

*На правах рукописи*

**РОМАШИН**

**Максим Александрович**

**Клиническая эффективность малоинвазивной хирургии  
и обоснование тактики лечения детей с нейрогенным  
мочевым пузырем и миелодисплазией**

3.1.11. Детская хирургия

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук  
Гусева Наталья Борисовна

**Москва – 2025**

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	4
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	14
1.1 Общие сведения .....	14
1.2 Патофизиологические аспекты, формы нейрогенной дисфункции мочевого пузыря .....	16
1.3 Консервативная терапия нейрогенного мочевого пузыря .....	19
1.4 Оперативные вмешательства при нейрогенной дисфункции нижних мочевых путей.....	25
1.5 Аугментационные операции.....	27
1.6 Хемоденервация детрузора ботулиническим токсином типа А .....	29
1.7 Качество жизни детей с миелодисплазией и нейрогенным мочевым пузырем .....	34
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	39
2.1 Клиническая оценка мочеиспускания.....	39
2.2 Уродинамические исследования .....	41
2.3 Исследование кровоснабжения мочевого пузыря, нейрофизиологические и прочие инструментальные исследования .....	46
2.4 Характеристика пациентов ретроспективной группы.....	48
2.5 Характеристика пациентов проспективной группы .....	52
Глава 3. РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ХЕМОДЕНЕРВАЦИИ ДЕТРУЗОРА БОТУЛИНИЧЕСКИМ ТОКСИНОМ ТИПА А У ПАЦИЕНТОВ С МИЕЛОДИСПЛАЗИЕЙ И НЕЙРОГЕННЫМ МОЧЕВЫМ ПУЗЫРЕМ .....	59
3.1 Характеристика и методы обследования ретроспективных больных ...	59
3.2 Результаты хемоденервации детрузора у пациентов 1 подгруппы .....	68
3.2.1 Клинические показатели пациентов 1 подгруппы .....	70
3.2.2 Уродинамические показатели пациентов 1 подгруппы.....	71

3.3. Результаты хемоденервации детрузора у пациентов 2 подгруппы ....	72
3.3.1 Клинические показатели пациентов 2 подгруппы .....	75
3.3.2 Уродинамические показатели пациентов 2 подгруппы.....	76
3.4. Клиническое наблюдение .....	79
Глава 4. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ХЕМОДЕНЕРВАЦИИ ДЕТРУЗОРА У ДЕТЕЙ С НЕЙРОГЕННЫМ МОЧЕВЫМ ПУЗЫРЕМ И МИЕЛОДИСПЛАЗИЕЙ.....	82
4.1 Тактика лечения детей с нейрогенным мочевым пузырем и миелодисплазией .....	82
4.1.1 Коррекция пузырно-мочеточникового рефлюкса .....	83
4.1.2 Коррекция ангиологического фактора.....	86
4.1.3 Терапия активации тазовых рефлексов и укрепления мышц тазового дна .....	91
4.1.4 Метаболическая и энерготропная терапия .....	94
4.1.5 Описание хемоденервации детрузора БТТА .....	97
4.2 Результаты лечения .....	100
4.2.1 Общая характеристика больных .....	100
4.2.2 Результаты лечения по клиническим данным.....	103
4.2.3 Динамика уродинамических показателей .....	105
4.2.4 Динамика показателей реопельвиографии .....	110
4.2.5 Клинический пример .....	112
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	119
Выводы .....	130
Практические рекомендации.....	132
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ .....	134
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....	135
ПРИЛОЖЕНИЕ .....	156

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы

Самые тяжелые варианты нейрогенного мочевого пузыря (НМП) обусловлены системным поражением – пороками развития спинного мозга с широким диапазоном проявлений от рахизиса до скрытой тканевой миелодисплазии. Вид нейрогенной дисфункции обусловлен уровнем и характером поражения нервной системы, он претерпевает изменения в результате проведенного лечения и возрастного развития ребенка. Самым тяжелым вариантом спинального мочевого пузыря является его спастичная деформация из-за сочетания гипертонуса детрузора с арефлексией и парадоксальной ишурией малого объема. Данная ситуация усугубляется пузырно-мочеточниковым рефлюксом (ПМР) и стремительным повреждением почек вследствие уретерогидронефроза. Поздняя диагностика изменений мочевого пузыря в результате спинального поражения приводит к травматичным аугментациям, не достигающим должного эффекта из-за необратимости дегенеративных процессов детрузора (Осипов И.Б., 2020; Пискалов А.В., 2016).

Возвращение рефлюкса и неудовлетворительные результаты связаны с неправильно трактуемым механизмом его возникновения у данного контингента пациентов. Дело в повышенном внутрипузырном давлении (ВПД) вследствие гипертонуса и сниженной адаптации детрузора. Не разрешив внутрипузырную гипертензию у таких детей, сложно рассчитывать на успешную эндоскопическую коррекцию рефлюкса (ЭКР). В результате многочисленные попытки коррекции ПМР, растянутые во времени, приводят к развитию рефлюкс-нефропатии и прогрессированию хронической болезни почек (ХБП) (Зоркин С.Н., 2021; Зайкова Н.М., 2020).

Нередко возникают ситуации, когда консервативной терапией не удается добиться снижения тонуса детрузора и нормализации внутрипузырного давления. Такие пациенты представляют собой чрезвычайно тяжелый

контингент, зачастую переходящий к гемодиализу и трансплантации почек. Чтобы избежать вышеописанного сценария, единственным вариантом остается хирургическое лечение, а именно деривация мочи. Основными методами являются различные варианты аугментирующих операций и континентные стомы. Все эти варианты являются довольно травматичными операциями, технически сложными в исполнении и имеющими довольно частые и серьезные послеоперационные осложнения.

Прямая зависимость восстановления резервуарной функции и успешной коррекции замыкательной функции уретерovesикального соустья (УВС) отмечена многими авторами еще на рубеже 90-х – 2000-х годов (Яндиев О.А., 1991; Вишневский Е.Л., 2001; An. Verbek, 2006). Однако коррекция с помощью денервационных методов лечения не дает стопроцентного результата. Даже один из патогенетически обоснованных методов коррекции вышеперечисленных проблем, которым является хемоденервация детрузора ботулиническим токсином (S. Bauer, P. Austin, 2011), не всегда эффективен.

До сих пор нет единого мнения о причинах кратковременности или малой эффективности метода хемоденервации у спинальных больных, резистентных к терапии М-холиноблокаторами, что требует более глубокой разработки и исследования патогенетического механизма гипертоничного мочевого пузыря с выраженной трабекулярностью (Лазишвили М.В., 2012).

Важным звеном патогенеза НМП является нарушение кровоснабжения в передних отделах бассейна малого таза (Иванов Л.Б., Заботина Э.К., 2011). Работы в этой области с изучением влияния хемоденервации детрузора на внутриорганный кровоток у спинальных больных не проводились. Между тем, ангиологический механизм в формировании вида спинального НМП является одним из ведущих, что обусловило актуальность данной работы.

### **Степень разработанности научной проблемы**

Проблема применения ботулинического токсина типа А (БТТА) поднималась различными авторами, в основном у взрослого контингента

больных с гиперактивным мочевым пузырем (Кривобородов Г.Г., 2003). В детской практике имеются единичные работы по данной проблеме без учета длительного катамнеза: Лазишвили М.Н., Млынчик Е.В., Демидов А.А., Осипов И.Б. Только у трех групп зарубежных авторов имеются результаты применения БТГА у детей с миелодисплазией, анализом эффективности не более 6 месяцев наблюдения: Sekerci et al. (Турция), Akbar et al. (Германия), Top et al. (Турция). Монографий по этой теме на данный момент нет.

Согласно представленной авторами информации, хемоденервация детрузора БТГА требует у спинальных больных систематических повторных вмешательств в сроки от 6 до 12 месяцев по неустановленной причине. Такая схема лечения требует постоянной привязки пациента к стационару, что ухудшает качество его жизни и осложняет социализацию, снижает приверженность детей и их законных представителей к лечению, а также требует регулярных анестезиологических пособий, что несет дополнительные риски.

### **Цель исследования**

Улучшение результатов лечения детей с нейрогенным мочевым пузырем и миелодисплазией путем сочетания хемоденервации детрузора ботулиническим токсином с методами сосудистой и метаболической коррекции.

### **Задачи исследования**

1. Оценить эффективность хемоденервации детрузора ботулиническим токсином у детей с нейрогенным мочевым пузырем и миелодисплазией путем ретроспективного анализа, установить взаимосвязь полученных результатов с объемом предоперационного обследования и послеоперационной терапией.

2. Определить патогенетические факторы, потенциально влияющие на выраженность и продолжительность эффекта хемоденервации детрузора

ботулиническим токсином типа А, обосновать технологию их коррекции на этапах лечения.

3. Провести лечение пациентов с нейрогенным мочевым пузырем, используя хемоденервацию детрузора ботулиническим токсином типа А в сочетании с ангиопротективной и метаболической терапией, оценить эффективность комплексной послеоперационной поддерживающей терапии в пролонгации эффекта вмешательства.

4. Разработать алгоритм комплексного лечения детей с нейрогенными нарушениями мочеиспускания, основанный на дифференцированном применении техники малоинвазивной хирургической коррекции резервуарной функции мочевого пузыря, медикаментозных и аппаратных методов воздействия на кровоснабжение и энергетический метаболизм детрузора.

### **Научная новизна**

Изучена эффективность изолированного применения ботулотоксина типа А у детей с нейрогенными нарушениями мочеиспускания органического генеза, установлена зависимость выраженности и продолжительности эффекта от характера имеющихся нарушений кровоснабжения нижних мочевых путей.

Выявлены основные формы локальных сосудистых нарушений у пациентов с длительной контрактурой детрузора и фиброзной трансформацией стенок мочевого пузыря. Научно обоснована и доказана необходимость ангиопротективной терапии для пролонгирования эффекта хемоденервации детрузора БТТА, достижения функционального баланса в цикле наполнение\опорожнение арефлекторного гипертоничного мочевого пузыря и снижения риска рецидива пузырно-мочеточникового рефлюкса.

Разработан алгоритм и патентован способ (изобретение №2799477) комплексного лечения детей со стойкими нарушениями накопительной и эвакуаторной функций мочевого пузыря при миелодисплазии, позволяющий

снизить частоту повторных хирургических вмешательств, в том числе при фармакорезистентных формах заболевания.

### **Теоретическая и практическая значимость**

На основании катамнестического анализа пациентов, получивших лечение путем проведения хемоденервации детрузора ботулиническим токсином, но без учета дополнительных патогенетических факторов дефицита кровоснабжения и трофики гладкомышечной ткани детрузора, была выявлена минимизация длительности воздействия БТГА на резервуарную функцию мочевого пузыря.

Препятствием к восстановлению резервуарной и эвакуаторной функции нейрогенного арефлекторного гипертоничного мочевого пузыря является множественное образование трабекул, патологическая дилатация сосудистого русла и хроническая ишемия детрузора, что требует особого подхода к лечению.

У детей с нейрогенным арефлекторным гипертоничным мочевым пузырем, резистентным к консервативной терапии и осложненным ПМР, хемоденервация детрузора БТГА и ангиопротективная терапия являются средством коррекции рефлюкса без хирургического вмешательства на устье мочеточника. Полученные данные позволили сформировать рекомендации для врачей медицинских учреждений любого уровня, сроки и объем ангиопротективной и метаболической терапии с целью восстановления и поддержания резервуарной функции мочевого пузыря.

