

МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
имени М.В. ЛОМОНОСОВА»

Медицинский научно-образовательный институт

Факультет фундаментальной медицины

На правах рукописи

Фоминых Мария Валерьевна

**Нейрогенная детрузорная гиперактивность как триггер автономной
дисрефлексии у пациентов после травмы спинного мозга: диагностика и
методы профилактики**

Специальность: 3.1.13. Урология и андрология

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор, академик РАН,
Камалов Армаис Альбертович

Москва – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. АВТОНОМНАЯ ДИСРЕФЛЕКСИЯ – ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ, МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ПРОФИЛАКТИКИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	12
1.1 Определение.....	12
1.2 Эпидемиология	12
1.3 Клиническая картина	15
1.4 Диагностика	21
1.5 Патогенез и патофизиология.....	22
1.6 Профилактика автономной дисрефлексии.....	27
ГЛАВА 2. ХАРАКТЕРИСТИКА ОБЪЕКТОВ И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ	40
2.1 Характеристика групп больных, критериев их отбора и условий проведения наблюдения.....	40
2.2 Методы анкетирования пациентов	49
2.2.1 Упрощенный ADFSCI	49
2.2.2 NBSS.....	50
2.2.3 Оценка качества жизни QoI	51
2.2.4 ASIA.....	52
2.3 Суточное мониторирование артериального давления	52
2.3.1 Процедура СМАД в исследовании	52
2.3.2 Методика измерения базового артериального давления.....	53
2.3.3 Расшифровка данных СМАД и программное обеспечение	56

2.3.4 Поиск и определение сердечно-сосудистых событий	56
2.4 Условия и техника выполнения введения ботулотоксина в детрузор	57
2.4.1 Условия выполнения внутридетрузорных инъекций ботулинического токсина. Используемые инструменты и оборудование	57
2.4.2 Подготовка ботулинического токсина	59
2.4.3 Техника выполнения введения ботулотоксина в детрузор	60
2.5 Статистический анализ	62
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	64
3.1 Клинические симптомы, выявленные у пациентов с автономной дисрефлексией	64
3.2 Алгоритм выявления автономной дисрефлексии.....	66
3.3 Результаты группы фезотеродина (клиническая группа 1).....	68
3.4 Результаты группы ботулотоксина (клиническая группа 2)	79
3.5 Сравнение клинических групп	90
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ	97
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	101
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	111
БИБЛИОГРАФИЯ	112
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА	127
ПРИЛОЖЕНИЯ	131

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Автономная дисрефлексия (АвтД) – одно из наиболее тяжелых и распространенных состояний у пациентов с нейрогенными нарушениями мочеиспускания, перенесших травму спинного мозга на уровне или выше сегмента Th6 [78]. По данным ВОЗ в мире от 250 000 до 500 000 человек ежегодно получают повреждения спинного мозга, большинство из них мужчины в возрасте от 20 до 35 лет. В России позвоночно-спинномозговая травма (ПСМТ) в структуре общего травматизма занимает 17% всех повреждений опорно-двигательной системы, и более 8 тысяч человек ежегодно госпитализируется с ПСМТ [12]. Встречаемость АвтД у пациентов с нейрогенной дисфункцией нижних мочевыводящих путей (НДНМП) вследствие ПСМТ выше сегмента Т6 составляет 48-90% [20, 48]. Причинами возникновения эпизодов АвтД чаще всего выступают урологические триггеры – нейрогенная детрузорная гиперактивность (НДГ), детрузорно-сфинктерная диссенергия (ДСД), мочекаменная болезнь (МКБ) и т.д [48, 21].

АвтД – потенциально угрожающее жизни состояние, развивающееся вследствие массивной и избыточной активации вегетативной нервной системы и проявляющееся неконтролируемыми симпатическими реакциями (повышением артериального давления более 300 мм рт. ст, нарушением сердечного ритма, резкой головной болью и т.д.). Основные механизмы, предположительно лежащие в основе АвтД, связаны с отключением нисходящего контроля со стороны структур головного мозга на преганглионарные симпатические нейроны спинного мозга в области боковых рогов сегментов Th5- L2 [97]. Триггерами данного состояния являются кожная или висцеральная стимуляция – переполнение мочевого пузыря,

камни мочевого пузыря, почечная колика, инфекция мочевыводящих путей, эрекция, эякуляция, проведение урологических манипуляций, таких как уродинамическое исследование, цистоскопия, переполнение ампулы прямой кишки, ректальный осмотр, повреждения кожного покрова и др [17, 48, 21].

Кожная или висцеральная стимуляция инициирует афферентные импульсы к преганглионарным симпатическим нейронам СМ, которые вызывают их аномальную рефлекторную активность вследствие отсутствия компенсаторной нисходящей парасимпатической стимуляции и внутренней посттравматической гиперчувствительности [61].

Данное состояние развивается внезапно и может привести к летальному исходу, при неоказании своевременной медицинской помощи. АвтД имеет чрезвычайно серьезные последствия: острое нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда, отслойка сетчатки, нарушения ритма сердца, судороги, нейрогенный отек легких, острая почечная недостаточность (вследствие длительной вазоконстрикции почечных сосудов) и т.д [40]. Причиной смерти у пациентов с высоким повреждением СМ в 40,5% являются сердечно-сосудистые дисфункции [23].

Нейрогенная дисфункция нижних мочевыводящих путей, сопровождающаяся эпизодами АвтД значительно снижает качество жизни пациентов. Количество эпизодов АвтД может варьировать от 8 до 40 в сутки [1, 27], поэтому одним из главных приоритетов в восстановлении и реабилитации после ПСМТ, пациенты отмечают важность состояния функции мочеиспускания и сердечно-сосудистой системы [28, 67].

Степень разработанности темы исследования. Освещение проблематики АвтД у пациентов с НДНПМ, а также вопросы патогенеза, патофизиологии, поиск новых методов диагностики и профилактики отражены в работах отечественных и зарубежных коллег [17, 61, 25]. Однако, все еще существующая, малая осведомленность врачей, младшего медицинского персонала, ухаживающих лиц о данном состоянии ухудшает результаты реабилитации и значительно увеличивает риск возникновения смертельных осложнений, вследствие АвтД. При выписке из

стационара пациенты не получают рекомендации относительно методов профилактики АвтД и четкого алгоритма действий при возникновении эпизода АвтД. Симптомы АвтД развиваются спустя 6-12 недель после травмы (период спинального шока), в связи с чем частота распространенности АвтД в отдаленном периоде ПСМТ возрастает и течение которой со временем может усугубиться. Установлено, что АвтД встречается у 38,7% пациентов с продолжительностью восстановительного периода ПСМТ менее 2 лет, в то время при длительности травмы СМ более 2-х лет АвтД регистрируется у 80% пациентов [42].

На сегодняшний день, не существует алгоритма обследования пациентов с ПСМТ относительно выявления, диагностики и профилактики АвтД. Единственным диагностическим критерием АвтД, согласно определению Европейской ассоциации урологов, является повышение систолического артериального давления выше базового значения более чем на 20 мм рт. ст [115]. Нередко, АвтД впервые диагностируется врачом урологом при непосредственном проведении инвазивных урологических манипуляциях, таких как уродинамическое исследование и цистоскопия, что подвергает пациента риску развития сердечно-сосудистых осложнений во время манипуляции.

Несмотря на проводимые исследования в отношении пациентов с АвтД и НДНМП, вопросы раннего выявления и профилактики АвтД в настоящее время остаются нерешенными.

Цель исследования. Улучшение результатов ранней диагностики и профилактики автономной дисрефлексии у пациентов после травмы спинного мозга.

Задачи исследования.

1. Изучить частоту встречаемости различных клинических симптомов при автономной дисрефлексии, вызванной нейрогенной детрузорной гиперактивностью.
2. Разработать алгоритм выявления автономной дисрефлексии при нейрогенной дисфункции нижних мочевыводящих путей у пациентов после травмы спинного мозга.

3. Изучить возможности профилактики автономной дисрефлексии, вызванной нейрогенной детрузорной гиперактивностью, фезотеродином.

4. Изучить возможности профилактики автономной дисрефлексии, вызванной нейрогенной детрузорной гиперактивностью, ботулинизацией детрузора.

5. Провести сравнительный анализ методов профилактики автономной дисрефлексии, вызванной нейрогенной детрузорной гиперактивностью – приемом фезотеродина и ботулинизацией детрузора.

Объект исследования – нейрогенная детрузорная гиперактивность как триггер автономной дисрефлексии у пациентов после травмы спинного мозга.

Научная новизна заключается в следующем:

- Определены возможности предварительной диагностики автономной дисрефлексии, вызванной детрузорной гиперактивностью, на основании данных СМАД (с одновременным заполнением дневника самонаблюдения) и опросника «вегетативная дисфункция после травмы спинного мозга» ADFSCI.
- Разработан алгоритм выявления автономной дисрефлексии, обусловленной нейрогенной детрузорной гиперактивностью.
- Впервые в отечественной практике доказана возможность эффективной профилактики АвтД, вызванной детрузорной гиперактивностью, препаратами фезотеродина и ботулиническим токсином.
- Проведена сравнительная характеристика эффективности методов профилактики автономной дисрефлексии фезотеродином и ботулинизацией детрузора.

Теоретическая значимость работы. Исследование позволило отразить важность предварительной диагностики и своевременной профилактики АвтД у пациентов с ТСМ. Представленные данные могут лечь в основу дальнейшего изучения и усовершенствования методов диагностики и профилактики АвтД. Изучена частота различных клинических проявлений АвтД, вызванных

нейрогенной детрузорной гиперактивностью. Установлена оптимальная последовательность построения алгоритма диагностики АвтД.

Практическая значимость работы. Разработан диагностический алгоритм выявления АвтД у пациентов с ТСМ выше сегмента Th6, с возможностью прогнозирования эпизода АвтД во время уродинамического исследования с одновременным измерением АД и ЧСС. Разработаны методы профилактики АвтД фезотеродином и ботулинизацией детрузора, а также проведено сравнение эффективности данных методов.

Методология и методы исследования. Основой методологии настоящего исследования явились работы отечественных и зарубежных коллег, отражающие распространенность, патогенез, методы диагностики и профилактики АвтД у пациентов с ПСМТ. Для решения поставленных задач исследования были проведены клинические, инструментальные, уродинамические исследования, а также применены методы анкетирования. В исследовании приняли участие 88 пациентов с НДНМП и ПСМТ выше сегмента Т6, наблюдавшиеся на базе медицинского научно-образовательного центра МГУ им. М.В. Ломоносова и АО «Реабилитационного центра для инвалидов “Преодоление”» (г. Москва) в период с 2019 по 2022 гг. Пациенты подписывали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Исследование проведено с соблюдением этических принципов и действующих нормативных требований, одобрено Локальным независимым этическим комитетом Медицинского научно-образовательного центра Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова (Протокол № 2/21 от 08 февраля 2021 года).

Личный вклад автора. Вклад автора заключается в его личном участии в каждом этапе подготовки и реализации исследования. Совместно с научным руководителем сформулированы цель и задачи исследования, разработан дизайн исследования. Автором лично проведен поиск и анализ научной литературы, проведен отбор пациентов в соответствии с критериями включения в исследование, реализованы диагностические и профилактические этапы исследования, сформирована электронная база данных, выполнена статистическая обработка

данных клинических и инструментальных исследований, оформлены основные положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации.

В научных статьях, опубликованных соискателем в соавторстве, были изложены основные положения, выносимые на защиту. При подготовке главы 1 главы были использованы материалы из научных работ [18, 5]. Авторству соискателя принадлежат разделы статьи на с. 260-261, а также разделы в книге на с. 142-143. В статье [19] автором описываются клинические случаи медикаментозной терапии гиперактивного мочевого пузыря м-холиноблокатором фезотеродином, в том числе у пациента с НДГ и автономной дисрефлексией. Материалы данной статьи использовались при подготовке главы 2,3,4, авторству соискателя принадлежат с. 17. В статье [13] автор определил наиболее информативные диагностические критерии автономной дисрефлексии у пациентов, перенёсших травму спинного мозга, а также отразил ведущие клинические симптомы у пациентов с автономной дисрефлексией. Материалы из данной статьи были использованы для подготовки глав 2,3,4 диссертации, а также использованы для обоснования положений, выносимых на защиту №1 и №2. Авторству соискателя принадлежат разделы статьи на с.46-49. В статье [14] автором изложены результаты применения фезотеродина для профилактики автономной дисрефлексии у пациентов с НДГ, возникшей после травмы спинного мозга. Полученные данные были использованы для подготовки глав 2,3,4 диссертации, а также в качестве обоснований положений, выносимых на защиту №3 и №5. Авторству соискателя принадлежат разделы статьи на с.48-50. В статье [15] автор продемонстрировал возможность профилактики автономной дисрефлексии внутримышечными инъекциями ботулинического токсина. Материалы данной работы были использованы для подготовки глав 2,3,4 диссертации, а также для обоснований положений, выносимых на защиту №4 и №5. Авторству соискателя принадлежат разделы статьи с.104-106.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Ведущими клиническими симптомами, кроме повышения артериального давления, у пациентов с автономной дисрефлексией являются

головная боль, пилоэрекция и гипергидроз части тела, выше уровня повреждения спинного мозга

2. Использование комбинации диагностических методов – опросника ADFSCI, суточного мониторирования артериального давления и проведение цистометрии наполнения с одномоментным мониторингом АД и ЧСС позволяет диагностировать АвтД и подтвердить связь АвтД с нейрогенной детрузорной гиперактивностью.

3. Прием фезотеродина в дозировке 4 мг на протяжении 12 недель снижает выраженность симптомов автономной дисрефлексии у пациентов с детрузорной гиперактивностью на фоне ПСМТ, что выражается в стабилизации показателей артериального давления и уродинамических параметров, уменьшении количества эпизодов АвтД, улучшении качества жизни.

4. Инъекции ботулинического токсина типа А в детрузор являются эффективными для профилактики автономной дисрефлексии, спровоцированной нейрогенной детрузорной гиперактивностью, значимо снижая выраженность симптомов АвтД, путем стабилизации гемодинамических и уродинамических показателей, улучшая качество жизни пациентов.

5. Внутридетрузорные инъекции ботулинического токсина статистически значимо улучшают уродинамические и гемодинамические показатели, нивелируя тяжесть эпизодов автономной дисрефлексии по сравнению с пациентами, получавших фезотеродин.

Степень достоверности и апробация результатов исследования. Достоверность полученных результатов основана на достаточном объеме выборки пациентов, использовании современных методов диагностики и статистической обработки с помощью пакетов прикладных программ MS Excel 2016, JASP v.0.16.3 (University of Amsterdam, Amsterdam, Netherlands, 2022).

Результаты исследования доложены и обсуждены на 4-м Российском конгрессе с международным участием "Физическая и реабилитационная медицина" (Москва, Россия, 17-18 декабря 2020 г.); XXI Конгрессе Российского общества урологов (on-line, Россия, 23-25 сентября 2021г); XIII Международном

конгрессе "Нейрореабилитация 2021" (г.Москва, Россия, 16-18 июня 2021 г.); XVII Конгрессе "Мужское здоровье" с международным участием (Сочи, Россия, 27-29 апреля 2021г.); 6-м Российском конгрессе с международным участием «Физическая и реабилитационная медицина» (Москва, Россия, 15-16 декабря 2022 г.); XX-м Юбилейном международном конгрессе «Реабилитация и санаторно-курортное лечение» (Москва, Россия, 22-23 сентября 2022 г.).

Основные результаты диссертационного исследования опубликованы в 6 научных трудах, включая 3 статьи в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных для защиты в диссертационном совете МГУ по специальности и отрасли наук.

Апробация работы состоялась на заседании кафедры урологии и андрологии факультета фундаментальной медицины МНОИ МГУ имени М. В. Ломоносова.

ГЛАВА 1. АВТОНОМНАЯ ДИСРЕФЛЕКСИЯ – ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ, МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ПРОФИЛАКТИКИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Определение

Автономная дисрефлексия (АвтД) – потенциально угрожающее жизни состояние, возникающее при внезапной и избыточной активации вегетативной нервной системы, вследствие импульсов (афферентного стимула), возникающих у пациентов с повреждением или функциональными нарушениями спинного мозга, локализующимися на уровне сегмента Th6 или выше него.

Европейская ассоциация урологов определяет АвтД как состояние, характеризующиеся повышением систолического артериального давления выше базового значения на 20 мм рт. ст. При этом необходимо учитывать, что для пациентов с повреждением спинного мозга выше сегмента Th6 характерна артериальная гипотония. Обычно их базовое систолическое давление ниже, чем в общей популяции на 15-20 мм рт. ст. Во время автономной дисрефлексии систолическое АД может повышаться до 300 мм рт. ст., вызывая жизнеугрожающие состояния.

1.2 Эпидемиология

По данным ВОЗ, у 85% пациентов с повреждениями шейного и/или грудного отдела позвоночника развивается автономная дисрефлексия. На основании работы

Eun Sun Lee et Min Cheol Joo из 28 пациентов с ПСМТ на уровне Th6 и выше, 26 пациентов (92,9%) испытывали от 1 до 10 раз в день эпизоды АвтД, регистрируемые путем измерения АД в течение 24-часового периода [78].

Степень тяжести АвтД зависит от уровня и полноты травмы. Согласно работе Liu N. et al., АвтД наиболее распространена у пациентов с повреждением шейного отдела позвоночника и возникает у 71,7% пациентов с повреждением в пределах C1-C8. При этом частота встречаемости АвтД при ПСМТ на уровне Th1-6 значительно меньше и составляет 31,3%. При классификации повреждений на основании шкалы тяжести повреждения спинного мозга AISA было установлено, что при полной утрате чувствительной и двигательной функции (AIS A) распространенность АвтД составляет 66,7% с максимальным повышением систолического АД на 60,8 мм рт.ст., в то время как при AIS B-D – 58,8% с максимальным повышением систолического АД на 48,3 мм рт.ст [42]. Похожие результаты были получены в исследовании Michael D Stillman et al., согласно которому через 12 месяцев после выписки из стационара пациентов с повреждением спинного мозга AIS A-C на уровне C1-C4 частота АвтД составила 82%, AIS A-C на уровне C5-C8 – 56%, AIS D – 19% [45]. По данным работы David W Popok et al. частота спонтанных эпизодов АвтД, прирост систолического АД, а также максимальное систолическое АД у пациентов с травмой шейного отдела спинного мозга были существенно выше, а падение ЧСС во время АвтД существенно ниже по сравнению с пациентами с повреждением верхнегрудного отдела [44].

Обычно симптомы АвтД развиваются через 6-12 недель после травмы, однако на ранних этапах возможна своеобразная компенсация гемодинамических нарушений, в связи с чем частота распространенности АвтД увеличивается с увеличением времени, прошедшем от момента травмы. Согласно работе Liu N. et al., АвтД встречается у 38,7% пациентов с длительностью повреждения спинного мозга менее 2 лет, в то время как в группе пациентов с длительностью травмы более 2-х лет АвтД регистрируется у 80% пациентов [42].

Тяжесть течения АвтД со временем может усугубиться. При моделировании АвтД на животной модели путем повреждения спинного мозга на уровне Th2-3 установлено, что прирост артериального давления в ответ на наполнение мочевого пузыря крыс через 8 недель после травмы существенно превышает данный показатель через 4 недели. Одновременно с этим для исследуемых особей через 8 недель наблюдения при провокации эпизода АвтД характерна более выраженная брадикардия по сравнению с 4-недельным периодом наблюдения, что указывает на усугубление тяжести симптомов АвтД с течением времени [58]. Полученные выводы подтверждаются клиническими данными Liu N. Et al., согласно которым уровень повышения систолического АД во время уродинамического исследования у пациентов с АвтД с длительностью травмы более 2-х лет статистически значимо превышает данный показатель при длительности травмы менее 2-х лет [42]. По данным Hubli M. Et al. частота ежедневных эпизодов АвтД у пациентов с более длительными травмами позвоночника также возрастает [71].

В некоторых случаях АвтД может развиваться у пациентов с травмой спинного мозга ниже уровня Th6, особенно если повреждение находится близко к этому уровню. По данным исследования Engin Koyuncu и Murat Ersoz, во время уродинамического исследования у 1 пациента из 51 (1,96%) с травмой спинного мозга ниже уровня Th6 было отмечено возникновения АвтД с подъемом АД с 105/76 мм рт.ст. до 145/102 мм рт.ст. У данного пациента спинной мозг был поврежден на уровне Th8 [77].

Филиппова Е.С. и соавторы провели комплексную оценку эпидемиологии нейрогенных нарушений мочеиспускания. Авторы на первом этапе проанализировали опубликованные мировые данные (более 60 статей), а затем предприняли попытку моделирования распространенности для различных групп в Российской Федерации. В частности, в популяции пациентов с травмой спинного мозга частота НДНМП составила 70-95% [20].

Несмотря на широкое распространение АвтД среди пациентов с повреждением спинного мозга (СМ), далеко не все специалисты, которые могут столкнуться с данной патологией, способны вовремя ее распознать и грамотно

скоординировать работу с пациентами. По данным хорватского исследования Nada Strčić и Dean Markić (2019) 57% студентов медицинского университета за время обучения сталкиваются с пациентами с травмой спинного мозга. При этом у 73,6% студентов отсутствует представление о возможности наличия у таких пациентов вегетативных нарушений, в частности АвтД, что указывает на низкий уровень осведомленности будущих специалистов в данной области [114]. Внедрение дополнительных лекций [117], посвященных своевременной диагностики и лечению АвтД, значительно повышает уровень осведомленности младшего медицинского персонала [91], и клиницистов [118] о специфике данного состояния.

Необходимо отметить, что АвтД развивается не только после травмы спинного мозга, но и при других его поражениях, таких как опухоли, рассеянный склероз и послеоперационная миелопатия. По данным исследования Miguel Virseda-Chamorro et al. у 7% пациентов с АвтД наблюдалось повреждение спинного мозга (СМ) нетравматического генеза: остеомиелит, опухоли, повреждения сосудистого генеза, [125]. Кроме того, в 2020 г. была опубликован клинический случай автономной дисрефлексии у 51-летнего пациента с лучевой миелопатией [104], в 2021 – у 57-летнего пациента с глиофибромой [32].

В исследовании 2021 г. впервые были зафиксирована автономная дисрефлексия в рамках постковидного синдрома, однако предстоит провести больше эпидемиологических исследований в этой области [30].

1.3 Клиническая картина

Триггерами, запускающими АвтД может явиться переполнение мочевого пузыря, почечная колика, переполнение прямой кишки, пролежни, тесная одежда, вросший ноготь, переломы и другие болевые стимулы. Но, наиболее часто АвтД является следствием неблагополучия со стороны мочевыделительной системы или

связанных с ней болезненных стимулов, например, проведение комплексного уродинамического исследования или цистоскопии [48, 88].

По данным Jessica A Inskip et al., в повседневной жизни наиболее распространенными провоцирующими факторами АвтД являются переполнение мочевого пузыря (89% пациентов) и боль (75% пациентов) [21]. Faaborg P. M. et al. показали, что наибольший подъем систолического АД со 125 мм рт. ст до 200 мм рт.ст. наблюдается при цистометрии, в то время как трансанальная ирригация кишечника и пальцевое ректальное исследование вызывали меньший прирост АД, что говорит о более тяжелом течении АвтД при висцеральной стимуляции от мочевого пузыря [34]. Также причиной АвтД может стать сексуальная стимуляция, эякуляция, манифестация инфекции мочевыводящих путей, камни мочевого пузыря, катетеризация мочевого пузыря, ректальный осмотр, выполнение сеанса дистанционной ударно волновой литотрипсии или литолапаксии. При этом, по данным Xiong Y. et al., вероятность развития АвтД во время оперативного вмешательства по поводу мочекаменной болезни зависит от длительности операции, величины и количества камней [35].

Клинические проявления АвтД характеризуются рядом симптомов: внезапная и стойкая артериальная гипертензия (> 20 мм. рт. ст. от исходного уровня), сильная головная боль (обычно в затылочной области), чрезмерное потоотделение и гиперемия (лицо, шея и плечи), затуманенное зрение, тошнота / рвота, стеснение в груди, одышка, пилоэрекция парестезии с гусиной кожей [48]. Симптоматическая АвтД чаще встречается у пациентов с полным отсутствием моторной и чувствительной функции с повреждением типа AIS A [31]. При этом описаны случаи бессимптомной АвтД. В исследовании Eun Sun Lee et Min Cheol Joо 12 из 26 пациентов с подтвержденной АвтД (46,2%) по данным анкетирования не отмечали изменений во время эпизодов АвтД в течение 24 часов мониторинга [78].

Исследование клинических аспектов АвтД по данным Ryan Solinsky et al. показало, что во время эпизода АвтД у 68% пациентов наблюдается тахикардия с повышением ЧСС в среднем на 20 ударов в минуту, в то время как брадикардия

встречается значительно реже и составляет 0,3% от всех зарегистрированных эпизодов АвтД. У 31,8% пациентов изменение ЧСС во время АвтД не превышает 10 ударов в минуту [109]. Подобные особенности могут быть связаны со снижением чувствительности барорефлекса у пациентов с АвтД, которая еще более снижается при висцеральной стимуляции [29]. В исследовании Ryan Solinsky et al. триггеры, вызывающие АвтД, в 64,5% случаев не были установлены. В остальных случаях гиперактивация симпатической системы запускалась в ответ на переполнение мочевого пузыря (10,6%) и кишечника (6,5%), боль в области послеоперационных ран (5,6%), миалгии и артралгии (2,5%), наличие инфекции мочевыводящих путей (2,5%) и мочекаменной болезни (0,2%), абдоминальную боль (2%), спазм мочевого пузыря (0,2%) [109].

По данным работы David W Popok et al. в 59% случаев триггеры, вызывающие эпизоды АвтД, были неизвестны. Чаще всего АвтД была связана с мочевым пузырем (11% случаев) с максимальным подъемом систолического АД на 49 мм рт.ст. и прямой кишкой (11% случаев) с максимальным подъемом систолического АД на 52 мм рт.ст., 9% случаев АвтД были связаны с изменением положения тела или перемещением [44].

По данным Jin A Yoon et al. у пациентов с АвтД (73%) при проведении уродинамического исследования систолическое АД поднимается на 57,52 мм рт.ст., в то время как у пациентов с ПСМТ выше Th6 сегмента без АвтД (27%) прирост АД составляет 11 мм рт.ст. Корреляционный анализ Пирсона выявил умеренную отрицательную корреляционную взаимосвязь САД с степенью растяжимостью (комплаинсом) мочевого пузыря и сильную положительную корреляционную взаимосвязь с максимальным давлением детрузора. Для пациентов с АвтД характерна гиперактивность детрузора, присутствующая у 88% пациентов, в сочетании с образованием трабекул мочевого пузыря, что считается результатом нерегулируемого сокращения детрузора в условиях неадекватно высокой афферентной активности [41]. Похожие результаты были получены Liu N. et al., согласно которым средний прирост АД у пациентов с АвтД составил 55,6 мм рт.ст., в то время как у пациентов с ПСМТ выше Th6 без АвтД – 8,9 мм рт.ст. У

41,7% пациентов повышение АД оставалось бессимптомным. 58,3% пациентов сообщили о возникновении головной боли, чрезмерного потоотделения, покраснении лица во время эпизода АвтД [42].

Согласно результатам исследования Jessica A Inskip et al. 74% пациентов (123 из 163) с ПСМТ на уровне сегмента Th7 и выше во время процедур ухода за кишечником (акт дефекации, установка клизмы) испытывают симптомы автономной дисрефлексии. Наиболее частым симптомом, возникающим у 52% пациентов, была признана пилоэрекция. У 51% наблюдалось усиление спастичности поперечно-полосатой мускулатуры, 49% сообщали о покраснении лица и повышенной потливости. 43% пациентов описывали состояние общего недомогания, 38% испытывали головную боль, а 33% головокружение. У 32% пациентов во время ухода за кишечником возникали эпизоды аритмии и усиленного сердцебиения, причем у 7% нарушения ритма сердца наблюдались ежедневно. У 11% пациентов при этом наблюдалось возникновение болей за грудиной. 23% отмечали появление тошноты, 21% уменьшение частоты дыхания, 20% затрудненное дыхание, 18% затуманенное зрение [21].

С целью определения предикторов возникновения автономной дисрефлексии во время уродинамического исследования было проведена работа Matthias Walter et al. в 2018 году. Было установлено, что распространенность автономной дисрефлексии составила 68% (204 из 300 пациентов), у 34% из которых проявления наблюдались только в одном из двух проводимых сеансов уродинамического исследования. Среди 204 пациентов 129 (63%) имели бессимптомную форму автономной дисрефлексии, в то время как у 75 пациентов (37%) во время исследования наблюдались головная боль (44%), ощущение дискомфорта (41,3%), спастичность (36%), повышенное потоотделение (30,7%), болевые ощущения общего характера (28%), пилоэрекция (12%), гиперемия или ощущение жара (6,7%), боль или дискомфорт в грудной клетки (2,7%), диспноэ (1,3%). При этом у 32% пациентов с АвтД повреждение было ниже Т6 (65 из 204). Предикторами АвтД по данным логистического регрессионного анализа были признаны уровень повреждения и наличие гиперактивности детрузора. Для пациентов с травмой в

шейном отделе СМ было характерно повышение АД до более высоких значений по сравнению с пациентами с повреждением на уровне грудных и поясничных сегментов. Статистически значимое различие прироста АД наблюдалось между обследуемыми с травмой на уровне выше Th6 и ниже Th7. При классификации повреждений на основании шкалы тяжести повреждения спинного мозга ASIA было установлено, что при полной утрате чувствительной и двигательной функции (ASIA A) по сравнению с неполным повреждением спинного мозга (ASIA B-D) наблюдается большее снижение ЧСС в ответ на висцеральную стимуляцию. При этом отсутствие моторного компонента при повреждении (ASIA A-B) сопряжено с значительно большим подъемом систолического артериального давления и резким урежением ЧСС [95]. Аналогичные результаты были получены Matthias Walter et al. и ранее, в 2016 году, при изучении изменения гемодинамических параметров у женщин с травмой позвоночника во время уродинамического исследования [31].

Состояние АвтД развивается внезапно и может привести к летальному исходу, при неоказании своевременной медицинской помощи. АД может иметь чрезвычайно серьезные последствия: субарахноидальное кровоизлияние, гипертоническая энцефалопатия, отслойка сетчатки, нарушения ритма сердца, судороги, нейрогенный отек легких, почечная недостаточность (вследствие длительной вазоконстрикции почечных сосудов), кома и смерть. Смерть наступает чаще всего, когда она связана с сердечно-сосудистыми и осложнениями со стороны центральной нервной системы [23, 88].

Помимо острых осложнений АвтД, по данным исследования Aaron A Phillips et al. существуют хронические последствия данного состояния, проявляющиеся вторичной гиперперфузией головного мозга в ответ на транзиторное повышение АД, как у пациентов с АвтД, так и у крыс с искусственно смоделированным повреждением на уровне Th3. При исследовании на животной модели было установлено, что транзиторная АГ, связанная с АвтД, приводила к снижению максимальной дилатации средней мозговой артерии в ответ на карбахол, а также ригидности ее стенок, что связывают с повышением экспрессии профибротических агентов и повышенной экспрессией коллагена в стенке артерии. Полученные

результаты привели исследователей к выводу о возможности развития разнообразных цереброваскулярных нарушений у пациентов с АвтД, проявляющейся транзиторной гипертензией с последующим увеличением мозгового кровотока в 2-3 раза и изменением эндотелиальной функции сосудов [122].

При изучении эхокардиографических особенностей работы сердца при АвтД на животной модели через 5 недель после травмы спинного мозга на уровне Th3 было выявлено статистически значимое снижение всех изучаемых Эхо-показателей: фракции выброса, ударного объема, толщины стенок левого желудочка в фазу систолы и диастолы, конечного систолического и диастолического объемов [56]. В работе Christopher R West et al. были получены похожие результаты: спустя 6 недель после травмы спинного мозга на уровне Th3 для грызунов с АвтД по данным Эхо-КГ было характерно снижение конечного диастолического и систолического объемов, ударного объема и фракции выброса, однако увеличение толщины стенки левого желудочка [39].

Среди нарушений со стороны мочевыделительной системы по данным Miguel Virseda-Chamorro et al. у 98% пациентов с АвтД присутствует гиперактивность детрузора, а во время проведения уродинамического исследования максимальное давление детрузора (МДД) значительно выше по сравнению с пациентами с ПСМТ без сопутствующей АвтД. Помимо этого, пациенты с АвтД чаще страдают от проблем, связанных с детрузорно-сфинктерной диссинергией [125]. Согласно исследованию Ryosuke Takahashi et al., наружная сфинктеротомия у таких пациентов неэффективна и не избавляет от симптомов АвтД [116].

В 2017 году в работе Jürgen Pannek et al. впервые было продемонстрировано редкое осложнение АвтД в виде перелома шейки бедра. Данное осложнение было связано с трансректальной электростимуляцией простаты для получения эякулята у мужчины с полным повреждением спинного мозга на уровне С6. В ходе процедуры возник неконтролируемый спазм мышц левого бедра, вследствие эпизода АвтД, который привел к перелому шейки бедра у 33-летнего мужчины [92].

Помимо сердечно-сосудистых проявлений АвтД пациенты с ПСМТ в верхнегрудном отделе позвоночника по данным некоторых источников имеют скомпрометированную иммунную систему. Это связывают в первую очередь с гиперактивацией симпатической системы, приводящей к постоянному повышению циркулирующих глюкокортикоидов (ГК) и норадреналина (НА), которые могут приводить к гибели лейкоцитов [84]. В исследовании на мышах установлено, что увеличение концентрации ГК и НА после ПСМТ на уровне Th3 ассоциировано с прогрессирующей атрофией паренхимы селезенки и лейкопенией. Через 5 недель после травмы отмечалось уменьшение объема селезенки на 20-40% и уменьшение всех субпопуляций лейкоцитов на 50-70%. Независимое клиническое исследование пациентов с ПСМТ на уровне сегмента C5 ASIA A, показало, что запуск АвтД при переполнении мочевого пузыря ассоциирован с повышением НА, снижением индекса иммунной компетенции и соотношения CD4/CD8 [33].

1.4 Диагностика

Раннее распознавание возникающих эпизодов АвтД и более точные методы диагностики могут оказаться полезными как для пациентов, предупреждая возможные фатальные осложнения, так и для лечебно-экономических аспектов здравоохранения, снижая затраты на госпитализацию и реабилитацию [120].

Для субъективной оценки гемодинамической нестабильности у пациентов с травмой позвоночника был разработан опросник ADFSCI (Autonomic Dysfunction Following Spinal Cord Injury) для оценки тяжести и частоты симптомов во время эпизодов АвтД и гипотензии. При сопоставлении результатов опроса с данными суточного мониторинга АД (СМАД) было установлено, что сумма баллов ADFSCI имеет сильную положительную корреляционную взаимосвязь с общим числом эпизодов АвтД. Ответы пациентов относительно частоты возникновения АвтД, проявляющейся гемодинамической нестабильностью, с высокой точностью

отражали кратность эпизодов АвтД по данным СМАД. Это привело исследователей к выводу о возможности использования опросника ADFSCI в качестве простого и быстрого инструмента для оценки симптомов АвтД у больных с травмой позвоночника [71].

Молниеносное возникновение и течение АвтД обуславливает необходимость описания четких алгоритмов ведения данного состояния и обязательного мониторинга АД и ЧСС при урологических вмешательствах у пациентов с высоким уровнем повреждения СМ. В работе David Popok et al. было разработано программное обеспечение для автоматизированного распознавания гемодинамических данных (систолическое АД, ЧСС) с целью раннего обнаружения спонтанных эпизодов АвтД не только во время диагностических процедур, но и в течение дня. Программное обеспечение в рамках персонифицированной медицины может быть настроено вручную на конкретные значения параметров, способных указать на опасность возникновения АвтД у каждого конкретного индивида [49]. Данное программное обеспечение продемонстрировало аналогичную ручному измерению АД точность, что привело исследователей к выводу о том, что автоматизированное программное обеспечение непрерывного гемодинамического мониторинга сможет стать эффективным методом ранней диагностики и своевременных лечебно-профилактических мероприятий, предупреждающих развитие АвтД [44].

