159307. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0159307>.
9. Apostolidis A, Thompson C, Yan X, Mourad S. An exploratory, placebo-controlled, dose-response study of the efficacy and safety of onabotulinumtoxinA in spinal cord injury patients with urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity. *World J Urol*. 2013;31(6):1469-1474. <https://doi.org/10.1007/s00345-012-0984-0>.
 10. Schurch B, de Seze M, Denys P, et al. Botulinum toxin type A is a safe and effective treatment for neurogenic urinary incontinence: results of a single treatment, randomized, placebo-controlled 6-month study. *J Urol*. 2005;174(1):196-200. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000162035.73977.1c>.
 11. Архиреев А.С., Ромих В.В., Пантелеев В.В., и др. Эффективность лечения больных нейрогенной и идиопатической детрузорной гиперактивностью в зависимости от дозы ботулинического токсина типа А // Экспериментальная и клиническая урология. — 2017. — № 3. — С. 98–103. [Arhireev AS, Romih VV, Pantelev VV, et al. The efficacy of therapy in patients with neurogenic and idiopathic detrusor hyperactivity depending on the dose of botulinum toxin type A. *Experimental and clinical urology*. 2017;(3):98-113. (In Russ.)]
 12. Mehnert U, Birzele J, Reuter K, Schurch B. The effect of botulinum toxin type A on overactive bladder symptoms in patients with multiple sclerosis: a pilot study. *J Urol*. 2010;184(3):1011-1016. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2010.05.035>.
 13. Schurch B, de Seze M, Denys P, et al. Botulinum toxin type A is a safe and effective treatment for neurogenic urinary incontinence: results of a single treatment, randomized, placebo-controlled 6-month study. *J Urol*. 2005;174(1):196-200. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000162035.73977.1c>.
 14. Kalsi V, Popat RB, Apostolidis A, et al. Cost-consequence analysis evaluating the use of botulinum neurotoxin-A in patients with detrusor overactivity based on clinical outcomes observed at a single UK centre. *Eur Urol*. 2006;49(3):519-527. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2005.11.006>.
 15. Kalsi V, Gonzales G, Popat R, et al. Botulinum injections for the treatment of bladder symptoms of multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2007;62(2):452-457. <https://doi.org/10.1002/ana.21209>.
 16. Khan S, Game X, Kalsi V, et al. Long-term effect on quality of life of repeat detrusor injections of botulinum neurotoxin-A for detrusor overactivity in patients with multiple sclerosis. *J Urol*. 2011;185(4):1344-1349. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2010.12.002>.
 17. Koschorke M, Leitner L, Sadri H, et al. Intradetrusor onabotulinumtoxinA injections for refractory neurogenic detrusor overactivity incontinence: do we need urodynamic investigation for outcome assessment? *BJU Int*. 2017;120(6):848-854. <https://doi.org/10.1111/bju.13976>.

Сведения об авторах:

Екатерина Сергеевна Филиппова — канд. мед. наук, доцент кафедры урологии, ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, Екатеринбург; врач-уролог, ГБУЗ СО «СОКБ № 1», Екатеринбург. E-mail: filippova.cat@yandex.ru.

Игорь Владимирович Баженов — д-р мед. наук, профессор кафедры урологии, ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, Екатеринбург; заведующий урологическим отделением, ГАУЗ СО «СОКБ № 1», Екатеринбург. E-mail: biv@okb1.ru.

Александр Владимирович Зырянов — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой урологии, ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, Екатеринбург; руководитель Областного урологического центра ГБУЗ СО «СОКБ № 1», Екатеринбург. E-mail: zav1965@mail.ru.

Владимир Николаевич Журавлев — д-р мед. наук, профессор кафедры урологии. ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, Екатеринбург. E-mail: zhuravlev@okb1.ru.

Игорь Викторович Борзунов — д-р мед. наук, профессор кафедры урологии. ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, Екатеринбург. E-mail: ivborzunov@e1.ru.

Геннадий Сергеевич Устинов — студент. ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, Екатеринбург. E-mail: GennadiyUstinov@mail.ru.

Information about the authors:

Ekaterina S. Filippova — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Urology, Urals State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Ekaterinburg; Urologist, Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1, Ekaterinburg, Russia. E-mail: filippova.cat@yandex.ru.

Igor V. Bazhenov — Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Urology, Ural State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Ekaterinburg, Russia; Head of the Urological Unit, Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1, Ekaterinburg, Russia. E-mail: biv@okb1.ru.

Aleksandr V. Zyrjanov — Doctor of Medical Sciences, Professor. Chairman of the Department of Urology, Ural State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Ekaterinburg, Russia; Head of the Regional Urological Center of the Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1, Ekaterinburg, Russia. E-mail: zav1965@mail.ru.

Vladimir N. Zhuravlev — Doctor of Medical Sciences, Professor. Urals State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Ekaterinburg, Russia. E-mail: zhuravlev@okb1.ru.

Igor V. Borzunov — Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Urology, Ural State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Ekaterinburg, Russia. E-mail: ivborzunov@e1.ru.

Gennadiy S. Ustinov — Student. Ural State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Ekaterinburg, Russia. E-mail: GennadiyUstinov@mail.ru.