Разработанный алгоритм выполнения малоинвазивных оперативных вмешательств и консервативной (ангиопротективной, метаболической) терапии, стабилизирующей детрузор у детей с нейрогенным арефлекторным гипертоничным мочевым пузырем, определяется путем выявления хронической ишемии, объема парадоксальной ишурии и данных уродинамического обследования. Формирование индивидуального комплекса

послеоперационной поддерживающей ангиопротективной и метаболической терапии позволяет пролонгировать эффект воздействия БТТА.

Разработана тактика дифференцированного подхода к лечению больных с ПМР при арефлекторном гипертоничном мочевом пузыре вследствие повышенного ВПД и/или органической недостаточности УВС, результатом которой является выбор метода коррекции в виде хемоденервации детрузора БТТА или одномоментного оперативного вмешательства в виде ЭКР и хемоденервации.

### **Методология и методы исследования**

Исследование выполнено в дизайне контролируемого ретро- и проспективного нерандомизированного исследования с использованием клинических, инструментальных, лабораторных и статистических методов. Работа проведена на базе ОСП «НИКИ педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, центра урологии-андрологии и патологии тазовых органов и отделения урологии-андрологии №1 ГБУЗ «ДГКБ №9 им. Г.Н. Сперанского ДЗМ». В исследовании соблюдены принципы доказательной медицины (отбор больных и статистическая обработка результатов).

В исследовании использовались непараметрические методы статистики. Для анализа тенденций применялся L-критерий Пейджа с односторонним тестированием относительно контрольной точки (начало исследования). Однородность математических ожиданий в связанных выборках оценивалась с помощью теста знаковых рангов Уилкоксона. Корреляционный анализ клинических и уродинамических показателей проводился с использованием коэффициента корреляции Кендалла.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Проведение хемоденервации детрузора ботулиническим токсином типа А без учета патогенетических факторов дефицита кровоснабжения и

хронической гипоксии гладкомышечной ткани детрузора приводит к минимизации длительности его воздействия на резервуарную функцию мочевого пузыря.

2. У детей с арефлекторным гипертоничным мочевым пузырём ПМР развивается вследствие внутривезикулярной гипертензии, которая может сочетаться с органической недостаточностью УВС или возникать при неизменном устье. Различный генез ПМР определяет дифференцированный подход к тактике лечения. При ПМР, обусловленном исключительно повышенным ВПД, средством коррекции является хемоденервация детрузора БТГА с последующей поддерживающей терапией. В случаях органической недостаточности устья мочеточника требуется проведение ЭКР в сочетании с хемоденервацией.

3. Патологическая дилатация в бассейне сосудов переднего отдела малого таза, возникающая вследствие оперативного вмешательства на спинном мозге и приводящая к спазму мышечных структур мочевого пузыря и развитию трабекулярности, влияет на тактику лечения пациентов с арефлекторным гипертоничным мочевым пузырем путем включения ангиопротективной и метаболической терапии, результатом которой является длительное поддержание резервуарной функции мочевого пузыря.

4. Персонализированный подход к лечению детей с арефлекторным гипертоничным мочевым пузырем основывается на применении комплексного уродинамического и нейрофизиологического обследования, включающего оценку состояния кровообращения в бассейне передних отделов малого таза с помощью РПег, что определяет длительность, сочетание и этапность применения оперативных и консервативных методов.

### **Соответствие диссертации паспорту специальности**

Основные положения диссертации и результаты проведенного исследования соответствуют паспорту научной специальности 3.1.11. Детская хирургия, а именно пунктам 1, 2, 3.

## **Степень достоверности результатов исследования**

Результаты исследования подтверждаются достаточным количеством наблюдений, использованием доступных методов, а также современными методами статистической обработки данных. Интерпретация результатов исследования и выводы логически обоснованы и практически доказаны. Положения диссертационного исследования и практические рекомендации следуют из анализа полученных данных и статистически подтверждены.

## **Апробация работы**

Апробация диссертации проведена на ученом совете ОСП «НИКИ педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, протокол №4 от 16.04.2025 г.

Проведение работы одобрено Комитетом по этике научных исследований ГБУЗ «ДГКБ №9 им. Г.Н. Сперанского ДЗМ», протокол №34 от 23.03.2021 г. Тема диссертации утверждена на заседании ученого совета отдела хирургии детского возраста института педиатрии им. Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, протокол №3 от 18.06.2021 г.

Основные результаты и положения диссертационного исследования доложены и обсуждены на:

- VII Форуме детских хирургов России с международным участием (Москва, 2021; работа удостоена Диплома III степени конкурса молодых ученых);

- III Всероссийском конгрессе с международным участием «5П детская медицина» (Москва, 2022);

- V Национальном междисциплинарном конгрессе с международным участием «Физическая и реабилитационная медицина в педиатрии» (Москва, 2022);

- Конференции «Вопросы нейроурологии» (Москва, 2022);

- V Юбилейном Невском урологическом форуме (Санкт-Петербург, 2022);
- VIII Московском городском съезде педиатров с межрегиональным и международным участием «Трудный диагноз в педиатрии» (Москва, 2022);
- XXII Российском конгрессе «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» с международным участием (Москва, 2023);
- Научно-практической конференции «Эволюция хемоденервации в педиатрической практике» (Москва, 2024);
- XXIII конгрессе Вельтищева «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» (Москва, 2024).

### **Внедрение результатов исследования**

Результаты работы внедрены в клиническую практику Московского городского центра урологии-андрологии и патологии тазовых органов, отделения урологии-андрологии №1 ГБУЗ ДГКБ №9 им. Г.Н. Сперанского ДЗМ (акт внедрения в практическую деятельность от 18.02.2025г.) и отделения детской хирургии ОСП «НИКИ педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (акт внедрения в практическую деятельность от 04.03.2025г.). Основные результаты положения и выводы диссертации используются в лекционном курсе и процессе обучения ординаторов ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, проходящих обучение по специальности детская хирургия на базе ГБУЗ «ДГКБ № 9 им. Г.Н. Сперанского ДЗМ» (акт внедрения в учебный процесс от 26.02.2025г.).

### **Личный вклад автора**

Автор принимал непосредственное участие в подготовительных этапах (разработка дизайна исследования, анализ литературных источников), на всех этапах процесса получения, статистической обработки и интерпретации

данных, полученных в ходе исследования. Самостоятельно выполнял все хирургические вмешательства. Исследователь составлял единую базу данных, интерпретировал и анализировал полученные результаты, лично готовил рукописи научных публикаций и диссертационного исследования. При личном участии автора осуществлялась апробация результатов исследования и разработка патента по выполненной работе.

### **Публикации результатов исследования**

По теме диссертации опубликовано 18 работ, из них: 7 статей в отечественных журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикации основных результатов диссертационных работ; 1 зарубежная статья; 9 выступлений на конференциях всероссийского уровня с международным участием; по результатам исследования получен патент РФ №2799477 на изобретение «Способ лечения детей от 5 до 17 лет с нейрогенной детрузорной гиперактивностью в сочетании с миелодисплазией и гипотонией сосудов».

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация содержит введение, 4 главы, заключение, выводы, практические рекомендации и список используемой литературы. Текст изложен на 156 страницах, содержит 12 таблиц и 25 рисунков. Список литературы включает 144 источника, из них 47 отечественных и 97 иностранных.

## Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 Общие сведения

*Spina bifida* — это врожденный порок развития, при котором позвоночник расщепляется в результате неполного закрытия эмбриональной нервной трубки на четвертой неделе после оплодотворения. В самой тяжелой форме миеломенингоцеле (также называемое открытой расщелиной позвоночника) - спинной мозг открыт дорсально, образуя плакodu на спине плода или новорожденного ребенка, которая часто опирается на менингеальный мешок (затем названный *spina bifida typica*). Позвонки на уровне поражения лишены нервных дуг и поэтому являются неполными с дорсальной стороны.

У людей с миеломенингоцеле после оперативного вмешательства на спинном мозге по жизненным показаниям чаще всего появляется двигательный и сенсорный неврологический дефицит ниже уровня поражения. Кроме того, в следствие нарушения оттока ликвора очень часто имеет место мальформация Киари II и связанная с ней гидроцефалия, осложнение которое чаще всего требует оперативного шунтирования [63].

Осложнения ниже уровня поражения приводят к серьезным последствиям: слабость вплоть до паралича нижних конечностей и, как следствие, ортопедические нарушения, отсутствие чувствительности и высокий риск возникновения пролежней при вынужденном положении ребенка. Часто выходят на первый план ортопедические аномалии, включая косолапость, контрактуры, вывихи бедра, сколиоз и кифоз. Угрожающим по развитию почечной недостаточности является нейрогенный мочевой пузырь с нарушением его опорожнения и парадоксальной ишурией [138]. Нейрогенные расстройства мочевых путей чаще всего сочетаются с нарушением пассажа каловых масс, нарушением моторики кишечника до калового стаза, что способствует хроническому течению мочевой инфекции [12].

Спинальная дизрафия, включающая весь спектр аномалий, приводящая к дефекту нервной дуги по факту интерференции с нормальными нервными путями, является основным предиктором нейрогенного мочевого пузыря. Систематическое нарушение опорожнения мочевого пузыря является самым важным фактором в формировании вторичных повреждений. Практикуемый мультидисциплинарный подход за последние два десятилетия позволил улучшить прогноз и результаты лечения таких детей [23]. Однако развитие хронической болезни почек является нерешенной проблемой [128].

В конце 20 века на фоне достаточно большого распространения этой патологии в практику врачей были внедрены методы исследования уродинамики, которые позволили выявить вид нейрогенной дисфункции и подобрать индивидуальные режимы опорожнения мочевого пузыря. Так называемый спинальный нейрогенный мочевой пузырь имеет более 30 видов нарушений функции.

С нефроурологической точки зрения все лечебные процедуры и оперативная коррекция ПМР при отсутствии выявленного вида НМП и не налаженном режиме самокатетеризации приводит к прогрессирующему ухудшению функции почек и развитию ХБП [114]. Акцент на необходимость комплексного обследования детей с междисциплинарным подходом и длительное интенсивное медицинское наблюдение с коррекцией выявляемых патогенетических факторов был выставлен у большинства отечественных и иностранных исследователей [22, 64].

Первоочередной задачей диагностического алгоритма является полная клиническая оценка акта мочеиспускания или его отсутствия, имеющихся сведений об анатомических и функциональных особенностях больных с нарушениями функции тазовых органов, что позволяет сформировать комплекс инструментальной и лабораторной диагностики, который необходим для установления формы недержания мочи и вида нейрогенной дисфункции у детей с миелодисплазией. Диагностика у этих детей нередко затруднена в следствие ортопедических, нейрохирургических и других

сопутствующих патологий. В этой связи им нужен междисциплинарный подход, который требует пожизненного интенсивного медицинского наблюдения с определением правильной маршрутизации, так как зачастую многочисленные визиты к врачу и отсутствие четкого тактического понимания конкретного пациента приводят к усугублению дисфункции нижних мочевых путей и прогрессированию ХБП [5, 38].

## **1.2 Патофизиологические аспекты, формы нейрогенной дисфункции мочевого пузыря**

Нейрогенные дисфункции мочевого пузыря весьма разнообразны. Они имеют как разную этиологию и патофизиологию, так и совершенно различную симптоматику и прогноз. Виды дисфункций классифицируются на основании функционального состояния мочевого пузыря и сфинктерного аппарата.

Мочевой пузырь осуществляет две основные физиологические функции - первая заключается в накоплении мочи, а вторая в ее выведении. В работе этих, казалось бы, простых функций принимают участие множество различных структур.

В фазе накопления, помимо самой резервуарной функции, важным является удержание объема накопленной мочи. В этом процессе принимают участие не только детрузор, но и сфинктерный аппарат, представленный шейкой мочевого пузыря, уретральными сфинктерами и мышцами тазового дна. От состояния резервуарной функции непосредственно зависит эффективный объем мочевого пузыря. С ростом ребенка объем увеличивается к 10-12 годам, достигая 250 мл [90].