Признанным стандартом диагностики нейрогенных дисфункций мочеиспускания при ПСМТ по данным Европейской ассоциации урологов является комплексное уродинамическое исследование [10].

1.5 Патогенез и патофизиология

Основные механизмы, предположительно лежащие в основе АвтД после травмы спинного мозга, связаны с отключением нисходящего контроля со стороны

структур головного мозга на преганглионарные симпатические нейроны в области боковых рогов СМ сегментов C8-L1-2 ниже места повреждения.

По данным Squair J.W. et al., при изучении изменений на уровне медуллярного сосудистого центра, в частности на уровне ростральных вентролатеральных ядер (RVLM), в ответ на повреждение разной степени тяжести, было выявлено зависимое от объема повреждения СМ уменьшение количества нейронов, содержащих одновременно флуороголд и дофамин- β -гидроксилазу. Флуороголд был предварительно введен в каудальную часть пересеченного спинного мозга на уровне Th7, травмированного на уровне Th3, с целью оценки возможности его ретроградного транспорта по нисходящим путям к RVLM. Дофамин- β -гидроксилаза рассматривалась как маркер возбуждающих нейронов в области RVLM. Таким образом, полученные результаты подтверждают, что повреждение СМ на верхнегрудном уровне вызывает снижение числа нисходящих симпатических волокон к симпатическим преганглионарным нейронам. Тяжесть АвтД у особей с повреждением СМ на уровне Th3 коррелировала с количеством сохраненного белого вещества, а также площадью повреждения [70].

В исследовании Alberto A Vitore et al. было изучено нисходящее влияние участков головного мозга на автономные нарушения после повреждения СМ. В ответ на растяжение прямой кишки в группе особей, получающих электрофизиологическое лечение стимуляцией нейронов PAG и NRM с 1-го дня травмы, подъем АД не отличался от данных контрольной группы. У крыс без стимуляции вышеуказанных областей после травмы, подъем АД был значительно выше, что связывали с проявлением АвтД, симптомы которой нивелируются при усилении нисходящих тормозных влияний со стороны PAG и NRM в случае неполной ПСМТ и сохранении необходимых проводящих путей [112].

В работе Eugene Mironets et al. была изучена роль TNF α в патогенезе АвтД. После повреждения СМ исследуемых крыс на уровне Th3 уровни экспрессии TNF α , его рецептора (TNFR1), а также p65-субъединицы транскрипционного фактора pNF- κ B (pNF- κ B p65), опосредующего белковый каскад TNF α были повышены во всех исследуемых временных точках (3 дня, 1, 2, 3, 4 недели после повреждения

спинного мозга). В группе крыс, получавших в течение 4 недель эксперимента, антагонист XPro1595, уровень экспрессии TNFR1 оставался повышенным, однако уровень pNF-κB p65 был сопоставим с контрольной группой здоровых особей. Такое снижение pNF-κB p65 было сопряжено с уменьшением прироста среднего артериального давления с более быстрым снижением до исходных значений, а также с меньшим урежением ЧСС в ответ на висцеральную стимуляцию. В отсутствие афферентной стимуляции частота возникновения эпизодов АвтД у крыс, получающих XPro1595, была значительно меньше, чем в группе сравнения. Гистологическое исследование мезентериальных артерий показало, что толщина стенки и диаметр просвета артерий у крыс, получающих XPro1595, не отличается от контрольной группы, в то время как в группе сравнения стенка артерий истончена, а диаметр просвета значительно меньше нормы. При оценке сосудистой реактивности изолированных артерий в ответ на вазоконстрикторы и вазодилататоры у травмированных особей, не получающих антагонист TNFα, наблюдался гиперактивный ответ на фармакологическую стимуляцию, что проявлялось возникновением максимального ответа в ответ на минимальную дозу агента. Ингибирование TNFα в спинномозговой жидкости крыс нормализовало сократительную функцию периферических сосудов. При изучении экспрессии маркера нейрональной активации c-Fos на уровне L6 после длительной висцеральной стимуляции наблюдалась повышенная активность интернейронов в области заднего рога серого вещества спинного мозга, VII и X пластинках СМ, а также IML. У крыс, получающих XPro1595, симпатическая активность была существенно снижена [110].

По данным Katsumi Kadekawa et al., у крыс с АвтД после повреждения СМ на уровне Th2-3 уровень экспрессии NGF в слизистой оболочке мочевого пузыря был существенно повышен по сравнению с интактными особями, причем уровень повышения NGF находился в прямой пропорциональной зависимости от времени, прошедшего с момента травматизации. Уровень экспрессии NGF был повышен в течение 8 недель наблюдения, однако различия с уровнем NGF контрольной группы оказались статистически значимыми только спустя 8 недель. Интрадетрузорное

введение липосом с антисенс-олигонуклеотидами снижало уровень NGF, а также нормализовало гемодинамический ответ на висцеральные стимулы, вызванные наполнением мочевого пузыря разными объемами жидкости [58].

Антагонист $\text{TNF}\alpha$, по данным Eugene Mironets et al., не влияет на опосредованное травмой увеличение экспрессии NGF, однако уменьшает экспрессию рецепторной тирозинкиназы TrkA, опосредующей каскад NGF, сохраняя таким образом баланс и предотвращая чрезмерное прорастание афферентных волокон к симпатическим нейронам. В отсутствие NGF в условиях *in vitro* $\text{TNF}\alpha$ оказывает стимулирующее влияние на рост афферентных кальцитонин-ген-связанный пептид волокон, экспрессия которых была существенно больше в группе, не получающей антагонист $\text{TNF}\alpha$ как в дорсальном роге, так и в области VII и X пластинок. Полученные данные свидетельствуют об основополагающей роли $\text{TNF}\alpha$ в патогенезе автономной дисрефлексии путем стимуляции роста афферентных волокон сразу несколькими механизмами [110].

Вышеописанная теория прорастания афферентных волокон к симпатическим нейронам подтверждается рядом исследований. В исследовании Alberto A Vitore et al. при иммуногистохимическом окрашивании ткани травмированного СМ было выявлено значимое повышение экспрессии кальцитонин-ген-связанного пептида (CGRP) в области дорсального рога [112]. Согласно работе Jordan W Squair et al. после ПТСМ у грызунов на уровне Th3 выявлено значительное увеличение CGRP-эргических отростков в в III-V пластинках дорсального рога СМ на уровне сегментов L6-S1 [70].

Считается, что РААС вовлечена в регуляцию сосудистого тонуса при АвтД. В исследовании Kai Wang et al. после моделирования АвтД на животной модели путем повреждения СМ на уровне Th4 уровень ангиотензина 2 в ядре одиночного пути (NTS) продолговатого мозга был значительно повышен. Билатеральное введение в NTS блокатора рецепторов ангиотензина 2 (лозартана) было сопряжено с нормализацией показателей АДв ответ на растяжение прямой кишки, а также с нормализацией чувствительности барорефлекса, пониженной на фоне АвтД. При этом введение ангиотензина 2 в желудочки головного мозга крыс контрольной

группы без повреждения СМ приводило к возникновению симптомов АвтД в ответ на растяжение прямой кишки [29]. В исследования Anne Järve et al. при изучении влияния рецепторов ангиотензина 2 (AT1a-рецептор) и ангиотензина 1-7 (Mas-рецептор) на патогенез АвтД было установлено, что у Mas-нокаутных особей после ПТСМ на уровне Th4-сегмента наблюдался меньший прирост АД при растяжении прямой кишки. Полученные данные привели исследователей к выводу о специфической роли Mas-рецептора в регуляции АД после ПТСМ на уровне Th4, в то время как воздействие на AT1a-рецепторы может вызывать адаптивные изменения в бассейне мезентериальных артерий за счет регуляции сосудистой реактивности [50].

АвтД также связана с супрессией иммунитета. Для оценки связи между СМ и селезенкой, в селезенку исследуемых мышей через 28 дней после ПТСМ на уровнях Th3 и Th9 был введен нейротропный вирус псевдобешенства, меченный флуоресцентным белком. В группе особей с повреждением на уровне Th3 сегмента экспрессия вируса наблюдалась в сером веществе СМ на всем протяжении ниже места травмы. После введения флуороголда, маркера симпатических нейронов, было установлено, что для крыс с травмой на уровне Th3 характерно увеличенное вдвое количество вставочных интернейронов, в то время как в двух других группах преобладали симпатические преганглионарные холинэргические нейроны. Большинство интернейронов оказались возбуждающими глутаматэргическими, меньшая часть была представлена холинэргическими и тормозными ГАМК-эргическими, что указывает на увеличение количества связей между возбуждающими интернейронами и симпатическими преганглионарами. После подавления активности глутаматэргических интернейронов генно-инженерными методами наблюдалась нормализация уровня CD4⁺, CD8⁺ и В-клеток, а также восстановление нормальной структуры селезенки [108].

Полученные данные показывают еще один возможный механизм иммуносупрессии и АвтД после повреждения СМ на верхнегрудном уровне помимо так называемой теории прорастания афферентов. Формирующиеся в результате нейропластичности и синаптогенеза интраспинальные цепочки

нейронов между первичными сенсорными афферентами, вставочными интранейронами и симпатическими преганглионарами создают расширенное рецептивное поле, распространяющееся за пределы грудных сегментов, иннервирующих вторичные лимфоидные органы. Гиперактивация симпатической системы сопряжена с синхронным увеличением экспрессии $\alpha 1$ -адренорецепторов в гладкомышечных клетках периферических артерий [113].

По данным Faaborg P.M. et al. висцеральная стимуляция, связанная с пальцевым ректальным исследованием, переполнением мочевого пузыря во время цистометрии, трансанальной ирригацией кишечника у пациентов с АвтД с повреждением СМ ASIA-A выше Th6, была сопряжена с повышением концентрации НА плазмы крови, чего не наблюдалось у пациентов с травмой спинного мозга ниже Th10 [34].

1.6 Профилактика автономной дисрефлексии

Профилактика АвтД направлена на своевременное выявление и устранение запускающего ее триггера, а также экстренное снижение АД, с целью предотвращения осложнений.

Купирование острой ситуации

Как только у пациента с травмой верхнегрудного и шейного отдела спинного мозга диагностирован эпизод АвтД, крайне важным является выявление и устранение любых провоцирующих факторов. Параллельно с началом применения консервативных методов лечения рекомендован мониторинг гемодинамических показателей каждые 2-5 минут или же в непрерывном режиме, что позволит оценить эффективность проводимых на первом этапе мероприятий [26].

1. Консервативные методы

Первым шагом лечебных мероприятий при возникновении АвтД неосложненного течения является перевод пациента в вертикальное положение,

вызывая тем самым ортостатическое снижение артериального давления. Так как полная вертикализация пациента обычно затруднена, достаточно перевести пациента в сидячее положение. Следующим этапом является быстрое устранение возможных экзо- и эндогенных триггеров, способных запустить неконтролируемую симпатическую активацию. Для этих целей проводится незамедлительное физикальное обследование больного, во время которого любые ограничивающие его движение устройства, тесная одежда, гипсовые повязки, эластические бинты должны быть немедленно удалены или ослаблены. Для оценки наполненности мочевого пузыря проводится мягкая и аккуратная пальпация надлобковой области, так как перкуссия или я сами по себе способна усилить афферентную стимуляцию и еще более усугубить тяжесть АвтД [76]. Поскольку наиболее распространенной причиной АвтД является чрезмерное переполнение мочевого пузыря, следует незамедлительно опорожнить мочевой пузырь, устранить возможную причину боли, прекратить инвазивную манипуляцию на нижних мочевыводящих путях/прямой кишке. Для устранения связанных с переполнением мочевого пузыря причин, по данным David W Popok et al наиболее частым методом была интермиттирующая катетеризация мочевого пузыря [44].

При отсутствии урологических причин, спровоцировавших АвтД, второй наиболее распространенной причиной висцеральной стимуляции является переполнение прямой кишки. Для устранения данного триггера необходимо эвакуировать содержимое кишечника, однако сам процесс эвакуации может усугубить тяжесть АвтД. Установлено, что орошение анальной области лидокаином во время диагностических процедур способствовало меньшему приросту АД [46], что говорит о возможности применения местных анестезирующих средств в качестве профилактики усугубления уже имеющихся гемодинамических нарушений.

Если причина АвтД после проведенного осмотра неочевидна, необходимо начать немедленный систематический осмотр на предмет наличия пролежней, ожогов, кожных инфекций, абсцессов различной локализации, острых патологий органов брюшной полости (аппендицит, острая кишечная непроходимость,

перитонит, острый холецистит, холедохолитиаз, обострения язвенной болезни желудка или ДПК и т.д.). Осматриваются наружные половые органы на предмет перекрута яичка, воспалительных заболеваний гениталий. В случае если причина АвтД до сих пор остается непонятной, рекомендуется перейти к фармакологическим методам коррекции [76, 26].

2. Медикаментозные методы

При невозможности решения проблемы вышеперечисленными методами рекомендован переход на медикаментозную терапию. На данный момент не существует объективных критериев, на основании которых введение антигипертензивных препаратов считается оправданным. По разным данным уровень АД, при котором следует начать медикаментозную терапию после проведения необходимых консервативных мероприятий варьирует от 140 до 150 мм рт.ст [26]. На сегодняшний день не существует четких протоколов лечения гипертонических кризов вовремя АвтД, однако в литературе описаны различные подходы к разрешению данного состояния.

2.1. Дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов

По мнению некоторых авторов, 10 мг нифедипина в капсулах рекомендовано для быстрого снижения АД во время эпизода АвтД, однако имеется лишь небольшое количество данных, которые позволили бы оценить его эффективности и безопасность у пациентов с ПСМТ [87]. Сублингвальное назначение нифедипина во время проведения четырех цистометрических исследований подряд по данным M. Thyberg et al. Значительно снижало максимальное систолическое АД пациентов с АвтД с 147 мм рт.ст. до 118 мм рт.ст. и диастолическое АД с 110 мм рт.ст. до 83 мм рт.ст [54].

В литературе описан случай успешной внутривенной инфузии другого дигидропиридинового блокатора кальциевых каналов, никардипина, для купирования гипертонического криза во время оперативного вмешательства с выведением колостомы пациенту с АвтД, что также может быть использовано для дальнейших исследований в области поиска новых препаратов, способных быстро снизить АД при АвтД [43].

2.2. Каптоприл

Для оценки эффективности ингибитора АПФ каптоприла в лечении гипертензивных состояний во время АвтД было проведено исследование Zahida Esmail et al. Согласно протоколу исследования, при повышении систолического АД больше 150 мм рт.ст. пациенты с ПТСМ выше Th6 принимали 25 мг каптоприла сублингвально, после чего в течение 30 минут оценивался уровень АД. При неэффективности терапии следующим этапом было назначение 5 мг нифедипина. У 7 пациентов за период наблюдения было зарегистрировано 33 эпизода АвтД, 18 из которых требовали назначения медикаментозной терапии. Каптоприл эффективно снизил АД в 78% случаев с 178/107 мм рт.ст. до 133/84 через 30 минут. 4 эпизода АвтД требовали приема нифедипина. Среди побочных эффектов встречалась тошнота и рвота, реактивной гипотензии обнаружено не было, что говорит об эффективности предложенного протокола [63].

2.3. Гидралазин

Реже, особенно в случае, когда пациент находится в бессознательном состоянии для быстрого снижения АД во время АвтД используется внутривенное введение гидралазина, расслабляющего гладкие мышцы артериол с дальнейшим снижением общего сосудистого сопротивления [111]. В работе Jordan W. Squair et al. Описан случай успешного применения гидралазина у пациента с ПТСМ на уровне Th4, АвтД и генерализованными тонико-клоническими судорогами. Совместное применение гидралазина и пропофола способствовало снижению АД с 219/113 мм рт.ст. до 100/50 мм рт.ст. В течение 12 часов наблюдения давление оставалось на уровне 120/80 мм рт.ст [62]. В 1988 году в работе J. P. Spirnak et al. Сообщалось о двух случаях купирования эпизода гипертензии внутривенным введением гидралазина пациентам с АвтД, находящимся под общей анестезией во время проведения ударно-волновой литотрипсии, что еще раз доказывает эффективность данного препарата [64].

2.4. Нитраты

В работе Ryan Solinsky et al. Был разработан протокол ведения пациентов с АвтД с фармакологической поддержкой на основании нитроглицериновой мази и

гидралазина. При возникновении АвтД и подъеме систолического АД выше 150 мм рт.ст. первым этапом медикаментозной коррекции гемодинамических нарушений является топическое нанесение мази нитроглицерина на верхнюю половину грудной клетки дважды с интервалом в 10 минут. 38,3% (157 из 410) эпизодов АвтД были успешно купированы первым применением нитроглицериновой мази, 34,6% (142 из 410) – вторым применением нитроглицериновой мази. 68 пациентов не отвечали на терапию нитратами, в результате чего им было назначено 10 мг гидралазина. После оценки эффективности терапии 10,5% эпизодов АвтД (43 из 410) были успешно купированы, 3,6% (15 эпизодов АвтД) требовали повторного приема 10 мг гидралазина, который снизил АД в 1,21% случаев (5 эпизодов АвтД). Общая эффективность предложенного комбинированного протокола составила 97,6% [24].

Согласно исследованию Ryan Solinsky et al., при неэффективности консервативных методов при возникновении эпизода АвтД следующим шагом является топическое нанесение мази нитроглицерина на верхнюю половину грудной клетки. Эффективность проводимой терапии через 10 минут после 1-го нанесения мази составила 43,8%, а через 10 минут после 2-го нанесения – 77,3%. Единственным побочным эффектом нитроглицерина была гипотензия с систолическим АД меньше 70 мм рт.ст [94]. В случае запуска АвтД вследствие урологических триггеров (гиперактивность детрузора, инфекции, перерастяжение) действие нитроглицерина наступает через 10,8 минут, а снижение АД ниже 160 мм рт.ст. происходит через 20,9 минут. Время действия нитроглицерина удлиняется при АвтД без урологического триггера. Эффективность нитроглицерина при купировании эпизодов АвтД в случае урологических и неурологических пусковых механизмов составляет 82,9% и 72,3%, соответственно [109]. На основании полученных данным исследователями был сделан вывод о потенциальной пользе нитроглицерина в купировании симптомов АвтД в связи с быстрым началом действия, высокой эффективностью и низкой частотой побочных эффектов.

Вопрос сублингвального назначения нитроглицерина во время эпизода АвтД все еще остается открытым, так как большинство мужчин с высокой ПТСМ,

помимо гемодинамических расстройств, страдают от проблем, связанных с эректильной функцией. Это вызывает необходимость применения ингибиторов фосфодиэстеразы 5 типа, таких как силденафил, тадалафил или варденафил. Необоснованное сочетание нитратов с препаратами данной группы может привести к стремительной гипотензии, поэтому назначение нитратов следует осуществлять только при четком знании анамнеза пациента, избегая фатальной полипрагмазии [76].

2.5. Сульфат магния

Назначение сульфата магния в качестве антигипертензивного средства крысам вне эпизода АвтД не влияет на выраженность гемодинамического ответа [59], однако способствует немедленному снижению АД при его повышении [74]. Применение сульфата магния имеет ограниченный опыт у пациентов с АвтД. Сообщалось об эффективном и быстром снижении АД в ответ на введение 5 г сульфата магния для купирования гипертонического криза при развитии эпизода АвтД у пациента с септическим шоком и острой почечной недостаточностью, находящегося в отделении реанимации и интенсивной терапии [74]. По сообщению Maehama T. Et al. Сульфат магния позволил вести роды через естественные родовые пути у пациентки с ПСМТ на уровне С4-5 и возникшей на этом фоне АвтД. Гидралазин и диазепам не оказали выраженного гипотензивного эффекта, однако внутривенная инъекция 4 г сульфата магния привела к незамедлительной нормализации АД [85]. Полученные из разных источников единичные сообщения об эффективности магнезии в купировании эпизодов АвтД говорят о необходимости проведения дальнейших исследований в этой области.

Профилактика рецидивов АвтД

1. Консервативные методы

В исследовании David W Popok et al. На животной модели умеренные физические нагрузки в виде пассивного педалирования на велосипеде в prone-позиции после ПСМТ на уровне Th3 способствовали нормализации эхокардиографических показателей работы сердца: фракции выброса, ударного объема, конечного систолического и диастолического объемов, толщины стенки

левого желудочка. Ранние физические нагрузки через 6 дней после травмы были сопряжены со снижением тяжести гемодинамического ответа на висцеральную стимуляцию прямой кишки во время эпизода АвтД. Поздние физические нагрузки через 5 недель после травмы также снижали выраженность подъема АД во время АвтД. Частота спонтанных эпизодов АвтД была значительно ниже при ежедневной физической нагрузке. Похожие результаты были получены в исследовании Christopher R West et al., согласно которым пассивные физические нагрузки у крыс с АвтД были сопряжены с меньшим подъемом АД в ответ на висцеральную стимуляцию по сравнению с контрольной группой [93]. Полученные данные привели исследователей к выводу о потенциальной пользе физических упражнений в профилактике приступов АвтД, а также облегчении гемодинамического ответа при спонтанно возникающих и индуцированных эпизодах АвтД, однако данные мероприятия требуют разработки стандартных алгоритмов и должны проводиться под пристальным контролем врачей с целью избежать чрезмерных физических нагрузок, которые сами по себе способны вызвать АвтД [56].

2. Медикаментозные методы

К перспективным методам профилактики приступов АвтД, обусловленной НДНМП относят постоянный прием м-холинолитиков, альфа-1-адреноблокаторов, инъекции ботулинического нейротоксида в сфинктер уретры и детрузор.

2.1. Нифедипин

Согласно данным исследования R.Lindan et al., пероральное назначение нифедипина за 30 мин до проведения уродинамического исследования эффективно предотвращало появление симптомов АвтД у пациентов с травмой шейного отдела позвоночника. При этом прием блокаторов кальциевых каналов на постоянной основе не вызывал нормализации АД во время переполнения мочевого пузыря, приводя при этом к чрезмерной гипотензии, что указывало на возможность его применения, в первую очередь, в профилактических целях [81].

2.2. Ботулинический токсин

В качестве перспективного метода профилактики АвтД рассматривается инъекция ботулинического нейротоксида в детрузор. В исследовании на животной

модели Mohamed S Elkelini et al. Интрадетрузорное введение ботулинического токсина крысам с полным повреждением спинного мозга на уровне Th4 приводило к снижению числа неконтролируемых сокращений детрузора, а также снижению максимального давления детрузора. Помимо этого, применение ботулинический токсина было ассоциировано с нормализацией автономного ответа при проведении уродинамического исследования, а также уменьшению концентрации NGF в области дорсального рога Th4 сегмента СМ [57]. Метод инъекций ботулинического нейрпептида в детрузор имеет ограниченный опыт применения у пациентов с повреждением шейного и верхнего грудного отделов спинного мозга. По сообщениям Il-Young Jung et al. Инъекции ботулотоксина в детрузор у пациента с ПСМТ на уровне С6-7 позволила снизить средние значения систолического АД до 150 мм рт.ст. при неэффективности α -адреноблокаторов и антихолинэргических препаратов. На этом фоне пациенту было проведено хирургическое вмешательство по поводу рака легкого, что было невозможно осуществить при неконтролируемой АГ до инъекции ботулотоксина. В послеоперационном периоде за 6 месяцев наблюдения сообщалось об уменьшении симптомов АвтД [75]. Проспективное исследование по оценке эффективности ботулинического нейрпептида в лечении АвтД было опубликовано Renée J Fougere et al. В 2016 году: через месяц после инъекции ботулотоксина в детрузор было отмечено снижение тяжести течения АвтД, как во время уродинамического исследования (подъем систолического АД уменьшился с 142 до 120 мм рт.ст.), так и во время эпизодов АвтД, связанных с переполнением мочевого пузыря вне исследования (подъем систолического АД уменьшился с 149 до 126 мм рт.ст.). Кроме того, пациенты отмечали уменьшение частоты возникновения АвтД в течение дня, а также улучшение качества жизни [101]. Согласно исследованию Schurch B. Et al, у 3-х пациентов с АвтД, манифестирующей во время наполнения мочевого пузыря в виде гипертонического криза, инъекция ботулинического токсина способствовала нормализации уровня АД, а также улучшению уродинамических показателей через 16 и 36 недель наблюдения [38]. По данным работы Dykstra D. Et al., введение ботулотоксина в область наружного уретрального сфинктера пациентам позволяло улучшить

симптомы АвтД у 5 из 7 пациентов (71,4%) [55]. Похожие результаты были получены в исследовании Gallien P. Et al.: у 4 пациентов с АвтД через 15-21 дней после инъекции ботулинического токсина в область наружного уретрального сфинктера симптомы АвтД во время уродинамического исследования уменьшились [123]. Согласно исследованию IV фазы Walter и др., после инъекций ботулотоксина в детрузор, тяжесть АвтД снизилась у 82% участников во время уродинамического исследования и у 74% во время обычной жизни. Также было отмечено улучшение качества жизни, связанное с недержанием мочи, увеличение цистометрической емкости, снижение максимального давления в детрузоре ($p < 0.001$) [72].

2.3. Анестезиологическое пособие

Одной из превентивных мер профилактики АД при урологических вмешательствах является обязательное использование местных анестезирующих средств, перед любой манипуляцией на мочевом пузыре, при вагинальном/ректальном исследовании, несмотря на регистрируемую при неврологическом осмотре анестезию ниже уровня повреждения СМ. Согласно исследованию Schurch B. et al, орошение слизистой оболочки мочевого пузыря лидокаином у пациентов с ПСМТ выше Th5 позволяло избежать симптомов АвтД перед инъекцией ботулинического токсина в детрузор [38]. По данным Bard C Cosman et al., ирригация лидокаина в область анального канала пациентов с АвтД за 5-10 минут до аноскопии или сигмоидоскопии приводила к меньшему повышению АД во время процедур, однако статистически значимых различий с контрольной группой обнаружено не было [47]. Позднее, в 2005 году Bard C. Cosman и Tri T. Vu. доказали, что предварительное введение местных анестетиков способствует статистически значимому уменьшению тяжести АвтД при проведении аноскопии и сигмоидоскопии, показав тем самым оправданность использования анестезирующих средств перед диагностическими процедурами, способными спровоцировать эпизод АвтД [46]. При проведении оперативных вмешательств с общей анестезией также присутствует риск чрезмерного подъема АД у пациентов с АвтД [36]. Согласно исследованиям Kyung Y Yoo et al., пациентам с травмой шейного и верхнегрудного отделов СМ для предотвращения развития

АвтД во время литолапаксии требуются большие концентрации газового анестетика или большее количество опиоидных анальгетиков по сравнению с контрольной группой пациентов без сопутствующих травм, что также необходимо учитывать при проведении анестезиологического пособия [106, 102].

2.4. М-холинолитики

М-холинолитики с успехом применяются в лечении гиперактивного мочевого пузыря [7]. Одной из частых причин АвтД является нейрогенная детрузорная гиперактивность, в связи с этим ряд авторов проводили исследования с использованием указанных препаратов для профилактики АвтД. По данным Miguel Virseda-Chamorro et al. 69% пациентов с АвтД принимали антихолиэргические препараты на постоянной основе [125]. Кривобородов и др. в рамках программы РЕСУРС на 324 пациентах с гиперактивным мочевым пузырем вследствие неврологических заболеваний показал эффективность применения тропия хлорида в лечение гиперактивности мочевого пузыря и недержания мочи [7]. В настоящее время идет 2 фаза открытого, нерандомизированного, одноцентрового исследования, в котором оценивается влияние м-холинолитика, фезотеродина, на частоту и тяжесть проявления АвтД у пациентов с травмой спинного мозга выше сегмента Th6 [96]. Фезотеродин зарекомендовал себя эффективным средством лечения идиопатического гиперактивного мочевого пузыря (ГАМП) и одобрен Министерством Здравоохранения Канады для лечения идиопатического ГАМП у лиц без исходных неврологических нарушений [52]. Помимо этого, молекулярная структура препарата препятствует его проникновению через гемато-энцефалический барьер снижая таким образом опосредованные ЦНС побочные эффекты по сравнению с другими антимускариновыми препаратами, такими как дарифенацин, солифенацин, толтеродин, оксибутин [22]. Результатом упомянутого выше исследования 2 фазы стало то, что фезотеродин улучшал функцию нижних мочевых путей (увеличивал цистометрическую емкость, $p=0,002$, снижал максимальное давление в детрузоре, $p=0,009$), снижал тяжесть течения АвтД. Качество жизни, связанное с недержанием мочи, улучшилось ($p=0,02$), однако когнитивные функции и функция кишечника не изменились [66].

2.5. Баклофен

Для лечения АвтД, проявляющейся преимущественно спастическим синдромом была предложена имплантация интратекальной помпы с баклофеном, который блокирует возбуждающий глутаматэргический сигнал, идущий к ответственным за спастический синдром мотонейронам ниже уровня травмы путем активации ГАМК-рецепторов [98]. В исследовании Anna Sophia Del Fabro et al. эффективность имплантации баклофеновой помпы пациентам с АвтД составила 92%. Баклофен успешно препятствовал возникновению эпизодов АвтД даже в случае наличия дополнительных факторов риска, таких как камни почек и мочевого пузыря, пролежни, гетеротопическая оссификация [65].

2.6. Габапентин

Исследование на мышах показало, что заблаговременное применение габапентина, используемого для купирования нейропатической боли, за 1 час до оперативного вмешательства позволяет значительно снизить прирост АД в ответ на растяжение прямой кишки и болевые стимулы. Спастический синдром при этом уменьшается на 80% по сравнению с группой особей, не принимающих терапию [68].

2.7. Блокирование NGF

В качестве эффективной профилактики АвтД на основании исследования Katsumi Kadekawa et al. может рассматриваться локальная интрадетрузорная супрессия NGF, который находится повышенном уровне после повреждения спинного мозга. введение липосом в детрузор с антисенс-олигонуклеотидами крысам с АвтД способствовало нормализации АД в ответ на наполнение мочевого пузыря, причем введение наибольшего допустимого в исследовании объема жидкости в мочевой пузырь не приводило повышению АД более чем на 20 мм рт.ст., то есть наступала своеобразная клиническая ремиссия. Для крыс с повреждением СМ даже при введении антисенс-олигонуклеотидов была характера брадикардия в ответ на висцеральную стимуляцию, однако изменение ЧСС было значительно меньше по сравнению с группой особей, не получающих терапию. За счет постепенного снижения уровня NGF в мочевом пузыре крыс удавалось добиться

ремиссии АвтД без возникновения новых приступов, однако результаты были получены с использованием животной модели и учета только урологических триггеров заболевания, а для успешного применения методики в качестве профилактики АвтД в клинической практике необходимы дальнейшие исследования [58].

2.8. Стволовые клетки

В качестве этиопатогенетического лечения АвтД могут рассматриваться различные методики регенеративной медицины, направленные на восстановление и сохранение максимального количества нейронов и нейрональных волокон в очаге поражения. Согласно исследованию Cloutier F. et al., обонятельные нейроэпителиальные клетки (ОЕС), обладающие свойствами нейрональных стволовых клеток, являются способствующими восстановлению утраченных связей после травмы, а также изменению морфологии преганглионарных симпатических нейронов. Прирост АД во время растяжения прямой кишки у особей с травмой СМ на уровне Th4 и имплантированными в эту область ОЕС существенно меньше, чем у особей с имплантированными фибробластами (контрольная группа), что говорит об уменьшении тяжести АвтД под влиянием ОЕС через 6-8 недель после травмы. Таким образом, стволовые клетки могут способствовать сохранению супраспинального контроля и могут позволить избежать возможных фатальных последствий АвтД [90].

2.9. Препараты с нейропротективным эффектом

Среди фармакологических препаратов было показано, что нейропротективным эффектом обладают полиэтиленгликоль и сульфат магния. Полиэтиленгликоль представляет собой гидрофильный полимер, способный обеспечивать герметизацию клеточных мембран нейронов [53], нормализовать ионную проницаемость [107], восстановить зависящую от количества сохраненного белого вещества проводящую способность СМ [37]. Сульфат магния способен ингибировать активацию каспазы-3, предотвращая тем самым нейрональный апоптоз [38], а также блокировать поток кальция через NMDA-рецепторы, предотвращая таким образом кальций-индуцированное повреждение клеток [89].

Согласно исследованию David S. Ditor et al., внутривенное введение полиэтиленгликоля, сульфата магния, а также их комбинации после ПСМТ на уровне Th4 было ассоциировано с уменьшением объема повреждения, нейропатических болей, улучшением локомоторной функции, а также большим сохранением миелинизированных волокон, проходящих через зону повреждения. При этом комбинированная терапия оказалась более эффективной в отношении гистологического улучшения последствий травмы, однако статистически значимого облегчения симптомов АвтД не наблюдалось [59].

2.10. Электрофизиологические методы

В качестве возможного метода лечения АвтД на основании исследования Alberto A Vitore et al. может рассматриваться стимуляция структур головного мозга, в частности, PAG и NRM, в случае частичного перерыва СМ. Однако несмотря на то, что NRM имеет прямые выходы на спинномозговые структуры и является наиболее эффективной мишенью, имплантация электрода в данную область является проблематичной с точки зрения хирургического доступа и безопасности. Существует высокий риск повреждения близлежащих центров заднего мозга, контролирующего жизненноважные функции организма. Техника имплантация стимулятора в зону PAG разработана более тщательно, а операция была неоднократно успешно проведена у людей [112].

ГЛАВА 2. ХАРАКТЕРИСТИКА ОБЪЕКТОВ И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Характеристика групп больных, критериев их отбора и условий проведения наблюдения

Представленная работа основана на результатах клинического обследования, лечения и динамического наблюдения пациентов с нейрогенными нарушениями, перенесших ТСМ с повреждением СМ выше Th6 сегмента, проходивших стационарное лечение и амбулаторное наблюдение с 2019 по 2022 гг.

Критериями включения в исследование были:

- Возраст старше 18 лет
- Перенесенная травма спинного мозга выше сегмента Th6
- Давность травмы более 12 месяцев
- Установленный диагноз нейрогенной дисфункции мочевыводящих путей по данным уродинамического исследования
- Подписанное информированное согласие

Критерии исключения из исследования:

- Отсутствие желания пациента принять участие в исследовании
- Перенесенная травма спинного мозга ниже уровня Th6 сегмента
- Мочекаменная болезнь (камни почек, мочевого пузыря)
- Травмы уретры
- Различные повреждения кожного покрова: пролежни, ожоги, раны
- Свежие травмы и переломы опорно-двигательной системы

- Обострение инфекционно-воспалительных заболеваний верхних и нижних мочевыводящих путей, наружных половых органов
- Наличие онкологического заболевания
- Наличие желчнокаменной болезни, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки в анамнезе
- Наличие сердечно-сосудистых заболеваний, ОНМК в анамнезе
- Прием препаратов, влияющих на функциональные показатели нижних мочевыводящих путей
- Перенесенные менее 9 месяцев назад инъекции ботулинического токсина в детрузор и наружный сфинктер уретры
- Прием препаратов, влияющих на показатели сердечно-сосудистой системы
- Беременность и кормление грудью

В исследование первоначально были включены 88 пациентов с ПСМТ выше сегмента Т6. Всем пациентам проводилось комплексное урологическое и нейроурологическое обследование, включавшее в себя – сбор анамнеза, физикальный, урологический и нейроурологический осмотр, УЗИ почек и мочевого пузыря, оценка лабораторных данных (в том числе бактериальный посев мочи с определением чувствительности к антибиотикам), заполнение опросников ADFSCI и NBSS, проведение суточного мониторинга артериального давления с заполнением дневника самонаблюдения, комплексное уродинамическое исследование с одномоментным мониторингом артериального давления. Все пациенты были консультированы неврологом, терапевтом, при необходимости хирургом и кардиологом, с целью исключения сопутствующих заболеваний, которые потенциально могли ухудшать течение и проявление АвтД. Пациенты с мочекаменной болезнью, острыми инфекционно-воспалительными заболеваниями мочеполовых органов исключались из исследования.