Для работы обеих функций требуется неврологический вклад от коры головного мозга, спинного мозга и периферической нервной системы. Нарушение в любом месте этих нервных путей может привести к различной степени дисфункции мочевого пузыря [81]. Для хранения мочи мышцы мочевого пузыря расслабляются, а внешний сфинктер сокращается, и это происходит в обратном порядке, когда требуется мочеиспускание.

Накопление возрастного объема в мочевом пузыре активирует сенсорную часть рефлекторной дуги у ребенка со зрелым типом мочеиспускания, что в возрасте 3-5 лет стимулирует устойчивый позыв к управляемому мочеиспусканию. Детрузор, шейка мочевого пузыря и поперечнополосатый наружный сфинктер действуют, как синергетическая единица для выполнения этих двух задач. Потеря координации детрузора и сфинктера в следствие парциального выпадения проводимости нервно-синаптической передачи структур спинного мозга, приводит к сокращению внутреннего сфинктера в тот же момент, когда сокращается детрузор. Этот вариант детрузорно-сфинктерной диссинергии (ДСД) неизбежен у многих больных, перенесших оперативное иссечение ММЦ [110].

Эффективность восстановления взаимоотношения детрузора и сфинктера зависит от скорости включения врача уролога в общий процесс лечения ребенка с НМП. Снятие спазма детрузора с помощью лекарственного, физиотерапевтического или оперативного вмешательства на ранних сроках позволяет поддерживать комплаентность мочевого пузыря и постепенное увеличение его объема по мере роста и развития ребенка [93].

Этиология заболевания, тип и уровень неврологического поражения спинного мозга плохо коррелирует с тяжестью нарушения функции НМП и зачастую - с некорректируемой дисфункцией сфинктера. Сохранность проведения нервного импульса по части сакральной рефлекторной дуги позволяет смоделировать в некотором смысле реакцию мочевых путей на тот или иной вид вмешательства. Следовательно, нейрофизиологический и уродинамический диагноз имеют самое большое значение для определения характера патологии и построения стратегии и тактики лечения таких детей.

У спинальных пациентов и детрузор, и сфинктер могут быть гиперактивными или малоактивными, что приводит клинически к различным комбинациям, что требует своевременной реакции со стороны уролога [89].

По наблюдениям многих авторов нейрогенный мочевой пузырь присутствует у 98% детей с ММЦ. Распространенность арефлексии детрузора

колеблется от 13 до 49,5%, а гиперрефлексии — от 25 до 76%. Так, у Korzeniecka-Kozerska et al. в группе из 112 детей с ММЦ уродинамически стабильная функция мочевого пузыря была выявлена только у 4 детей (3,6%), у 49,1% наблюдалась нейрогенная детрузорная гиперактивность, у 14,3% - ДСД, у 14,3% – арефлекторный мочевой пузырь и у 22,3% – снижение COMPLAINTности и спастичность [55].

Основную опасность для развития патологических состояний верхних мочевых путей представляет высокое внутрипузырное давление, что приводит к ПМР, гидронефрозу, а в некоторых случаях - к почечной недостаточности, вплоть до терминальной стадии. Понимание опасности внутрипузырной гипертензии на сегодняшний день присутствует у большинства детских хирургов, детских урологов, нефрологов. Но назначение базовых препаратов и методов лечения зачастую связано с возникновением побочных явлений, отсутствием ожидаемого фармакологического эффекта [79].

Пациенты с повреждением спинного мозга любого характера неизбежно имеют ряд коморбидных заболеваний. Вертикализация пациента или очередное шунтирование, ортопедические пластики иногда отодвигают урологическую коррекцию на второй план. Задержка оказания такой помощи приводит к значительному риску развития необратимых осложнений, таких как рефлюкс-нефропатия и ХБП [46, 48].

По причинам, которые до конца не выяснены, распространенность поражения верхних мочевыводящих путей и почечной недостаточности намного ниже у пациентов с порционными прогрессирующими нетравматического характера неврологическими расстройствами. У больных с миелодисплазией, рассеянным склерозом, наследственной спастической параплегией при парциальном выпадении проводящего пути риск осложнений со стороны мочевыводящих путей тем выше, чем длительнее заболевание и в этой связи отсутствие адекватного дренирования нижних мочевых путей [58]. Лечение пациента с НМП обязательно должно включать исходную оценку риска развития повреждения верхних мочевых путей, что невозможно сделать

без индивидуального подбора режима СИС. У пациентов с ПМР, внутрипузырной гипертензией, ДСД, коморбидными паретическими состояниями лечение превращается в симптоматическую «неотложную» помощь. Усилия в течение всей жизни тратятся на поиск новых уроантисептиков, двух-трехступенчатую антибактериальную терапию, что приводит к полной резистентности пациента и необратимости поражения почек. Под воздействием базовой терапии тонус детрузора и замыкательная способность сфинктера меняются с сохранением диссинергического взаимодействия. Сохранение клинической картины и уродинамического конфликта, по всей видимости, выходит за рамки только неврологического поражения. Это заключение требует от исследователей продолжения научного и экспериментального поиска с точки зрения выявления других звеньев патогенеза [104, 119].

### **1.3 Консервативная терапия нейрогенного мочевого пузыря**

Коррекция нейрогенных дисфункций мочевого пузыря до сегодняшних дней остается весьма сложной задачей, которая далека от разрешения. В связи со сложной нервной регуляцией и непростыми взаимоотношениями между детрузором и сфинктерным аппаратом, зачастую нарушаются сразу несколько функций пузыря - его накопление, удержание и выведение мочи. В таких условиях эффективная медикаментозная терапия представляется весьма непростой задачей.

С момента введения в медицинскую практику Lapidus в 1972 году метод чистой интермиттирующей катетеризации (СИС) остается основополагающей составляющей лечения для пациентов с нарушением эвакуаторной функции мочевого пузыря. СИС представляет собой процедуру дренирования мочевого пузыря, при которой стерильный катетер вводится в нативную или созданную хирургическим путем уретру пациента. Этот процесс повторяется через определенные интервалы времени медицинским персоналом, родственниками, либо пациентом самостоятельно. СИС значительно улучшает

качество жизни, уменьшая недержание мочи (особенно в случаях парадоксальной ишурии) и предотвращает повреждение верхних мочевых путей [67]. У многих детей СИС в сочетании с консервативной терапией успешно решает задачи, как по качеству жизни и удержания мочи, так и предотвращению прогрессирующего поражения почек. Но, к сожалению, так происходит далеко не у всех пациентов. У определенного контингента больных даже, не смотря на частую СИС, внутрипузырное давление сохраняется высоким, угрожающим для формирования ПМР и повреждения верхних мочевых путей [69, 112].

Периодическая катетеризация является эффективным методом для контроля мочеиспускания, позволяющим избежать использования постоянного катетера, хирургически наложенных стом и связанных с ними неудобств. Этот метод может быть применен пациентами всех возрастов, включая детей самого раннего возраста, при условии наличия надлежащего присмотра со стороны родителей или опекунов [62].

Частота проведения катетеризации должна зависеть от индивидуального плана ухода и обычно составляет от четырех до восьми раз в день, аналогично естественному процессу мочеиспускания [41, 109].

Рекомендации относительно того, когда начинать периодическую катетеризацию пациентам со Spina Bifida, обусловлены важностью сохранения функции почек. Согласно совместным рекомендациям Европейской ассоциации урологов (EAU) и Европейского общества детской урологии (ESPU), периодическую катетеризацию следует начинать как можно раньше после рождения при нарушении эвакуаторной функции мочевого пузыря [122]. Международное общество по проблемам воздержания детей (ICCS) также рекомендует начинать периодическую катетеризацию как можно раньше (вплоть до периода новорожденности), если ребенок не способен самостоятельно опорожнять мочевой пузырь. Дальнейшая необходимость в периодической катетеризации определяется по результатам уродинамических и прочих дополнительных исследований [53, 30].

Несмотря на все достоинства периодической катетеризации, она все же не может решить все проблемы пациентов с нейрогенным мочевым пузырем и миелодисплазией, поэтому большинству детей требуется и фармакотерапия. Антихолинергические препараты обычно рассматриваются, как первая линия терапии для пациентов с нейрогенным мочевым пузырем. Они оказывают воздействие на мускариновые рецепторы в мочевом пузыре, что приводит к подавлению сокращения гладких мышц мочевого пузыря, особенно во время фазы накопления. Использование таких препаратов у пациентов с гиперактивностью детрузора приводит к снижению внутрипузырного давления и увеличению емкости мочевого пузыря во время фазы удержания, а также к уменьшению случаев недержания мочи и частоты мочеиспускания. Из всех антихолинергических препаратов самым проверенным является оксибутинин, который применяется с 1970-х годов и поэтому имеется больше всего данных, подтверждающих его эффективность. Он доступен в форме для перорального, трансдермального и внутрипузырного назначения. Группа М-холиноблокаторов включает и другие препараты: толтеродин, тропсия хлорид, фезотеродин, солифенацин, которые различаются по степени селективности к мускариновым рецепторам. Но, по сути, единственным официально разрешенным препаратом для детей от 5 лет в РФ является лишь оксибутинин. Для подростков можно добавить тропсия хлорид (возрастное ограничение с 14 лет). Скудный выбор лекарственных средств является весьма серьезным ограничением в подборе подходящей ребенку консервативной терапии [7].

В исследовании Malik et al. из 48 пациентов, принимающих оксибутинин и прошедших уродинамическое исследование, у 13 внутрипузырное давление превышало 40 см. вод. ст., что является угрожающим для функции почек фактором и указывает на необходимость эскалации лечения. Однако из этих 13 пациентов 38% уже принимали максимальную рекомендуемую дозу оксибутина или превышали ее, но не получали ожидаемого эффекта и не имели возможности повышения дозировки [94].

В Республике Корея, как и в нашей стране, только оксибутинин разрешен для использования у детей старше 5 лет, что ограничивает адекватный выбор антихолинергических препаратов для детей. Lee et al. проанализировали лечение оксибутинином детей. По их данным положительный ответ был получен у 101 пациента (82%); 22 пациента (18%) принимали оксибутинин менее 90 дней, среди них отсутствие эффекта от терапии и побочные явления стали причиной досрочного прекращения лечения у 16 (72%) и 6 пациентов (28%) соответственно [88].

В публикации Park et al. освещены результаты клинического исследования сравнительного действия эффективности М-холинолитиков: оксибутинин, пропиверин, фезотеродин, толтеродин и солифенацин. Результаты оказались неожиданными в плане низкого детрузорного ответа на базовую терапию. Из 243 детей, принимавших участие, существенных различий в улучшении ургентных позывов или недержания мочи в зависимости от типа антихолинергических средств выявлено не было, в том числе от высокоселективного солифенацина, на который возлагали большие надежды [106].

В связи с тем, что мускариновые рецепторы широко распространены в организме от приема холинолитических препаратов таких, как оксибутинин, могут возникать следующие побочные эффекты: сухость во рту, тошнота, рвота, запор, метеоризм, снижение моторики желудка и кишечника, гастроэзофагеальный рефлюкс, тахикардия, вазодилатация, слабость, головокружение, сонливость или бессонница, беспокойство, галлюцинации, снижение продукции слезной жидкости, мидриаз, повышение внутриглазного давления, паралич аккомодации, нарушения зрения (амблиопия), пониженное потоотделение, аллергические реакции и острая задержка мочи. Выраженный побочный эффект или их комбинации часто являются причиной прекращения лечения.