Средний возраст пациентов составил $37,8 \pm 9,75$ лет. Преобладали лица мужского пола – 75 человек (85,2%).

Давность травмы спинного мозга составила 7,0 (4,0; 13,0) лет. Степень тяжести повреждения спинного мозга, классифицированной по шкале ASIA,

уровня А имели 41 (46,6%) пациентов, уровня В – 26 (29,5%), уровня С – 16 (18,2%), уровня D – 5 (5,7%) обследуемых. Сохраненный анальный рефлекс наблюдался у 47 (53,4%) пациентов.

Наиболее распространенными методами опорожнения мочевого пузыря являлись мочеотведение с помощью катетера для периодической катетеризации (31 (35,2%) случай) и мочеотведение в уропрезерватив (29 (33,0%) случаев). Мочеотведение через постоянный катетер или цистостому в мочеприемник имело место у 17 (19,3%) пациентов, самостоятельное мочеиспускание – у 11 (12,5%).

По суммарному баллу опросника ADFSCI и данным СМАД (наличие и количество эпизодов повышения АД более 20 мм рт.ст. относительно базового АД) оценивалось потенциальное наличие у пациента автономной дисрефлексии. На основании уродинамического исследования с одномоментным мониторингом АД выявлялось наличие или отсутствие нейрогенной детрузорной гиперактивности как урологического триггера АвтД. Нейрогенная детрузорная гиперактивность подтверждалась при проведении цистометрии наполнения – повышением детрузорного давления выше 20 см. вод. ст.

Дизайн исследования

Из 88 пациентов, включенных в исследование, у 68 (77,3%) пациентов диагностирована нейрогенная детрузорная гиперактивность как триггер автономной дисрефлексии. У данных пациентов (n=68) во время проведения цистометрии наполнения с одномоментным мониторингом АД было зафиксировано повышение АД: САД – 154,0 (140,5-178,5) мм рт. ст, ДАД – 92,5 (80,0-105,0) мм рт. ст в момент повышения детрузорного давления (33,5 (25,5-42,0) см.вод.ст.), а также клинические симптомы автономной дисрефлексии.

Динамика изменений показателей САД и ДАД при достижении максимальной цистометрической емкости (цСАД/цДАД) и в момент повышения детрузорного давления (дСАД/дДАД) от базового уровня АД представлена на рисунке 1.

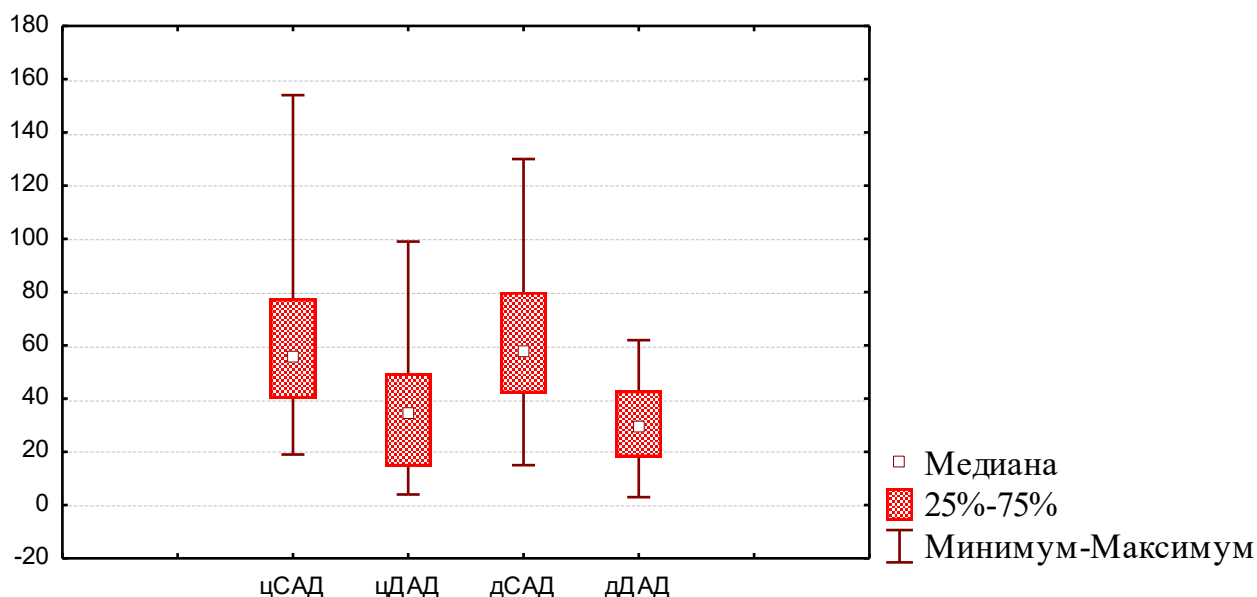


Рисунок 1. Динамика АД при достижении максимальной цистометрической емкости и в момент повышения детрузорного давления (n=68)

Иные урологические триггеры, потенциально влияющие на течение и проявление АвтД, такие как – мочекаменная болезнь, травмы уретры, обострение ИМВП были исключены на этапе включения пациентов в исследования.

У пациентов оценивалось наличие следующих клинических симптомов при проведении цистометрии наполнения:

- Головная боль
- Повышение АД более 20 мм рт.ст. относительно базового
- Потемнение в глазах
- Пилоэрекция, ощущение бегающих мурашек
- Гипергидроз выше уровня повреждения
- Усиление спастичности поперечно-полосатой мускулатуры
- Тошнота
- Боль за грудиной
- Гиперемия кожных покровов выше уровня травмы

Оценка встречаемости симптомов осуществлялась на основе опроса пациента во время проведения уродинамического исследования представлена на рисунке 2.

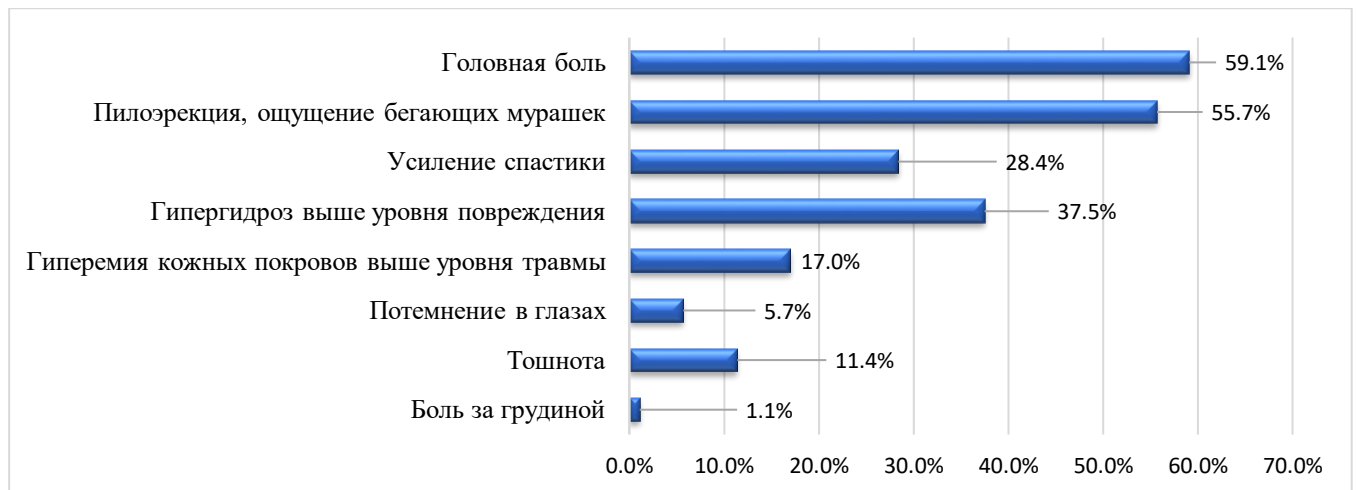


Рисунок 2. Клинические симптомы, выявленные у пациентов, включенных в исследование (n=88)

У 8 (9%) пациентов во время проведения цистометрии наполнения с одномоментным мониторингом АД зафиксирован подъем детрузорного давления, однако клинических симптомов АВТД, а также повышения артериального давления выявлено не было. Данная группа пациентов дальнейшего участия в исследовании не принимала.

В группе пациентов с невыявленной автономной дисрефлексией и нейрогенной детрузорной гиперактивностью n=12 (13,6%) при проведении уродинамического исследования не было выявлено ни одного из указанных ранее клинических симптомов и повышения АД.

Таким образом, на первом этапе из исследования были исключены 20 пациентов, у которых АвтД не была выявлена. Из 68 пациентов 3 отказались от участия в исследовании, в последующих этапах которого приняли участие 65 пациентов. В соответствии с задачами исследования все эти пациенты (n=65) были разделены на группы.

Данные о распределении пациентов, включенных в исследование представлены на рисунке 3.

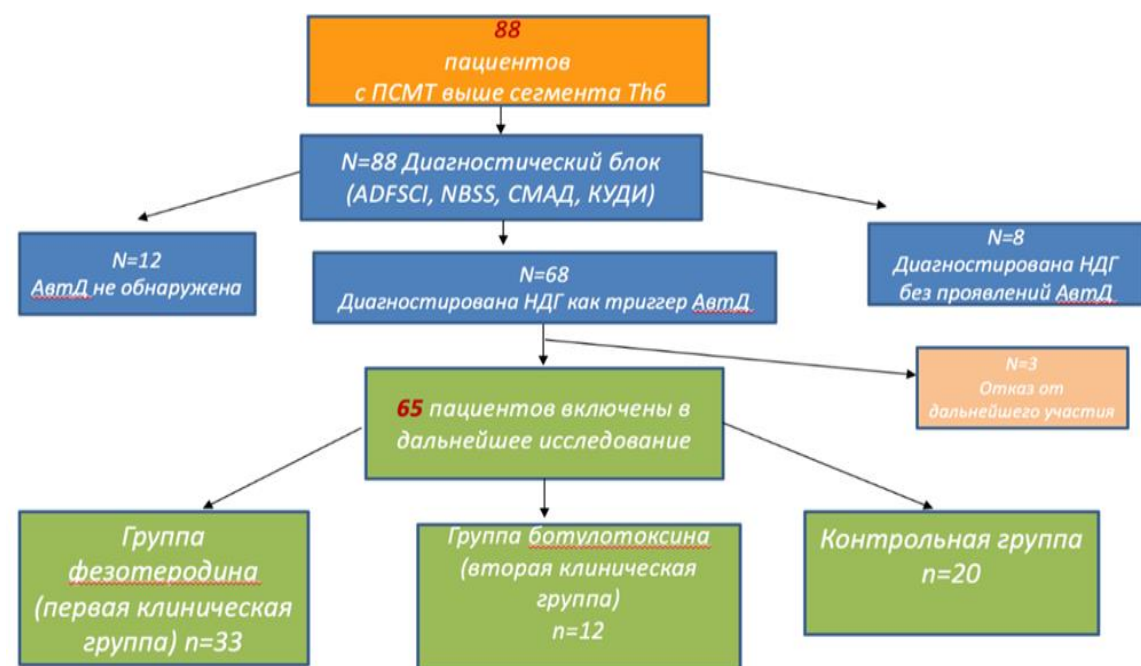


Рисунок 3. Распределение пациентов, участвовавших в исследовании

1 клиническая группа – 33 пациента, с подтвержденным диагнозом АвтД и получавших в качестве профилактики АвтД Фезотеродин 4 мг один раз в день в течение 12 недель.

Фезотеродин является специфическим антагонистом мускариновых рецепторов, подтипов М2-М3, и селективным антагонистом рецептора М3. Фезотеродин блокирует передачу импульса при сокращении детрузора за счет ингибирования М-3 рецепторов, происходит расслабление детрузора в фазу наполнения и увеличения резервуарной функции мочевого пузыря [9]. Препарат гидролизуется неспецифическими эстеразами до 5-гидроксиметилтолтеродина (5-ГМТ). 5-ГМТ является активным метаболитом и отвечает за всю антимускариновую активность. Гидролиз до его активного метаболита происходит в обход печеночного пути СYP. Он метаболизируется очень быстро, и, следовательно, исходное соединение, как правило, не обнаруживается в кровотоке после перорального приема. Затем 5-ГТ требует проходит биотрансформацию и элиминацию с помощью цитохрома Р450 (СYP) в печени [124]. Из-за достаточно большой молекулярной массы и небольшой липофильности фезотеродин плохо проникает через ГЭБ, может транспортироваться в ЦНС с помощью Р-

гликопротеина [69]. Препарат воздействует на М3-холинорецепторы других органов значительно слабее, что позволяет снизить частоту нежелательных эффектов от применения М-холиноблокаторов [9]. Однако при применении фезотеродина возможны нежелательные эффекты, опубликованы работы, показывающие негативное влияние антиму斯卡риновых препаратов на когнитивные способности – снижение концентрации внимания, нарушение мышления и ориентации в пространстве. Тем не менее последние исследования подтверждают тот факт, что на фоне других М-холинолитиков фезотеродин является достаточно безопасным в отношении когнитивных функций [83].

2 клиническая группа – 12 пациентов, которым в качестве профилактики АвтД были выполнены инъекции ботулинического токсина типа А 200 ЕД в детрузор (наблюдение за пациентами проводилось в течение 12 недель после оперативного вмешательства).

3 контрольная группа – 20 пациентов с подтвержденным диагнозом АвтД, не получавшие в течение 12 недель препараты, влияющие на функциональные показатели нижних мочевыводящих путей.

Пациенты каждые 4 недели в течение курса лечения продолжали заполнять анкеты ADFSCI и NBSS. Через 12 недель лечения повторялся полный курс диагностики, который выполнялся перед началом исследования. Последовательность исследования представлена на рисунке 4.

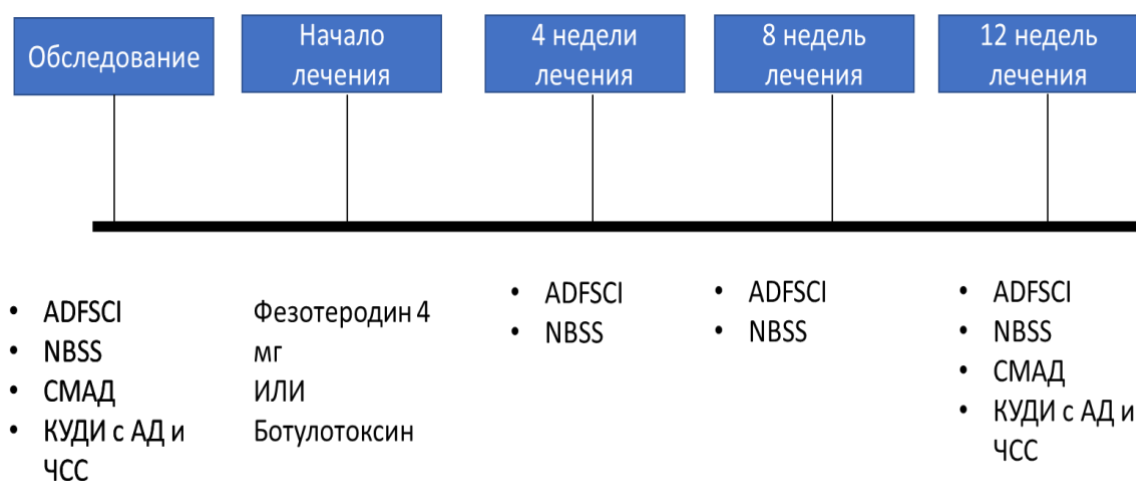


Рисунок 4. Дизайн наблюдения за пациентами исследуемых групп

Общая характеристика исследуемой группы

В исследуемой группе (n=65) преобладали лица мужского пола – 57 (87,7%) пациентов; медиана возраста составила 36,0 (31,0; 45,0) лет.

Клинические группы были сопоставимы по полу ($\chi^2=2,5$, df=2, p=0,286) и возрасту (p=0,04 по Краскелу-Уоллесу с поправкой Бонферони) (Таблица 1).

Таблица 1.

Поло -возрастные показатели пациентов в исследуемых группах (n=65)

Показатель	Группа 1 (n=33)	Группа 2 (n=12)	Группа 3 (n=20)	p
Мужской пол, n (%)	31 (93,9)	10 (83,3)	16 (80,0)	0,28 6
Женский пол, n (%)	2 (6,1)	2 (16,7)	4 (20,0)	
Медиана возраста, лет	34 (29; 40)	35,5 (34,5; 44)	45,5 (32,5; 50,5)	0,04

По типу мочеотведения статистически значимых отличий между группами также обнаружено не было ($\chi^2=11,46$, df=6, p=0,075) (Таблица 2).

Таблица 2.

Метод опорожнения мочевого пузыря (n=65)

Метод опорожнения мочевого пузыря	Группа 1 (n=33)	Группа 2 (n=12)	Группа 3 (n=20)	p
A, n (%)	5 (15,2)	1 (8,3)	1 (5,0)	0,075
B, n (%)	13 (39,4)	3 (25,0)	6 (30,0)	
C, n (%)	12 (36,4)	7 (58,3)	5 (25,0)	
D, n (%)	3 (9,1)	1 (8,3)	8 (40,0)	

Примечание: А – через постоянный катетер или цистостому в мочеприемник, В – в уропрезерватив, С – с помощью катетера для периодической катетеризации, D – самостоятельное мочеиспускание в туалет.

На рисунке 5 представлен уровень поражения спинного мозга у пациентов исследуемых групп. В основном наблюдались поражения на уровне сегментов C4-C7. При этом статистически значимых различий по частоте выявления поражения спинного мозга на различных уровнях выявлено не было ($p>0,05$).

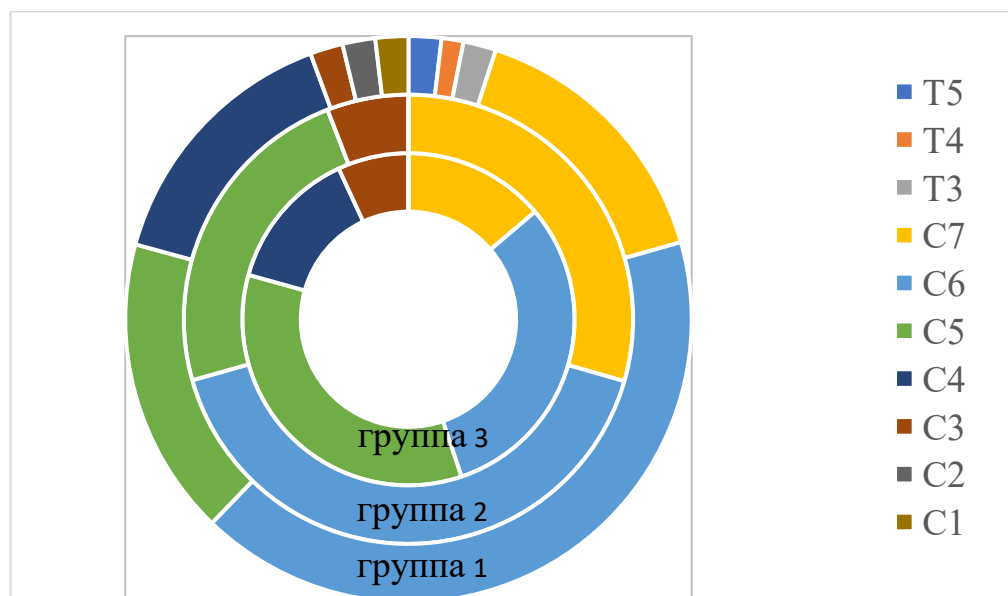


Рисунок 5. Уровни поражения спинного мозга у пациентов исследуемых групп (n=65)

По степени тяжести повреждения СМ, классифицированной по шкале ASIA, статистически значимых отличий между исследуемыми группами также обнаружено не было ($\chi^2=8,0$, $df=6$, $p=0,238$), равно как и по давности травмы СМ ($p=0,539$) (Таблица 3). Сохраненный анальный рефлекс имели 50% пациентов каждой группы ($p=0,993$).

Таблица 3.

Тяжесть поражения по шкале ASIA в исследуемых группах (n=65)

Показатель	Группа 1 (n=33)	Группа 2 (n=12)	Группа 3 (n=20)	p
Сохраненный анальный рефлекс, n (%)	17 (51,5)	6 (50,0)	10 (50,0)	0,993

Медиана давности травмы, лет	7 (3; 13)	7 (5,5; 15,5)	9 (5,5; 14)	0,539
Шкала ASIA				
A, n (%)	16 (48,5)	6 (50,0)	10 (50,0)	0,238
B, n (%)	10 (30,3)	6 (50,0)	3 (15,0)	
C, n (%)	6 (18,2)	0	5 (25)	
D, n (%)	1 (3,0)	0	2 (10,0)	

2.2 Методы анкетирования пациентов

2.2.1 Упрощенный ADFSCI

Всем пациентам в рамках исследования проводилось анкетирование с помощью опросника ADFSCI (Приложение А).

ADFSCI был разработан с использованием техники Delphi консорциумом экспертов, имеющих опыт лечения людей с ПСМТ. Исследования показали, что этот вопросник имеет почти идеальную надежность повторного тестирования и адекватную чувствительность для определения частоты и тяжести эпизодов вегетативной дисрефлексии по сравнению с 24-часовым амбулаторным мониторингом артериального давления (СМАД) [71]. Полный опросник представляет собой анкету из 24 пунктов, состоящий из четырех частей: (I) демографические данные, (II) лекарства, (III) АД и (IV) гипотония. В нашем исследовании IV блок, отражающий симптомы гипотонии, был опущен. По данным Nightingale и др. тест опросника ADFSCI (общая оценка симптомов) продемонстрировал почти безупречную надежность с ICC 0,99 (95% ДИ = 0,96–0,99; $P < 0,001$). Внутренняя согласованность с использованием α Кронбаха составила 0,99 для всего вопросника ADFSCI, 0,98 для части АД, и 0,99 для гипотонической части [51].

2.2.2 NBSS

Все пациенты в рамках исследования также заполняли опросник NBSS (Приложение Б). Для исследования использовалась русскоязычная версия опросника, опубликованная Баженовым И.В. и соавторами [16].

NBSS состоит из 24 вопросов по доменам: недержание, накопление и опорожнение, осложнения, качество жизни. При интерпретации результатов опросника подсчитывается сумма баллов, полученных при заполнении документа. Оцениваться может общая сумма баллов или сумма баллов, полученная в каждом из 5 доменов. Высокий бал коррелирует с более выраженными симптомами нижних мочевыводящих путей. Опросник является валидизированным, был разработан и введен в практику Welk и др. в 2014 году для пациентов с нейрогенной дисфункцией нижних мочевыводящих путей [119, 121].

В крупном американском исследовании на 609 пациентах NBSS продемонстрировал хорошую валидность и надежность в когорте людей с ПСМТ и является подходящим инструментом для оценки симптомов нейрогенного мочевого пузыря. Коэффициент альфа Кронбаха для общего балла опросника, отдельно доменов недержание, накопление и опорожнение, осложнения составил 0,85; 0,93; 0,76 и 0,49 соответственно. Все корреляции между элементами и доменом составляли $\geq 0,3$, за исключением 3/7 элементов из домена осложнений. Наблюдались соответствующие сильные корреляции между доменами NBSS, общим баллом NBSS и внешними переменными, другими опросниками, SCI-QOL для лечения осложнений мочевого пузыря. Для оценки достоверности у 174 человек были собраны наблюдения за 3 месяца, и у них не было существенных изменений в урологическом здоровье. Коэффициенты внутриклассовой корреляции составили $>0,75$ для всех доменов и общего балла [121]. В России первое исследование по валидации русскоязычной версии опросника провели Баженов и соавторы. В группу исследования вошли 40 пациентов с нейрогенным мочевым пузырем на фоне рассеянного склероза, во вторую – больные с

рассеянным склерозом без нарушения мочеиспускания, в третью – здоровые добровольцы. Средний балл NBSS в первой группе составил $22,56 \pm 12,6$, во второй – $6,42 \pm 2,3$, в третьей – $5,31 \pm 1,9$. Балл в первой группе статистически значимо отличался от балла второй и третьей групп. Коэффициент альфа Кронбаха в целом для опросника составил 0,939 [16].

2.2.3 Оценка качества жизни QoI

Оценка качества жизни осуществлялась в рамках опросника NBSS (см. § 2.2.1). В состав опросника входит один вопрос (номер 24) по качеству жизни, где при оценке 4 пациент себя чувствует максимально несчастливым, при 0 – максимально счастливым. Данный вопрос является стандартным для пациентов с нейрогенной дисфункции и применялся во многих исследованиях [79].

Данные, полученные в ходе применения опросников, для пациентов общей группы представлены в Таблице 4.

Таблица 4.

Параметры опросников NBSS, QoI, AFDSCI в общей группе пациентов в исходной точке наблюдения (n=88)

Опросник	Медиана	Q1	Q3
NBSS total_1, баллы	35,0	27,0	41,0
Недержание_1, баллы	12,0	9,0	18,0
Накопление и опорожнение_1, баллы	10,0	6,5	13,0
Осложнения_1, баллы	8,0	7,0	10,0
QoI _1, баллы	4,0	3,0	4,0
ADFSCI _1, баллы	52,5	22,5	72,0
Примечание: Q1 – 1-й квартиль; Q3 – 3-й квартиль.			

2.2.4 ASIA

Шкала ASIA (Приложение В) разделяет поражения спинного мозга на 5 типов. Шкала признана золотым стандартом в диагностике нарушений при ПСМТ [103]. Основным преимуществом шкалы является строгая стандартизация неврологического осмотра при минимальном достаточном объеме обследования [2].

На рисунке 6 представлен уровень поражения спинного мозга в общей когорте пациентов (n=88). В основном наблюдались поражения на уровне сегментов C4-C7.

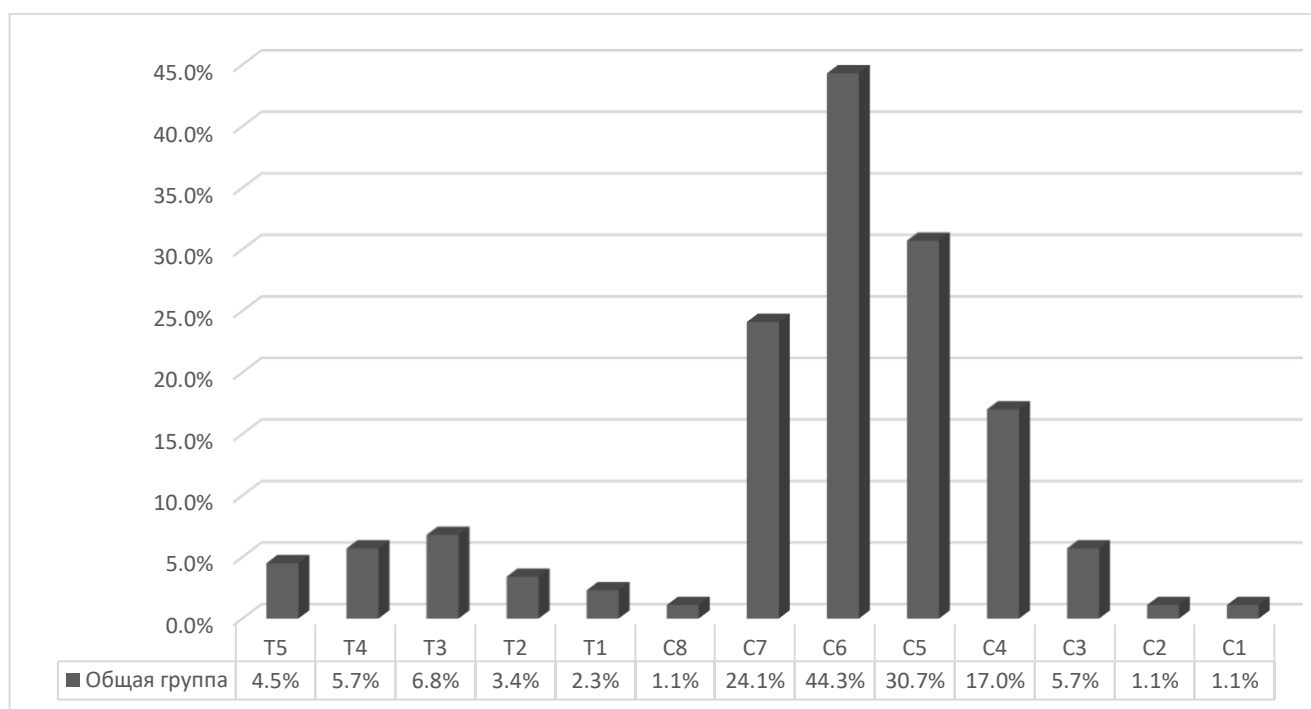


Рисунок 6. Уровни поражение спинного мозга в общей группе пациентов (n=88)

2.3 Суточное мониторирование артериального давления

2.3.1 Процедура СМАД в исследовании

СМАД – это надежный, простой в использовании инструмент прогнозирования сердечно-сосудистых рисков, позволяющий отслеживать

вторичные последствия ТБСМ. Метод может безопасно быть использован у пациентов с ПСМТ для определения колебаний АД во время типичных действий повседневной жизни, а также эпизодов АвтД и ортостатической гипотензии. Использование СМАД позволяет прогнозировать возникновение и тяжесть вегетативной недостаточности, что особенно важно для пациентов с тетраплегией и дополнительными рисками в виде автономной дисрефлексии.

В рамках исследования пациенты проходили процедуру СМАД дважды. Измерение предполагало 5 последовательных визитов в течение 5 дней:

1. Визит 1-3. Измерение артериального давления для расчета базовых значений.
2. Визит 4. Инструктаж и получение монитора АД.
3. Визит 5. Возвращение монитора, запись пояснений пациента по событиям предшествующих 24 часов.

Лицам, принявшие участие в исследовании за 24 часа до 1-3 визита было рекомендовано избегать употребления кофеина, алкоголя и тяжелой физической нагрузки (например, физических упражнений). Непосредственно в течение 24 - часового наблюдения испытуемых проинструктировали вести обычную деятельность, избегая упражнений и чрезмерных физических нагрузок.

2.3.2 Методика измерения базового артериального давления

Всем пациентам на протяжении трех дней в утреннее время в промежутке с 5.30-6.30 проводилось измерение уровня артериального давления с использованием механического тонометра B.Well PRO-60. Подсчет значения базового давления производился путем вычисления среднего арифметического. Три базовых измерения САД, ДАД и ЧСС были собраны и усреднены.

Перед измерением артериального давления за 1 час до исследования исключалось употребление кофе, крепкого чая. За 30 минут до исследования пациентам было запрещено курить. В случае если процедуре предшествовала значительная физическая или эмоциональная нагрузка, период отдыха был продлен

до 15-30 минут. Непосредственно за 5 минут до начала исследования пациент находится не менее 5 мин в расслабленной позе, рука размещается в удобном положении на столе на уровне сердца. Измерение АД проводилось минимум дважды с интервалом измерения не менее 1 минуты в положении лежа для обеспечения адекватной оценки исходного давления, поскольку ортостатическая гипотензия, возникающая во время измерения в положении сидя, могла привести к неадекватным исходным данным. Манжета для измерения АД накладывалась на плечо, нижний край манжеты находился на 2 см выше локтевого сгиба, метка «ARTERY MARK» находилась над локтевой. В каждом случае размер манжеты соответствовал размеру руки пациента: для большинства пациентов применялась манжета шириной 12-13 см и длиной 30-35 см (средний размер). При необходимости некоторым пациентам требовались большие и маленькие манжеты для полных и худых рук соответственно. Стрелка тонометра перед началом измерения находилась на нулевой отметке. Для первоначальной оценки уровня АД на каждой руке выполнялось 2 измерения с интервалом в 1 минуту. При выявлении асимметрии показателей (более 10 мм рт. ст. для систолического АД и 5 мм рт.ст. для диастолического АД) последующие измерения проводились на руке с более высокими цифрами. При непосредственном измерении АД воздух накачивался в манжету на 20 мм рт.ст. выше систолического артериального давления, то есть манжета накачивалась на 20 мм рт.ст. после исчезновения пульса. Давление в манжете снижалось со скоростью 2 мм рт.ст. в 1 секунду. Уровень АД, при котором появлялся 1 тон (1 фаза тонов Короткова); соответствовал систолическому артериальному давлению (САД). Уровень АД, при котором происходило исчезновение тонов (5 фаза тонов Короткова), соответствовал диастолическому артериальному давлению (ДАД). Частота сердечных сокращений подсчитывалась по пульсу на лучевой артерии (длительность измерения 1 минута) после первого и второго измерения артериального давления соответственно.

Для проведения СМАД был использован суточный регистратор комплекс суточного мониторинга ЭКГ и АД Медиком-комби. Перед использованием прибора был проведен инструктаж, касающийся функциональных возможностей

системы и техники безопасности, а также на руки выдавалось руководство по эксплуатации. Особое внимание было уделено обеспечению правильного ношения устройства для поддержки точных гемодинамических измерений.

Преимущественно для СМАД использовалась «нерабочая» рука, если не было асимметрии АД (при разнице в уровнях САД ≥ 10 мм рт. ст. использовалась рука, на которой давление выше). При проведении СМАД манжета накладывается на дистальную треть плеча над точкой максимальной пульсации плечевой артерии таким образом, чтобы пометка «Artery» на манжете совпадала с точной максимальной пульсации плечевой артерии. Выполнялся индивидуальный подбор манжеты в соответствии с размером плеча – раздуваемая часть манжеты должна была охватывать не менее 80% окружности руки. Между манжетой и поверхностью плеча помещали два пальца для контроля.

Дополнительно точность показаний в найденной точке проверялась путем механического измерения АД не менее трех раз. В случае расхождения результатов более чем на 10 мм рт. ст. для САД и более чем на 5 мм рт. ст. для ДАД положение манжеты менялось. Измерение до наложения манжеты для СМАД проходило на двух руках. При асимметрии систолического АД менее 10 мм рт.ст. и диастолического АД менее 5 мм рт.ст. использовалась недоминантная рука, при более выраженных отличиях – рука с более высокими значениями АД. С пациентом проводилась тщательная беседа о необходимости соблюдения правильного положения руки (вытянутая вдоль туловища и расслабленная), при измерении во время ходьбы пациенту необходимо было остановиться и подождать окончания измерения. В день измерения было рекомендовано избегать интенсивных физических нагрузок и упражнений, в остальном придерживаться привычного образа жизни. Пациентам было категорически запрещено смотреть и записывать показания прибора с целью исключения провокации тревожных реакций. Интервалы между измерениями составляли 30 минут. В день исследования пациенты или ухаживающий персонал (у пациентов с несохраненной функцией руки) – вели дневник самонаблюдения в виде заметок по произвольной форме, ключевыми пунктами дневника являлись: мочеиспускание/катетеризация мочевого

пузыря, дефекация, физическая нагрузка. Также указывалось время отдыха или отхода ко сну (лежачее положение) и пробуждения, качество сна.

2.3.3 Расшифровка данных СМАД и программное обеспечение

Данные хранились на SD карте памяти и были извлечены для анализа данных. Профили СМАД были оценены автоматически при помощи программы WinIcar и дополнительно проконтролированы визуально. WinIcar выполняет высокоточный анализ всех статистических показателей АД, соответствующий международным стандартам AAMI/ANSI и ESH, измеренных 2 методами (аускультативным и осциллометрическим). Данные представляются в табличном и графическом виде. Специальные опции программы позволяют выполнить анализ ночного снижения, утренней динамики АД, нагрузки повышенным и пониженным давлением и сравнение нескольких исследований для оценки динамики.

После обработки были просмотрены списки артефактов. Регистрировалась и подсчитывалась частота эпизодов повышения АД более 20 мм рт.ст. относительно базового АД, а также значения ЧСС в момент данных эпизодов.

2.3.4 Поиск и определение сердечно-сосудистых событий

АвтД определяли, как повышение САД на ≥ 20 мм рт. ст. по сравнению с базовым уровнем АД. Обнаружение данных эпизодов повышенного АД, позволяло предположить, что захваченные эпизоды, вероятно, являются эпизодами АвтД. Установленные эпизоды АвтД соотносили с заполненным дневником наблюдений. Количество потенциальных эпизодов АвтД подсчитывалось вручную.

Основные показатели СМАД в общей когорте пациентов представлены в таблице 5.

Таблица 5.

Основные показатели СМАД в общей группе пациентов (n=88)

Показатель	Медиана	Q1	Q3
Количество эпизодов АВТД относительно базового АД, n	8,0	45	12,0
Базовое САД, мм рт.ст.	98,5	94,0	109,0
Базовое ДАД, мм рт.ст.	64,0	61,0	67,0
Максимальное суточное САД, мм рт.ст.	148,0	132,0	163,0
Максимальное суточное ДАД, мм рт.ст.	87,0	73,0	101,0
Примечание: Q1 – 1-й квартиль; Q3 – 3-й квартиль.			

2.4 Условия и техника выполнения введения ботулотоксина в детрузор**2.4.1 Условия выполнения внутридетрузорных инъекций ботулинического токсина. Используемые инструменты и оборудование**

Внутрипузырное введение Ботулинического токсина типа А – эндоскопический способ лечения нейрогенных нарушений нижних мочевыводящих путей. Для проведения данного эндоскопического вмешательства требуется определенное техническое обеспечение, а также наличие достаточного опыта специалиста, проводящего манипуляцию.

Учитывая высокую распространенность инфекций мочевыводящих путей у пациентов с нейрогенными нарушениями мочеиспускания, всем пациентам до и после проведения вмешательства, проводилась антибактериальная терапия, соответственно бактериальному посеву мочи. Учитывались ограничения применения таких групп антибактериальных препаратов как аминогликозиды, макролиды, тетрациклины, полимиксины, которые могли повлиять на действие ботулинического токсина.

Введение ботулотоксина выполнялось под внутривенной седацией, проводилось непрерывное мониторирование жизненных показателей, ввиду высокого риска развития эпизода автономной дисрефлексии. Учитывая небольшую продолжительность вмешательства, эндотрахеальный и масочный наркоз не применялся, однако для обеспечения этих анестезиологических пособий операционная была в полном объеме оснащена необходимым оборудованием.

Эндоскопическое введение ботулинического токсина в детрузор проводилось в операционной с соблюдением всех правил асептики и антисептики. Операционная была оснащена платформой хирургической визуализации фирмы Karl Storz, источником света, эндоскопической камерой и дополнительными эндоскопическими инструментами.

В качестве рабочего инструмента применялся ригидный цистоскоп фирмы Karl Storz диаметром 22 Fr. Введение ботулинического токсина выполняли гибкой цистоскопической иглой injeTAK диаметром 4,8 Fr с регулируемым кончиком и возможностью регулировки и фиксации длины иглы в диапазоне 0-2-3-4-5 мм (Рисунок 7–8).

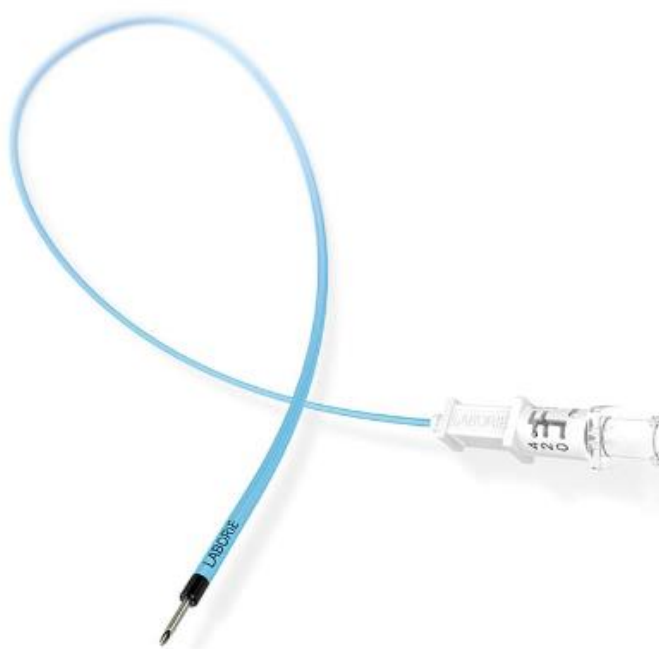


Рисунок 7. Цистоскопическая игла injeTAK

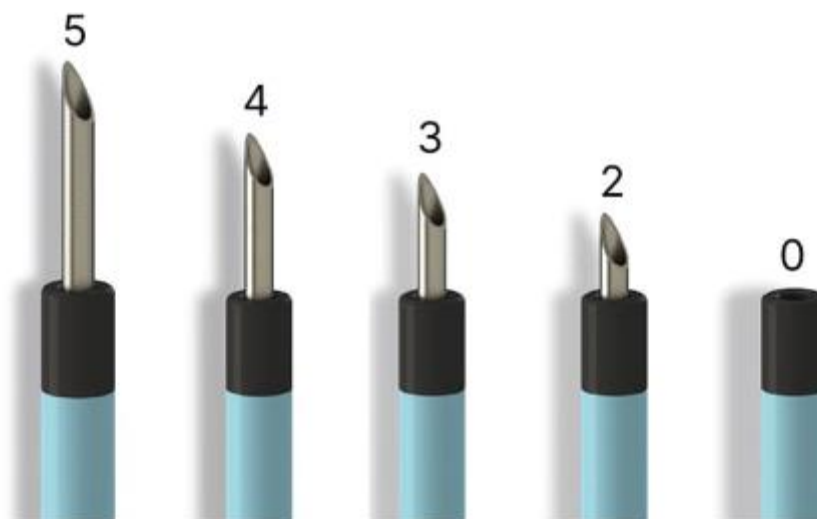


Рисунок 8. Регулировки и фиксации длины иглы в диапазоне 0-2-3-4-5 мм

По завершению манипуляции, всем пациентам устанавливался уретральный катетер Фолея на 60-120 минут, для дренирования мочевого пузыря, контроля диуреза и степени выраженности гематурии.

2.4.2 Подготовка ботулинического токсина

Для внутримышечного введения использовался ботулотоксин типа А, препарат онаботулотоксина, лиофилизат 200 Ед, один флакон. Содержимое флакона восстанавливалось путем медленного введения 6 мл 0,9% раствора натрия хлорида для инъекций. Перед проколом центральная часть резиновой пробки флакона обрабатывалась спиртом. Для прокола пробки использовалась стерильная игла размером 23-25 G. Легкими вращательными движениями осуществлялось смешивание порошка с раствором, без взбалтывания и встряхивания флакона, так как это могло привести к денатурации препарата.

В заранее подготовленные пустые шприцы (3 шт по 10 мл) набирались по 2 мл полученного раствора из флакона. Для завершающего разведения прибавлялось по 8 мл стерильного физиологического раствора в каждый из трех шприцев емкостью 10 мл.

В результате получали три шприца емкостью по 10 мл каждый, содержащих суммарно 200 ЕД разведенного препарата, представляющего собой прозрачную, бесцветную или слегка желтоватую жидкость без посторонних включений.

Раствор использовался сразу после разведения в шприце. Оставшийся физиологический раствор – утилизировался.

2.4.3 Техника выполнения введения ботулотоксина в детрузор

Пациент укладывался в литотомическое положение для трансуретрального доступа. Манипуляция начиналась с проведения смотровой уретроцистоскопии, при которой оценивалась слизистая мочевого пузыря, наличие или отсутствие трабекулярности и дивертикулов стенки мочевого пузыря, расположение и форма устьев мочеточников. При обнаружении дивертикулов мочевого пузыря последние тщательно осматривались на предмет опухолевых образований. Для цистоскопии применяется цистоскоп № 22 Fr, с рабочим каналом 5 Fr. После проведения смотровой уретроцистоскопии, мочевой пузырь опорожнялся и вновь наполнялся до 100-150 мл и по рабочему каналу проводилась цистоскопическая игла injeTAK с регулируемым кончиком в положение «0» с целью безопасного проведения иглы.

Техника выполнения инъекций в детрузор осуществлялась веерным методом (Рисунок 9), последовательно – боковые и задняя стенки мочевого пузыря, исключая треугольник Лъето.

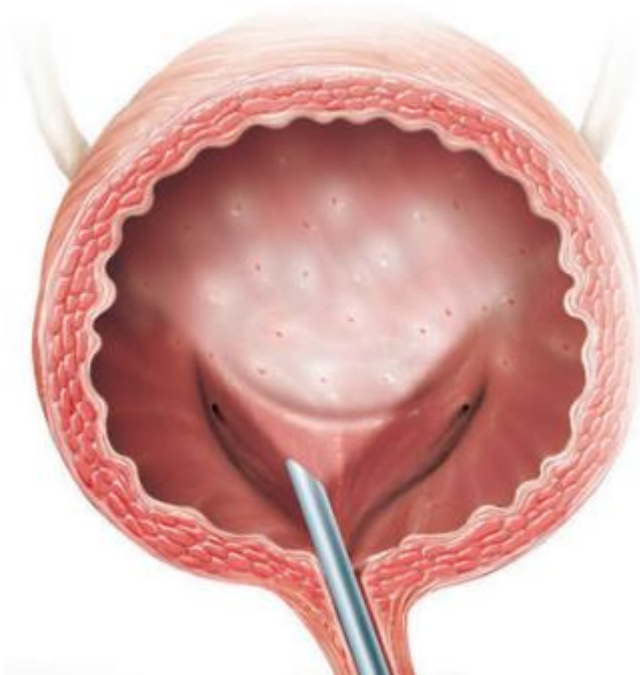


Рисунок 9. Техника выполнения инъекции в детрузор-2 [126]

Длина кончика иглы регулировалась и фиксировалась до момента вкола иглы и составляла от 2 до 3 мм. Критерием установки длины иглы была толщина стенки мочевого пузыря. Под визуальным контролем вкол иглы производился интрадетрузорно (Рисунок 10), объем инъекции составлял 1 мл. Количество вколов составляло 30 по 1 мл на расстоянии не менее 1 см друг от друга.

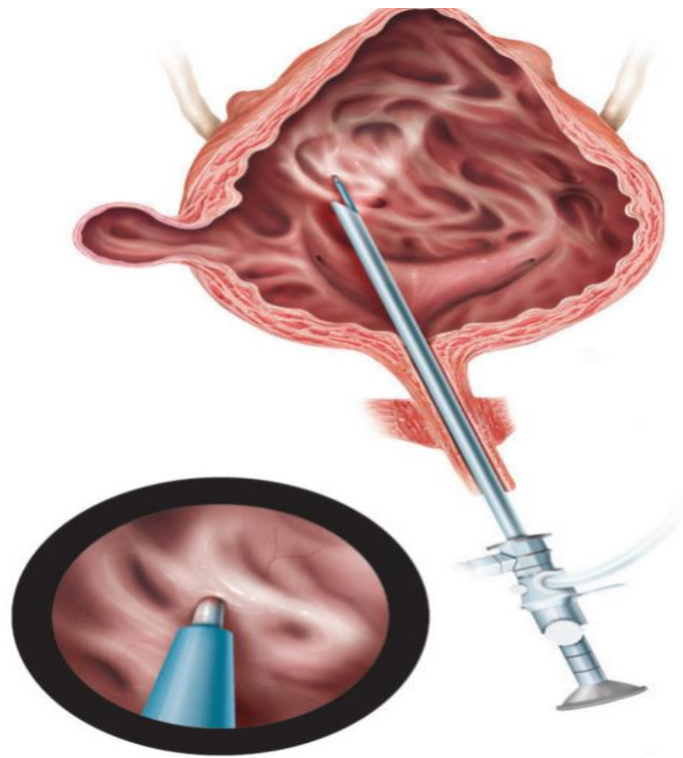


Рисунок 10. Техника выполнения инъекции в детрузор-1 [126]

После завершения инъекций, цистоскопическая игла переводилась в положение «0» и удалялась. Далее производилась контрольная цистоскопия на предмет исключения активного кровотечения.

2.5 Статистический анализ

Сбор и последующий анализ данных осуществляли с использованием программного обеспечения MS Excel 2016, JASP v.0.16.3 (University of Amsterdam, Amsterdam, Netherlands, 2022).

Нормальность распределения оценивалась при помощи критерия Колмогорова-Смирнова для одной выборки. Описательные статистики для качественных переменных были представлены в виде абсолютной и относительной частот; для количественных переменных с симметричным (нормальным) распределением – в виде среднего \pm стандартное отклонение ($M \pm SD$) и медианы (1-

й и 3-й квартили); для количественных переменных с асимметричным (отличным от нормального) распределением – в виде медианы (1-й и 3-й квартили).

Для изучения ассоциации категориальных переменных применялся χ^2 Пирсона.

При сравнении зависимых переменных в случае нормального распределения для парных сравнений применялся t-критерий Стьюдента. В случае распределения, отличного от нормального, для сравнения зависимых переменных применялись критерий W Уилкоксона (в случае парных сравнений) и тест Фридмана (в случае множественных сравнений) с последующим попарным сравнением Дурбин-Коновера. Размер эффекта (ES) оценивался путем расчета d-Коэна (в случае нормального распределения) или ранговой бисериальной корреляции (в случае распределения, отличного от нормального).

Межгрупповые различия для количественных переменных между двумя независимыми выборками оценивались с помощью критерия U Манна-Уитни; между тремя и более независимыми выборками – с помощью критерия Краскела-Уоллиса с последующим попарным сравнением с использованием критерия Манна-Уитни.

При проведении множественных попарных сравнений для контроля инфляции частоты ошибок I рода учитывались поправки для p-уровня по методу Бонферрони и Холма.

Сравнение взаимосвязей между количественными переменными выполнялся с применением коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

Различия считали статистически значимыми при значении ошибки первого рода $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Клинические симптомы, выявленные у пациентов с автономной дисрефлексией

В результате проведенного исследования была установлена структура симптомов АвтД у пациентов с НДГ, с определением частоты их встречаемости. Основным клиническим симптомом АвтД является повышение показателя САД более чем на 20 мм рт. ст. Среди других клинических проявлений АвтД, возникшей, как следствие НДГ наиболее часто встречаются: головная боль (75,4%), пилоэрекция и парестезии (70,8%), а также гипергидроз части тела, выше уровня повреждения СМ (50,8%). Сочетание трех этих клинических проявлений наблюдалось у 30,7% пациентов (Рисунок 11).

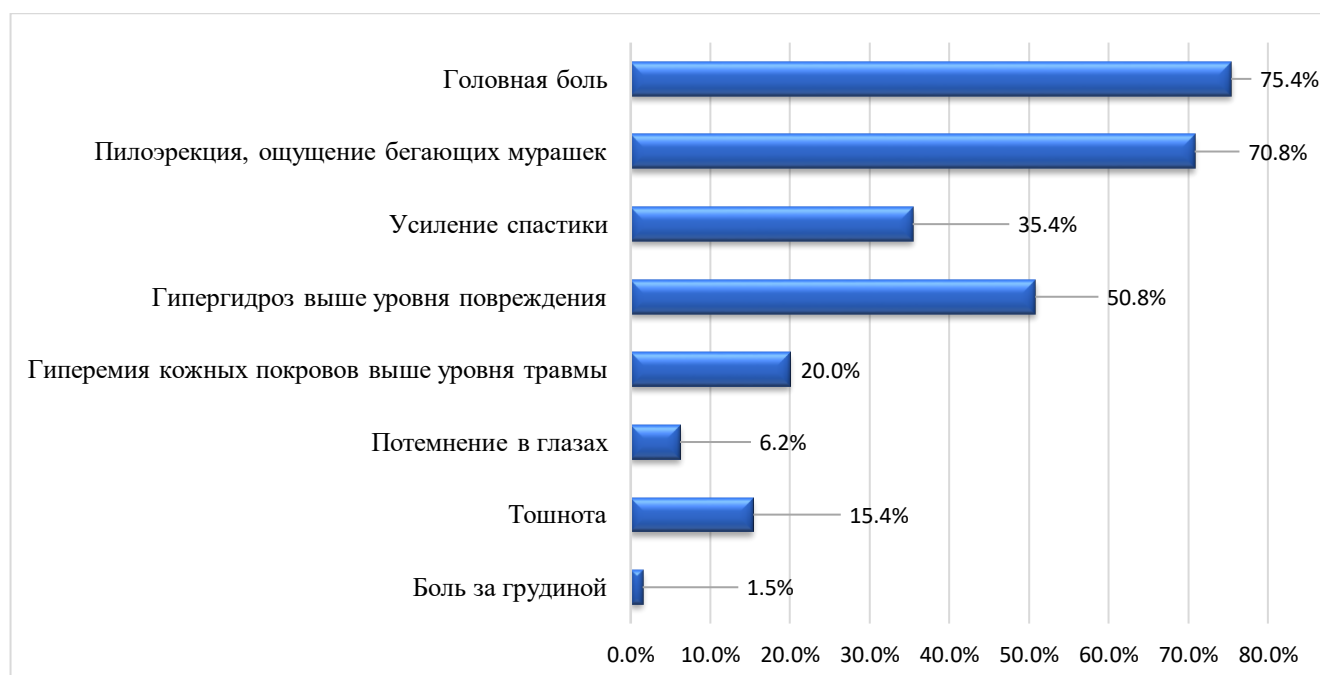


Рисунок 11. Клинические симптомы, выявленные у пациентов с автономной дисрефлексией (n=65)

По частоте выявления различных клинических симптомов исследуемые группы (n=65) были сопоставимы (Таблица 6).

Таблица 6.

Основные клинические проявления в исследуемых группах (n=65)

Показатель	Группа 1 (n=33)	Группа 2 (n=12)	Группа 3 (n=20)	p _{bonf}
Головная боль, n (%)	22 (66,7)	9 (75,0)	18 (90,0)	0,161
Пилоэрекция, мурашки, n	22 (66,7)	10 (83,3)	14 (70,0)	0,552
Усиление спастики, n	11 (33,3)	3 (25,0)	9 (45,0)	0,488
Гипергидроз выше уровня поражения, n	16 (48,5)	6 (50,0)	11 (55,0)	0,898
Гиперемия кожных покровов выше уровня поражения, n	4 (12,1)	5 (41,7)	4 (20,0)	0,091
Потемнение в глазах, n	1 (3,0)	2 (16,7)	1 (5,0)	0,235
Тошнота, n	6 (18,2)	1 (8,3)	3 (15,0)	0,719

Боль за грудиной, n	1 (3,0)	0	0	0,611
---------------------	---------	---	---	-------

3.2 Алгоритм выявления автономной дисрефлексии

В качестве основного метода выявления автономной дисрефлексии у пациентов с нейрогенной дисфункцией мочевыводящих путей выступает комплексное уродинамическое исследование с одномоментным измерением артериального давления. Именно на основе этого метода можно с точностью диагностировать данное состояние. Однако с учетом того, что цистометрия наполнения является инвазивной процедурой, для пациентов с ПТСМ крайне важно попытаться определить неинвазивные, предварительные методы диагностики автономной дисрефлексии. Согласно полученным данным, дополнительными неинвазивными возможностями диагностики АвтД можно считать опросник ADFSCI. Установлено, что суммарный балл опросника ADFSCI статистически значимо положительно коррелировал с количеством эпизодов АвтД по данным СМАД ($R=0,49$; $p<0,001$), а также показателями САД при достижении цистометрической емкости (САД при МЦЕ) и максимальном детрузорном давлении (САД при МДД) во время проведения уродинамического исследования ($R=0,35$; $p=0,004$ и $R=0,25$; $p=0,044$, соответственно) (Рисунок 12).

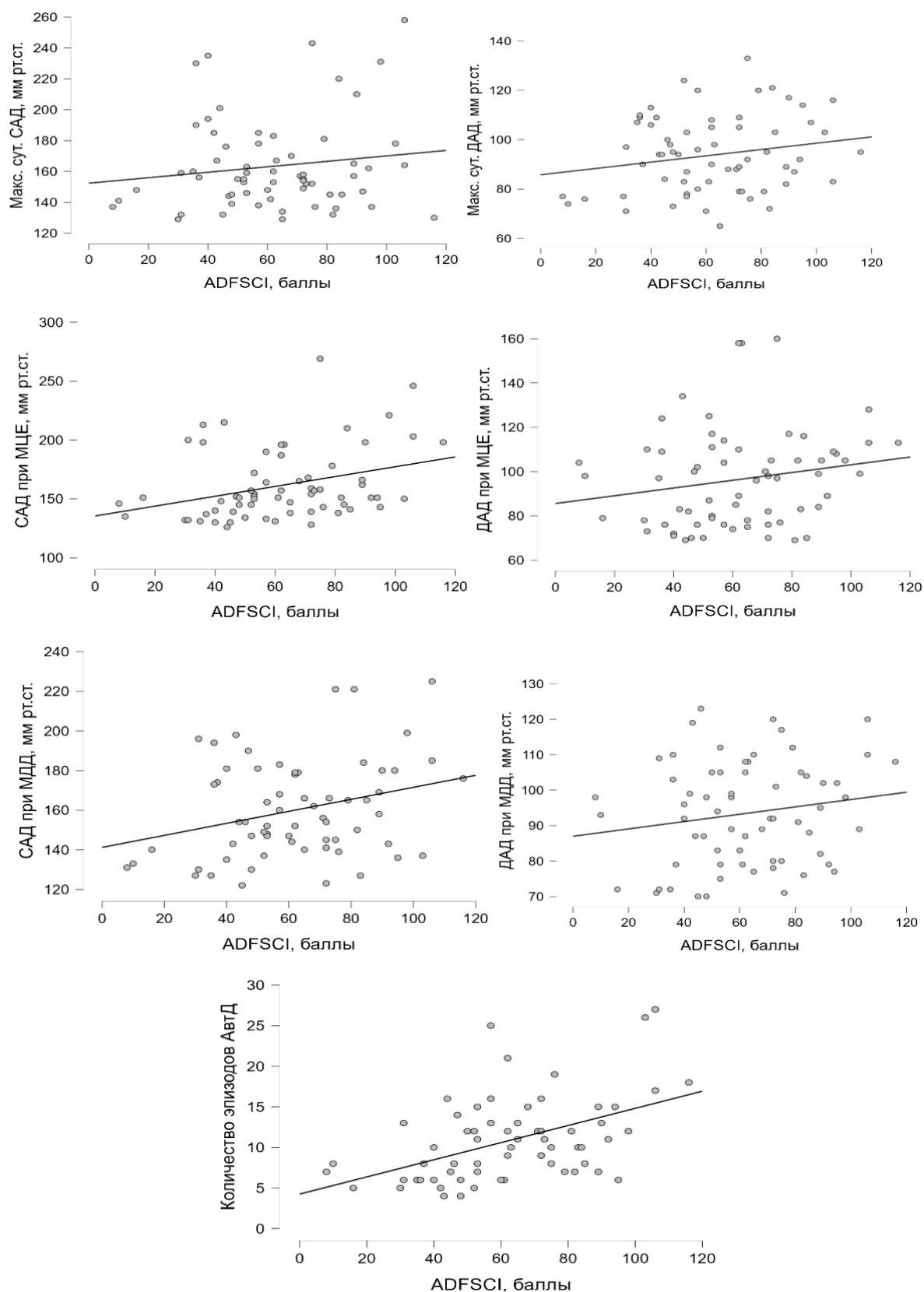


Рисунок 12. Диаграммы рассеяния взаимосвязи показателей опросника ADFSCI с данными СМАД при проведении уродинамического исследования

Однако не было выявлено взаимосвязей между результатами опросника ADFSCI и такими показателями, как максимальное суточное САД ($R=0,06$; $p=0,622$) и ДАД ($R=0,14$; $p=0,275$), ДАД при достижении цистометрической емкости (ДАД при МЦЕ) ($R=0,22$; $p=0,073$) и ДАД при максимальном детрузорном давлении (ДАД при МДД) ($R=0,15$; $p=0,234$).

3.3 Результаты группы фезотеродина (клиническая группа 1)

В группе фезотеродина отмечалось статистически значимое ($p<0,05$) изменение параметров опросников NBSS, AFDSCI, качества жизни (Qol) на всех четырех визитах исследования. Средний балл в конце исследования по сравнению с исходным уровнем для опросника Qol снизился с 3,7 до 1,7 ($p<0,001$, $ES=2,31$); медиана балла для опросника NBSS снизилась с 35,0 до 22,0 ($p<0,001$, $ES=1,0$), для AFDSCI – с 62,0 до 32,0 ($p<0,001$, $ES=0,98$). Описательная статистика по данным параметрам и результаты дисперсионного анализа по Фридману представлены в таблице 7. Отмечено, что снижение количество баллов по всем опросникам происходило на каждом визите исследования.

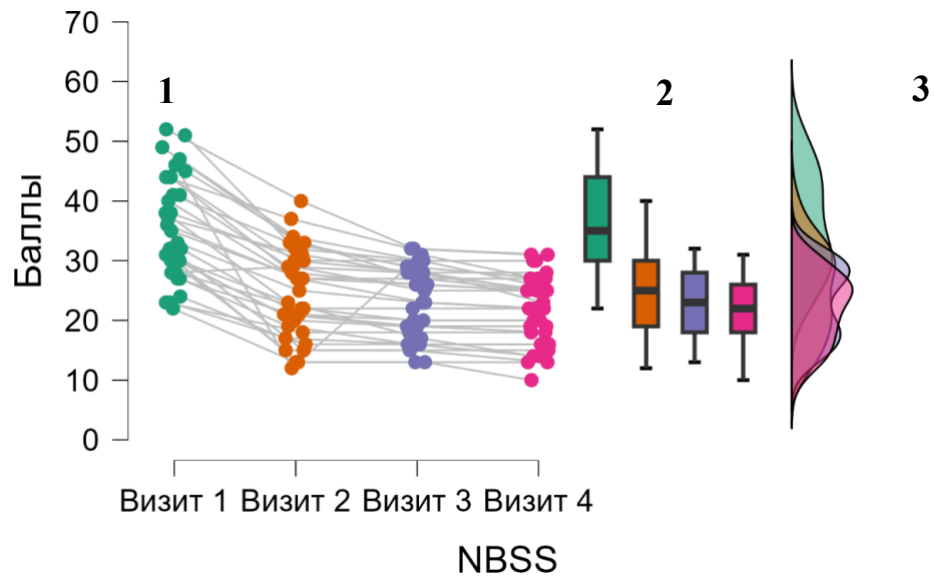
Таблица 7.

Изменение параметров опросников NBSS, Qol, AFDSCI у пациентов 1 группы (n=33)

Опросник	Баллы	p (Фридм ан)	p (Дурбин-Коновэр)			
			визит 1	визит 2	визит 3	визит 4
баллы NBSS total_1, Me (Q1; Q3)	35,0 (30,0; 44,0)	<0,001	-	<0,001	<0,001	<0,001

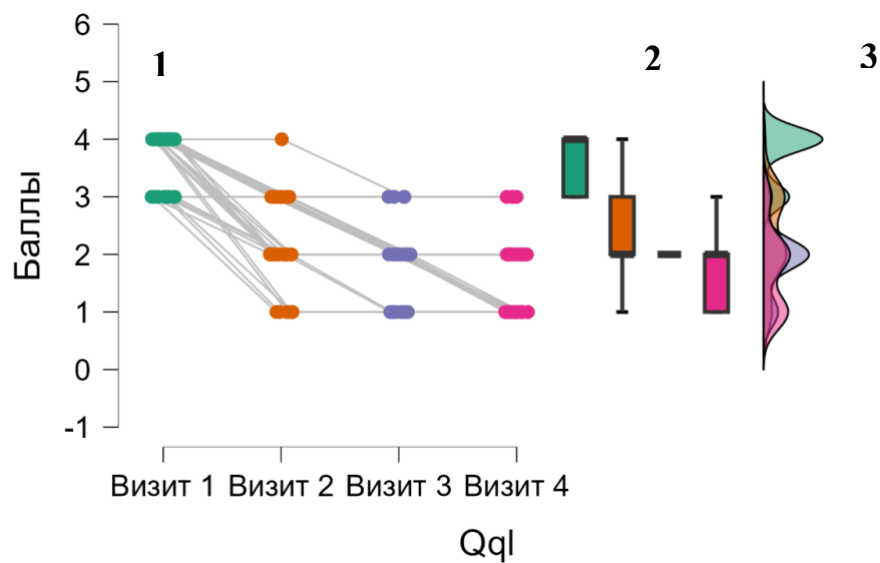
баллы NBSS total_2, Me (Q1; Q3)	25,0 (19,0; 30,0)		<0,001	-	<0,001	<0,001
баллы NBSS total_3, Me (Q1; Q3)	23,0 (18,0; 28,0)		<0,001	<0,001	-	<0,001
баллы NBSS total_4, Me (Q1; Q3)	22,0 (18,0; 26,0)		<0,001	<0,001	<0,001	-
баллы Qol _1, M±SD	3,7±0,47	p<0,001	-	<0,001	<0,001	<0,001
баллы Qol _2, M±SD	2,3±0,77		<0,001	-	<0,001	<0,001
баллы Qol _3, M±SD	1,91±0,58		<0,001	<0,001	-	0,031
баллы Qol _4, M±SD	1,7±0,68		<0,001	<0,001	0,031	-
баллы ADFSCI _1, Me (Q1; Q3)	62,0 (45,0; 82,0)	p<0,001	-	<0,001	<0,001	<0,001
баллы ADFSCI _2, Me (Q1; Q3)	36,0 (24,0; 51,0)		<0,001	-	<0,001	<0,001
баллы ADFSCI _3, Me (Q1; Q3)	34,0 (23,0; 43,0)		<0,001	<0,001	-	<0,001
баллы ADFSCI _4, Me (Q1; Q3)	32,0 (20,0; 39,0)		<0,001	<0,001	<0,001	-
Примечание: Me – медиана; Q1 – 1-й квартиль; Q3 – 3-й квартиль; М – среднее; SD – стандартное отклонение.						

Динамика данных по опросам пациентов в группе фезотеродина приведена на Рисунках 13–15.



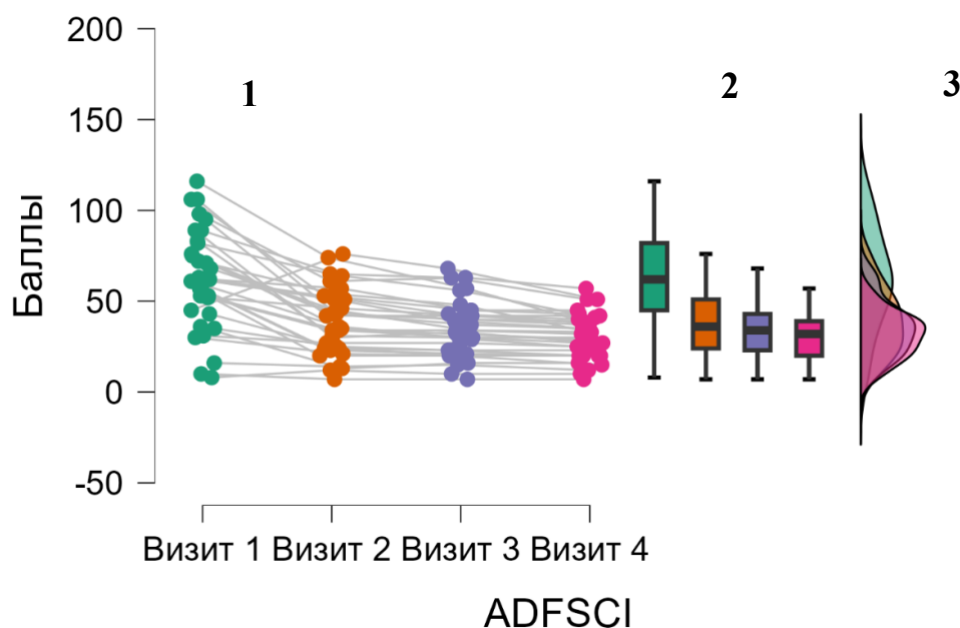
1 – динамика баллов для каждого пациента; 2 – медиана баллов, интерквартильный размах, минимум и максимум баллов на визите; 3 – диаграмма распределения баллов на визите

Рисунок 13. Динамика показателей опросника NBSS у пациентов
1 группы (n=33)



1 – динамика баллов для каждого пациента; 2 – медиана баллов, интерквартильный размах, минимум и максимум баллов на визите; 3 – диаграмма распределения баллов на визите

Рисунок 14. Динамика показателей опросника QoL у пациентов 1 группы (n=33)



1 – динамика баллов для каждого пациента; 2 – медиана баллов, интерквартильный размах, минимум и максимум баллов на визите; 3 – диаграмма распределения баллов на визите

Рисунок 15. Динамика показателей опросника ADFSCI у пациентов 1 (n=33)

При сравнении показателей опросников NBSS, QoI и ADFSCI в начальной и конечной точке исследования группы пациентов, получавших фезотеродин, с группой контроля (Таблица 8, Рисунки 16–18) было установлено, что исходные результаты в обеих группах были сопоставимы ($p > 0,05$), тогда как через 12 недель наблюдения пациенты группы фезотеродина имели статистически значимо более низкие баллы опросников по сравнению с контрольной группой: согласно опроснику NBSS $22,0$ ($18,0-26,0$) против $36,0$ ($32,0-39,0$) ($p < 0,001$); QoI – $1,7 \pm 0,68$ против $3,85 \pm 0,37$ ($p < 0,001$); ADFSCI – $32,0$ ($20,0-39,0$) против $44,5$ ($27,0-52,5$) ($p = 0,028$), соответственно. Кроме того, у пациентов контрольной группы не было выявлено статистически значимых изменений результатов опросников NBSS и QoI ($p = 0,108$ и $p = 1,0$, соответственно) в течение исследования, однако в конечной точке отмечалось статистически значимое снижение количества баллов согласно опроснику AFDSCI по сравнению с исходными значениями ($p < 0,001$).

Таблица 8.

**Сравнительный анализ результатов опросников NBSS, QoI, AFDSCI у
пациентов 1 и 3 групп (n=53)**

Опросник	Группа 1 (n=33)	Группа 3 (n=20)	p
баллы NBSS total_1, Ме (Q1; Q3)	35,0 (30,0-44,0)	35,0 (30,0-40,0)	0,755
баллы NBSS total_4, Ме (Q1; Q3)	22,0 (18,0-26,0)	36,0 (32,0-39,0)	<0,001
баллы QoI _1, M±SD	3,7±0,47	3,8±0,41	0,419
баллы QoI _4, M±SD	1,7±0,68	3,85±0,37	<0,001
баллы AFDSCI _1, Ме (Q1; Q3)	62,0 (45,0-82,0)	62,5 (45,0-72,5)	0,92
баллы AFDSCI _4, Ме (Q1; Q3)	32,0 (20,0-39,0)	44,5 (27,0-52,5)	0,028
Примечание: Ме – медиана; Q1 – 1й квартиль; Q3 – 3й квартиль; М – среднее; SD – стандартное отклонение.			