Сохранение мочи в мочевом пузыре главным образом контролируется симпатическим отделом вегетативной нервной системы. В мышцах сфинктера

и шейки мочевого пузыря преобладают  $\alpha_1$ -адренорецепторы, которые активируются для увеличения напряжения в сфинктерном механизме и неактивны во время опорожнения. Повышенная активность сфинктера приводит к накоплению мочи при высоком внутривезикулярном давлении и выход мочи из пузыря возможен только в случае, если давление достигает значений, которое опасно возникновением ПМР и повреждением почек. В таких случаях используются  $\alpha$ -блокаторы для регуляции активности сфинктера, облегчения мочеиспускания и уменьшения количества эпизодов недержания и частоты катетеризации. В некоторых случаях результаты назначения  $\alpha$ -блокаторов детям свидетельствовали о снижении спазма сфинктера и улучшении пассажа мочи при мочеиспускании, но их применение широко не рекомендуется в детском возрасте в связи с гипотензивным эффектом. Доступные формы  $\alpha$ -блокаторов включают альфузозин, тамсулозин и доксазозин. Nommsy et al. провели исследование тамсулозина на 135 детях с нейрогенным мочевым пузырем и получили неоднозначные данные: хотя 51 пациент (37,8%) положительно отреагировал на лекарство, не было обнаружено статистически значимой разницы в частоте реакции на препарат между группами тамсулозина и плацебо [76]. Исследование Kroll et al. также не показало очевидной эффективности  $\alpha$ -адреноблокаторов у детей с нейрогенным мочевым пузырем [83, 84]. Не стоит забывать и о побочных эффектах этих препаратов, которые включают сонливость и снижение артериального давления, что особенно значимо у детей.

Обструктивные уропатии, связанные с анатомическими пороками и особенностями развития, требуют чаще всего оперативных пособий, в то время как обструкция, связанная с ДСД, вполне может быть разрешена консервативно при использовании М-холинолитиков и адреноблокаторов. На сегодняшний день применение альфа-адреноблокаторов и селективного М-холинолитика солифенацина в детской практике затруднено, в связи с тем, что кроме патента на изобретение не существует никаких разрешающих документов [15].

С недавнего времени идут активные исследования нового препарата, использующегося при гиперактивном мочевом пузыре — это селективный адренергический антагонист бета3-адренорецепторов мирабегрон. Данный препарат уже достаточно широко применяется у взрослых пациентов и показывает весьма неплохие результаты, поэтому включение мирабегрона в режим лечения детей вызывает все больший интерес исследователей и врачей [92, 100].

Несколько исследований было проведено для изучения эффективности и безопасности мирабегрона у детей с НМП [77]. Исследования показывают улучшение симптомов у пациентов с НМП, получавших мирабегрон в сравнении с плацебо, включая улучшение резервуарной функции мочевого пузыря, снижение гиперактивности и уменьшение недержания мочи [66, 120].

Однако, несмотря на обнадеживающие результаты, следует отметить, что дальнейшие исследования необходимы для подтверждения эффективности и безопасности применения мирабегрона у детей. Также на данный момент не решен вопрос по поводу адекватной дозировки и продолжительности применения у детей. В целом мирабегрон представляет собой потенциально полезное фармакологическое средство для улучшения контроля над мочевым пузырем и снижения симптомов у детей с нейрогенным мочевым пузырем. Продолжение исследований в этой области может обосновать широкое применение мирабегрона у детей с данной патологией и способствовать улучшению их качества жизни. Но не стоит забывать и о весьма серьезных побочных явлениях препарата, таких как: тахикардия, фибрилляция предсердий, гастрит, диспепсия, повышение АД, лейкоцитокластический васкулит, пурпура, аллергические реакции [56, 142].

Базовая консервативная терапия не приносит эффекта более чем в 30% случаев без видимой на то причины [78]. В связи с этим, данному контингенту больных детей требуется эскалация терапии, в том числе хирургическая коррекция. Также данный факт свидетельствует о том, что патогенетические факторы нейрогенной гиперактивности детрузора до конца не ясны и требуют

дальнейших исследований, направленных на уточнение и выяснение новых патогенетических механизмов [11, 111].

Учитывая все вышеописанное, становится очевидным, что достаточно большая доля детей с НМП и миелодисплазией нуждается в альтернативных методах лечения, ввиду неэффективности консервативной терапии или необходимого прекращения лечения, в следствие развития серьезных побочных эффектов от принимаемых препаратов.

#### **1.4 Оперативные вмешательства при нейрогенной дисфункции нижних мочевых путей**

Широкое распространение в конце 70-х годов получил метод эпидуральной блокады у детей с миелодисплазией и высокой внутрипузырной гипертензией. Метод основан на подтвержденной гипотезе о том, что спинальный нейрогенный мочевой пузырь формируется из-за выпадения функции того или иного отдела сегментарной иннервации, разобщения спинальных и супраспинальных центров и за счет повышенной возбудимости парасимпатической сегментарной рефлекторной дуги. Основным критерием в прогнозе эффективности таких блокад является фармакоцистометрия. По результатам цистометрической пробы с атропином, можно выделить два подвида нейрогенного мочевого пузыря: атропин-чувствительная и атропин-резистентная. Эпидуральная блокада оказывает выраженные тормозящие влияния на сегментарную активность детрузора и посредством опосредованной блокады М-холинорецепторов способствует увеличению резервуарной емкости пузыря. Недостатком этой методики является прямая зависимость от индивидуальной чувствительности мочевого пузыря конкретного ребенка к атропину.

Некоторые исследователи, такие как Яндиев О.А., 1991 г. и Игнатъев Р.О., 2003 г., провели небольшое количество исследований состояния кровообращения сфинктерного аппарата у детей с миелодисплазией и спастическим мочевым пузырем с помощью ректального электрода до и после

воздействия НИЛИ-терапии на мочевой пузырь с получением обнадеживающих результатов по улучшению чувствительности к атропину, но исследования были проведены экспериментальным образом с учетом громоздкости и непригодности оборудования для детей [12].

Основная цель оперативных вмешательств на детрузоре направлена на увеличение объема мочевого пузыря и предотвращение рефлюксации. Причем, предотвращение рефлюксации может быть только при стабилизации объема и внутрипузырного давления. В этой связи особого внимания заслуживают наблюдения исследователей по лечению сложной категории больных со спинальным НМП. Но подобных работ немного. А большинство авторов рассматривают отдельно методологию оперативного увеличения резервуарной емкости и антирефлюксной защиты [6, 14].

По различным данным около трети детей с нейрогенным мочевым пузырем имеют ПМР [55, 90, 117]. Связано это чаще всего со снижением комплаентности мочевого пузыря и гипертонусом детрузора в сочетании с арефлексией мочевого пузыря или ДСД, что приводит к высокому внутрипузырному давлению, что и является субстратом для рефлюкса. Общепринятое мнение состоит в том, что ПМР при нейрогенном мочевом пузыре представляет собой вторичный тип рефлюкса, при котором основной причиной является повышенное давление в мочевом пузыре, а не дефект уретеро-везикального соустья (УВС). Другие возможные причины этиологии у таких детей - это хронические циститы и анатомические нарушения в виде трабекулярности и образования псевдодивертикулов, вследствие хронической ишемии, характерной для нейрогенных дисфункций у детей с миелодисплазией. Вышеперечисленные факторы ослабляют клапанный механизм и приводят к ремоделированию не только устья, но и интрамурального отдела мочеточника. В свою очередь дисфункциональное мочеиспускание способствует сохранению рефлюкса, что делает вторичный ПМР всех степеней менее склонным к разрешению с возрастом по сравнению с первичным ПМР [20, 91, 98].

В связи со всеми вышеописанными проблемами рефлюксации у детей с нейрогенным мочевым пузырем и миелодисплазией эффективность оперативной коррекции ПМР существенно ниже, чем в общей популяции, что представляет значительные трудности в предотвращении прогрессирующего повреждения почек и развития рефлюкс-нефропатии [21, 139].

### **1.5 Аугментационные операции**

Увеличение объема мочевого пузыря оперативным путем ведет свою историю от операции Махони (1972г.) путем множественной миотомии детрузора.

Однако выполнение отведения мочи в детском возрасте сегодня становится очень редким и большей частью выполняется в центрах, где проводится лечение детей с пороками развития мочевых путей, таких как экстрофия мочевого пузыря и эписпадия.

Дифференциальные показания к коррекции различных форм недержания мочи основаны на стабилизации детрузора или коррекции сфинктерной активности. Для пациентов с малой емкостью мочевого пузыря и низкой комплаентностью увеличение детрузора кишечным сегментом до начала 2000-х годов оставалось единственным способом. В послеоперационном периоде, не смотря на налаженный режим СИС, осложнения чаще развиваются в связи с некупируемой рефлюксацией, что в большинстве случаев приводило к массивной бактериальной мочевой инфекции и поражению почек.

Мало того, что бактериальная инфекция при таких вмешательствах является достаточно сложной проблемой, практически невозможно провести коррекцию сфинктера для удержания мочи. Закрытие шейки мочевого пузыря с созданием континентной катетеризируемой стомы или анальное отведение мочи (при достаточном анальном сфинктере) не дает полноценной антирефлюксной защиты, что приводит к постоянному использованию

антибактериальной терапии и делает такой вид хирургического вмешательства неэффективным.

Классически увеличение мочевого пузыря с помощью энтероцистопластики является окончательным, но этот метод вызывает значительные краткосрочные и долгосрочные осложнения [136].

Недавний систематический обзор Viardeauetal. оценил риск малигнизации после аугментационной цистоластики. В результате выяснилось, что вероятность развития злокачественного новообразования достигала 5,5%. Причем этот обзор включал взрослое население, поэтому во многих случаях срок катамнестического наблюдения был ограничен. У детей же этот фактор представляет куда большую актуальность. В данном исследовании большинство опухолей диагностировали спустя 10 лет. Манифестировали они чаще всего с макрогематурии и острой почечной недостаточности. Большинство из них находились уже на поздних стадиях с вовлечением в процесс лимфатических узлов и отдаленными метастазами [60].

В копилку и без того немалочисленных проблем данного контингента пациентов, добавляется такое осложнение аугментационной энтероцистоластики, как метаболические нарушения. Эти нарушения проявляются гиперхлоремическим метаболическим ацидозом, который развивается из-за того, что сегмент кишечника поглощает компоненты мочи, включая аммоний, ионы водорода и хлориды, в обмен на натрий и бикарбонат. По различным оценкам более 15% таких пациентов нуждаются в пероральном приеме бикарбоната. Также значительно повышается риск деминерализации костной ткани с развитием остеопороза [60, 74]

Одно из самых частых осложнений неоцистиса с использованием кишки является камнеобразование. Оно напрямую связано с метаболическими нарушениями и избежать этого осложнения весьма непросто. Так камни в созданном резервуаре образуются в 30-40% случаев, что является серьезной проблемой [73, 87].

Энтероцистопластика (гастроцистопластика и илеоцистопластика) предполагает взятие участка кишечника. Естественно, что после резекции и анастомозирования кишечных петель увеличивается риск обструкции тонкой кишки и развития кишечной непроходимости, такая вероятность вполне реальна и составляет до 3,2–10,3%. Также не редки случаи перфорации и самопроизвольного разрыва мочевого пузыря в следствие непредвиденной задержки и нарушения периодической катетеризации, что происходит до 8% и 3% случаев соответственно и чего не случается с искусственным мочевым пузырем [87, 130].

В целом, у аугментационных операций на мочевом пузыре имеется множество серьезных осложнений, как в раннем, так и в отдаленном периоде. Подобные операции имеют весьма широкое применение в гериатрической и паллиативной практике. Но у детей особенно важно избирать хирургическую тактику, думая не просто о долгосрочной перспективе, а о целой жизни, которую должен прожить ребенок. В данном разрезе аугментационные операции могут рассматриваться только в крайнем случае, как «операции отчаяния», когда все другие консервативные и менее инвазивные хирургические методы исчерпаны.

## **1.6 Хемоденервация детрузора БТТА**

Ботулинический токсин, как продукт микроорганизма *Clostridium botulinum*, является одним из наиболее сильнодействующих нейротоксинов. Действие данного токсина ингибирует выделение ацетилхолина из пресинаптических мембран парасимпатических нервных волокон мочевого пузыря посредством расщепления белка SNAP-25. Ботулинический токсин типа А, наиболее используемый из серотипов, одновременно был и первым препаратом, примененным в коррекции различных патологий поперечно-полосатой мышечной ткани. Оптимальные режимы дозирования, особенно у детей, по-прежнему остается дискуссионным вопросом. Что касается применения хемоденервации у детей с миелодисплазией и спастичным

мочевым пузырем, опыт введения препарата является результатом работы нескольких отечественных клиник, которые имеют длительный опыт работы с такими тяжелыми пациентами [12, 40].

Неожиданное внедрение ботулинического токсина в урологическую практику позволило изменить угол зрения на способ увеличения резервуарной емкости мочевого пузыря. Появление альтернативного варианта позволяет избежать множественной миотомии и энтероцистопластики, что уже создает благоприятную среду для улучшения качества лечения детей в рефрактерных к консервативной терапии случаях [50, 131, 132, 144].

Формирование показаний для ботулинотерапии при НМП у пациента имеет решающее значение. Ботулинотерапия эффективна при следующей картине: гипертонус и/или наличие незаторможенных сокращений детрузора, внутрипузырная гипертензия, конфликт детрузорно-сфинктерных отношений, снижение комплаентности, ПМР, недержание мочи и неэффективность консервативной терапии. Причем сочетание вышеописанных показаний может быть различным [28, 43].

Важность хемоденервации детрузора ботулотоксином исходит из его места в тактических ступенях лечения детей с нейрогенным мочевым пузырем и миелодисплазией, особенно в рефрактерных случаях. Хемоденервация является последней возможной линией терапии у больных, которые не отвечают на консервативную терапию, перед аугментационными операциями [39, 107, 108, 121].

У детей хемоденервация детрузора ботулиническим токсином была официально разрешена FDA в педиатрической популяции лишь в феврале 2021 года. Поэтому неудивительно, что четкие показания и понимание, когда и зачем нужно проводить данное вмешательство, еще не добрались до широкого круга клиник по всему миру и в нашей стране в частности. К примеру, один из систематических обзоров, проведенных Matta et al., показал, что детям аугментационную энтероцистопластику делали более чем в два раза чаще, нежели хемоденервацию детрузора ботулиническим токсином, тогда

как во взрослой популяции картина диаметрально противоположная с минимальным количеством аугментационных операций [96].

Снижение комплаентности, гипертонус детрузора и высокая внутрипузырная гипертензия являются субстратом для развития ПМР и пузырно-зависимого типа уретерогидронефроза у детей с НПМ и миелодисплазией, в следствие хронической ишемии детрузора и развития его выраженной трабекулярности [57]. Это обстоятельство является основным моментом и показанием для агрессивной хирургической тактики и различных вариантов аугментаций. В данном аспекте хемоденервация детрузора также показывает весьма обнадеживающие результаты относительно течения ПМР. Ведь, устраняя гипертонус мышц мочевого пузыря, ликвидируется сам субстрат рефлюксации, во многих случаях удается добиться не только снижения степени ПМР, но и его купирования. Некоторые исследователи показывают, что снижение степени или купирование ПМР после хемоденервации детрузора ботулиническим токсином превышает 70% случаев [71, 85, 140].

Помимо уродинамических показаний и сохранения функции верхних мочевых путей, важным эффектом хемоденервации детрузора является выраженное улучшение континенции и в ряде случаев полное купирование недержания мочи [29]. Так во взрослой урологической практике недержание мочи порой является единственным показанием для введения ботулинического токсина. Но особенно это важно не столько во взрослой, сколько в педиатрической практике с точки зрения улучшения качества жизни и адаптации ребенка в обществе, когда у ребенка происходит становление его психики и коммуникативных навыков в обществе. По этому критерию подавляющее большинство исследователей сходятся во мнении, что денервация детрузора ботулотоксином значительно улучшает показатели континенции у детей посредством снижения гиперактивности мочевого пузыря и увеличения эффективного объема [2, 19, 42, 75, 82, 99].

Несмотря на все достоинства и многообещающие результаты, у хемоденервации детрузора БТТА есть один серьезный недостаток. Заключается он в недостаточной продолжительности эффекта вмешательства во многих случаях. Большинство авторов говорят о средней продолжительности около 6 месяцев и необходимости, в связи с этим, многократных повторных вмешательств [59, 95, 102, 125, 129].

Сложность вопроса повторных вмешательств у детей состоит в том, что в педиатрической популяции в отличие от взрослых хемоденервация детрузора ботулотоксином проводится под общим обезболиванием. В связи с этим встает вопрос о соотношении риск/польза, вдобавок, учитывая многократные наркозы у таких детей в анамнезе (по поводу самой спинномозговой грыжи, различных ортопедических коррекций и др.), прогрессивно снижается комплаентность законных представителей и самих детей к такому лечению. Ввиду этого изучались альтернативные методы доставки ботулинического токсина к месту его точки приложения, такие как липосом-инкапсулированный способ, ионо- и электрофорез, инстилляциии ботулинического токсина с заблаговременным введением препаратов повреждающих уротелий (протамина сульфат) для прохождения токсина. Но, все перечисленные методы не принесли должного результата в педиатрической практике и несравнимы по эффективности с внутридетрузорным введением. В таком случае встает вопрос об максимально возможном увеличении продолжительности эффекта вмешательства и его закреплении [115].

Также не до конца решен вопрос о дозировке необходимой для хемоденервации детрузора у детей. Авторы описывают использование различных дозировок и окончательного консенсуса в этом вопросе пока нет [2]. Вдобавок необоснованное увеличение дозировки, не несущее за собой улучшение эффекта, может только лишь спровоцировать повышенную выработку нейтрализующих антител к ботулотоксину и снизить эффективность возможного повторного его использования у больного [49].

Вполне очевидным является вопрос кровоснабжения мочевого пузыря, как и любого другого органа на его функционирование. К сожалению, исследователей по всему миру не сильно заботит этот вопрос, несмотря на то, что длительная ишемия детрузора, приводящая к фиброзной трансформации мышечной ткани и развитию трабекулярности мочевого пузыря, является вполне очевидной для любого клинициста и видна невооруженным глазом при проведении цистоскопии. А исследований, посвященных оценке кровообращения в связке с хемоденервацией детрузора, и вовсе нет. Может ли медикаментозная коррекция состояния кровообращения и метаболических процессов улучшить результаты и продлить эффект хемоденервации – это вопросы, на которые пока нет ответов.

Программа поддержки функции нейрогенного мочевого пузыря после первичного введения БТГА подразумевает лекарственную терапию, направленную на улучшение метаболических процессов, нормализацию кровообращения и купирование рецидивирующего течения ИМВП для пролонгации эффекта. В некоторых ситуациях для поддержания достигнутого объема необходимо возобновление приема холинолитических препаратов, в таких случаях их эффективность повышается и сделать это нужно своевременно [15]. При появлении резистентности к определенному М-холинолитическому требуется непосредственно, в тот же момент, подбор адекватной замены. Но отсутствие в амбулаторном звене детского уролога или проведение параллельной реабилитации нервной системы, опорно-двигательного аппарата и т.п., когда фокус врача, пациента и родителей смещается, приводит к незаметной потере эффекта стабилизации резервуарной функции мочевого пузыря. Поэтому лечение не должно заканчиваться самой хемоденервацией и бесконечным ее повторением. Необходимо комплексное лечение в послеоперационном периоде для достижения желаемого результата.

## **1.7 Качество жизни детей с миелодисплазией и нейрогенным мочевым пузырем**

Концепцией качества жизни предметно во всем мире занимаются относительно недавно – с 80-х годов прошлого века. Показатель качества жизни включает такие основополагающие критерии: характеристика физического, психологического, эмоционального и социального аспектов жизни индивидуума, основанное на их субъективном восприятии. Субъективность означает, что человек сам определяет свое качество жизни и при одних и тех же проблемах у разных людей, соответственно в разных условиях, качество жизни может существенно различаться. Особенно это заметно в педиатрической популяции. К примеру, периодическая катетеризация мочевого пузыря с отсутствием недержания мочи у взрослого человека может быть отличным результатом лечения с приемлемой оценкой качества жизни, тогда как у ребенка сам факт периодической катетеризации может существенно снизить показатель качества жизни [27, 72].

Дети с нейрогенным мочевым пузырем, особенно с миелодисплазией, являются тяжелой категорией относительно повышения качества жизни. Причем этот показатель зависит от множества факторов.

Первый фактор – это СИС. В данном вопросе возникают проблемы практически во всех возрастных группах. В раннем возрасте, пока ребенок не имеет самостоятельных навыков СИС, трудности возникают со стороны организации времени родителей, так как выведение мочи каждые 3 часа практически «привязывает» одного из родителей к ребенку вплоть до потери работы. В связи с этим часты случаи социально-неблагополучных и неполных семей в таких случаях [126].

Родители таких детей часто вынуждены сталкиваться с ограничениями и сложностями в повседневной жизни. Они должны осуществлять дополнительный уход и контроль за состоянием ребенка, включая СИС, регулярное следование приему различных медикаментов и режиму питья. В

случае резистентной к консервативной терапии реакции ребенка, рецидивирующего течения ИМВП и прогрессирующего снижения функции почек, ситуация становится многократно сложнее. Если же прибавить к этому ортопедические нарушения и ограничение физических возможностей, что очень часто наблюдается у детей с миелодисплазией, то масштаб проблемы становится колоссальным [3].

Кроме того, родители часто сталкиваются с финансовыми трудностями, связанными с оплатой медицинских услуг, медикаментов, средств по уходу и специализированных изделий. Нередко требуется постоянное сотрудничество и координация с медицинскими специалистами, регулярное посещение медицинских учреждений и проведение подготовительных процедур к необходимой госпитализации для этапных обследований и курсов лечения [33, 36].

Не менее значимо снижает качество жизни недержание мочи. Пожалуй, это главный фактор, мешающий нормальной социализации детей с нейрогенным мочевым пузырем. Частые промокания и неспособность контролировать мочеиспускание в связи с малым объемом мочевого пузыря могут приводить к чувству стыда и недостатку уверенности в себе у ребенка. Они могут чувствовать себя неудобно в присутствии сверстников или бояться участвовать в социальных мероприятиях, что в свою очередь может приводить к изоляции и снижению самооценки [25, 134, 135].

Кроме того, проблемы социализации могут возникнуть из-за отсутствия понимания и поддержки окружающих. Неконтролируемое мочеиспускание из-за нарушения резервуарной функции мочевого пузыря может вызывать отрицательные реакции у сверстников или учителей, что усиливает чувство стыда и неприятия ребенка. Социальные взаимодействия становятся сложными и напряженными, что может сказаться на развитии навыков общения, формировании дружеских связей и в целом на учебе и развитии ребенка. Эта нерешенная проблема часто переходит с детьми во взрослую жизнь, из-за чего начинаются проблемы в профессиональной сфере [9].