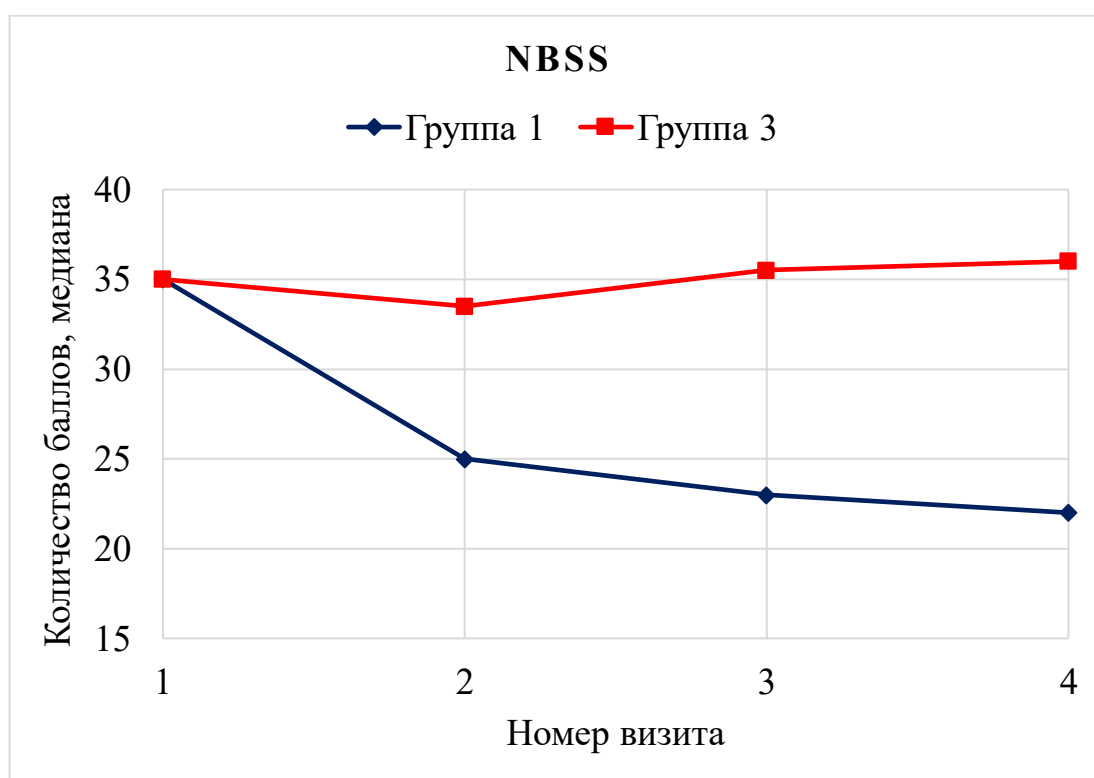


Рисунок 16. Динамика количества баллов опросника NBSS в группе
фезотеродина и контрольной группе (n=53)

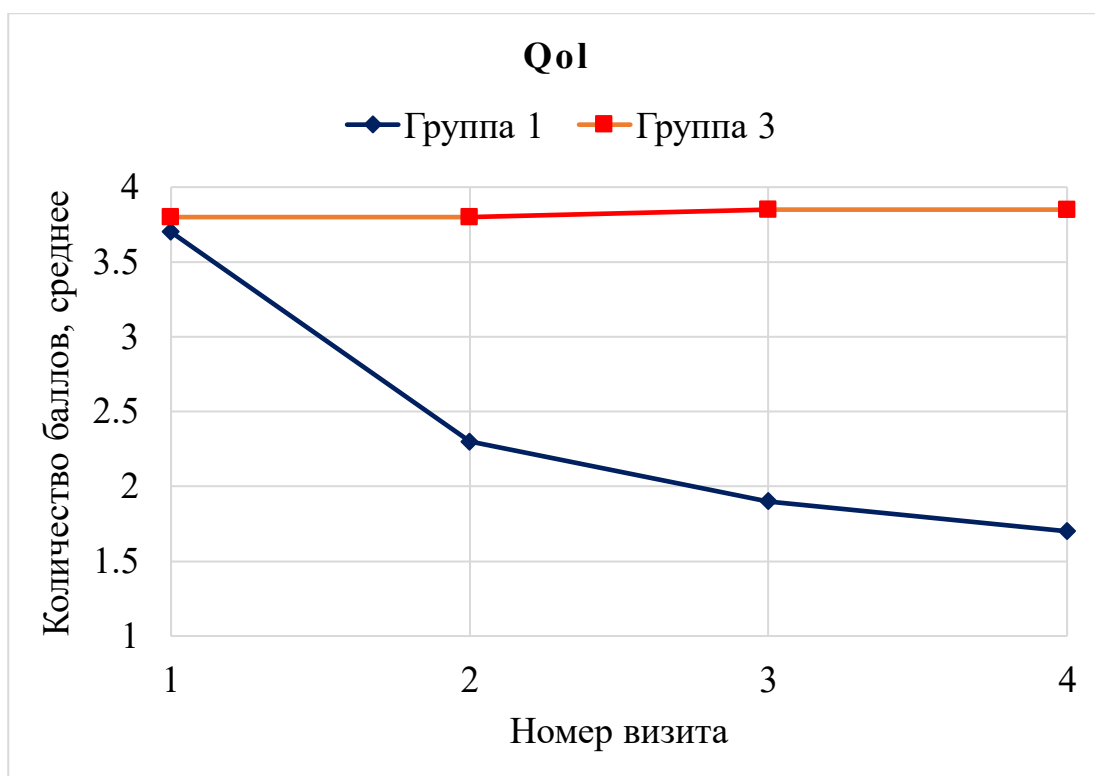


Рисунок 17. Динамика количества баллов опросника QoI в группе фезотеродина и контрольной группе (n=53)

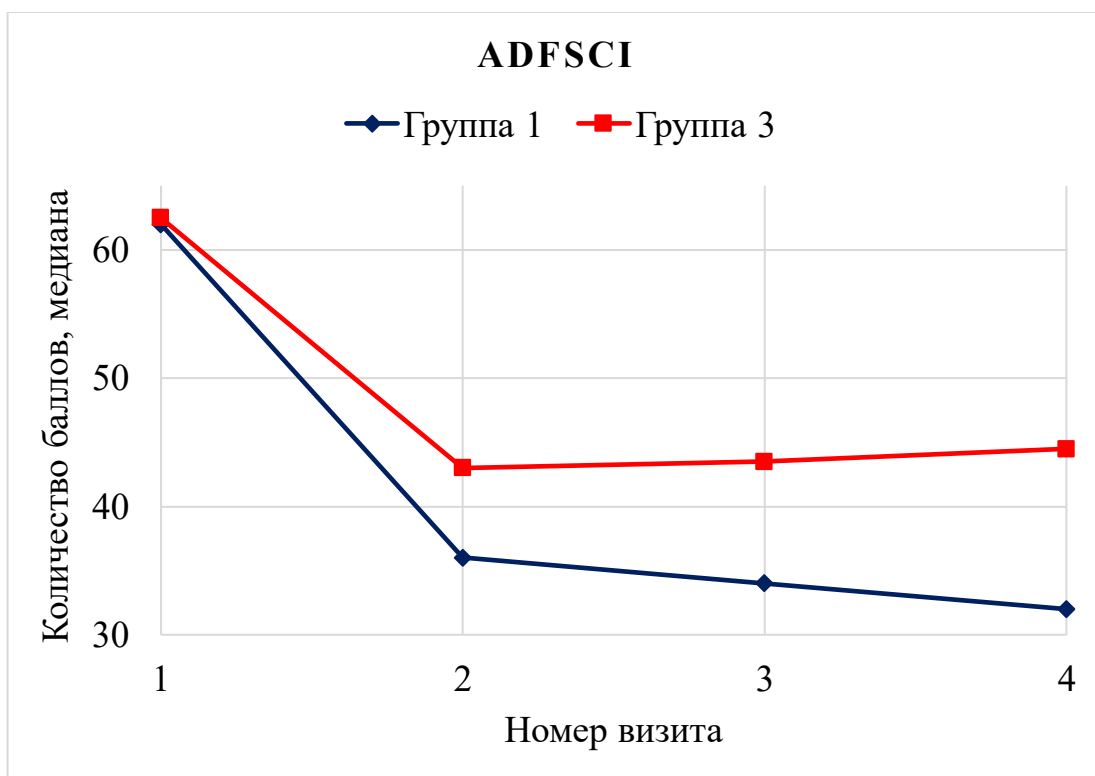


Рисунок 18. Динамика количества баллов опросника ADFSCI в группе фезотеродина и контрольной группе (n=53)

Динамика СМАД в группе пациентов, принимавших фезотеродин, до лечения и после 12 недель терапии представлена на рисунках 19–20.

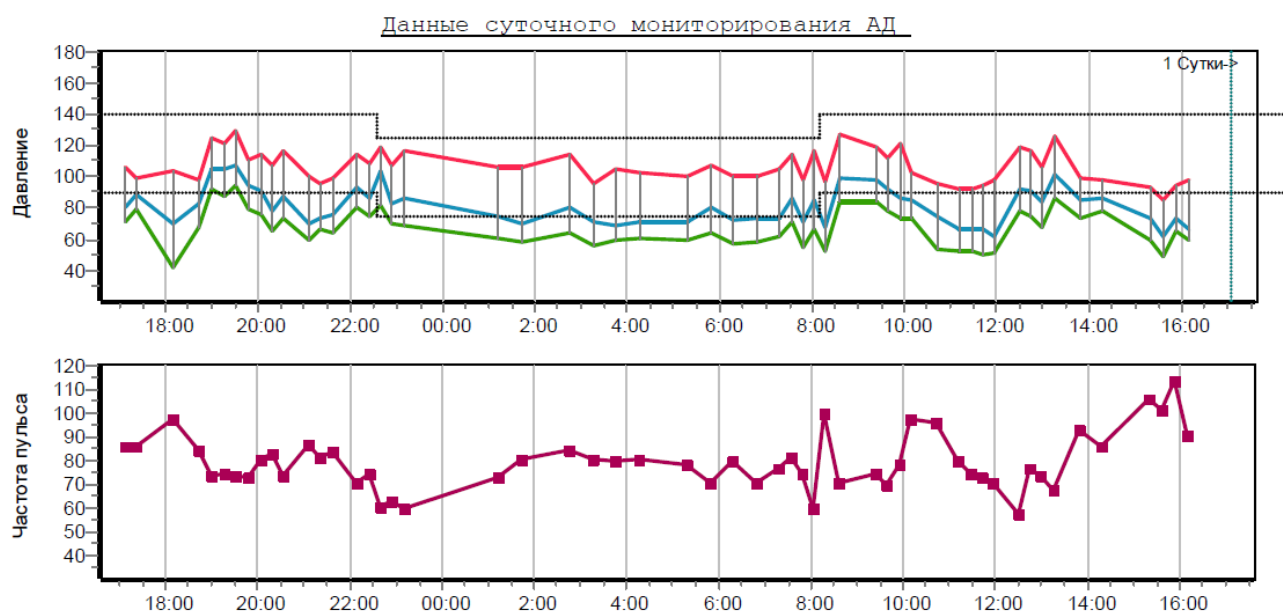


Рисунок 19. Данные СМАД до начала приема фезотеродина

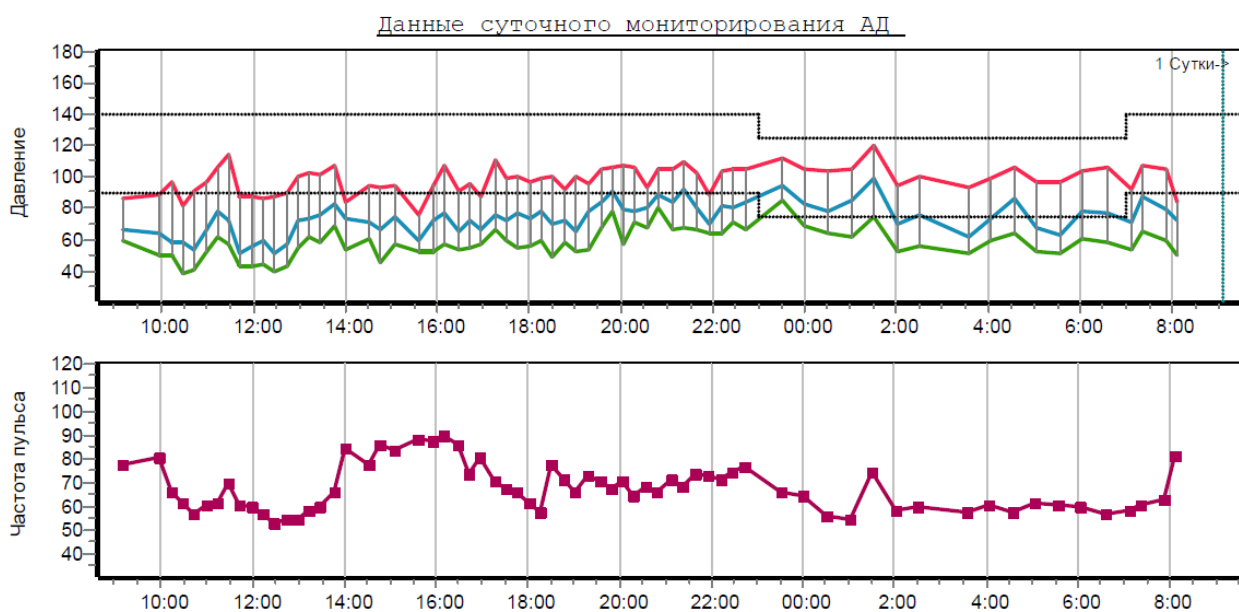


Рисунок 20. Данные СМАД после 12 недель приема фезотеродина

В группе фезотеродина через 12 недель от начала исследования выявлено статистически значимое снижение количества эпизодов автономной дисрефлексии по данным СМАД, максимального суточного систолического (САД) и

диастолического АД (ДАД), САД, ДАД и ЧСС при достижении цистометрической емкости, максимального детрузорного давления, при этом отмечено статистически значимое увеличение максимальной емкости и комплайенса мочевого пузыря. Характеристика параметров для пациентов группы фезотеродина приведена в таблице 9.

Таблица 9.

Динамика основных показателей у пациентов 1 группы по данным СМАД и УИ с АД и ЧСС (n=33)

Показатель	Медиана	Q1	Q3	p
Количество эпизодов АВТД относительно базового АД_1, n	10,0	7,0	15,0	<0,001
Количество эпизодов АВТД относительно базового АД_4, n	3,0	2,0	4,0	
Базовое САД_1, мм рт.ст.	96,0	91,0	107,0	0,140
Базовое САД_4, мм рт.ст.	95,0	90,0	107,0	
Базовое ДАД_1, мм рт.ст.	63,0	60,0	65,0	0,672
Базовое ДАД_4, мм рт.ст.	61,0	60,0	64,0	
Максимальное суточное САД_1, мм рт.ст.	157,0	141,0	167,0	<0,001
Максимальное суточное САД_4, мм рт.ст.	127,0	120,0	133,0	
Максимальное суточное ДАД_1, мм рт.ст.	88,0	79,0	98,0	<0,001
Максимальное суточное ДАД_4, мм рт.ст.	73,0	70,0	81,0	
Максимальная емкость мочевого пузыря_1, мл	242,0	198,0	269,0	<0,001

Максимальная емкость мочевого пузыря_4, мл	296,0	252,0	320,0	
САД при достижении цистометрической емкости_1, мм рт.ст.	159,0	146,0	196,0	<0,001
САД при достижении цистометрической емкости_4, мм рт.ст.	132,0	128,0	139,0	
ДАД при достижении цистометрической емкости_1, мм рт.ст.	100,0	84,0	113,0	<0,001
ДАД при достижении цистометрической емкости_4, мм рт.ст.	79,0	73,0	84,0	
ЧСС при достижении цистометрической емкости_1, уд/мин	91,0	68,0	118,0	<0,001
ЧСС при достижении цистометрической емкости_4, уд/мин	85,0	67,0	99,0	
Максимальное детрузорное давление _1, мм вод.ст.	36,0	27,0	43,0	<0,001
Максимальное детрузорное давление _4, мм вод.ст.	17,0	13,0	21,0	
САД при максимальном детрузорном давлении_1, мм рт.ст.	154,0	139,0	179,0	<0,001
САД при максимальном детрузорном давлении_4, мм рт.ст.	127,0	125,0	135,0	
ДАД при максимальном детрузорном давлении_1, мм рт.ст.	95,0	79,0	108,0	<0,001

ДАД при максимальном детрузорном давлении_4, мм рт.ст.	75,0	70,0	82,0	
ЧСС при максимальном детрузорном давлении_1, уд/мин	85,0	67,0	111,0	0,003
ЧСС при максимальном детрузорном давлении_4, уд/мин	82,0	65,0	95,0	
Комплаинс детрузора_1	6,3	4,44	7,68	<0,001
Комплаинс детрузора_4	17,77	13,5	20,67	
Примечание: Q1 – 1-й квартиль; Q3 – 3-й квартиль.				

При сравнительном анализе показателей пациентов группы фезотеродина и контрольной группы (Таблица 10) в исходной точке по количеству эпизодов АвтД, комплаинсу детрузора, максимальным значениям суточного САД и САД при достижении максимального детрузорного давления, а также максимальной цистометрической емкости статистически значимых различий выявлено не было. Однако у пациентов группы фезотеродина определялись статистически значимо более высокие показатели максимального детрузорного давления и САД при достижении максимальной цистометрической емкости по сравнению с пациентами контрольной группы. В конечной точке в группе фезотеродина показатели максимального суточного САД, САД при достижении максимального детрузорного давления, а также количество эпизодов АвтД и максимальное детрузорное давление были статистически значимо ниже, а максимальная цистометрическая емкость и комплаинс детрузора – статистически значимо выше по сравнению с группой контроля. При этом статистически значимых различий между указанными группами по показателю САД при достижении максимальной цистометрической емкости выявлено не было.

Таблица 10.

**Сравнительный анализ результатов СМАД и уродинамических параметров в
1 и 3 группах**

Показатель	Группа 1 (n=33) Me (Q1; Q3)	Группа 3 (n=20) Me (Q1; Q3)	p
Количество эпизодов АВТД относительно базового АД _1, n	10,0 (7,0; 15,0)	11,0 (8,0; 13,5)	0,811
Количество эпизодов АВТД относительно базового АД _4, n	3,0 (2,0; 4,0)	11,5 (5,0; 15,0)	<0,001
Максимальное суточное САД _1, мм рт.ст.	157,0 (141,0; 167,0)	154,5 (145,0; 177,0)	0,867
Максимальное суточное САД _4, мм рт.ст.	127,0 (120,0; 133,0)	157,0 (141,0; 178,0)	<0,001
Максимальная емкость мочевого пузыря _1, мл	242,0 (198,0; 269,0)	203,0 (155,0; 259,0)	0,19
Максимальная емкость мочевого пузыря _4, мл	296,0 (252,0; 320,0)	204,0 (157,0; 260,5)	<0,001
САД при достижении цистометрической емкости _1, мм рт.ст.	159,0 (146,0; 196,0)	139,0 (133,5; 149,0)	<0,001
САД при достижении цистометрической емкости _4, мм рт.ст.	132,0 (128,0; 139,0)	138,0 (130,5; 151,0)	0,078
Максимальное детрузорное давление _1, мм вод.ст.	36,0 (27,0; 43,0)	25,5 (19,5; 33,0)	0,001
Максимальное детрузорное давление _4, мм вод.ст.	17,0 (13,0; 21,0)	26,0 (18,0; 32,0)	<0,001
САД при максимальном детрузорном давлении _1, мм рт.ст.	154,0 (13,0; 179,0)	159,5 (142,0; 177,0)	0,869

САД при максимальном детрузорном давлении_4, мм рт.ст.	127,0 (125,0; 135,0)	157,0 (143,0; 172,5)	<0,001
Комплаинс детрузора_1	6,3 (4,44; 7,68)	7,21 (5,82; 11,79)	0,067
Комплаинс детрузора_4	17,77 (13,5; 20,67)	7,17 (6,05; 12,43)	<0,001
Примечание: Ме – медиана; Q1 – 1-й квартиль; Q3 – 3-й квартиль.			

Кроме того, в группе контроля не было выявлено статистически значимых изменений изучаемых параметров (количество эпизодов автономной дисрефлексии; максимальное суточное систолическое и диастолическое АД; САД, ДАД и ЧСС при достижении цистометрической емкости и максимальном детрузорном давлении; максимальное детрузорное давление, максимальная емкость мочевого пузыря и комплаинс мочевого пузыря) в течение исследования ($p > 0,05$ для всех параметров).

Приведенные выше результаты свидетельствуют о высокой эффективности препарата фезотеродин как на основании объективного и инструментального обследования (показатели АД, ЧСС, емкости мочевого пузыря), так и на основании опросников.

3.4 Результаты группы ботулотоксина (клиническая группа 2)

В группе ботулотоксина также отмечалось статистически значимое улучшение параметров опросников NBSS, AFDSCI, качества жизни (Qol): по сравнению с исходным уровнем к 12 неделе средний балл согласно опроснику Qol снизился с 3,75 до 1,5 ($p < 0,001$, $ES = 2,6$); медиана баллов согласно опроснику NBSS снизилась с 38,5 до 19,5 ($p = 0,003$, $ES = 1,0$), согласно опроснику AFDSCI – с 57,5 до 19,5 ($p < 0,001$, $ES = 1,0$). Описательная статистика по данным параметрам и

результаты дисперсионного анализа по Фридману представлены в таблице 11. Так, согласно опроснику QoI количество баллов на визите 2 вышло на плато и далее не изменялось, при этом снижение количества баллов опросников NBSS и ADFSCI отмечалось на каждом визите.

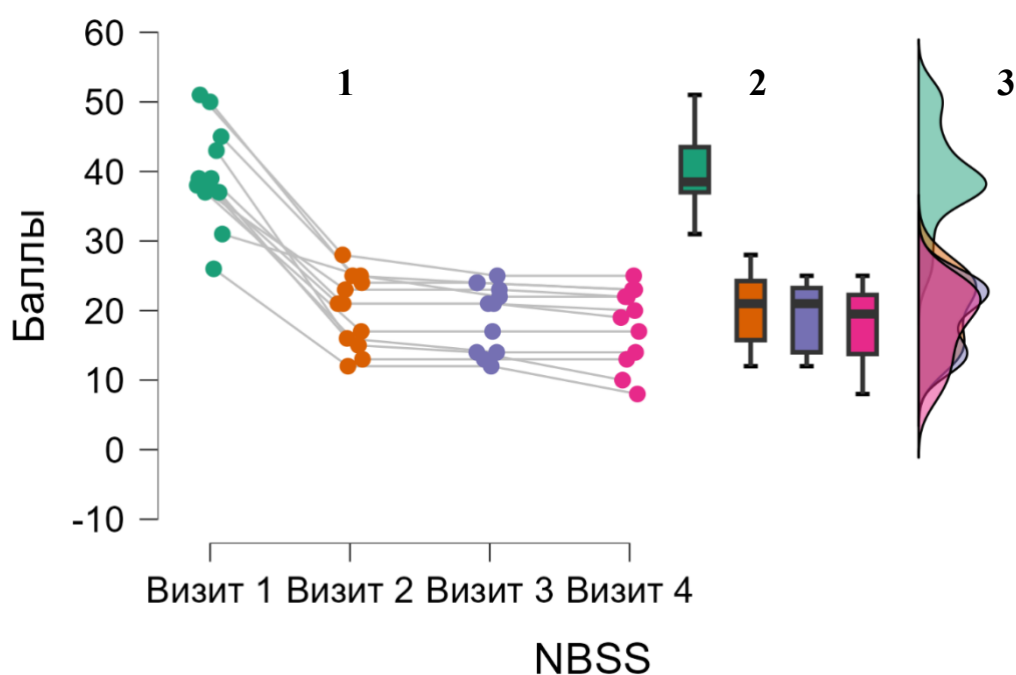
Таблица 11.

Изменения параметров опросников NBSS, QoI, AFDSCI у пациентов 2 группы (n=12)

Опросник	Баллы	p (Фридман)	p (Дурбин-Коновер)			
			визит 1	визит 2	визит 3	визит 4
баллы NBSS total_1, Me (Q1; Q3)	38,5 (37,0; 44,0)	<0,001	-	<0,001	<0,001	<0,001
баллы NBSS total_2, Me (Q1; Q3)	21,0 (15,5; 24,5)		<0,001	-	0,002	<0,001
баллы NBSS total_3, Me (Q1; Q3)	21,0 (14,0; 23,5)		<0,001	0,002	-	<0,001
баллы NBSS total_4, Me (Q1; Q3)	19,5 (13,5; 22,5)		<0,001	<0,001	<0,001	-
баллы QoI _1, M±SD	3,75±0,45	<0,001	-	<0,001	<0,001	<0,001
баллы QoI _2, M±SD	1,5±0,8		<0,001	-	1,0	1,0
баллы QoI _3, M±SD	1,5±0,8		<0,001	1,0	-	
баллы QoI _4, M±SD	1,5±0,8		<0,001	1,0	1,0	-
баллы ADFSCI _1, Me (Q1; Q3)	57,5 (48,0; 81,5)	<0,001	-	<0,001	<0,001	<0,001

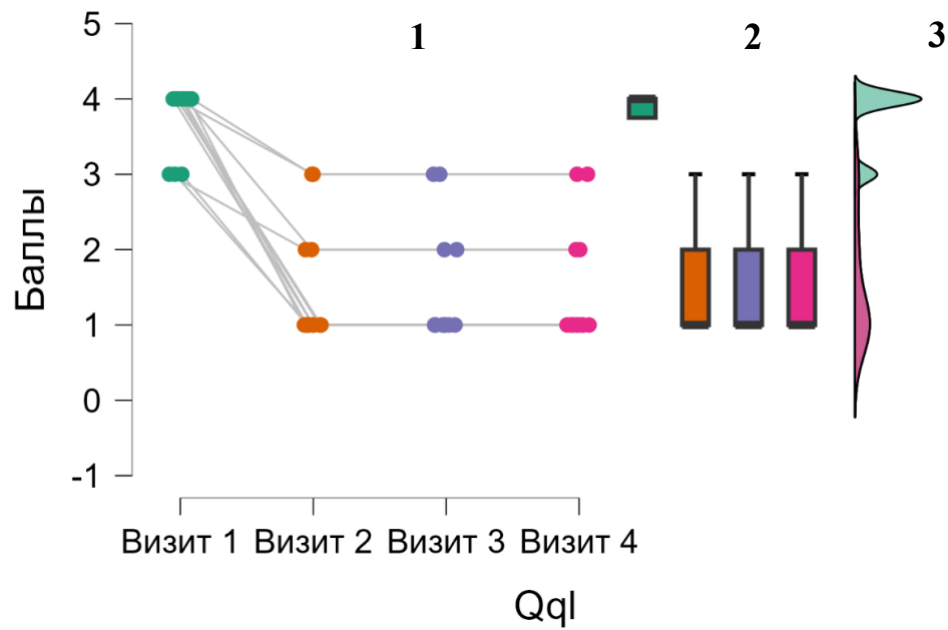
баллы ADFSCI _2, Me (Q1; Q3)	24,0 (17,5; 36,0)		<0,001	-	0,036	<0,001
баллы ADFSCI _3, Me (Q1; Q3)	23,5 (17,5; 30,5)		<0,001	0,036	-	0,01
баллы ADFSCI _4, Me (Q1; Q3)	19,5 (15,0; 30,0)		<0,001	<0,001	0,01	-
Примечание: Me – медиана; Q1 – 1й квартиль; Q3 – 3й квартиль; М – среднее; SD – стандартное отклонение.						

Динамика данных по опросам пациентов в группе ботулотоксина приведена на рисунках 21–23.



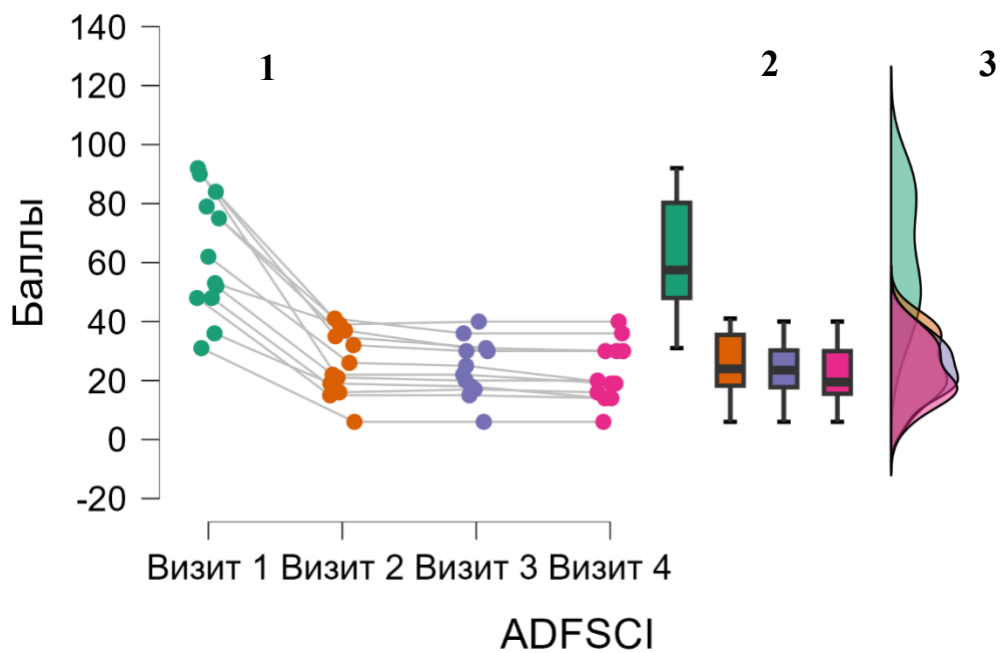
1 – динамика баллов для каждого пациента; 2 – медиана баллов, интерквартильный размах, минимум и максимум баллов на визите; 3 – диаграмма распределения баллов на визите

Рисунок 21. Динамика показателей опросника NBSS у пациентов
2 группы (n=12)



1 – динамика баллов для каждого пациента; 2 – медиана баллов, интерквартильный размах, минимум и максимум баллов на визите; 3 – диаграмма распределения баллов на визите

Рисунок 22. Динамика показателей опросника QoL у пациентов 2 группы (n=12)



1 – динамика баллов для каждого пациента; 2 – медиана баллов, интерквартильный размах, минимум и максимум баллов на визите; 3 – диаграмма распределения баллов на визите

Рисунок 23. Динамика показателей опросника ADFSCI у пациентов
2 группы (n=12)

При сравнении показателей опросников NBSS, QoI и ADFSCI в начальной и конечной точке исследования группы пациентов с введением ботулотоксина и группы контроля (Таблица 12, Рисунки 24–26) было установлено, что исходные результаты в обеих группах были сопоставимы ($p>0,05$), тогда как через 12 недель наблюдения пациенты группы ботулотоксина имели статистически значимо более низкие баллы опросников по сравнению с контрольной группой: согласно опроснику NBSS 19,5 (13,5-22,5) против 36,0 (32,0-39,0) ($p<0,001$); QoI – $1,5\pm 0,8$ против $3,85\pm 0,37$ ($p<0,001$); ADFSCI – 19,5 (15,0-30,0) против 44,5 (27,0-52,5) ($p=0,004$), соответственно.

Таблица 12.

**Сравнительный анализ результатов опросников NBSS, QoI, AFDSCI у
пациентов 2 и 3 групп**

Опросник	Группа 2 (n=12)	Группа 3 (n=20)	p
баллы NBSS total_1, Me (Q1; Q3)	38,5 (37,0-44,0)	35,0 (30,0-40,0)	0,08
баллы NBSS total_4, Me (Q1; Q3)	19,5 (13,5-22,5)	36,0 (32,0-39,0)	<0,001
баллы QoI _1, M \pm SD	$3,75\pm 0,45$	$3,8\pm 0,41$	0,75
баллы QoI _4, M \pm SD	$1,5\pm 0,8$	$3,85\pm 0,37$	<0,001
баллы ADFSCI _1, Me (Q1; Q3)	57,5 (48,0-81,5)	62,5 (45,0-72,5)	0,846
баллы ADFSCI _4, Me (Q1; Q3)	19,5 (15,0-30,0)	44,5 (27,0-52,5)	0,004
Примечание: Me – медиана; Q1 – 1й квартиль; Q3 – 3й квартиль; M – среднее; SD – стандартное отклонение.			

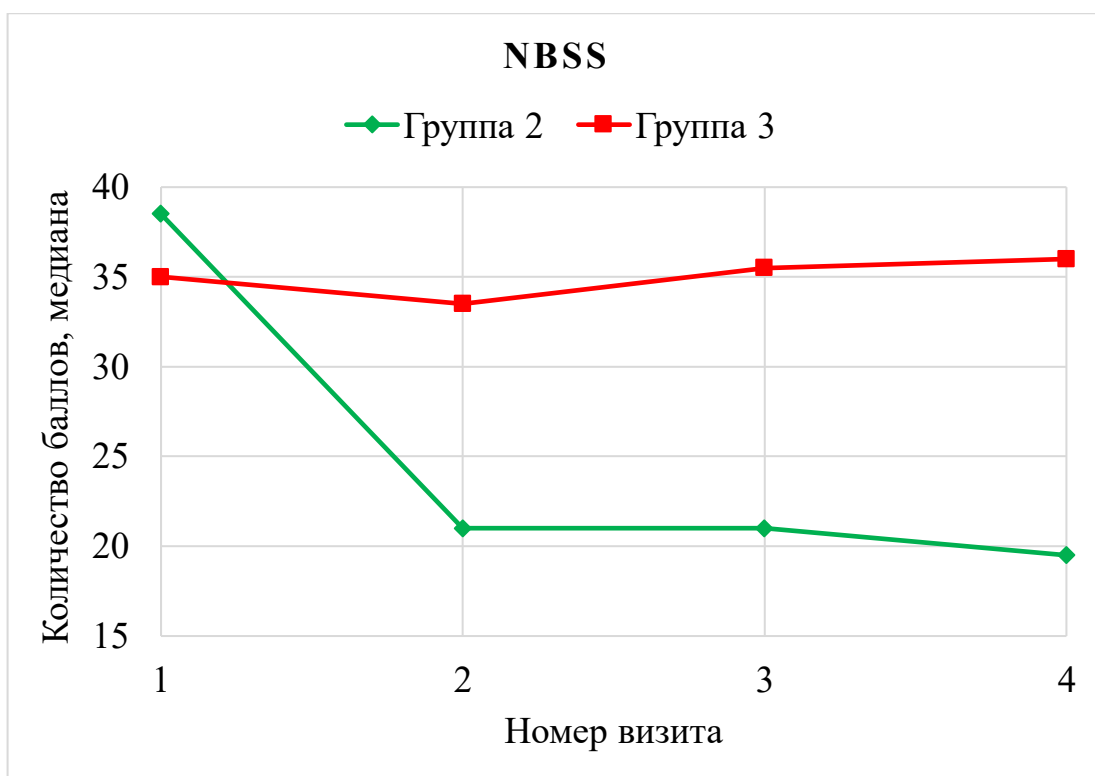


Рисунок 24. Динамика количества баллов опросника NBSS в группе ботулотоксина и контрольной группе (n=32)

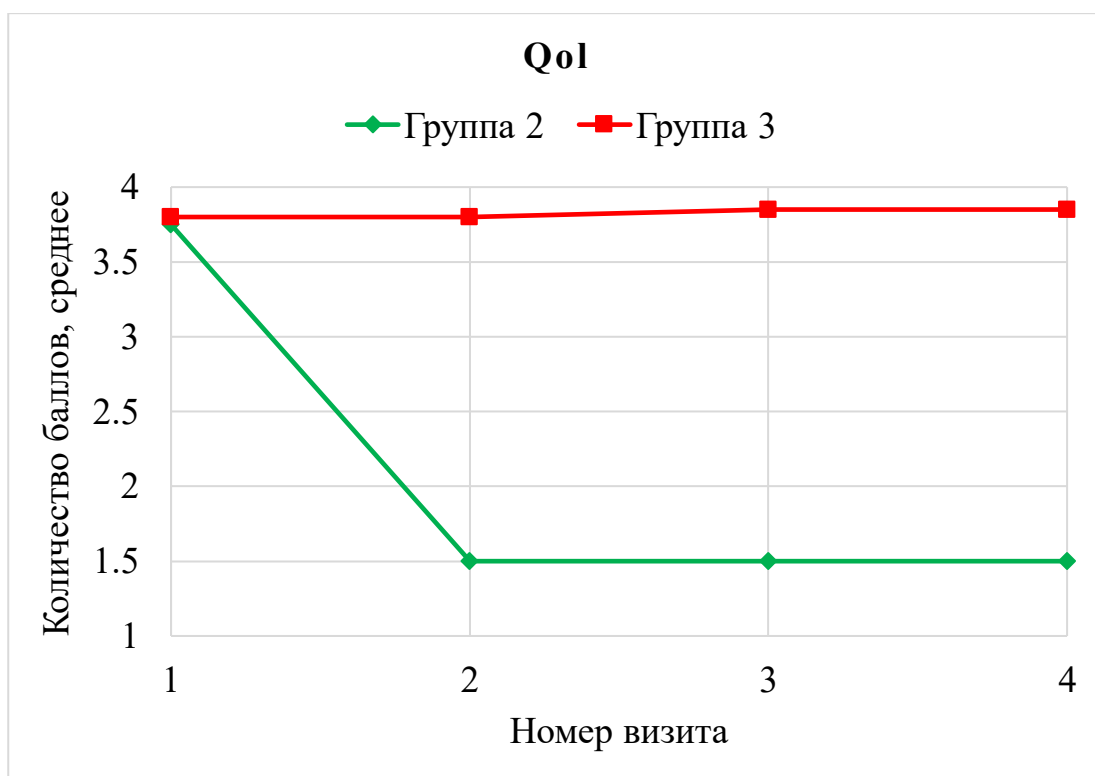


Рисунок 25. Динамика количества баллов опросника QoI в группе ботулотоксина и контрольной группе (n=32)

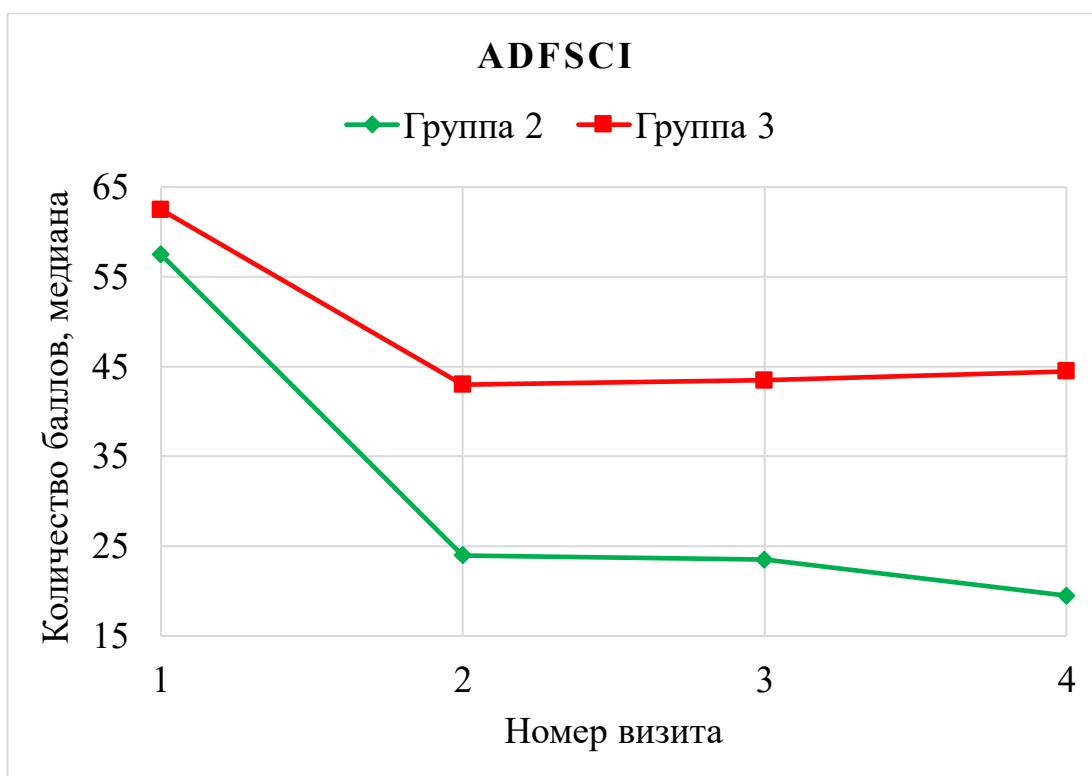


Рисунок 26. Динамика количества баллов опросника ADFSCI в группе ботулотоксина и контрольной группе (n=32)

В группе ботулотоксина в конечной точке исследования выявлено статистически значимое снижение количества эпизодов автономной дисрефлексии по данным СМАД, максимального суточного систолического (САД) и диастолического АД (ДАД), САД, ДАД и ЧСС при достижении цистометрической емкости, максимального детрузорного давления (Таблица 13), а также статистически значимое увеличение максимальной емкости и комплайенса мочевого пузыря по сравнению с исходными параметрами.