К снижению качества жизни относительно физической составляющей, относится хроническое течение ИМВП и ПМР из-за нарушения сократительности детрузора с возможным переходом в рефлюкс-нефропатию и ХБП вплоть до трансплантации почки. В случае рецидивирующей мочевой инфекции дети получают множество препаратов в непрерывном режиме, в том числе антибактериальную терапию. Основным этиологическим фактором перманентного течения ИМВП является ПМР и/или наличие остаточной мочи после микции [118]. В таком случае, нарушение режима периодической катетеризации поддерживает персистенцию инфекционного процесса и рецидивирующее течение ИМВП. Но ведь нарушение режима катетеризации зачастую связано с социальными проблемами детей, которые стесняются проводить катетеризацию, к примеру, в общеобразовательных учреждениях. Здесь и замыкается порочный круг, разорвать который порой весьма непросто.

Снижение качества жизни пациентов с НМП и миелодисплазией является серьезной проблемой, которая оказывает негативное воздействие на все аспекты их жизни, включая физическое и психологическое состояние, а также их социализацию [10, 37].

Трудности социализации также связаны с общественным мнением и недостатком информации о нарушениях функции мочевого пузыря. Пациенты могут чувствовать себя изолированными и испытывать неудобство при общении с другими людьми. Постоянное беспокойство о возможной неожиданной ситуации, связанное с недержанием мочи или непредсказуемыми симптомами мочевого пузыря, усложняет их участие в социальных мероприятиях и поддержании близких отношений [26].

Весомой помощью в решении этих проблем может быть создание условий для образования и поддержки пациентов с данными заболеваниями. Доступ к информации, медицинская помощь и психологическая поддержка могут значительно улучшить качество их жизни. Также важно обучать родителей и детей с НМП приемам катетеризации, гидроколонотерапии, профилактике ИМВП и новым методам детрузор-стабилизирующей

коррекции. Налаживание регулярной осведомленности родителей детей инвалидов с НМП, недержанием мочи при миелодисплазии позволит уменьшить стигматизацию и помочь социализировать детей с пониманием и поддержкой в обществе [24, 124].

Важно помнить, что каждый пациент уникален, и подход к их социализации должен быть индивидуальным. Поддержка и понимание окружающих людей способствуют сохранению самооценки и помогает пациентам успешно вести здоровый и благополучный образ жизни, несмотря на ограничения, вызванные данным состоянием [8, 133].

Подводя итоги вышесказанному, необходимо отметить, что дети с миелодисплазией и нейрогенным мочевым пузырем - это сложный контингент пациентов, которым требуется не только комплексное всеобъемлющее обследование, но и правильное, с тактической точки зрения, лечение. Провал или упущение на одной из ступеней с точки зрения тактики может дорого обойтись ребенку и ухудшить всю его дальнейшую жизнь. Так, позднее выявление рефлюкса и назначение периодической катетеризации может привести к тяжелой рефлюкс-нефропатии, а неоправданное выполнение аугментационных операций лишит ребенка шансов на ортотопический физиологичный мочевого пузырь с неизбежными отдаленными последствиями.

Все это усугубляется наличием коморбидной (ортопедической, неврологической и др.) патологией, часто уводящей фокус внимания родителей и пациентов от урологических проблем, снижая комплаентность пациентов и упуская драгоценное время для адекватного и эффективного лечения [16].

Что же касается хемоденервации детрузора ботулиническим токсином типа А, то, несмотря на обнадеживающие результаты, есть множество нерешенных проблем: эффективность доказана по большей части у взрослого контингента больных и при нейрогенных дисфункциях без органического дефекта иннервации нижних мочевых путей [102]. В случаях же нейрогенного

мочевого пузыря с миелодисплазией, особенно рефрактерных к стандартной консервативной терапии, дела обстоят куда сложнее.

Сложности заключаются в ряде факторов. Во-первых, оставляет желать лучшего продолжительность эффекта от хемоденервации ботулотоксином [86]. Во-вторых, хемоденервация у детей, в отличие от взрослой практики, невозможна без общей анестезии, чтократно увеличивает значимость первого фактора. Учитывая и без того многочисленные наркозы у таких детей ввиду сопутствующей (нейрохирургической, ортопедической) патологии, многократные введения ботулотоксина им попросту невозможны. В-третьих, послеоперационное амбулаторное ведение таких больных оставляет желать лучшего, из-за банального недостатка узких специалистов в первичном звене. А ведь увеличить продолжительность эффекта и в целом улучшить результаты, можно только вместе с четкой поддерживающей послеоперационной терапией, направленной на коррекцию метаболических нарушений, дефицита кровообращения и купирования рецидивирующего течения ИМВП.

Что касается регионарного кровоснабжения и его коррекции, то тут можно утверждать, что специалисты уделяют недостаточно внимания данному аспекту, а исследований в этом вопросе практически нет. Но без успешного купирования дефицита кровоснабжения нельзя рассчитывать на перспективы и успехи в коррекции нейрогенных расстройств мочевого пузыря у детей со спинальным поражением.

Не смотря на все сложности и проблемы, которые предстоит решить у данного контингента больных детей и, в частности, в отношении хемоденервации детрузора ботулиническим токсином типа А, совершенно понятно, что эту работу нужно продолжать и развивать, максимально улучшая эффективность каждого звена терапии этих пациентов.

## Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Клиническая оценка мочеиспускания.

Оценка мочеиспускания проводилась с помощью ведения дневника мочеиспусканий (рисунок 1) родителями детей, как до госпитализации, так и непосредственно в условиях стационара до и после оперативного вмешательства. В дневнике учитывались следующие параметры:

- 1) Частота и объем микций (или катетеризаций).
- 2) Качественная оценка недержания (количество и обстоятельства эпизодов, объем потерь мочи, как днем, так и ночью).
- 3) Характеристика позыва и мочеиспускания.
- 4) Соответствие объема мочевого пузыря возрастным нормативам.
- 5) Соотношение дневного и ночного диуреза.
- 6) Питьевой режим.
- 7) Характер и регулярность дефекации.
- 8) Режим сна.

Большинство детей, вошедших в исследование, находились на интермиттирующей катетеризации с отсутствием самостоятельных микций. В таком случае учитывались объемы мочи при катетеризации. Количественная оценка недержания проводилась по «упущенной» моче в абсорбирующее нижнее белье (подгузник или урологическая прокладка) с помощью Pad-теста.



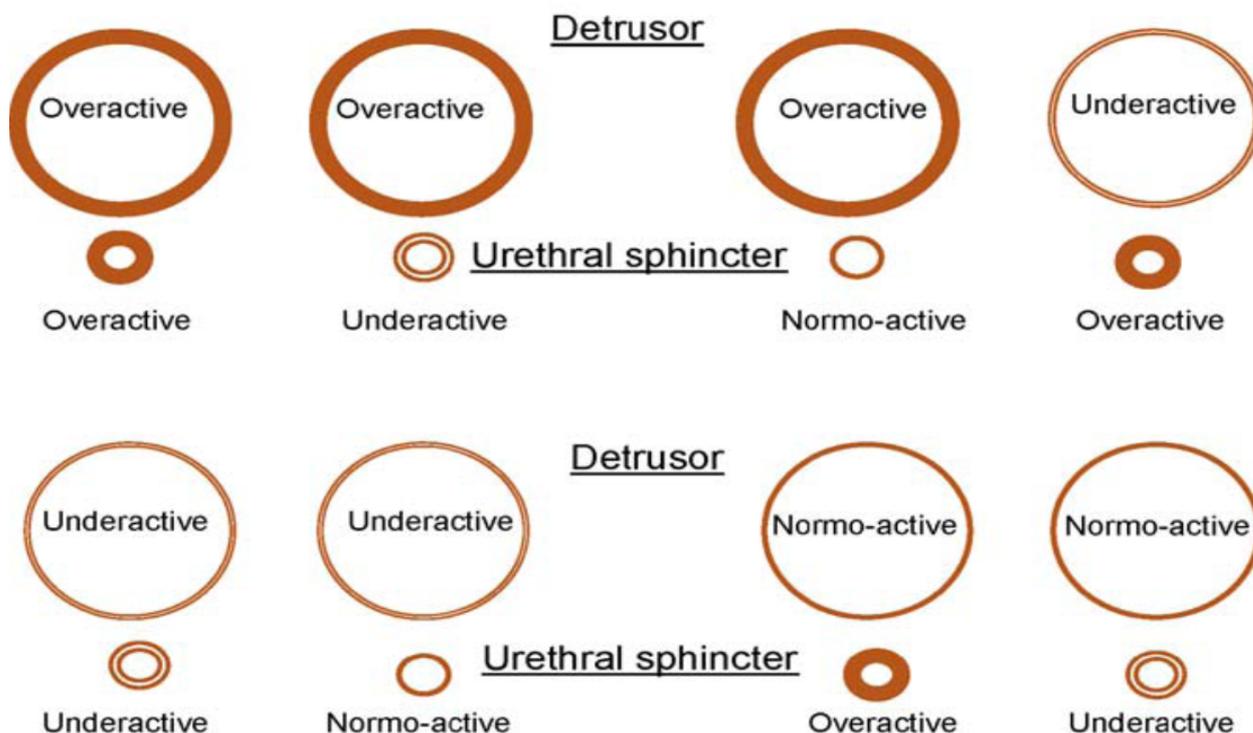


Рисунок 2. Схема вариантов нарушений функции детрузора и внутреннего сфинктера уретры (Madersbacher H., 1990).

## 2.2 Уродинамические исследования.

Уродинамические исследования проводились на многоканальной системе «Делфис» (Лабори, Канада). Задачей инструментального уродинамического обследования является выявление патофизиологических аспектов у каждого конкретного больного. Сопоставляя полученные уродинамические данные с клиническими, появляется полноценная картина заболевания и возможность адекватной терапии. Уродинамические исследования подразделяются на неинвазивные (урофлоуметрия, урофлоуметрия с ЭМГ) и инвазивные (ретроградная цистометрия, профилометрия уретры). В некоторых случаях необходимы дополнительные методы обследования, такие как, цистография, внутривенная урография, смотровая цистоскопия, ЭНМГ тазового дна. Каждому ребенку нами проведено комплексное уродинамическое обследование, включающее все доступные методы. Многим были необходимы и дополнительные методы обследования.

*Урофлоуметрия* - графический метод регистрации динамики объемной скорости потока мочи во время самостоятельного мочеиспускания. Результаты урофлоуметрии дают информацию о проходимости пузырно-уретрального сегмента и уретры, физиологичности мочеиспускания (стремительное, прерывистое, нормальное), а также косвенно можно судить о активности детрузора и эффективном объеме мочевого пузыря. Непосредственно после урофлоуметрии проводилось определение остаточной мочи при помощи ультразвукового исследования (УЗИ) или катетеризации мочевого пузыря. Нормативные значения показателей урофлоуметрии представлены в таблице 1.

Таблица 1. Нормативные показатели урофлоуграммы.

Основные параметры	Девочки		Мальчики	
	до 200 мл	более 200 мл	до 200 мл	более 200 мл
Время мочеиспускания, сек	11±1,7	16,5±1,2	11,8±0,6	22,7±2
Средняя скорость потока мочи, мл/сек	11±1,6	17,8±1,4	8,4±0,5	14,9±1,6
Скорость потока мочи за первую секунду, мл/сек	9,7±1,6	9,2±1,6	10±1,1	9,7±1,4
Время достижения максимальной скорости потока мочи, сек	3,9±0,7	5,8±1	4,2±0,3	8,7±1,5
Максимальная скорость потока мочи, мл/сек	19,7±2	31±1	19,6±0,7	26,2±1,8

*Урофлоуметрия с электромиографией.* Электромиография, дополняющая урофлоуметрию, дает важные данные для диагностического

процесса у больных с нейрогенным мочевым пузырем. Электромиография представляет собой запись биоэлектрического потенциала мышц. В регуляции акта мочеиспускания принимают участие не только мышцы, располагающиеся непосредственно в стенках мочевого пузыря и уретры и составляющие их сфинктеры, но и мышцы тазового дна, которые имеют большое значение в формировании физиологического акта мочеиспускания. Основными из них являются: лобково-копчиковая мышца (*M. pubococcygeus*), мышца, поднимающая задний проход (*M. levator ani*) и анальный сфинктер (*rabdosphincter*). В норме во время мочеиспускания при сокращении детрузора вышеперечисленные мышцы должны расслабиться. При дискоординации этого процесса возникают, или усугубляются имеющиеся нарушения мочеиспускания. По методике выполнения данный метод практически не отличается от обычной урофлоуметрии, за исключением того, что ребенку крепятся накожные электроды, фиксирующие электрическую активность мышц во время акта мочеиспускания. В норме во время начала мочеиспускания (расслабления внутреннего уретрального сфинктера и напряжения детрузора) мышцы тазового дна должны расслабиться, что отображается на ЭМГ изолинией. При нарушении процесса появляются высокоамплитудные волны, а урофлоуметрическая кривая становится патологической.

*Ретроградная цистометрия* - инвазивный уродинамический метод обследования, проводящийся в фазу наполнения и опорожнения мочевого пузыря. Исследование представляет собой непрерывное наполнение мочевого пузыря жидкостью трансуретральным (в редких случаях надлобковым) способом. Функция детрузора в фазу накопления оценивается по поддержанию внутрипузырного давления при увеличивающемся объеме, вводимой жидкости. Чрезмерное повышение давления говорит об истощении адаптационных ресурсов детрузора. Комплаенс - это отношение прироста объема мочевого пузыря к приросту давления детрузора в процессе увеличения этого объема.

Полученные данные позволяют выяснить давление в мочевом пузыре на различных объемах во время наполнения и после опорожнения, тонус детрузора и его адаптацию. Также можно судить и о сенсорной составляющей, устанавливая на каком объеме у ребенка появляется первый и сильный позыв на мочеиспускание.

Цистометрия подразделяется по составу среды, заполняющей мочевой пузырь, на газовую и жидкостную. В нашем исследовании применялась исключительно жидкостная среда. Скорость заполнения мочевого пузыря в среднем составляла 10-30 мл/мин. Особенностью многоканальной цистометрии является возможность одновременной регистрации не только внутрипузырного, но и абдоминального давления, что позволяет дифференцировать причины повышения внутрипузырного давления. Нормативные показатели ретроградной цистометрии представлены в таблице 2.

Таблица 2. Нормативные показатели РЦМ. Где V – объем позыва (или эквивалента), P – внутрипузырное давление, T – тонус детрузора, A – адаптация.

	4-7 лет	8-11 лет	12-14 лет
V1, мл	94,6 (71,8-107,4)	122,4 (104,4-140,4)	141,6 (121,9-161,3)
V2, мл	182,5 (159,9-205,5)	242,9 (208,8-277,0)	267,5 (229,1-305,9)
P1, мм	88,5 (75,9-101,1)	81,1 (65,1-97,1)	52,7 (44,1-61,9)
P2, мм	147 (146,2-192,6)	132,4 (110,2-155,6)	89,1 (71,8-96,4)
T1, мм/мл	0,78 (0,68-0,78)	0,46 (0,36-0,56)	0,3 (0,2-0,4)
T2, мм/мл	1,1 (0,9-1,3)	0,48 (0,38-0,58)	0,29 (0,19-0,31)
A1 %	91 (85,9-94,1)	85,6 (79,5-91,7)	86,4 (83,3-89,5)
A2 %	91,1 (86,5-95,7)	87 (81,4-93,4)	82,7 (78,8-87,6)

*Профилометрия уретры* представляет собой измерение давления в уретре, проводимое последовательно по всей ее длине. С помощью данного метода получают данные, которые дают представление о функциональном состоянии сфинктерного аппарата мочевого пузыря и проходимости уретры.

В нашем исследовании профилометрия использовалась, как основной метод оценки состояния сфинктерного аппарата. Проводилось исследование с помощью 2 датчиков давления и специального устройства для постепенного извлечения катетера. Использование трехходового катетера во время проведения ретроградной цистометрии дает возможность сразу же записать профиль. Тем не менее, не всем детям профилометрия была проведена вместе с цистометрией и в некоторых случаях проводилась отдельно.

В случае отдельного профилометрического исследования ребенок укладывался на спину, через уретру в мочевой пузырь вводился двухканальный катетер. На конце катетера находятся два отверстия, отстоящие друг от друга на 50 мм. Первое отверстие - "пузырное", второе - "уретральное". Последнее устанавливается в мочевом пузыре на 1 см от шейки. Оба конца катетера соединяют с первым тензодатчиком и устройством для дозированного введения жидкости 0,5 мл/с. Одновременно с подачей жидкости катетер извлекался из мочевого пузыря с помощью профилометра со скоростью 0,5 см/с. Во время вышеописанного процесса графически регистрируется динамика изменений внутриуретрального давления на протяжении всего мочеиспускательного канала.

Классическая профилометрия позволяет получать информацию об уретре и ее сфинктерах в состоянии относительного покоя. В норме базовое внутрипузырное давление колеблется в пределах 8-12 см вод.ст., градиент уретрального давления равен 174,0-185,8 см.вод.ст., функциональная длина задней уретры - 4,8-6,7 см. Шеечный компонент: давление - 63,5-67,2 см вод.ст., длина - 2,6-3,7 см. Наружный уретральный сфинктер: длина - 0,8-1,7см, давление - 167,3-178,6 см.вод.ст. (Гусева Н.Б., 1998г).

### 2.3 Исследование кровоснабжения мочевого пузыря, нейрофизиологические и прочие инструментальные исследования

**Реопельвиография.** Реография – это запись изменяющийся величины электрического сопротивления тканей органов или участков тела при пропускании через них переменного электрического тока высокой частоты. В таком случае ткань является электрическим проводником. Метод предназначен для исследования кровотока в различных органах, основанный на измерении биологического импеданса тканей, меняющегося пропорционально пульсовому кровенаполнению органа. Полное электрическое сопротивление или импеданс состоит из постоянного, зависящего от характера и структуры органа и переменного, обусловленного изменением кровенаполнения. Регистрация пульсовых колебаний переменной составляющей импеданса и представляет собой реограмму.

Реография с доказано высокой степенью точности может определить следующие моменты:

- Проподимость крупных артерий;
- Объемное пульсовое кровенаполнение исследуемого участка;
- Эластичность и тонус артерий различного калибра, в том числе мелких артерий;
- Состояние венозного оттока.

Методика исследования. Запись реопельвиографии проводилась на аппарате “МВН – Реокартограф 05” (МБН, Россия). Ребенку, находящемуся в положении лежа, накладываются два пластинчатых электрода: первый - на область передней брюшной стенки над лонем, так, чтобы нижняя часть электрода находилась в проекции верхнего края лона, а второй - на область промежности. Для улучшения электропроводности использовался специальный гель. Фиксация электродов осуществлялась резиновыми лентами с отверстиями для их крепления. В связи с тем, что в данной зоне реографический сигнал характеризуется весьма низкой амплитудой,

дополнительно необходимой была одномоментная регистрация одного ЭКГ отведения. Каждому ребенку исследование проводилось в два этапа: первый – на наполненный мочевой пузырь (средний эффективный объем) и второй – на «пустой» пузырь после его опорожнения (самостоятельного или с помощью катетеризации).

Анализ реографических кривых состоит из 3 этапов:

1) Визуальный анализ. На данном этапе идентифицируются полученные при записи реографические кривые, при необходимости обращаясь к справочному материалу, который находится в программной среде. Если не выявлено визуальных феноменов, говорящих о каких-либо серьезных нарушениях (например, полная окклюзия), переходят к следующему этапу;

2) Количественный анализ. Пожалуй, самый главный этап для формулировки заключения исследования. В нем происходит вычисление комплексных показателей, характеризующих кровоток в том или ином сегменте. При этом программой автоматически расставляются “опорные точки” и происходит измерение различных показателей реограммы (амплитуд, интервалов, сегментов и др.). Несмотря на продуманное программное обеспечение, специалист, проводящий исследование, может при необходимости самостоятельно расставить эти точки на кривой;

3) Если остаются какие-либо сомнения в результатах, для уточнения данных визуального и количественного анализа, возможно проведение функциональных проб: нагрузочных, с изменением положения тела ребенка, температурных, фармакологических и других, для уточнения полученных в ходе исследования данных.

**Электромиография мышц тазового дна.** Исследование проводилось с помощью аппарата электронейростимулятора «Нейроэкспедитор» (МБН, Россия). Данное исследование позволяет оценить двигательные (эфферентные) волокна срамного нерва (n. pudendus), тем самым оценить сохранность мотонейронов на уровне S2-5 спинного мозга, благодаря тому,

что в данном случае задействованы как чувствительные, так и двигательные волокна n. pudendus. Диагностика сохранности моторной части сакральной рефлекторной дуги осуществлялась посредством электрической стимуляции срамного нерва с определением скорости проведения импульса. Нормальным временем получения ответа с ануса является до 35 мс, тогда как сенсорный компонент возникает в норме при силе тока от 5 до 15 мА.

**Цистография.** Рентгенологический метод исследования мочевого пузыря. С его помощью можно оценить форму, контуры, размеры, провисание шейки мочевого пузыря, наличие активных и пассивных пузырно-мочеточниковых рефлюксов (ПМР). Контрастное вещество вводилось ретроградно, с помощью катетера. В качестве контрастного вещества использовался йопромид. В остальном методика выполнения была стандартной. Цистография в нашем исследовании играет важную роль, так как одной из задач являлось выявление влияния хемоденервации детрузора на устранение (или снижение степени) ПМР.

**Цистоуретроскопия.** Инструментальный эндоскопический метод исследования. Позволяет непосредственно оценить слизистую оболочку мочевого пузыря и уретры, наличие трабекулярности и воспалительного процесса, состояние устьев мочеточников и выбросы мочи из них.

#### **2.4 Характеристика пациентов ретроспективной группы**

Диссертационное исследование носило комбинированный характер: ретроспективное и проспективное.

В рамках ретроспективного исследования был проведен анализ результатов обследования и лечения 60 больных с клиническим диагнозом: миелодисплазия, нейрогенный мочевой пузырь с нарушением опорожнения. Пациенты 3-17 лет, находились на лечении в отделении урологии-андрологии №1 в 2012-2019 гг. (таблица 3).

Таблица 3. Распределение детей и подростков по возрасту в ретроспективной группе.

Возраст в годах	Количество пациентов	%
3-7	16	27
8-11	23	38
12-14	11	18
15-17	10	17
Итого	60	100

Все дети в анамнезе имели пороки развития спинного мозга, преимущественно пояснично-крестцового отдела позвоночника. Большинству были выполнены оперативные вмешательства в период новорожденности по поводу спинномозговых грыж (СМГ). Таким образом у всех детей, вошедших в исследование, установлен диагноз – миелодисплазия (в том числе скрытая форма).

Основными жалобами были недержание мочи и недержание кала. Также у больных отмечались частые обострения ИМВП и болевой синдром с локализацией в поясничной области.

Определение функционального состояния нижних мочевых путей начиналось с клинической оценки мочеиспускания, проводилось по нескольким направлениям. Оценивался сенсорный компонент: наличие/отсутствие или сниженный позыв к мочеиспусканию, эквивалент позыва (тяжесть, боль в надлобковой области). Фаза наполнения и объемные характеристики оценивались по дневнику мочеиспусканий/выведения мочи (таблица 4).

Таблица 4. Объем мочевого пузыря у детей по возрастам, исходя из дневника спонтанных мочеиспусканий.