Таблица 13.

Динамика основных показателей у пациентов 2 группы по данным СМАД и УД с одновременным определением АД и ЧСС (n=12)

Показатель	Медиана	Q1	Q3	p
Количество эпизодов АВТД относительно базового АД_1, n	7,0	6,0	10,5	0,002

Количество эпизодов АВТД относительно базового АД_4, n	2,0	1,0	3,0	
Базовое САД_1, мм рт.ст.	96,0	91,5	100,0	0,412
Базовое САД_4, мм рт.ст.	96,5	93,5	100,5	
Базовое ДАД_1, мм рт.ст.	62,0	60,0	64,5	0,904
Базовое ДАД_4, мм рт.ст.	62,5	60,5	66,0	
Максимальное суточное САД_1, мм рт.ст.	157,5	146,0	195,5	<0,001
Максимальное суточное САД_4, мм рт.ст.	129,5	120,5	134,5	
Максимальное суточное ДАД_1, мм рт.ст.	104,0	89,5	118,5	0,003
Максимальное суточное ДАД_4, мм рт.ст.	80,5	71,5	82,0	
Максимальная емкость мочевого пузыря_1, мл	169,5	130,0	245,5	0,003
Максимальная емкость мочевого пузыря_4, мл	377,5	348,5	405,0	
САД при достижении цистометрической емкости_1, мм рт.ст.	165,0	151,0	197,0	0,003
САД при достижении цистометрической емкости_4, мм рт.ст.	133,0	125,5	138,7	
ДАД при достижении цистометрической емкости_1, мм рт.ст.	107,0	93,0	116,5	<0,001

ДАД при достижении цистометрической емкости _4, мм рт.ст.	79,5	73,0	84,5	
ЧСС при достижении цистометрической емкости _1, уд/мин	68,5	55,5	103,0	0,937
ЧСС при достижении цистометрической емкости _4, уд/мин	71,5	59,0	90,0	
Максимальное детрузорное давление _1, мм вод.ст.	33,5	27,0	50,0	0,002
Максимальное детрузорное давление _4, мм вод.ст.	12,0	7,5	14,5	
САД при максимальном детрузорном давлении _1, мм рт.ст.	156,5	144,0	176,0	0,003
САД при максимальном детрузорном давлении _4, мм рт.ст.	127,0	123,5	129,5	
ДАД при максимальном детрузорном давлении _1, мм рт.ст.	100,0	79,5	104,5	0,003
ДАД при максимальном детрузорном давлении _4, мм рт.ст.	74,0	71,0	79,5	
ЧСС при максимальном детрузорном давлении _1, уд/мин	70,5	57,0	95,5	0,813
ЧСС при максимальном детрузорном давлении _4, уд/мин	71,0	60,5	87,0	
Комплаинс детрузора _1	5,3	2,3	7,36	<0,001
Комплаинс детрузора _4	33,17	26,04	39,87	
Примечание: Q1 – 1-й квартиль; Q3 – 3-й квартиль.				

При сравнительном анализе показателей СМАД пациентов группы ботулотоксина и контрольной группы (Таблица 14) в исходной точке статистически значимых различий по показателям максимальной цистометрической емкости, максимального суточного САД, САД при максимальном детрузорном давлении выявлено не было. Однако у пациентов группы ботулотоксина определялись статистически значимо более низкие значения комплайнса детрузора и количества эпизодов АВТД, а также более высокие показатели максимального детрузорного давления и САД при достижении цистометрической емкости. В конечной точке в группе ботулотоксина показатели максимального суточного САД, САД при достижении максимального детрузорного давления, а также количество эпизодов АВТД и максимальное детрузорное давление были статистически значимо ниже, а максимальная цистометрическая емкость и комплайнс детрузора – статистически значимо выше по сравнению с группой контроля. При этом статистически значимых различий между указанными группами по показателю САД при достижении максимальной цистометрической емкости выявлено не было.

Таблица 14.

**Сравнительный анализ результатов СМАД и уродинамических параметров
во 2 и 3 группах**

Показатель	Группа 2 (n=12) Me (Q1; Q3)	Группа 3 (n=20) Me (Q1; Q3)	p
Количество эпизодов АВТД относительно базового АД_1, n	7,0 (6,0; 10,5)	11,0 (8,0; 13,5)	0,023
Количество эпизодов АВТД относительно базового АД_4, n	2,0 (1,0; 3,0)	11,5 (5,0; 15,0)	<0,001
Максимальное суточное САД_1, мм рт.ст.	157,5 (146,0; 195,5)	154,5 (145,0; 177,0)	0,586

Максимальное суточное САД _4, мм рт.ст.	129,5 (120,5; 134,5)	157,0 (141,0; 178,0)	<0,001
Максимальная емкость мочевого пузыря_1, мл	169,5 (130,0; 245,5)	203,0 (155,0; 259,0)	0,381
Максимальная емкость мочевого пузыря_4, мл	377,5 (348,5; 405,0)	204,0 (157,0; 260,5)	<0,001
САД при достижении цистометрической емкости_1, мм рт.ст.	165,0 (151,0; 197,0)	139,0 (133,5; 149,0)	<0,001
САД при достижении цистометрической емкости _4, мм рт.ст.	133,0 (125,5; 138,7)	138,0 (130,5; 151,0)	0,059
Максимальное детрузорное давление _1, мм вод.ст.	33,5 (27,0; 50,0)	25,5 (19,5; 33,0)	0,022
Максимальное детрузорное давление _4, мм вод.ст.	12,0 (7,5; 14,5)	26,0 (18,0; 32,0)	<0,001
САД при максимальном детрузорном давлении_1, мм рт.ст.	156,5 (144,0; 176,0)	159,5 (142,0; 177,0)	0,77
САД при максимальном детрузорном давлении_4, мм рт.ст.	127,0 (123,5; 129,5)	157,0 (143,0; 172,5)	<0,001
Комплаинс детрузора_1	5,3 (2,3; 7,36)	7,21 (5,82; 11,79)	0,034
Комплаинс детрузора_4	33,17 (26,04; 39,87)	7,17 (6,05; 12,43)	<0,001
Примечание: Ме – медиана; Q1 – 1-й квартиль; Q3 – 3-й квартиль.			

Приведенные выше результаты свидетельствуют о высокой эффективности ботулотоксина как на основании объективного и инструментального обследования

(показатели АД, ЧСС, емкости мочевого пузыря), так и на основании результатов опросников.

3.5 Сравнение клинических групп

Далее было проведено сравнение гемодинамических и уродинамических показателей в начальной и конечной точках двух клинических групп (Таблица 15). В исходной точке группы были сопоставимы по всем исследуемым параметрам. В конечной точке не было выявлено статистически значимых различий по числу эпизодов АВТД, а также значений САД, определенных во время проведения цистометрии. Однако у пациентов в группе ботулотоксина максимальная цистометрическая емкость и комплайнс детрузора были статистически значимо выше, а максимальное детрузорное давление статистически значимо ниже по сравнению с группой фезотеродина, что свидетельствует о большем положительном влиянии ботулотоксина А на течение АВТД.

Таблица 15.

Сравнительный анализ гемодинамических и уродинамических показателей в 1 и 2 группах

Показатель	Группа 1 (n=33) Me (Q1; Q3)	Группа 2 (n=12) Me (Q1; Q3)	p
Количество эпизодов АВТД относительно базового АД_1, n	10,0 (7,0; 15,0)	7,0 (6,0; 10,5)	0,054
Количество эпизодов АВТД относительно базового АД_4, n	3,0 (2,0; 4,0)	2,0 (1,0; 3,0)	0,095
Максимальное суточное САД_1, мм рт.ст.	157,0 (141,0; 167,0)	157,5 (146,0; 195,5)	0,572

Максимальное суточное САД _4, мм рт.ст.	127,0 (120,0; 133,0)	129,5 (120,5; 134,5)	0,581
Максимальная емкость мочевого пузыря _1, мл	242,0 (198,0; 269,0)	169,5 (130,0; 245,5)	0,074
Максимальная емкость мочевого пузыря _4, мл	296,0 (252,0; 320,0)	377,5 (348,5; 405,0)	<0,001
САД при достижении цистометрической емкости _1, мм рт.ст.	159,0 (146,0; 196,0)	165,0 (151,0; 197,0)	0,729
САД при достижении цистометрической емкости _4, мм рт.ст.	132,0 (128,0; 139,0)	133,0 (125,5; 138,7)	0,817
Максимальное детрузорное давление _1, мм вод.ст.	36,0 (27,0; 43,0)	33,5 (27,0; 50,0)	0,98
Максимальное детрузорное давление _4, мм вод.ст.	17,0 (13,0; 21,0)	12,0 (7,5; 14,5)	0,006
САД при максимальном детрузорном давлении _1, мм рт.ст.	154,0 (13,0; 179,0)	156,5 (144,0; 176,0)	0,898
САД при максимальном детрузорном давлении _4, мм рт.ст.	127,0 (125,0; 135,0)	127,0 (123,5; 129,5)	0,626
Комплаинс детрузора _1	6,3 (4,44; 7,68)	5,3 (2,3; 7,36)	0,166
Комплаинс детрузора _4	17,77 (13,5; 20,67)	33,17 (26,04; 39,87)	<0,005
Примечание: Ме – медиана; Q1 – 1й квартиль; Q3 – 3й квартиль.			

При сравнительном анализе результатов опросников NBSS, QoI и ADFSCI (Таблица 16) было установлено, что пациенты обеих клинических групп на момент включения в исследование имели сопоставимые результаты ($p>0,05$). На

последующих визитах результаты опросника NBSS в клинических группах не различались, однако имелась тенденция к снижению количества баллов в группе ботулотоксина в 3 и 4 точках. На визите 2 пациенты группы ботулотоксина также имели статистически значимо более низкий балл опросника Qol, однако далее эти различия нивелировались. При этом согласно опроснику AFDSCI статистически значимые различия имели место на всех последующих визитах исследования: в точках 2, 3 и 4 пациенты группы фезотеродина имели более высокий балл по сравнению с пациентами группы ботулотоксина.

Таблица 16.

Сравнительный анализ результатов опросников NBSS, Qol, AFDSCI в 1 и 2 группах

Опросник	Группа 1 (n=33)	Группа 2 (n=12)	p
баллы NBSS total_1, Me (Q1; Q3)	35,0 (30,0-44,0)	38,5 (37,0-44,0)	0,186
баллы NBSS total_2, Me (Q1; Q3)	25,0 (19,0-30,0)	21,0 (15,5-24,5)	0,066
баллы NBSS total_3, Me (Q1; Q3)	23,0 (18,0-28,0)	21,0 (14,0-23,5)	0,052
баллы NBSS total_4, Me (Q1; Q3)	22,0 (18,0-26,0)	19,5 (13,5-22,5)	0,061
баллы Qol _1, M±SD	3,7±0,47	3,75±0,45	0,736
баллы Qol _2, M±SD	2,3±0,77	1,5±0,8	0,004
баллы Qol _3, M±SD	1,91±0,58	1,5±0,8	0,065
баллы Qol _4, M±SD	1,7±0,68	1,5±0,8	0,418
баллы ADFSCI _1, Me (Q1; Q3)	62,0 (45,0-82,0)	57,5 (48,0-81,5)	0,949
баллы ADFSCI _2, Me (Q1; Q3)	36,0 (24,0-51,0)	24,0 (17,5-36,0)	0,029
баллы ADFSCI _3, Me (Q1; Q3)	34,0 (23,0-43,0)	23,5 (17,5-30,5)	0,029
баллы ADFSCI _4, Me (Q1; Q3)	32,0 (20,0-39,0)	19,5 (15,0-30,0)	0,046
Примечание: Me – медиана; Q1 – 1-й квартиль; Q3 – 3-й квартиль; M – среднее; SD – стандартное отклонение.			

Наиболее интересным представляется сравнение результатов опросника NBSS по доменам «Недержание», «Накопление и опорожнение» и «Осложнения» в группах, в которых проводилась профилактика АвтД. Так, по показателю «Недержание» в обеих клинических группах наблюдалось статистически значимое снижение данного показателя ($p < 0,001$, $SE = 0,966$ и $p = 0,002$, $SE = 1,0$ для 1 и 2 групп, соответственно) к 12 неделе наблюдения по сравнению с исходными данными. На первом визите статистически значимых различий по количеству баллов указанного домена выявлено не было, однако на визитах 3 и 4 пациенты группы фезотеродина имели статистически значимо более высокий балл согласно домену опросника «Недержание». В обеих клинических группах также наблюдалось статистически значимое снижение показателей «Накопление и опорожнение» ($p < 0,001$, $SE = 1,0$ и $p = 0,002$, $SE = 1,0$ для 1 и 2 групп, соответственно) и «Осложнения» ($p < 0,001$, $SE = 1,0$ и $p = 0,003$, $SE = 1,0$ для 1 и 2 групп, соответственно) на визите 4 по сравнению с исходными параметрами, при этом статистически значимых различий по количеству баллов обоих доменов между группами на всех визитах исследования выявлено не было (Таблица 17, Рисунок 27–29). Стоит также отметить, что по количеству баллов домена «Осложнения» клинические группы и группа контроля были сопоставимы во всех точках исследования ($p > 0,05$ для всех визитов).

Таблица 17.

Сравнительный анализ результатов по доменам опросника NBSS для 1 и 2 клинических групп

Опросник	Группа 1 (n=33)	Группа 2 (n=12)	p	SE
баллы «Недержание» _1, Me (Q1; Q3)	14,0 (8,0; 21,0)	14,5 (10,5; 19,5)	0,797	0,053
баллы «Недержание» _2, Me (Q1; Q3)	10,0 (5,0; 15,0)	5,5 (3,5; 7,0)	0,051	0,386
баллы «Недержание» _3, Me (Q1; Q3)	9,0 (4,0; 12,0)	4,5 (3,0; 7,0)	0,042	0,402
баллы «Недержание» _4,	8,0 (4,0; 12,0)	4,5 (2,0; 6,0)	0,02	0,46

Me (Q1; Q3)				
баллы «Накопление и опорожнение» _1, Me (Q1; Q3)	9,0 (7,0; 14,0)	11,0 (10,0; 12,5)	0,321	0,197
баллы «Накопление и опорожнение» _2, Me (Q1; Q3)	6,0 (5,0; 9,0)	5,0 (4,0; 6,0)	0,129	0,298
баллы «Накопление и опорожнение» _3, Me (Q1; Q3)	5 (4,0; 8,0)	4,5 (4,0; 5,5)	0,143	0,285
баллы «Накопление и опорожнение» _4, Me (Q1; Q3)	5,0 (4,0; 7,0)	4,0 (3,5; 5,0)	0,13	0,296
баллы «Осложнения» _1, Me (Q1; Q3)	8,0 (7,0; 10,0)	10,0 (7,5; 12,0)	0,213	0,245
баллы «Осложнения» _2, Me (Q1; Q3)	7,0 (6,0; 9,0)	8,0 (6,0; 10,5)	0,399	0,167
баллы «Осложнения» _3, Me (Q1; Q3)	7,0 (6,0; 9,0)	8,0 (6,0; 10,5)	0,357	0,182
баллы «Осложнения» _4, Me (Q1; Q3)	7,0 (6,0; 9,0)	8 (6,0; 10,5)	0,33	0,192

Примечание: Me – медиана; Q1 – 1-й квартиль; Q3 – 3-й квартиль.

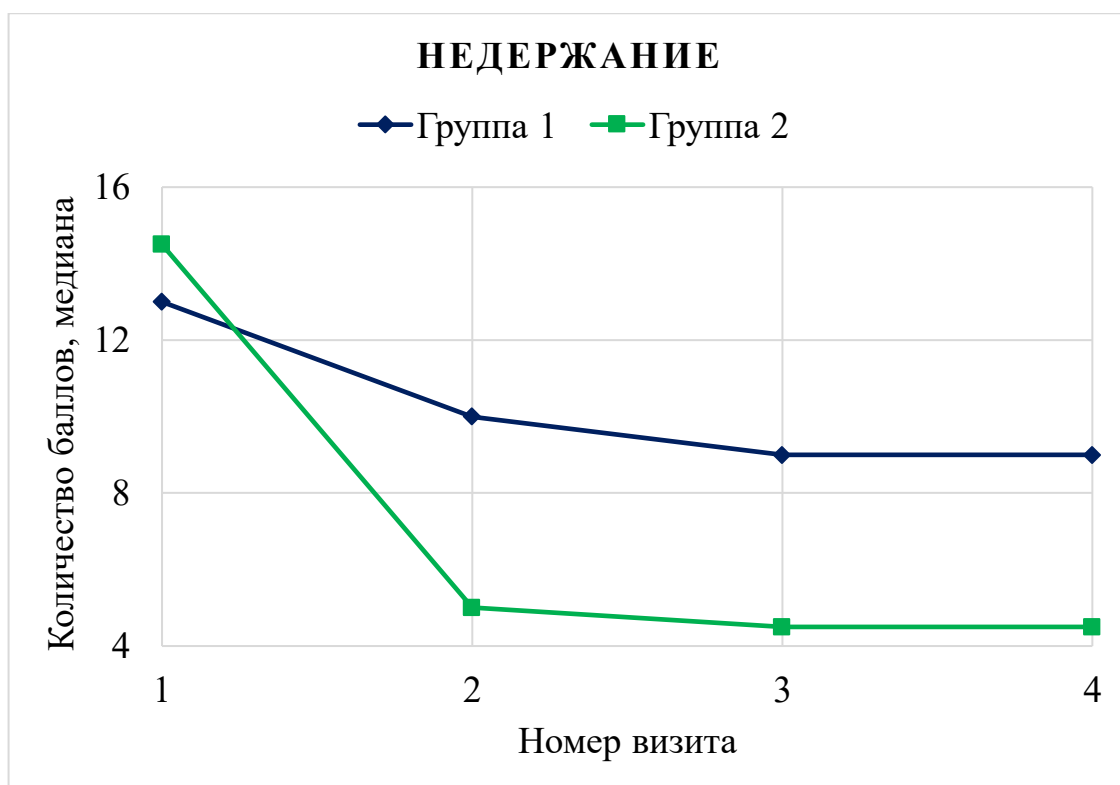


Рисунок 27. Динамика количества баллов домена «Недержание» в клинических группах (n=45)

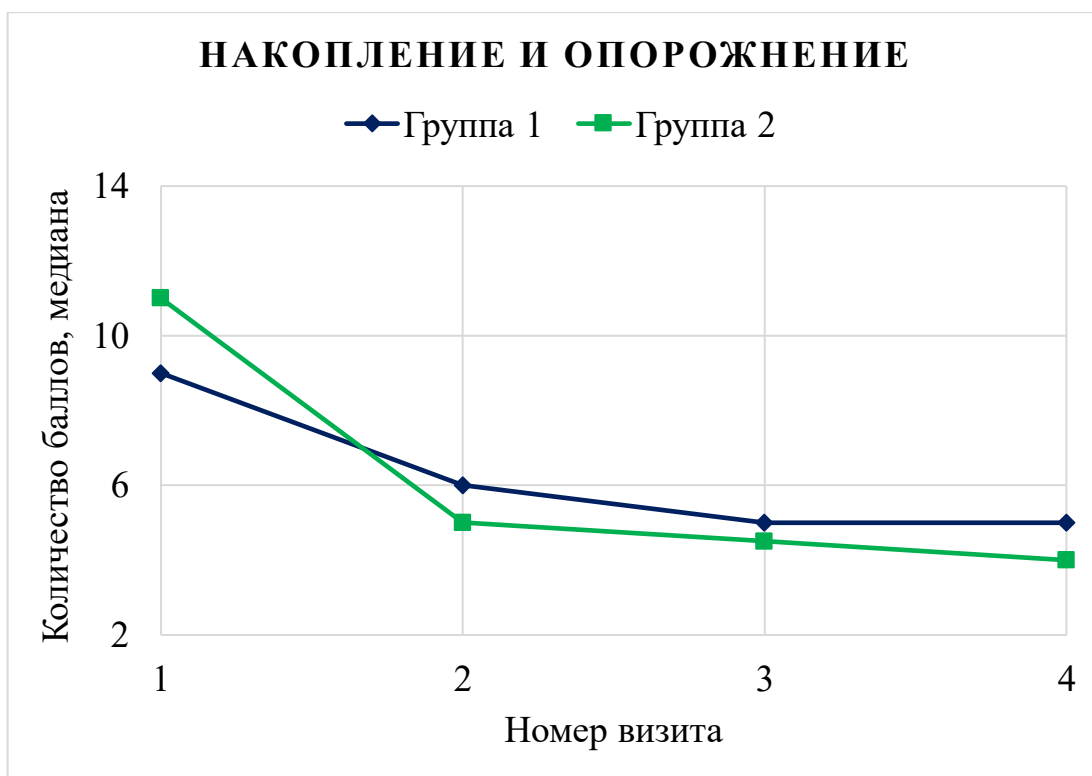


Рисунок 28. Динамика количества баллов домена «Накопление и опорожнение» в клинических группах (n=45)

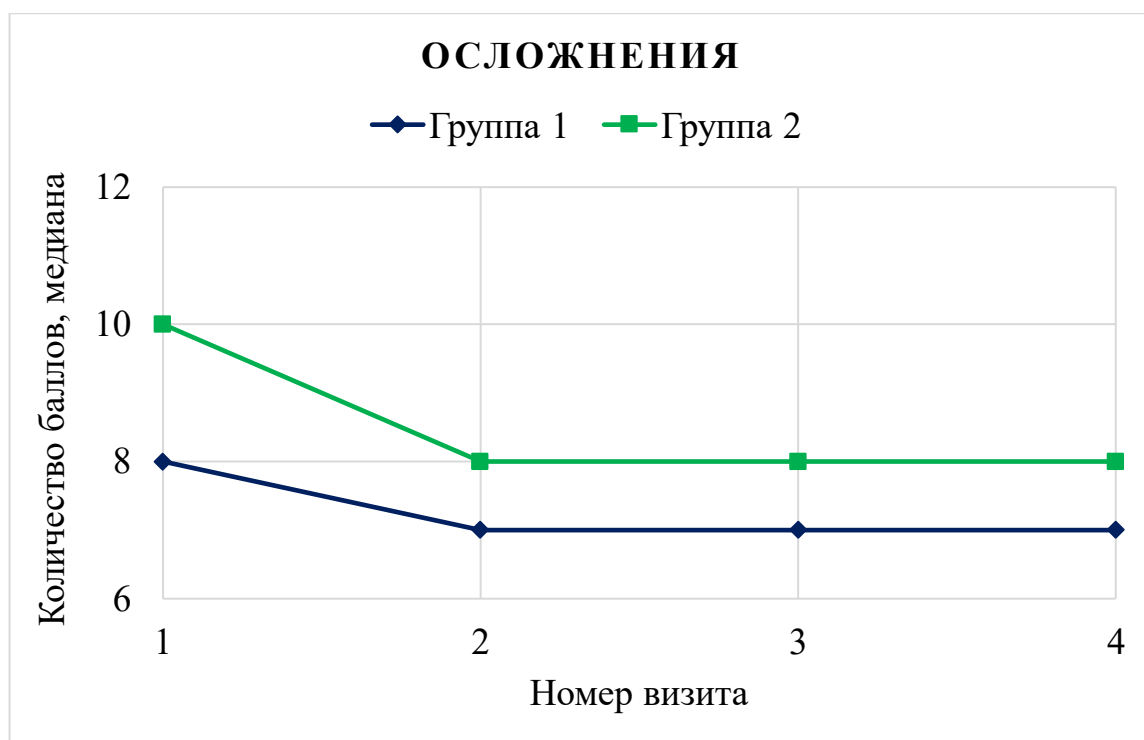


Рисунок 29. Динамика количества баллов домена «Осложнение» в клинических группах (n=45)

Таким образом, при наличии АвтД и НДГ внутривузырное введение ботулотоксина в большей степени обеспечивает улучшение уродинамических показателей, снижение частоты и тяжести эпизодов вегетативной дисрефлексии и симптомов недержания по сравнению с применением фезотеродина.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работ по оценке триггеров и клинических проявлений АвтД проведено достаточно много. В работе Р.В. Салюкова и И.Н. Новоселовой у детей с ПТСМТСМ в 57,9% случаев наблюдался урологический триггер АвтД [11], что несколько ниже, чем в нашем исследовании на взрослых пациентах. В целом наши данные согласуются с результатами ранее проведенных международных исследований, где урологический триггер АвтД был выявлен в 89% [21] и 73% [41] случаев. Однако в ряде исследований триггеры АвтД установлены не были, а частота выявленного урологического триггера была значительно ниже, чем в нашей работе – 11% [44, 109]. С точки зрения клинической картины АвтД, наше исследование единственное, где наиболее частым проявлением (75,4%) являлась головная боль. В работе Inskip и др. наиболее частым симптом была пилоэрекция – 52% (в нашем исследовании 70,8%), а головная боль наблюдалась лишь в 38% случаев [21]. В работе Walter и др [95] наблюдаемые клинические симптомы АвтД были схожи с нашими данными, однако частота наблюдения была значительно (в 2 раза) ниже.

Сравнить результаты профилактики АвтД с отечественными данными не представляется возможным, так как наша работа – первое подобное исследование, проведенное на территории Российской Федерации. Далее отдельно обсуждены результаты по клинической группе фезотеродина и ботулотоксина типа А.

Профилактика фезотеродином

Наиболее сходным с нашим исследованием по дизайну является работа Walter и др., проведенная у пациентов с повреждением спинного мозга на уровне или выше сегмента Th6, результаты которой были опубликованы в 2022 году [66].

Целью исследования была оценка эффективности фезотеродина для снижения тяжести АвтД во время КУДИ, а также частоты и тяжести АвтД по данным СМАД. Исследование было менее крупным, чем наше – вошло 12, а не 33 пациента с АвтД, и в нем отсутствовала контрольная группа. Также в исследовании не проводилась оценка динамики по опросникам NBSS и ADFSCI, использовался только опросник качества жизни (Qol). Но в отличие от настоящего исследования проводилась оценка влияния фезотеродина на когнитивные функции с использованием опросника MoCA (Montreal cognitive assessment), а также полноценно регистрировались побочные эффекты. Результаты профилактики АвтД были сходными: число эпизодов АвтД у Walter и др. снизилось в среднем с 14 до 3, в настоящем исследовании – с 10 до 3; максимальное детрузорное давление – с 44 до 12 см. вод. ст. и с 36 до 17 см. вод. ст., соответственно. Максимальная емкость мочевого пузыря увеличилась по данным Walter и др. значительно больше, чем в нашем исследовании: в среднем с 205 мл до 475 мл vs с 242 мл до 296 мл, соответственно. В целом, сходная динамика основных признаков АвтД на фоне терапии фезотеродином в настоящем исследовании и в работе Walter с соавторами позволяет подтвердить с одной стороны, достоверность результатов нашего исследования, с другой, эффективность фезотеродина.

На сегодняшний день отсутствуют какие-либо еще исследования по профилактике автономной дисрефлексией фезотеродином. Но опубликовано несколько исследований по эффективности препарата в лечении гиперактивного мочевого пузыря. В исследовании Konstantinidis и др. фезотеродина фумарат в дозе 8 мг в течение 3 месяцев являлся эффективным средством для лечения нейрогенной гиперактивности детрузора у пациентов с поражением спинного мозга (n=95) или рассеянным склерозом (n=29) [60], что согласуется с результатами нашего исследования. Yongus и др. сообщали о значительном улучшении симптомов гиперактивного мочевого пузыря у пожилых пациентов с болезнью Паркинсона (n=63) при продолжительном лечении фезотеродином в дозе 4 мг в течение 4 недель в сравнении с плацебо без влияния на когнитивные функции [99]. В другом исследовании Dubeau с соавторами показали, что фезотеродин (12-недельное

лечение в дозе от 4 до 8 мг в день) не только приводил к значительному улучшению эпизодов ургентного недержания мочи в течение 24 часов и качества жизни у лиц пожилого возраста, но также не оказывал отрицательного влияния на когнитивные функции по сравнению с плацебо [27].

Профилактика ботулотоксином

Введение инъекций ботулотоксина типа А в детрузор было впервые описано Schurch и соавторами в 2000 году для лечения нейрогенной детрузорной гиперактивности у пациентов с ПСМТ [100, 105]. С тех пор данный метод является хорошо зарекомендовавшим себя и широко распространенным для лечения нейрогенной детрузорной гиперактивности, вызванной ПСМТ [79]. На момент конца 2018 года проведено 17 проспективных исследований по применению ботулотоксина типа А у пациентов старше 18 лет с указанной патологией. Численность пациентов варьировалась от 10 до 416 человек. По сравнению с плацебо, введение ботулотоксина увеличивало максимальную емкость мочевого пузыря (MD 134,75; 95% ДИ 105,06–164,44; $p < 0,001$), и снижало детрузорное давление (MD -30,48; 95% ДИ от -38,38 до -22,58; $p < 0,001$) [79].

Напротив, в немногих исследованиях рассматривалось использование ботулотоксина для профилактики АвтД. Тем не менее число таких исследований несколько выше, чем работ по фезотеродину. В 2016 году Lockwood и др. представили случай тяжелой АвтД у педиатрического пациента с ПСМТ, которая была успешна вылечена внутрипузырными инъекциями ботулотоксина типа А [82]. В 2017 году Il-Young Jung сообщили о клиническом случае пациента с хронической ПСМТ, у которого неконтролируемое артериальное давление и головная боль значительно улучшились после внутрипузырной инъекции ботулотоксина типа А; улучшение симптомов АвтД продолжалось более 6 месяцев [75].

Наиболее близким к нашему исследованию по дизайну является работа корейских авторов, опубликованная в 2022 году, в котором пациентам с АвтД и ПСМТ выше сегмента Th6 вводили ботулотоксин типа А в детрузор [73]. Число пациентов было бóльшим, чем в нашей работе, – 25 человек. Тем не менее для клинического исследования это небольшое количество пациентов. Малое число

пациентов в приводимых исследованиях связано как с относительной редкостью патологии, так и с тем, что у пациентов с травмой спинного мозга выше сегмента Th6 АвтД может привести к летальному исходу, следовательно, исследование сопряжено с риском. В отличие от нашего исследования пациенты не проходили опросники NBSS и ADFSCI, а также отсутствовала группа контроля. Лечение ботулотоксином снижало число эпизодов АвтД в меньшей степени, чем в настоящем исследовании (с 11 до 8 эпизодов в среднем, изменение было статистически значим). Снижение максимального систолического артериального давления было сопоставимо с нашими данными: с 151,4 мм рт.ст. до 133,3 мм рт.ст. – у Huang и др/ [73], со 157,5 мм рт.ст. до 129,5 мм рт.ст. – по нашим данным.

В исследовании Walter и др [72], ботулотоксин типа А вводили 45 пациентам с ПСМТ и АвтД, контроль показателей в отличие от нашего исследования проводили через 1 месяц. Исследование подтвердило положительный эффект от введения препарата: снизилось число эпизодов АвтД, повысились качество жизни по опроснику QoI и цистометрическая емкость, снизилось максимальное детрузорное давление [72].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Автономная дисрефлексия – недооцененная междисциплинарная проблема, в настоящее время мало освещаемая в медицинском сообществе. Пациенты, перенесшие травму спинного мозга выше сегмента Th6, имеют как нейрогенное расстройство мочеиспускания, так и гемодинамические нарушения, проявляющиеся в том числе неконтролируемыми подъемами АД. В подавляющем количестве случаев причиной таких эпизодов является урологический триггер.

Диссертационная работа основана на результатах обследования, лечения и динамического наблюдения 88 пациентов, перенесших ТСМ с повреждением выше Th6 сегментов, проходивших стационарное лечение и амбулаторное наблюдение с 2019 по 2022 гг. Средний возраст пациентов составил $37,8 \pm 9,75$ лет. Преобладали лица мужского пола – 75 человек (85,2%). Давность травмы СМ составила 7,0 (4,0; 13,0) лет. Степень тяжести повреждения СМ, классифицированной по шкале ASIA, уровня А имели 41 (46,6%) пациентов, уровня В – 26 (29,5%), уровня С – 16 (18,2%), уровня D – 5 (5,7%) обследуемых. Сохранный анальный рефлекс наблюдался у 47 (53,4%) пациентов. Наиболее распространенными методами опорожнения мочевого пузыря являлись мочеотведение с помощью катетера для периодической катетеризации (31 (35,2%) случай) и мочеотведение в уропрезерватив (29 (33,0%) случаев). Мочеотведение через постоянный катетер или цистостому в мочеприемник имело место у 17 (19,3%) пациентов, самостоятельное мочеиспускание – у 11 (12,5%).

У всех 88 пациентов, включенных в исследование, была заподозрена АвтД, связанная с НДГ. У 12 (13,0%) пациентов АвтД и НДГ не подтвердились при комплексном обследовании. У 8 (9,0%) пациентов была выявлена НДГ без АвтД. У

68 (77,3%) пациентов диагностирована НДГ, выступившая как триггер АвтД. Эпизоды АвтД сопровождались характерной клинической картиной. У пациентов с НДГ (n=68) во время цистометрии наполнения с одномоментным мониторингом АД было зафиксировано повышение АД: систолического компонента (САД) – 154,0 (140,5-178,5) мм рт. ст., диастолического компонента (ДАД) – 92,5 (80,0-105,0) мм рт. ст. в момент повышения детрузорного давления (33,5 (25,5-42,0) см вод. ст.). Таким образом, на первом этапе из исследования были исключены 20 пациентов, у которых АвтД выявлена не была. Из 68 пациентов 3 отказались от участия в исследовании, в последующих этапах которого приняли участие 65 пациентов. В соответствии с задачами исследования все эти пациенты (n=65) были разделены на группы. В первую клиническую группу включили 33 пациента (1 группа), получавших в качестве профилактики АвтД фезотеродин 4 мг один раз в день в течение 12 недель. Во вторую клиническую группу – 12 пациентов (2 группа), которым в качестве профилактики АвтД были выполнены внутридетрузорные инъекции ботулинического токсина типа А 200 ЕД. В контрольную группу включили 20 пациентов (3 группа) с подтвержденным диагнозом АвтД, не получавшие в течение 12 недель препараты, влияющие на функциональные показатели нижних мочевыводящих путей.

Всем пациентам проводилось комплексное урологическое обследование, включавшее в себя сбор жалоб и анамнеза, физикальный осмотр, УЗИ почек и мочевого пузыря, оценку лабораторных данных и дневников мочеиспускания. Специализированное обследование включало в себя нейроуроологический осмотр, суточное мониторирование артериального давления (СМАД), заполнение специализированных опросников ADFSCI и NBSS, комплексное уродинамическое исследование.

Для определения частоты и тяжести эпизодов АвтД использовался опросник ADFSCI (Autonomic Dysfunction Following Spinal Cord Injury/Вегетативная дисфункция после травмы спинного мозга). По суммарному баллу опросника ADFSCI оценивалось потенциальное наличие у пациента автономной дисрефлексии. По данным опросника NBSS (The Neurogenic Bladder Symptom Score

/Шкала симптомов нейрогенного мочевого пузыря) оценивались симптомы НДМП по доменам: недержание, накопление и опорожнение, осложнения. Оценка качества жизни (Qol) осуществлялась в рамках опросника NBSS. Суточное мониторирование артериального давления выполнялось всем пациентам с заполнением дневника самонаблюдения, предварительно перед исследованием проводилось определение базового АД в течение 3-х дней. Эпизод АвтД определяли, как повышение САД на ≥ 20 мм рт. ст. по сравнению с базовым уровнем АД. Уродинамическое исследование проводилось в объеме цистометрии наполнения с использованием уродинамической системы Triron (Laborie Medical technologies, Канада). Особенностью уродинамического исследования (УИ) явилось его выполнения с одномоментным мониторингом АД и ЧСС. УИ с одномоментным мониторингом АД (УИ с АД), на основании повышения АД на ≥ 20 мм рт.ст. во время регистрации НДГ, позволяло подтвердить, что НДГ явилось триггером АвтД.

Внутридетрузорные инъекции ботулинического токсина выполнялись пациентам 2 клинической группы (n=12). Для внутридетрузорного введения использовался препарат ботулотоксина типа А – онаботулотоксина, в стандартной дозе 200 Ед.

Пациенты двух основных и контрольной групп каждые 4 недели в течение участия в исследовании продолжали заполнять анкеты ADFSCI и NBSS. На 12 неделе наблюдения повторялось полное обследование, которое пациентам проводилось перед включением в исследование.

В результате проведенного исследования была установлена структура симптомов АвтД у пациентов с НДГ, с определением частоты их встречаемости. Основным клиническим симптомом АвтД является повышение показателя САД более чем на 20 мм рт. ст. Среди других клинических проявлений АвтД, возникшей, как следствие НДГ наиболее часто встречаются: головная боль (75,4%), пилоэрекция и парестезии (70,8%), а также гипергидроз части тела, выше уровня повреждения СМ (50,8%). Сочетание трех этих клинических проявлений наблюдалось у 30,7% пациентов.

У всех 88 пациентов, первоначально включенных в исследование АвтД подтверждались данными СМАД и опросником ADFSCI. Наличие НДНМП подтверждалось не только характерными клиническими проявлениями, но и данными опросника NBSS. Последующее УД с мониторингом АД позволяло установить связь АвтД с НДГ. Установленная в проведенном обследовании последовательность исследований показала эффективность в определении такого триггера АвтД, как НДГ, у 68 пациентов из 88 первоначально включенных в исследование – в 77,2% случаях.

Согласно полученным данным, дополнительными неинвазивными возможностями диагностики АвтД можно считать опросник ADFSCI. Выявлено, что суммарный балл опросника ADFSCI статистически значимо положительно коррелировал с количеством эпизодов АвтД по данным СМАД ($R=0,49$; $p < 0,001$), а также показателями САД при достижении максимальной цистометрической емкости (САД при МЦЕ) и максимальном детрузорном давлении (САД при МДД) во время проведения УИ ($R=0,35$; $p=0,004$ и $R=0,25$; $p=0,044$, соответственно)

На основании полученных данных была определен алгоритм выявления НДГ, как триггера АвтД у пациентов с ПСМТ: 1) заполнение опросника ADFSCI, 2) выполнение СМАД, 3) УД с одномоментным определением АД и ЧСС.

У пациентов, принимавших фезотеродин (1 группа), отмечалось статистически значимое ($p < 0,05$) изменение параметров опросников NBSS, QoI, AFDSCI. Средний балл в конце исследования по сравнению с исходным уровнем для опросника QoI снизился с 3,7 до 1,7 ($p < 0,001$, $ES=2,31$); медиана балла для опросника AFDSCI снизилась с 62,0 до 32,0 ($p < 0,001$, $ES=0,98$), для NBSS с 35,0 до 22,0 ($p < 0,001$, $ES=1,0$).

При сравнении показателей опросников NBSS, QoI, ADFSCI 1 и контрольной группы через 12 недель наблюдения, пациенты 1 группы имели статистически значимое снижение показателей опросников по сравнению с 3 группой: NBSS 22,0 (18,0-26,0) против 36,0 (32,0-39,0) ($p < 0,001$); QoI – $1,7 \pm 0,68$ против $3,85 \pm 0,37$ ($p < 0,001$); ADFSCI – 32,0 (20,0-39,0) против 44,5 (27,0-52,5) ($p=0,028$), соответственно.

В 1 группе прием фезотеродина в дозе 4 мг в сутки в течение 12 недель оказал положительное влияние на течение АвтД. По данным СМАД количество эпизодов автономной дисрефлексии в среднем снизилось с 10 до 3 ($p < 0,001$). Статистически значимо снижаются ($p < 0,001$): максимальное суточное САД (с 157 до 127 мм рт.ст.) и ДАД (с 88 до 73 мм рт.ст.), САД (со 159 до 132 мм рт.ст.) и ДАД (100 до 79 мм рт.ст.) при достижении цистометрической емкости. При контрольном уродинамическом исследовании регистрировалось статистически значимое ($p < 0,001$) увеличение максимальной емкости (с 242 до 296 мл) и комплайнса мочевого пузыря (с 6,3 до 17,77), а также снижение максимального детрузорного давления (с 36 до 17 см вод.ст.).

При сравнительном анализе данных пациентов 1 и контрольной групп в конечной точке исследования в группе фезотеродина показатели максимального суточного САД, количество эпизодов АвтД, САД при достижении максимального детрузорного давления, а также максимальное детрузорное давление были статистически значимо ниже, а максимальная цистометрическая емкость и комплайнс мочевого пузыря – статистически значимо выше по сравнению с аналогичными показателями группы контроля.

Полученные результаты свидетельствуют о высокой эффективности препарата фезотеродин в профилактике АвтД как на основании опросников (NBSS, QoI, ADFSCI), так и на основании данных инструментальных обследований (СМАД, УД с АД и ЧСС).

Во 2 клинической группе, после проведения ботулинизации детрузора в течение 12 недель отмечалось статистически значимое улучшение параметров опросников AFDSCI, NBSS, качества жизни (QoI). По сравнению с исходным уровнем к 12 неделе средний балл согласно опроснику QoI снизился с 3,75 до 1,5 ($p < 0,001$, $ES=2,6$); медиана баллов опросника NBSS снизилась с 38,5 до 19,5 ($p=0,003$, $ES=1,0$), согласно опроснику AFDSCI – с 57,5 до 19,5 ($p < 0,001$, $ES=1,0$). При сравнении показателей опросников NBSS, QoI и ADFSCI в начальной и конечной точке исследования 2 и контрольной групп было установлено, что исходные результаты в обеих группах были сопоставимы ($p > 0,05$), тогда как через

12 недель наблюдения пациенты 2 группы имели статистически значимо более низкие баллы опросников по сравнению с контрольной группой: согласно опроснику NBSS 19,5 (13,5-22,5) против 36,0 (32,0-39,0) ($p < 0,001$); QoL – $1,5 \pm 0,8$ против $3,85 \pm 0,37$; ADFSCI – 19,5 (15,0-30,0) против 44,5 (27,0-52,5) ($p = 0,004$), соответственно.

В группе ботулотоксина в конечной точке исследования выявлено статистически значимое снижение количества эпизодов АвтД ($p < 0,001$) (с 7 до 2), максимального суточного САД (с 157 до 129 мм рт.ст.) по данным СМАД. А также при проведении контрольного уродинамического исследования с определением АД установлено статистически значимое увеличение максимальной емкости мочевого пузыря (с 169 до 377 мл) и комплайнса мочевого пузыря (5,3 до 33,2), снижение САД при достижении цистометрической емкости и САД при МДД (со 165 до 133 мм рт.ст и со 156 до 127 мм рт.ст соответственно), снижение МДД (с 33 до 12 см. вод.ст.) по сравнению с исходными параметрами.

При сравнительном анализе показателей пациентов 2 и 3 групп в конечной точке исследования в группе ботулотоксина показатели максимального суточного САД, САД при достижении МДД, а также количество эпизодов АвтД и МДД были статистически значимо ниже, а МЦЕ и комплайнс мочевого пузыря – статистически значимо выше по сравнению с группой контроля. При этом статистически значимых различий между указанными группами по показателю САД при достижении МЦЕ выявлено не было.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о высокой эффективности внутриметрических инъекций ботулинического токсина в профилактике АвтД, вызванной нейрогенной детрузорной гиперактивностью.

В соответствии с задачами исследования был проведен сравнительный анализ эффективности профилактики автономной дисрефлексии приемом фезотеродина и внутриметрическими инъекциями ботулинического токсина. В исходной точке группы были сопоставимы по всем исследуемым параметрам. В конечной точке по гемодинамическим параметрам не было выявлено статистически значимых различий между группами, однако у пациентов в группе

ботулотоксина максимальная цистометрическая емкость (377,5 (348,5; 405,0) против 296,0 (252,0; 320,0)мл) и комплайнс детрузора (33,17 (26,04; 39,87) против 17,77 (13,5; 20,67))были статистически значимо выше $p<0,001$, а максимальное детрузорное давление (12,0(7,5; 14,5) против 17,0 (13,0; 21,0) см.вод.ст.) статистически значимо ниже $p=0,006$ по сравнению с группой фезотеродина. При сравнительном анализе результатов опросников NBSS, QoI и ADFSCI пациенты 2 группы имели более низкие баллы на 2,3 и 4 визите согласно опроснику ADFSCI, а также по домену “Недержание” из анкеты NBSS на 3 и 4 визите, по сравнению с пациентами из группы 1, что свидетельствует о бóльшем положительном влиянии ботулотоксина А на течение АвтД.

Нейрогенная детрузорная гиперактивность, как триггер автономной дисрефлексии, является одной из острых проблем у пациентов с травмой спинного мозга выше сегмента Th6, напрямую оказывающая влияние на качество и жизни и здоровье сердечно-сосудистой системы. Учитывая неутешительную статистику смертности от сердечно-сосудистых событий в данной группе пациентов, важной задачей остается раннее выявление и профилактика автономной дисрефлексии. В нашей работе, впервые был разработан диагностический алгоритм автономной дисрефлексии, включающий в себя в том числе и неинвазивные инструменты диагностики, такие как опросник ADFSCI и СМАД. По результатам исследования, впервые была продемонстрирована успешность применения методов профилактики автономной дисрефлексии: прием фезотеродина и ботулинизация детрузора. А также проведен сравнительный анализ данных методов профилактики, который показал более выраженный эффект ботулинического токсина, по сравнению с применением фезотеродина.

По результатам работы были сформулированы следующие **выводы:**

1. Наиболее распространенными клиническими симптомами автономной дисрефлексии являются: головная боль (75,4%); пилоэрекция, ощущение бегающих мурашек (70,8%); гипергидроз выше уровня повреждения спинного мозга (50,8%).

2. Заполнение опросника ADFSCI и выполнение суточного мониторирования артериального давления у пациентов с травмой спинного мозга имеют важное значение при проведении предварительной неинвазивной диагностики автономной дисрефлексии ($R=0,49$; $p < 0,001$). Это подтверждается корреляцией данных, полученных при этих исследованиях с результатами уродинамического исследования с одномоментным мониторингом артериального давления при выявлении нейрогенной детрузорной гиперактивности как триггера автономной дисрефлексии ($R=0,25$; $p=0,044$). Разработанный алгоритм позволил установить триггер автономной дисрефлексии, в виде нейрогенной детрузорной гиперактивности в 77% наблюдений.

3. Прием фезотеродина для подавления нейрогенной детрузорной гиперактивности в дозе 4 мг в сутки в течение 12 недель статистически значимо снижает частоту эпизодов автономной дисрефлексии ($p < 0,001$) и нивелирует ее гемодинамические проявления ($p < 0,001$), повышает цистометрическую емкость и комплайнс мочевого пузыря ($p < 0,001$), достоверно улучшает качество жизни пациентов с позвоночно-спинномозговой травмой ($p < 0,001$).

4. Ботулинизация детрузора для подавления нейрогенной детрузорной гиперактивности в дозе 200 ЕД статистически значимо снижает частоту эпизодов автономной дисрефлексии ($p=0,002$) и нивелирует ее гемодинамические проявления ($p < 0,001$), повышает цистометрическую емкость ($p=0,003$) и комплайнс мочевого пузыря ($p < 0,001$), достоверно улучшает качество жизни пациентов с позвоночно-спинномозговой травмой ($p < 0,001$).

5. При сравнении клинических групп выявлено, что внутривезикулярные инъекции ботулинического токсина показали более выраженный эффект в улучшении уродинамических показателей ($p < 0,001$), снижении частоты и тяжести эпизодов автономной дисрефлексии ($p=0,046$), симптомов недержания мочи по сравнению с применением фезотеродина ($p=0,02$).

По результатам работы были предложены следующие **практические рекомендации:**

1. Всем пациентам с ПТСМ выше сегмента Th6 следует выполнять диагностический поиск для выявления автономной дисрефлексии, вследствие нейрогенной детрузорной гиперактивности, соблюдая диагностический алгоритм: заполнение опросника ADFSCI, проведение суточного мониторирования артериального давления с заполнением дневника самонаблюдения, проведение комплексного уродинамического исследования с одномоментным измерением АД.

2. Исключение у пациента сопутствующих заболеваний и состояний, таких как мочекаменная болезнь, травмы уретры, повреждения кожного покрова, свежие травмы и переломы опорно-двигательной системы, обострение инфекционно-воспалительных заболеваний верхних и нижних мочевыводящих путей, наружных половых органов, желчнокаменная болезнь, язвенная болезнь желудка и двенадцати-перстной кишки является обязательным, так как наличие данных заболеваний влияет на течение и тяжесть проявления автономной дисрефлексии, а также на результат реабилитации и профилактических методов лечения.

3. Заполнение опросника ADFSCI следует проводить совместно с пациентом, для избежания ошибок и получения необъективных данных.

4. При проведении комплексного уродинамического исследования в объеме цистометрии наполнения с одномоментным измерением АД, контроль гемодинамических показателей должен осуществляться каждые 2-4 минуты, при повышении артериального давления выше базового более чем на 20 мм рт. ст. и появлении клинических симптомов АвтД, наполнение мочевого пузыря необходимо прекратить и незамедлительно опорожнить мочевой пузырь. Наблюдение за пациентом с контролем стабилизации АД и ЧСС необходимо проводить в течение 30 – 40 мин после проведения уродинамического исследования.

5. При обнаружении нейрогенной детрузорной гиперактивности как триггера автономной дисрефлексии по данным цистометрии наполнения с мониторингом АД, пациентам рекомендован курс фезотеродина (4 мг 1 раз в сутки) в течение 3 месяцев

6. При отсутствии достаточной эффективности фезотеродина, пациенту с НДГ и АвтД возможно проведение ботулинизации детрузора 200 ЕД онаботулотоксина.

7. Проведение ботулинизации детрузора следует проводить под общей седацией с непрерывным контролем жизненных показателей и наблюдением врача анестезиолога-реаниматолога.

8. Необходимым условием успешного выполнения интрадетрузорных инъекций онаботулотоксина является интраоперационное наполнение мочевого пузыря не более 150 мл, верный метод введения, исключая область треугольника Льето.

9. Наблюдение пациентов с ПСМТ и АвтД должно осуществляться регулярно междисциплинарной командой: урологом, нейроурологом, неврологом, кардиологом, реабилитологом.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АвтД – автономная дисрефлексия

АД – артериальное давление

ДАД – диастолическое артериальное давление

МДД – максимальное детрузорное давление

МЦЕ – максимальная цистометрическая емкость

НДГ – нейрогенная детрузорная гиперактивность

НДНМП – нейрогенная дисфункция нижних мочевыводящих путей

ПСМТ – позвоночно-спинномозговая травма

САД – систолическое артериальное давление

СМ – спинной мозг

СМАД – суточное мониторирование артериального давления

ТСМ – травма спинного мозга

УД с АД – уродинамическое исследование с одномоментным измерением артериального давления

УИ – уродинамическое исследование

ЧСС – частота сердечных сокращений

ADFSCI – Autonomic Dysfunction Following Spinal Cord Injury/Вегетативная дисфункция после травмы спинного мозга

NBSS – The Neurogenic Bladder Symptom Score /Шкала симптомов нейрогенного мочевого пузыря

Qol – quality of life, качество жизни

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Бушков, Ф. А. Вегетативная дисрефлексия у пациентов с травматической шейной миелопатией : оригинальная статья / Ф. А. Бушков, Р. В. Салюков // Consilium Medicum. – 2019. – № 9 (21). – С. 126–130.
2. Виссарионов, С. В. Международные стандарты неврологической классификации травмы спинного мозга (шкала ASIA/ISNCSCI, пересмотр 2015 года) / С. В. Виссарионов, А. Г. Баиндурашвили, И. А. Крюкова // – 2016. – № 2 (4). – С. 67–72.
3. Гаджиева, З. К. Уродинамические исследования в диагностике и лечении нарушений мочеиспускания : диссертация ... доктора медицинских наук : 14.00.40 / Гаджиева Заида Камалудиновна; [Место защиты: ГОУВПО "Московская медицинская академия"]. - Москва, 2009. - 319 с.
4. Гиперактивный мочевой пузырь: уродинамические особенности гиперактивности детрузора в зависимости от причины нарушений мочеиспускания / Е. С. Филиппова, И. В. Баженов, А. В. Зырянов [и др.] // Урология. – 2021. – № 3. – С. 39–44.
5. Избранные лекции по урологии. Автономная дисрефлексия как проявление урологических осложнений у пациентов после травмы спинного мозга / А.Г. Мартов, А.А. Камалов, Р.В. Салюков [и др.]. – Москва: Мегполис, 2024. – 141 с.
6. Клинические рекомендации по лечению острой осложненной и неосложненной травмы позвоночника у взрослых / Ассоциация нейрохирургов России. – Москва, 2013. – 66 с.

7. Кривобородов, Г. Г. Высокие дозы троспия хлорида у больных с гиперактивным мочевым пузырем вследствие неврологических заболеваний. Данные мультицентровой наблюдательной программы РЕСУРС / Г. Г. Кривобородов, Н. С. Ефремов, М. Е. Школьников // Consilium Medicum. – 2015. – Т. 17, № 12. – С. 64–67.
8. Кривобородов, Г. Г. Гиперактивный мочевой пузырь: концепция заболевания и подходы к лечению / Г. Г. Кривобородов, Е. И. Тур, Д. А. Ширин // Экспериментальная и клиническая урология. – 2021. – № 4. – С. 121–126.
9. Кузьменко, А. В. Опыт применения фезотеродина у женщин с синдромом гиперактивного мочевого пузыря / А. В. Кузьменко, В. В. Кузьменко, Т. А. Гяургиев // Экспериментальная и клиническая урология. – 2019. – № 4. – С. 146–150.
10. Нарушения мочеиспускания при спинальной травме: особенности диагностики и лечения / Р. В. Салюков, Ф. А. Бушков, И. Н. Новоселова [и др.] // Урологические ведомости. – 2019. – № S1. – С. 83–85.
11. Новоселова, И. Н. Причины возникновения приступов автономной дисрефлексии у детей с тяжелой позвоночно-спинномозговой травмой / И. Н. Новоселова, Р. В. Салюков // Урологические ведомости. – 2019. – № 9. – С. 65–66.
12. Новоселова, И. Н. Этиология и клиническая эпидемиология позвоночно-спинномозговой травмы. Литературный обзор / И. Н. Новоселова // Российский нейрохирургический журнал имени профессора АЛ Поленова. – 2019. – № 4 (11). – С. 84–92.
13. Оценка риска развития автономной дисрефлексии при комплексном уродинамическом исследовании у пациентов после травмы спинного мозга / А.А. Камалов, Д.А. Охоботов, М.Е. Чалый [и др.] // Вестник урологии. – 2022. – Т. 10, № 4. – С. 43–53.
14. Применение фезотеродина для профилактики автономной дисрефлексии у пациентов с нейрогенной детрузорной гиперактивностью, возникшей после

- травмы спинного мозга / Р.В. Салюков, А.А. Камалов, Д.А. Охоботов [и др.] // Урология. – 2023. – Т. 64, № 3. – С. 47–51.
15. Профилактика автономной дисрефлексии внутридетрузорными инъекциями ботулинического токсина / Р.В. Салюков, Е.В. Касатонина, М.В. Фролова [и др.] // Вестник Медицинского института непрерывного образования. – 2024. – Т. 4, № 1. – С. 102–108.
 16. Русскоязычная версия шкалы симптомов нейрогенного мочевого пузыря (NBSS) / Е. С. Филиппова, И. В. Баженов, Л. И. Волкова [и др.] // Урология. – 2018. – № 6. – С. 5–13.
 17. Салюков, Р. В. Нарушения мочеиспускания при шейном уровне позвоночно-спинномозговой травмы / Р. В. Салюков, А. С. Колмаков // Consilium Medicum. – 2016. – № 2.1 (18). – С. 45–48.
 18. Салюков, Р.В. Автономная дисрефлексия в практике уролога / Р.В. Салюков, Ф.А. Бушков, М.В. Фролова // Урологические ведомости. – 2021. – Т. 11, № 3. – С. 257–262.
 19. Салюков, Р.В. Опыт лечения гиперактивного мочевого пузыря: клинические наблюдения / Р.В. Салюков, Ю.Р. Салюкова, М.В. Фролова // Русский медицинский журнал. – 2020. – Т. 28, № 13. – С. 14–18.
 20. Эпидемиология нейрогенных нарушений мочеиспускания / Е. С. Филиппова, И. В. Баженов, А. В. Зырянов [и др.] // Экспериментальная и клиническая урология. – 2020. – № 3. – С. 25–32
 21. A Community Perspective on Bowel Management and Quality of Life after Spinal Cord Injury: The Influence of Autonomic Dysreflexia / J. A. Inskip, V. M. Lucci, M. S. McGrath [et al.] // Journal of Neurotrauma. – 2018. – Vol. 35, № 9. – P. 1091–1105.
 22. A comprehensive non-clinical evaluation of the CNS penetration potential of antimuscarinic agents for the treatment of overactive bladder / E. Callegari, B. Malhotra, P. J. Bungay [et al.] // British Journal of Clinical Pharmacology. – 2011. – Vol. 72, № 2. – P. 235–246.

23. A prospective assessment of mortality in chronic spinal cord injury / E. Garshick, A. Kelley, S. A. Cohen [et al.] // *Spinal Cord*. – 2005. – Vol. 43, № 7. – P. 408–416.
24. A retrospective review of safety using a nursing driven protocol for autonomic dysreflexia in patients with spinal cord injuries / R. Solinsky, J. N. Svircev, J. J. James [et al.] // *The Journal of Spinal Cord Medicine*. – 2016. – Vol. 39, № 6. – P. 713–719.
25. A systematic review of the management of autonomic dysreflexia after spinal cord injury / A. Krassioukov, D. E. Warburton, R. Teasell [et al.] // *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. – 2009. – Vol. 90, № 4. – P. 682–695.
26. Acute management of autonomic dysreflexia: individuals with spinal cord injury presenting to health-care facilities // *J. Spinal Cord Med*. – 2002. – Vol. 25, № 1. – P. S67–S88.
27. Allen, K. J. *Autonomic Dysreflexia* / K. J. Allen, S. W. Leslie. – StatPearls Publishing, 2022.
28. Anderson, K. D. Targeting recovery: priorities of the spinal cord-injured population / K. D. Anderson // *Journal of Neurotrauma*. – 2004. – Vol. 10, № 21. – P. 1371–1383.
29. Angiotensin II system in the nucleus tractus solitarii contributes to autonomic dysreflexia in rats with spinal cord injury / K. Wang, S. Duan, X. Wen [et al.] // *PLoS One*. – 2017. – № 7(12). – P. e018149.
30. Autonomic dysfunction following COVID-19 infection: an early experience / K. Shouman, G. Vanichkachorn, W. P. Cheshire [et al.] // *Clinical Autonomic Research*. – 2021. – Vol. 31, № 3. – P. 385–394.
31. Autonomic dysreflexia and repeatability of cardiovascular changes during same session repeat urodynamic investigation in women with spinal cord injury / M. Walter, S. C. Knüpfer, L. Leitner [et al.] // *World Journal of Urology*. – 2016. – Vol. 34, № 3. – P. 391–397.
32. Autonomic dysreflexia associated with cervical spinal cord gliofibroma: case report / H. Mizuno, F. Honda, H. Ikota [et al.] // *BMC Neurology*. – 2021. – Vol. 21, № 1. – P. 252.

33. Autonomic dysreflexia causes chronic immune suppression after spinal cord injury / Y. Zhang, Z. Guan, B. Reader [et al.] // *The Journal of Neuroscience*. – 2013. – Vol. 33, № 32. – P. 12970–12981.
34. Autonomic dysreflexia during bowel evacuation procedures and bladder filling in subjects with spinal cord injury / P. M. Faaborg, P. Christensen, A. Krassioukov [et al.] // *Spinal Cord*. – 2014. – Vol. 52, № 6. – P. 494–498.
35. Autonomic dysreflexia during cystolitholapaxy in patients with spinal cord injury / Y. Xiong, S. Yang, W. Lia [et al.] // *Minerva Urologica e Nefrologica*. – 2015. – Vol. 67, № 2. – P. 85–90.
36. Baron, E. L. Unusual Presentation of Refractory Autonomic Dysreflexia During General Anesthesia / E. L. Baron, E. A. M. Frost, G. Bonilla // *Journal of Neurosurgical Anesthesiology*. – 2017. – Vol. 29, № 3. – P. 361–362.
37. Borgens, R. B. Behavioral Recovery From Spinal Cord Injury Following Delayed Application of Polyethylene Glycol / R. B. Borgens, R. Shi, D. Bohnert // *The Journal of Experimental Biology*. – 2002. – Vol. 205, Pt 1. – P. 1–12.
38. Botulinum-A toxin for treating detrusor hyperreflexia in spinal cord injured patients: a new alternative to anticholinergic drugs? Preliminary results / B. Schurch, M. Stöhrer, G. Kramer [et al.] // *The Journal of Urology*. – 2000. – Vol. 164, № 3 Pt 1. – P. 692–697.
39. Cardiac consequences of autonomic dysreflexia in spinal cord injury / C.R. West, J. W. Squair, L. McCracken [et al.] // *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)*. – 2016. – Vol. 68, № 5. – P. 1281–128.
40. Cardiovascular disease and spinal cord injury: results from a national population health survey / J. J. Cragg, V. K. Noonan, A. Krassioukov [et al.] // *Neurology*. – 2013. – Vol. 81, № 8. – P. 723–728.
41. Cardiovascular Monitoring During Video Urodynamic Studies in Persons With Spinal Cord Injury / J. A. Yoon, Y. B. Shin, M. J. Shin [et al.] // *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*. – 2018. – Vol. 97, № 1. – P. 1–6.

42. Cardiovascular response during urodynamics in individuals with spinal cord injury / N. Liu, M. W. Zhou, F. Biering-Sørensen [et al.] // *Spinal Cord*. – 2017. – Vol. 55, № 3. – P. 279–284.
43. Case of autonomic hyperreflexia treated with intravenous nicardipine / J. Saito, F. Kimura, H. Ishihara [et al.] // *Masui*. – 2009. – Vol. 58, № 12. – P. 1528–1530.
44. Characterizing the Severity of Autonomic Cardiovascular Dysfunction after Spinal Cord Injury Using a Novel 24 Hour Ambulatory Blood Pressure Analysis Software / D. W. Popok, C. R. West, M. Hubli [et al.] // *Journal of Neurotrauma*. – 2017. – Vol. 34, № 3. – P. 559–566.
45. Complications of Spinal Cord Injury Over the First Year After Discharge From Inpatient Rehabilitation / M. D. Stillman, J. Barber, S. Burns [et al.] // *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. – 2017. – Vol. 98, № 9. – P. 1800–1805.
46. Cosman, B. C. Lidocaine anal block limits autonomic dysreflexia during anorectal procedures in spinal cord injury: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial / B. C. Cosman, T. T. Vu // *Diseases of the Colon and Rectum*. – 2005. – Vol. 48, № 8. – P. 1556–1561.
47. Cosman, B. C. Topical lidocaine does not limit autonomic dysreflexia during anorectal procedures in spinal cord injury: a prospective, double-blind study / B. C. Cosman, T. T. Vu, B. K. Plowman // *International Journal of Colorectal Disease*. – 2002. – Vol. 17, № 2. – P. 104–108.
48. Cowan, H. Autonomic dysreflexia in spinal cord injury / H. Cowan, C. Lakra, M. Desai // *BMJ*. – 2020. – Vol. 371. – P. m3596.
49. Development of an Algorithm to Perform a Comprehensive Study of Autonomic Dysreflexia in Animals with High Spinal Cord Injury Using a Telemetry Device / D. Popok, C. West, B. Frias [et al.] // *Journal of Visualized Experiments*. – 2016. – Vol. 113. – P. 52809.
50. Distinct roles of angiotensin receptors in autonomic dysreflexia following high-level spinal cord injury in mice / A. Järve, M. Todiras, X. Lian [et al.] // *Experimental Neurology*. – 2019. – Vol. 311. – P. 173–181.

51. Diverse cognitive impairment after spinal cord injury is associated with orthostatic hypotension symptom burden / T. E. Nightingale, M. M. Z. Zheng, R. Sachdeva [et al.] // *Physiology & Behavior*. – 2020. – Vol. 213. – P. 112742.
52. Dose-escalating study of the pharmacokinetics and tolerability of fesoterodine in children with overactive bladder / B. Malhotra, A. El-Tahtawy, E. Q. Wang [et al.] // *Journal of Pediatric Urology*. – 2012. – Vol. 8, № 4. – P. 336–342.
53. Duerstock, B. S. Three-dimensional morphometry of spinal cord injury following polyethylene glycol treatment / B. S. Duerstock, R. B. Borgens // *The Journal of Experimental Biology*. – 2002. – Vol. 205, Pt 1. – P. 13–24.
54. Effect of nifedipine on cystometry-induced elevation of blood pressure in patients with a reflex urinary bladder after a high level spinal cord injury / M. Thyberg, P. Ertzgaard, M. Gylling [et al.] // *Paraplegia*. – 1994. – Vol. 32, № 5. – P. 308–313.
55. Effects of botulinum A toxin on detrusor-sphincter dyssynergia in spinal cord injury patients / D. D. Dykstra, A. A. Sidi, A. B. Scott [et al.] // *The Journal of Urology*. – 1988. – Vol. 139, № 5. – P. 919–922.
56. Effects of early and delayed initiation of exercise training on cardiac and haemodynamic function after spinal cord injury / D. W. Popok, C. R. West, L. McCracken [et al.] // *Experimental Physiology*. – 2017. – Vol. 102, № 2. – P. 154–163.
57. Effects of intravesical onabotulinumtoxinA on bladder dysfunction and autonomic dysreflexia after spinal cord injury: role of nerve growth factor / M. S. Elkelini, D. J. Bagli, M. Fehlings [et al.] // *BJU International*. – 2012. – Vol. 109, № 3. – P. 402–407.
58. Effects of liposome-based local suppression of nerve growth factor in the bladder on autonomic dysreflexia during urinary bladder distention in rats with spinal cord injury / K. Kadekawa, T. Yoshizawa, N. Wada [et al.] // *Experimental Neurology*. – 2017. – Vol. 291. – P. 44–50.
59. Effects of polyethylene glycol and magnesium sulfate administration on clinically relevant neurological outcomes after spinal cord injury in the rat / D. S. Ditor, S. M.

- John, J. Roy [et al.] // *Journal of Neuroscience Research*. – 2007. – Vol. 85, № 7. – P. 1458–1467.
60. Efficacy of fesoterodine fumarate (8 mg) in neurogenic detrusor overactivity due to spinal cord lesion or multiple sclerosis: A prospective study / C. Konstantinidis, M. Samarinas, M. Tzitzika [et al.] // *Neurourology and Urodynamics*. – 2021. – Vol. 40, № 8. – P. 2026–2033.
 61. Eldahan, K. C. Autonomic dysreflexia after spinal cord injury: Systemic pathophysiology and methods of management / K. C. Eldahan, A. G. Rabchevsky // *Autonomic Neuroscience: Basic & Clinical*. – 2018. – Vol. 209. – P. 59–70.
 62. Emergency management of autonomic dysreflexia with neurologic complications / J. W. Squair, A. A. Phillips, M. Harmon [et al.] // *Canadian Medical Association Journal*. – 2016. – Vol. 188, № 15. – P. 1100–1103.
 63. Evaluation of captopril for the management of hypertension in autonomic dysreflexia: a pilot study / Z. Esmail, K. F. Shalansky, R. Sunderji [et al.] // *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. – 2002. – Vol. 83, № 5. – P. 604–608.
 64. Extracorporeal shock wave lithotripsy in traumatic quadriplegic patients: can it be safely performed without anesthesia? / J. P. Spirnak, D. Bodner, S. Udayashankar [et al.] // *The Journal of Urology*. – 1988. – Vol. 139, № 1. – P. 18–19.
 65. Fabro, A. S. An investigation of the relationship between autonomic dysreflexia and intrathecal baclofen in patients with spinal cord injury / A. S. Fabro, M. Mejia, G. Nemunaitis // *The Journal of Spinal Cord Medicine*. – 2018. – Vol. 41, № 1. – P. 102–105.
 66. Fesoterodine ameliorates autonomic dysreflexia while improving lower urinary tract function and urinary incontinence-related quality of life in individuals with spinal cord injury: a prospective phase IIa study / M. Walter, A.L. Ramirez, A.H.X. Lee [et al.] // *J. Neurotrauma*. – 2023. – Vol. 40, № 9–10. – P. 1020–1025.
 67. Furlan, J. C. Cardiovascular complications after acute spinal cord injury: pathophysiology, diagnosis, and management / J. C. Furlan, M. G. Fehlings // *Neurosurgical Focus*. – 2008. – Vol. 25, № 5. – P. E13.

68. Gabapentin for spasticity and autonomic dysreflexia after severe spinal cord injury / A. G. Rabchevsky, S. P. Patel, H. Duale [et al.] // *Spinal Cord*. – 2011. – Vol. 49, № 1. – P. 99–105.
69. Game, X. Fesoterodine: Pharmacological properties and clinical implications / X. Game, B. Peyronnet, J. Cornu // *Eur J Pharmacol*. – 2018. – Vol. 833. – P. 155–157.
70. High Thoracic Contusion Model for the Investigation of Cardiovascular Function after Spinal Cord Injury / J. W. Squair, C. R. West, D. Popok [et al.] // *Journal of Neurotrauma*. – 2017. – Vol. 34, № 3. – P. 671–684.
71. Hubli, M. Refined assessment of blood pressure instability after spinal cord injury / M. Hubli, C. M. Gee, A. V. Krassioukov // *American Journal of Hypertension*. – 2015. – Vol. 28, № 2. – P. 173–181.
72. Intradetrusor OnabotulinumtoxinA Injections Ameliorate Autonomic Dysreflexia while Improving Lower Urinary Tract Function and Urinary Incontinence-Related Quality of Life in Individuals with Cervical and Upper Thoracic Spinal Cord Injury / M. Walter, S. L. Kran, A. L. Ramirez [et al.] // *Journal of Neurotrauma*. – 2020. – Vol. 37, № 18. – P. 2023–2027.
73. Intravesical injection of botulinum toxin type A may be an effective treatment option for autonomic dysreflexia in patients with high-level spinal cord injury / M. Huang, H. Zheng, T. Huang [et al.] // *Journal of Spinal Cord Medicine*. – 2024. – Vol. 47, № 1. – P. 74–78.
74. Jones, N. A. Management of life-threatening autonomic hyper-reflexia using magnesium sulphate in a patient with a high spinal cord injury in the intensive care unit / N. A. Jones, S. D. Jones // *British Journal of Anaesthesia*. – 2002. – Vol. 88, № 3. – P. 434–438.
75. Jung, I.-Y. Effect of intravesical botulinum toxin injection on symptoms of autonomic dysreflexia in a patient with chronic spinal cord injury: a case report / I.-Y. Jung, K. I. Mo, J.-H. Leigh // *The Journal of Spinal Cord Medicine*. – 2019. – Vol. 42, № 6. – P. 806–809.

76. Khastgir, J. Recognition and effective management of autonomic dysreflexia in spinal cord injuries / J. Khastgir, M. J. Drake, P. Abrams // *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. – 2007. – Vol. 8, № 7. – P. 945–956.
77. Koyuncu, E. Monitoring development of autonomic dysreflexia during urodynamic investigation in patients with spinal cord injury / E. Koyuncu, M. Ersoz // *The Journal of Spinal Cord Medicine*. – 2017. – Vol. 40, № 2. – P. 170–174.
78. Lee, E. S. Prevalence of Autonomic Dysreflexia in Patients with Spinal Cord Injury above T6 / E. S. Lee, M. C. Joo // *BioMed Research International*. – 2017. – Vol. 2017. – P. 2027594.
79. Li, G.-P. Efficacy and Safety of OnabotulinumtoxinA in Patients With Neurogenic Detrusor Overactivity Caused by Spinal Cord Injury: A Systematic Review and Meta-analysis / G.-P. Li, X.-Y. Wang, Y. Zhang // *International Neurourology Journal*. – 2018. – Vol. 22, № 4. – P. 275–286.
80. Liao, C.-H. Practical Aspects of Botulinum Toxin-A Treatment in Patients With Overactive Bladder Syndrome / C.-H. Liao, H.-C. Kuo // *International Neurourology Journal*. – 2015. – Vol. 19, № 4. – P. 213–219.
81. Lindan, R. A comparison of the efficacy of an alpha-I-adrenergic blocker in the slow calcium channel blocker in the control of autonomic dysreflexia / R. Lindan, E. J. Leffler, K. R. Kedia // *Paraplegia*. – 1985. – Vol. 23, № 1. – P. 34–38.
82. Lockwood, G. Intravesical Botulinum Toxin for Persistent Autonomic Dysreflexia in a Pediatric Patient / G. Lockwood, C. Durkee, T. Groth // *Case Reports in Urology*. – 2016. – Vol. 2016. – P. 4569684.
83. Long-term safety, tolerability and efficacy of fesoterodine treatment in subjects with overactive bladder symptoms / P. E. Van Kerrebroeck, J. Heesakkers, S. Berriman [et al.] // *International Journal of Clinical Practice*. – 2010. – Vol. 64, № 5. – P. 584–593.
84. Lucin, K. M. Stress hormones collaborate to induce lymphocyte apoptosis after high level spinal cord injury / K. M. Lucin, V. M. Sanders, P. G. Popovich // *Journal of Neurochemistry*. – 2009. – Vol. 110, № 5. – P. 1409–1421.

85. Maehama, T. Management of autonomic hyperreflexia with magnesium sulfate during labor in a woman with spinal cord injury / T. Maehama, H. Izena, K. Kanazawa // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2000. – Vol. 183, № 2. – P. 492–493.
86. Magnesium sulfate treatment decreases caspase-3 activity after experimental spinal cord injury in rats / I. Solaroglu, E. Kaptanoglu, O. Okutan [et al.] // *Surgical Neurology*. – 2005. – Vol. 64, № 2. – P. S17–S21.
87. Meagher, A. Taking a bite out of nifedipine / A. Meagher // *Nursing*. – 2005. – Vol. 35, № 10. – P. 8.
88. Morgan, S. Recognition and management of autonomic dysreflexia in patients with a spinal cord injury / S. Morgan // *Emergency Nurse*. – 2020. – Vol. 28, № 1. – P. 22–27.
89. Muir, K. W. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial of intravenous magnesium sulfate in acute stroke / K. W. Muir, K. R. Lees // *Stroke*. – 1995. – Vol. 26, № 7. – P. 1183–1188.
90. Olfactory ensheathing cells but not fibroblasts reduce the duration of autonomic dysreflexia in spinal cord injured rats / F. Cloutier, T. Kalincik, J. Lauschke [et al.] // *Autonomic Neuroscience*. – 2016. – Vol. 201. – P. 17–23.
91. Online training improves paramedics' knowledge of autonomic dysreflexia management guidelines / K. A. Martin Ginis, J. R. Tomasone, M. Welsford [et al.] // *Spinal Cord*. – 2017. – Vol. 55, № 2. – P. 216–222.
92. Pannek, J. A rare complication of transrectal electrostimulation for sperm retrieval / J. Pannek, D. Leuth, J. Wöllner // *Aktuelle Urologie*. – 2018. – Vol. 49, № 4. – P. 355–357.
93. Passive hind-limb cycling reduces the severity of autonomic dysreflexia after experimental spinal cord injury / C.R. West, M. A. Crawford, I. Laher [et al.] // *Neurorehabilitation and Neural Repair*. – 2016. – Vol. 30, № 4. – P. 317–327.
94. Pharmacodynamics and effectiveness of topical nitroglycerin at lowering blood pressure during autonomic dysreflexia / R. Solinsky, A. E. Bunnell, T. A. Linsenmeyer [et al.] // *Spinal Cord*. – 2017. – Vol. 55, № 10. – P. 911–914.

95. Prediction of autonomic dysreflexia during urodynamics: a prospective cohort study / M. Walter, S. C. Knüpfer, J. J. Cragg [et al.] // BMC Medicine. – 2018. – Vol. 16, № 1. – P. 53
96. Protocol for a phase II, open-label exploratory study investigating the efficacy of fesoterodine for treatment of adult patients with spinal cord injury suffering from neurogenic detrusor overactivity for amelioration of autonomic dysreflexia / M. Walter, A. L. Ramirez, A. H. X. Lee [et al.] // BMJ Open. – 2018. – Vol. 8, № 11. – P. e024084.
97. Pyner, S. Evidence that sympathetic preganglionic neurones are arranged in target-specific columns in the thoracic spinal cord of the rat / S. Pyner, J. H. Coote // The Journal of Comparative Neurology. – 1994. – Vol. 342, № 1. – P. 15–22.
98. Rabchevsky, A. G. Latest approaches for the treatment of spasticity and autonomic dysreflexia in chronic spinal cord injury / A. G. Rabchevsky, P. H. Kitzman // Neurotherapeutics. – 2011. – Vol. 8, № 2. – P. 274–282.
99. Randomized, controlled trial of fesoterodine fumarate for overactive bladder in Parkinson's disease / T. Yonguc, E. Sefik, I. Inci [et al.] // World Journal of Urology. – 2020. – Vol. 38, № 8. – P. 2013–2019.
100. Recommendations on the use of botulinum toxin in the treatment of lower urinary tract disorders and pelvic floor dysfunctions: a European consensus report / A. Apostolidis, P. Dasgupta, P. Denys [et al.] // European Urology. – 2009. – Vol. 55, № 1. – P. 100–119.
101. Reduction in Bladder-Related Autonomic Dysreflexia after OnabotulinumtoxinA Treatment in Spinal Cord Injury / R. J. Fougere, K. D. Currie, M. K. Nigro [et al.] // Journal of Neurotrauma. – 2016. – Vol. 33, № 18. – P. 1651–1657.
102. Remifentanyl decreases sevoflurane requirements to block autonomic hyperreflexia during transurethral litholapaxy in patients with high complete spinal cord injury / K. Y. Yoo, C. W. Jeong, S. J. Kim [et al.] // Anesthesia and Analgesia. – 2011. – Vol. 112, № 1. – P. 191–197.

103. Roberts, T. T. Classifications In Brief: American Spinal Injury Association (ASIA) Impairment Scale / T. T. Roberts, G. R. Leonard, D. J. Cepela // *Clinical Orthopaedics and Related Research*. – 2017. – Vol. 475, № 5. – P. 1499–1504.
104. Saito, H. Autonomic dysreflexia in a case of radiation myelopathy and cisplatin-induced polyneuropathy / H. Saito // *Spinal Cord Series and Cases*. – 2020. – Vol. 6, № 1. – P. 71.
105. Schurch, B. Treatment of neurogenic incontinence with botulinum toxin A / B. Schurch, D. M. Schmid, M. Stöhrer // *The New England Journal of Medicine*. – 2000. – Vol. 342, № 9. – P. 665.
106. Sevoflurane concentrations required to block autonomic hyperreflexia during transurethral litholapaxy in patients with complete spinal cord injury / K. Y. Yoo, C. W. Jeong, S. J. Kim [et al.] // *Anesthesiology*. – 2008. – Vol. 108, № 5. – P. 858–863.
107. Shi, R. Acute repair of crushed guinea pig spinal cord by polyethylene glycol / R. Shi, R. B. Borgens // *Journal of Neurophysiology*. – 1999. – Vol. 81, № 5. – P. 2406–2414.
108. Silencing spinal interneurons inhibits immune suppressive autonomic reflexes caused by spinal cord injury / M. Ueno, Y. Ueno-Nakamura, J. Niehaus [et al.] // *Nature Neuroscience*. – 2016. – Vol. 19, № 6. – P. 784–787.
109. Solinsky, R. Exploring detailed characteristics of autonomic dysreflexia / R. Solinsky, S. C. Kirshblum, S. P. Burns // *The Journal of Spinal Cord Medicine*. – 2018. – Vol. 41, № 5. – P. 549–555.
110. Soluble TNF α Signaling within the Spinal Cord Contributes to the Development of Autonomic Dysreflexia and Ensuing Vascular and Immune Dysfunction after Spinal Cord Injury / E. Mironets, P. Osei-Owusu, V. Bracchi-Ricard [et al.] // *Journal of Neuroscience*. – 2018. – Vol. 38, № 17. – P. 4146–4162.
111. Somani, B. K. Autonomic dysreflexia: a medical emergency with spinal cord injury / B. K. Somani // *International Journal of Clinical Practice*. – 2009. – Vol. 63, № 3. – P. 350–352.

112. Some Autonomic Deficits of Acute or Chronic Cervical Spinal Contusion Reversed by Interim Brainstem Stimulation / A. A. Vitores, S. S. Sloley, C. Martinez [et al.] // *Journal of Neurotrauma*. – 2018. – Vol. 35, № 3. – P. 560–572.
113. Spinal cord injury enhances arterial expression and reactivity of α 1-adrenergic receptors-mechanistic investigation into autonomic dysreflexia / J. S. Lee, S. Y. Fang, J. N. Roan [et al.] // *Spine Journal*. – 2016. – Vol. 16, № 1. – P. 65–71.
114. Strčić, N. The knowledge about autonomic dysreflexia among nursing and physiotherapy students / N. Strčić, D. Markić // *The Journal of Spinal Cord Medicine*. – 2019. – Vol. 42, № 6. – P. 791–796.
115. Summary of European Association of Urology (EAU) Guidelines on Neuro-Urology / J. Groen, J. Pannek, D. Castro Diaz [et al.] // *European Urology*. – 2016. – Vol. 69, № 2. – P. 324–333.
116. Takahashi, R. Long-term urodynamic follow-up after external sphincterotomy in patients with spinal cord injury / R. Takahashi, Y. Kimoto, M. Eto // *Neurourology and Urodynamics*. – 2018. – Vol. 37, № 8. – P. 2625–2631.
117. The "ABCs of AD": A pilot test of an online educational module to increase use of the autonomic dysreflexia clinical practice guidelines among paramedic and nurse trainees / J. R. Tomasone, K. A. Martin Ginis, W. Pulkkinen [et al.] // *The Journal of Spinal Cord Medicine*. – 2014. – Vol. 37, № 5. – P. 598–607.
118. The ABCs of AD: A prospective evaluation of the efficacy of an educational intervention to increase knowledge of autonomic dysreflexia management among emergency health care professionals / A. Krassioukov, J. R. Tomasone, M. Pak [et al.] // *Journal of Spinal Cord Medicine*. – 2016. – Vol. 39, № 2. – P. 190–196.
119. The conceptualization and development of a patient-reported neurogenic bladder symptom score / B. Welk, S. A. Morrow, W. Madarasz [et al.] // *Research and Reports in Urology*. – 2013. – Vol. 5. – P. 129–137.
120. The Economic Burden of Autonomic Dysreflexia during Hospitalization for Individuals with Spinal Cord Injury / J. W. Squair, B. A. White, G. I. Bravo [et al.] // *Journal of Neurotrauma*. – 2016. – Vol. 33, № 15. – P. 1422–1427.

121. The Neurogenic Bladder Symptom Score (NBSS): a secondary assessment of its validity, reliability among people with a spinal cord injury / B. Welk, S. Lenherr, S. Elliott [et al.] // *Spinal Cord*. – 2018. – Vol. 56, № 3. – P. 259–264.
122. Transient Hypertension after Spinal Cord Injury Leads to Cerebrovascular Endothelial Dysfunction and Fibrosis / A. A. Phillips, N. Martin, M. Jia [et al.] // *Journal of Neurotrauma*. – 2018. – Vol. 35, № 3. – P. 573–581.
123. Treatment of detrusor sphincter dyssynergia by transperineal injection of botulinum toxin / P. Gallien, S. Robineau, M. Verin [et al.] // *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. – 1998. – Vol. 79, № 6. – P. 715–717.
124. Vella, M. Review of fesoterodine / M. Vella, L. Cardozo // *Expert Opinion on Drug Safety*. – 2011. – Vol. 10, № 5. – P. 805–808.
125. Vírseda-Chamorro, M. Risk factors to develop autonomic dysreflexia during urodynamic examinations in patients with spinal cord injury / M. Vírseda-Chamorro, J. Salinas-Casado // *Neurourology and Urodynamics*. – 2017. – Vol. 36, № 1. – P. 171–175.
126. Wöllner, J. Botulinum toxin injections into the detrusor / J. Wöllner, T. M. Kessler // *BJU International*. – 2011. – Vol. 108, № 9. – P. 1528–1537.

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

Рисунок 1. Динамика АД при достижении максимальной цистометрической емкости и в момент повышения детрузорного давления (n=68).....	43
Рисунок 2. Клинические симптомы, выявленные у пациентов, включенных в исследование (n=88)	44
Рисунок 3. Распределение пациентов, участвовавших в исследовании.....	45
Рисунок 4. Дизайн наблюдения за пациентами исследуемых групп.....	46
Рисунок 5. Уровни поражения спинного мозга у пациентов исследуемых групп (n=65).....	48
Рисунок 6. Уровни поражение спинного мозга в общей группе пациентов (n=88).....	52
Рисунок 7. Цистоскопическая игла injeTAK.....	58
Рисунок 8. Регулировки и фиксации длины иглы в диапазоне 0-2-3-4-5 мм....	59
Рисунок 9. Техника выполнения инъекции в детрузор-2.....	61
Рисунок 10. Техника выполнения инъекции в детрузор-1.....	62
Рисунок 11. Клинические симптомы, выявленные у пациентов с автономной дисрефлексией (n=65).....	65
Рисунок 12. Диаграммы рассеяния взаимосвязи показателей опросника ADFSCI с данными СМАД при проведении уродинамического исследования.....	67
Рисунок 13. Динамика показателей опросника NBSS у пациентов 1 группы (n=33).....	70

Рисунок 14. Динамика показателей опросника QoI у пациентов 1 группы (n=33).....	70
Рисунок 15. Динамика показателей опросника ADFSCI у пациентов 1 (n=33).....	71
Рисунок 16. Динамика количества баллов опросника NBSS в группе фезотеродина и контрольной группе (n=53).....	72
Рисунок 17. Динамика количества баллов опросника QoI в группе фезотеродина и контрольной группе (n=53).....	73
Рисунок 18. Динамика количества баллов опросника ADFSCI в группе фезотеродина и контрольной группе (n=53).....	73
Рисунок 19. Данные СМАД до начала приема фезотеродина.....	74
Рисунок 20. Данные СМАД после 12 недель приема фезотеродина.....	74
Рисунок 21. Динамика показателей опросника NBSS у пациентов 2 группы (n=12).....	81
Рисунок 22. Динамика показателей опросника QoI у пациентов 2 группы (n=12).....	82
Рисунок 23. Динамика показателей опросника ADFSCI у пациентов 2 группы (n=12).....	82
Рисунок 24. Динамика количества баллов опросника NBSS в группе ботулотоксина и контрольной группе (n=32).....	84
Рисунок 25. Динамика количества баллов опросника QoI в группе ботулотоксина и контрольной группе (n=32).....	84
Рисунок 26. Динамика количества баллов опросника ADFSCI в группе ботулотоксина и контрольной группе (n=32).....	85
Рисунок 27. Динамика количества баллов домена «Недержание» в клинических группах (n=45).....	94
Рисунок 28. Динамика количества баллов домена «Накопление и опорожнение» в клинических группах (n=45).....	95
Рисунок 29. Динамика количества баллов домена «Осложнение» в клинических группах (n=45).....	95

Таблица 1. Поло-возрастные показатели пациентов в исследуемых группах (n=65).....	47
Таблица 2. Метод опорожнения мочевого пузыря (n=65).....	47
Таблица 3. Тяжесть поражения по шкале ASIA в исследуемых группах (n=65).....	48
Таблица 4. Параметры опросников NBSS, QoI, AFDSCI в общей группе пациентов в исходной точке наблюдения (n=88)	51
Таблица 5. Основные показатели СМАД в общей группе пациентов (n=88)...	57
Таблица 6. Основные клинические проявления в исследуемых группах (n=65).....	65
Таблица 7. Изменение параметров опросников NBSS, QoI, AFDSCI у пациентов 1 группы (n=33).....	68
Таблица 8. Сравнительный анализ результатов опросников NBSS, QoI, AFDSCI у пациентов 1 и 3 групп (n=53).....	72
Таблица 9. Динамика основных показателей у пациентов 1 группы по данным СМАД и УИ с АД и ЧСС (n=33).....	75
Таблица 10. Сравнительный анализ результатов СМАД и уродинамических параметров в 1 и 3 группах.....	78
Таблица 11. Изменения параметров опросников NBSS, QoI, AFDSCI у пациентов 2 группы (n=12).....	80
Таблица 12. Сравнительный анализ результатов опросников NBSS, QoI, AFDSCI у пациентов 2 и 3 групп.....	83
Таблица 13. Динамика основных показателей у пациентов 2 группы по данным СМАД и УД с одновременным определением АД и ЧСС (n=12).....	85
Таблица 14. Сравнительный анализ результатов СМАД и уродинамических параметров во 2 и 3 группах.....	88
Таблица 15. Сравнительный анализ гемодинамических и уродинамических показателей в 1 и 2 группах.....	90

Таблица 16. Сравнительный анализ результатов опросников NBSS, QoI, AFDSCI в 1 и 2 группах.....	92
Таблица 17. Сравнительный анализ результатов по доменам опросника NBSS для 1 и 2 клинических групп.....	93

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение А

ADFSCI

Дата: _____

Номер истории болезни: _____

I. Демография

1. Дата рождения День: _____ Месяц : _____ Год: _____ Пол: М / Ж
2. Дата травмы: День: _____ Месяц : _____ Год: _____
3. Уровень травмы, например С6: _____
4. Если вы знаете степень травмы (полная/неполная), отметьте:

☐ Полная
☐ Неполная
5. Если вы знаете свою градацию по шкале (AIS), пожалуйста, укажите:

☐ A ☐ B ☐ C ☐ D

II. Медикаментозная терапия

6. Укажите, какие лекарства вы принимаете, и укажите их дозировку:

Название	Доза
Амитриптилин	
Дриптан/оксибутинин	
Лирика/Прегабалин	
Баклофен	
Тилонол	
Габапентин	
Везикар	
Бетмига	
Спазмекс	

Товиаз	
Омник	
Урорек	
Другое _____	

III. Автономная дисрефлексия (АД)

7. Есть ли у вас эпизоды автономной/вегетативной дисрефлексии (состояние, при котором артериальное давление повышается очень быстро, обычно из-за болевого раздражителя ниже уровня вашего поражения, что приводит к таким симптомам, как головные боли, потливость, мурашки по коже)?

☐ Да ☐ Нет ☐ Не уверен(а)

Для вопросов 8–15 используйте шкалу ниже, чтобы оценить **частоту ваших симптомов**:

0: никогда

1: редко

2: иногда

3: часто

4: очень часто

8. Как часто Автономная дисрефлексия возникает в следующих ситуациях?

0 1 2 3 4 во время тренировки

0 1 2 3 4 во время опорожнения мочевого пузыря

0 1 2 3 4 во время опорожнения кишечника, дефекации

0 1 2 3 4 во время полового акта, сексуальной активности, эрекции, эякуляции

0 1 2 3 4 во время других известных стимулов/ раздражителей

0 1 2 3 4 спонтанно, по неизвестным причинам

9. Если вы выбрали «другие известные стимулы/раздражители», поясните и опишите подробнее (например, длительное сидение, перевязка и тд):

10. Как часто вы испытываете эти симптомы в течение дня?

0	1	2	3	4	головные боли
0	1	2	3	4	повышенное потоотделение выше уровня травмы
0	1	2	3	4	мурашки по коже
0	1	2	3	4	беспокойство/тревожность
0	1	2	3	4	учащенное сердцебиение

11. Как часто вы испытываете эти симптомы во время упражнений?

0	1	2	3	4	головные боли
0	1	2	3	4	повышенное потоотделение выше уровня травмы
0	1	2	3	4	мурашки по коже
0	1	2	3	4	беспокойство/тревожность
0	1	2	3	4	учащенное сердцебиение

12. Как часто вы испытываете эти симптомы во время опорожнения/катетризации мочевого пузыря?

0	1	2	3	4	головные боли
0	1	2	3	4	повышенное потоотделение выше уровня травмы
0	1	2	3	4	мурашки по коже
0	1	2	3	4	беспокойство/тревожность
0	1	2	3	4	учащенное сердцебиение

13. Как часто вы испытываете эти симптомы во время опорожнения кишечника, дефекации?

0	1	2	3	4	головные боли
0	1	2	3	4	повышенное потоотделение выше уровня травмы
0	1	2	3	4	мурашки по коже
0	1	2	3	4	беспокойство/тревожность
0	1	2	3	4	учащенное сердцебиение

14. Как часто вы испытываете эти симптомы во время полового акта, сексуальной активности, эрекции, эякуляции?

0	1	2	3	4	головные боли
0	1	2	3	4	повышенное потоотделение выше уровня травмы
0	1	2	3	4	мурашки по коже
0	1	2	3	4	беспокойство/тревожность
0	1	2	3	4	учащенное сердцебиение

15. Как часто вы испытываете эти симптомы во время возникновения других известных стимулов/ раздражителей?

0	1	2	3	4	головные боли
0	1	2	3	4	повышенное потоотделение выше уровня травмы
0	1	2	3	4	мурашки по коже
0	1	2	3	4	беспокойство/тревожность
0	1	2	3	4	учащенное сердцебиение

Для вопроса 16 используйте шкалу ниже, чтобы оценить, как симптомы мешают повседневной деятельности (например, терапия, одевание, купание) и упражнениям:

0: никогда 1: незначительно 2: умеренно 3: сильно

4: настолько сильно, что я прикован к кровати / инвалидной коляске из-за симптомов

16. В следующей таблице оцените, пожалуйста, влияние следующих симптомов на вас в повседневной жизни и во время упражнений:

Симптом	Повседневная жизнь	Выполнение упражнений	Сексуальная активность
Головные боли	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
Повышенное потоотделение выше уровня травмы	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
Мурашки по коже	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
Беспокойство/тревожность	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
Учащенное сердцебиение	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4

Приложение Б

Шкала симптомов нейрогенного мочевого пузыря (The Neurogenic Bladder Symptom Score) NBSS

<p>Вопросы данной анкеты, посвящены урологическим проблемам, которые Вы можете иметь. Пожалуйста, ответьте на них, выбирая только один ответ из предложенных для каждого вопроса. Заполнение анкеты займет у вас 5-10 минут.</p> <p>Отвечая на вопросы, думайте о том, как обычно работает Ваш мочевой пузырь и не берите во внимание временные изменения, связанные, например, с обострением инфекции мочевыводящих путей.</p> <p>Вы можете ответить на все вопросы анкеты, независимо от того, мочитесь ли вы самостоятельно, используете катетеры или приспособления для сбора мочи, или перенесли операцию на мочевом пузыре.</p>	
<p>1. В большинстве случаев я опорожняю мочевой пузырь:</p>	
– через постоянный катетер или цистостому в мочеприемник	А
– в уропрезерватив	В
– с помощью катетера для периодической катетеризации	С
– мочусь самостоятельно в туалет	D
<p>2. Как часто в течение дня у Вас непроизвольно подтекает моча (включая подтекание около катетера или цистостомы):</p>	
– более чем один раз в день	4
– около двух раз в день	3
– несколько раз в неделю	2
– редко	1
– моча никогда непроизвольно не подтекает (0 баллов)	0
<p>3. В течение дня непроизвольное подтекание мочи (включая подтекание около катетера или цистостомы) требует использования:</p>	

– 3 и более прокладок	4
– 2 прокладок	3
– 1 прокладки	2
– минимально и не требует использования прокладки	1
– у меня не бывает непроизвольного подтекания мочи	0
4. В течение дня моча непроизвольно подтекает (включая подтекание около катетера или цистостомы) в таком количестве, что:	
– белье/прокладки полностью промокают	4
– белье/прокладки становятся мокрыми	3
– белье/прокладки становятся влажными	2
– выделение мочи минимально	1
– + моча не подтекает	0
5. Когда я сплю, объем непроизвольно выделившейся мочи (включая подтекание около катетера или цистостомы):	
– большой (вещи полностью промокают)	4
– средний (вещи становятся мокрыми)	3
– небольшой (вещи становятся влажными)	2
– минимальный	1
– я не теряю мочу, когда сплю	0
6. Объем мочи, которую я непроизвольно теряю, зависит от количества выпитой мной жидкости:	
– да, приходится постоянно ограничивать количество потребляемой жидкости	3
– да, приходится иногда ограничивать количество потребляемой жидкости	2
– нет, подтекание мочи не вынуждает меня сокращать объем потребляемой жидкости	1
– нет, у меня не подтекает моча	0

7. Подтекание мочи приводит к проблемам с кожей:	
– да, приходится обращаться к врачу по поводу проблем с кожей	3
– да, но я в состоянии справиться с этими проблемами самостоятельно	2
– нет, подтекание мочи не вызывает у меня проблем с кожей	1
– нет, у меня нет подтекания мочи	0
8. Подтекание мочи вынуждает меня ограничивать виды деятельности, которыми я наслаждаюсь:	
– да, приходится ограничивать любую деятельность	3
– да, приходится отказываться от некоторых видов деятельности	2
– нет, подтекание мочи не ограничивает мою активность	1
– нет, у меня нет подтекания мочи	0
9. Внезапный позыв к мочеиспусканию (или спазм мочевого пузыря) случается:	
– много раз за день	3
– несколько раз за день	2
– редко	1
– никогда	0
10. Когда мне нужно помочиться (или вывести мочу катетером):	
– необходимо сделать это немедленно, иначе моча выделится непроизвольно	3
– необходимо сделать это в течение нескольких минут, иначе моча выделится непроизвольно	2
– можно отложить это до удобного момента без риска непроизвольного подтекания мочи	1
– я не думаю о мочеиспускании, так как использую постоянный катетер или цистостому	0
11. Я просыпаюсь ночью, чтобы помочиться (вывести мочу катетером или опорожнить мочеприемник):	
– три или более раз за ночь	4

– дважды за ночь	3
– один раз за ночь	2
– редко	1
– никогда	0
12. В течение дня я могу не мочиться (не выводить мочу катетером или не опорожнять мочеприемник) максимум в течение:	
– менее часа	3
– 1-2 часов	2
– 2-3 часов	1
– более 3 часов	0
13. В течение дня я могу оставаться сухим (сухой), без непроизвольного подтекания мочи максимум в течение:	
– менее часа	4
– 1-2 часов	3
– 2-3 часов	2
– более 3 часов	1
– всегда, так как у меня не подтекает моча	0
14. Мочеиспускание или использование катетера для периодической катетеризации вызывает у меня боль или дискомфорт:	
– в большинстве случаев	3
– иногда	2
– редко	1
– никогда	0
15. После мочеиспускания или выведения мочи катетером я чувствую, что мой мочевого пузырь (или мочевого резервуар) не полностью опорожнился:	
– да, так бывает почти каждый раз	3
– да, так бывает время от времени	2
– нет, такого не бывает	1
– вопрос не для меня (я не чувствую свой мочевого пузырь / использую	0

постоянный катетер или цистостому)	
16. Когда я мочусь, моча обычно вытекает:	
– каплями	3
– слабой струйкой	2
– хорошей струей	1
– вопрос не для меня (я вывожу мочу катетером / использую постоянный катетер или цистостому)	0
17. Когда я мочусь мне приходится давить или тужиться, чтобы опорожнить мочевой пузырь:	
– да, так бывает почти каждый раз	3
– да, так бывает время от времени	2
– нет, я так не делаю	1
– вопрос не для меня вопрос не для меня (я вывожу мочу катетером / использую постоянный катетер или цистостому)	0
18. У меня бывают симптомы инфекции мочевыводящих путей (например, боль, повышение температуры тела, плохой запах мочи):	
– один раз в месяц или чаще	4
– один раз в несколько месяцев	3
– несколько раз в год	2
– раз в год или реже	1
– никогда	0
19. Для меня инфекция мочевыводящих путей:	
– часто приводит к необходимости в госпитализации	4
– вынуждает постоянно принимать антибиотики	3
– может быть вылечена дома с использованием антибиотиков, если необходимо	2
– может быть вылечена без антибиотиков	1
– не случается	0
20. Камни в почках образуются у меня:	

– чаще чем один раз в год	3
– реже, чем один раз в год	2
– были давно	1
– никогда не было	0
21. Камни в мочевом пузыре образуются у меня:	
– чаще чем один раз в год	3
– реже, чем один раз в год	2
– были давно	1
– никогда не было	0
22. Мне необходимо принимать медикаменты для моего мочевого пузыря (кроме антибиотиков):	
– да, но я их не принимаю	3
– да, принимаю, но они дают выраженные побочные эффекты	2
– да, принимаю с минимальными побочными эффектами или без них	1
– нет, я не нуждаюсь в таких препаратах	0
23. Я считаю, что препараты, которые я принимаю для моего мочевого пузыря:	
– не очень эффективны	3
– частично эффективны	2
– эффективны	1
– я не принимаю лекарственных препаратов для мочевого пузыря	0
24. Если всю оставшуюся жизнь ваш мочевой пузырь будет работать так же, как сейчас, как вы будете себя чувствовать:	
– несчастным (-ой)	4
– скорее неудовлетворенным (-ой)	3
– удовлетворенным (-ой) и неудовлетворенным (-ой) одновременно	2
– скорее удовлетворенным (-ой)	1
– довольным (-ой)	0

№	Подсчет баллов NBSS				
1	Способ отведения мочи	А - цистостома или постоянный катетер В - уропрезерватив С - периодическая катетеризация D – самостоятельное мочеиспускание			
		Недержание	Накопление и опорожнение	Осложнения	
2	Частота недержания днем	(0-4)			
3	Наполнение прокладок	(0-4)			
4	Количество прокладок	(0-4)			
5	Ночное недержание	(0-4)			
6	Ограничение жидкости	(0-3)			
7	Проблемы с кожей	(0-3)			
8	Ограничение активности	(0-3)			
9	Частота ургентных позывов				(0-3)
10	Ургентность		(0-3)		
11	Ноктурия		(0-4)		
12	Максимальный интервал		(0-3)		
13	Сухой промежуток	(0-4)			(0-3)
14	Боль				
15	Неполное опорожнение			(0-3)	
16	Струя			(0-3)	
17	Натуживание		(0-3)		
18	Частота инфекций			(0-4)	
19	Тяжесть инфекций			(0-4)	
20	Камни почек			(0-3)	
21	Камни мочевого пузыря			(0-3)	
22	Лекарственная терапия			(0-3)	
23	Эффективность терапии			(0-3)	
Сумма баллов по доменам		(0-29)	(0-22)	(0-23)	
24	Качество жизни	(0-4)			

Приложение В

Определение тяжести поражения спинного ASIA [1]

Уровень	Тип повреждения спинного мозга	Описание
А	Полное повреждение	Двигательные и чувствительные функции не выявляются. В S4-S5 сегментах отсутствуют признаки анальной чувствительности.
В	Неполное повреждение	Двигательные функции отсутствуют ниже уровня повреждения, но сохранены элементы чувствительности в сегментах S4-S5.
С	Неполное повреждение	Двигательные функции сохранены ниже уровня повреждения и в большинстве контрольных групп сила менее 3 баллов
Д	Неполное повреждение	Двигательные функции сохранены ниже уровня повреждения и в большинстве контрольных групп сила равна 4 баллам и более
Е	Норма	Двигательные и чувствительные функции не нарушены