Пол	Возраст (лет)	Число мочеиспусканий в сутки	Эффективный объем мочевого пузыря, мл		
			минимальный	максимальный	средний

Девочки	4-7	6-7	68	191	130
	8-11	5-6	70	235	155
	12-14	4-6	115	270	197
Мальчики	4-7	5-7	63	135	107
	8-11	5-6	46	272	140
	12-14	4-5	40	325	193

У всех детей ретроспективной группы нейрогенный мочевой пузырь ассоциировался с миелодисплазией или ее скрытой формой. Из них арефлекторный мочевой пузырь был у 39 (56,6%) детей, гипорефлекторный у 19 (31,6%) и гиперактивный у 7 (11,6%) детей (таблица 5). На режиме интермиттирующей катетеризации находились 42 (70%) детей, самостоятельный акт мочеиспускания был сохранен у 18 (30%).

Таблица 5. Общая характеристика больных ретроспективной группы

	Миелодисплазия	Вид НМП	Мочеиспускание
Спинномозговая грыжа	39		
Скрытая форма	21		
Арефлекторный НМП		34	
Гипорефлекторный НМП		19	
ГАМП		7	
Самостоятельное			18

Интермиттирующая катетеризация			42
--------------------------------	--	--	----

Комплекс исследований включал: уродинамические исследования – ретроградная цистометрия, профилометрия уретры, урофлоуметрия; рентгеноурологические – экскреторная урография, микционная цистография; цистоскопия. У 10 детей была проведена РЦЦГ, у 7 - РПеГ. По данным ретроградной цистометрии у подавляющего большинства детей была выявлена внутрипузырная гипертензия и гипертонус детрузора. Тем не менее РЦМ выполнялась не всем больным и некоторым вмешательство выполнялось по клиническим показаниям (недержание мочи). Сократительная способность сфинктера также была снижена у большинства больных.

Показания к проведению хемоденервации детрузора ботулиническим токсином типа А были продиктованы как клиническими, так и инструментальными данными, по результатам которых основными показаниями служили повышенное ВПД и тонус детрузора, а также снижение объемных характеристик мочевого пузыря. При выраженном недержании мочи денервация могла быть проведена даже в отсутствии показаний со стороны проведенных уродинамических методов. У части детей операция была проведена без предварительного уродинамического обследования. Также показанием являлся ПМР или мегауретер.

У больных ретроспективной группы не было четкого графика госпитализации после хемоденервации детрузора ботулиническим токсином, однако, большинству больных рекомендовалось поступать спустя 6-8 месяцев после вмешательства, чему следовали далеко не все пациенты. В дальнейшем после 6-месячного катамнеза последующая госпитализация планировалась только через 12 месяцев.

## 2.5 Характеристика пациентов проспективной группы

В рамках проспективного исследования было проведено обследование и лечение 30 больных. Проводилось оно на базе центра урологии-андрологии и патологии тазовых органов и отделения урологии-андрологии №1 ГБУЗ "Детская городская больница №9 им. Г.Н. Сперанского" департамента здравоохранения г. Москвы и отдела хирургии детского возраста НИКИ педиатрии и детской хирургии РНИМУ им. Н.И. Пирогова. Было проведено комплексное обследование и лечение 30 детям в возрасте от 4 до 17 лет (таблица 6).

Таблица 6. Распределение детей и подростков по возрасту и полу.

Возраст в годах	Количество пациентов	%
3-7	6	20
8-11	9	30
12-14	7	23,3
15-17	8	26,6
Итого	30	100

В проспективную часть исследования также, как и в ретроспективную, были включены дети с миелодисплазией и ее скрытой формой.

Одними из важнейших методов клинической оценки выраженности дисфункции нижних мочевых путей в исследовании являлись квалиметрия и дневник мочеиспусканий/катетеризации.

По квалиметрической оценке средний балл составил  $33 \pm 8$  баллов. Ведущими симптомами являлись: недержание мочи (в большинстве случаев в виде парадоксальной ишурии малого и большого объема), отсутствие позыва к мочеиспусканию и отсутствие самостоятельных мочеиспусканий, необходимость применения интермиттирующей катетеризации мочевого пузыря, наличие остаточной мочи, рецидивирующее течение ИМВП.

По дневнику мочеиспусканий/катетеризаций в подавляющем большинстве случаев отмечалось нарушение резервуарной функции мочевого пузыря, выражающееся в снижении объема мочевого пузыря по сравнению со средневозрастными нормами. У детей с самостоятельным актом мочеиспускания чаще отмечалось снижение позыва, проявляющееся редкими мочеиспусканиями с недержанием от переполнения.

Немаловажным аспектом тяжести нейрогенной дисфункции мочевого пузыря является состояние его кровоснабжения. Достаточное обеспечение любого органа всеми необходимыми веществами посредством кровообращения лежит в основе нормального их функционирования и мочевого пузыря не исключение. Нарушения перфузии нижних мочевых путей нередко имеют разнонаправленный характер. В одних случаях они выражаются в вазодилатации и застойной гиперемии с явлениями тканевой гипоксии, в других отмечается вазоспазм, результатом которого является циркуляторная гипоксия. Эффективность коррекции ишемии детрузора, как одного из ключей к успеху в лечении его нейрогенной дисфункции, на сегодняшний день мало изучена, а работ по изучению роли коррекции данного фактора и его влияния на эффективность хемоденервации детрузора БТГА нет совсем.

В этой связи в рамках диссертационной работы был проведен научный поиск повышения эффективности хемоденервации ботулиническим токсином с учетом вазоактивного компонента.

Выбирая метод объективизации ангиологического фактора, мы остановились на РПеГ по нескольким причинам. Во-первых, РПеГ является неинвазивным методом оценки кровообращения органов малого таза, что имеет большое значение в детской практике, избавляя детей от дискомфорта и болевых ощущений от других методов таких как ангиография и реоцистоцервикография (РЦЦГ). Во-вторых, прочие методы, такие как ангиография и ультразвуковая доплерография имеют свои недостатки и малоинформативны в вопросе нейрогенных дисфункций мочевого пузыря.

Близким по сути и информативности методом является РЦЦГ, данный метод также основан на принципе реографии, но является инвазивным с введением в мочевой пузырь катетера, на котором находятся регистрирующие электроды. В исследовании Заботиной И.К., посвященного показателям кровообращения мочевого пузыря при лечении ПМР у детей, было показано, что значимых различий в информативности РЦЦГ и РПеГ нет [17]. Следовательно, нет веских причин проводить детям инвазивное обследование при хорошей неинвазивной альтернативе. Поэтому для диагностики состояния кровоснабжения мочевого пузыря использовалась реопельвиография (РПеГ).

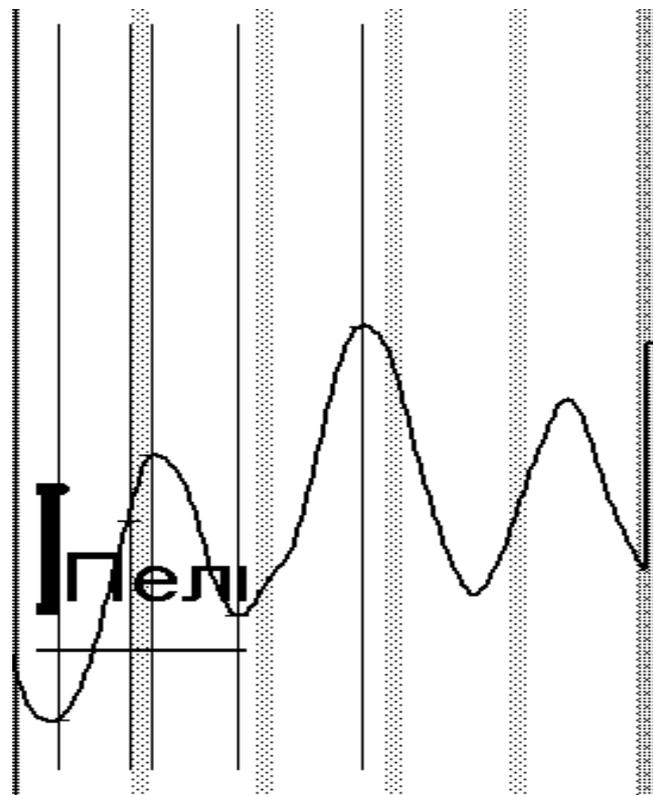
Реография достаточно давно применяется для обследования кровотока головного мозга, конечностей, сердца, печени и других органов и относительно недавно стала применяться для исследования кровотока мочевого пузыря. Учитывая, что основной вклад в кривую при РПеГ вносят всего две артерии: *a. vesicalis inferior* и ветви *a. pudenda interna*, можно с уверенностью говорить, что этот метод позволяет оценить кровоснабжение мочевого пузыря.

РПеГ проводилась всем детям как до хемоденервации детрузора БТГА, так и на всех этапах катамнестического обследования, то есть через 6, 12 и 18 месяцев после операции.

При проведении РПеГ оценивались такие показатели как: скорость быстрого наполнения ( $V_{б.н.}$ , норма: 0,4-0,7 Ом/с), скорость медленного наполнения ( $V_{м.н.}$ , норма: 0,2-0,3 Ом/с) и амплитуда систолической волны (норма: 0,025-0,035 Ом). Ангиодилатация в бассейне сосудов передних отделов малого таза регистрировалась при  $V_{б.н.}$  более 0,7 и  $V_{м.н.}$  более 0,3 Ом/с; ангиоспазм - при  $V_{б.н.}$  менее 0,4 и  $V_{м.н.}$  менее 0,2 Ом/с.

Наиболее частым вариантом регистрируемых нарушений была патологическая гипотония сосудов и чаще всего она встречалась в случаях с длительным анамнезом заболевания (рисунок 3). По нашему мнению, подобный феномен связан с хронической ишемией и тканевой гипоксией детрузора, следствием чего становится патологическая перестройка

регуляции стенок сосудов. В остальных случаях отмечался спазм сосудов, говорящий скорее о циркуляторной гипоксии.



Показатель	Нормативные показатели
С - амплитуда систолической волны	0,025-0,035 Ом
Vб.н. - максимальная скорость быстрого наполнения	0,4-0,7 Ом/с
Vм.н. - средняя скорость медленного наполнения	0,2-0,3 Ом/с

Рисунок 3. Вид кривой РПег при вазодилатации и повышенном пульсовом кровенаполнении в сосудах переднего отдела малого таза.

Всем пациентам в исследовании ставились четкие показания к выполнению хемоденервации детрузора БТТА. Необходимым условием для проведения вмешательства было отсутствие эффекта от консервативной терапии.

В проспективной группе также все дети были с нейрогенным мочевым пузырем и миелодисплазией с самой частой локализацией в пояснично-крестцовой области. Основными жалобами у детей и их законных

представителей были недержание мочи и кала и рецидивирующее течение инфекции мочевыводящих путей.

В исследование отбирались дети, у которых полноценная консервативная терапия не приносила желаемого результата и проводилась не менее 6 месяцев.

Клиническая оценка акта мочеиспускания и его различных компонентов осуществлялась с помощью подробного дневника мочеиспусканий, который законные представители вместе с детьми вели на всех этапах исследования: не менее 3-х дней до поступления в отделение, непосредственно после проведения вмешательства и при всех последующих катамнестических поступлениях. Фаза опорожнения у детей с сохраненным самостоятельным мочеиспусканием оценивалась по данным наличия остаточной мочи при помощи ультразвукового исследования после самостоятельной микции.

Арефлекторный мочевой пузырь отмечался у большинства больных - 20 (70%) детей, гипорефлекторный - 7 (23,3%) детей и гиперактивный - 2 (6,6%) детей (таблица 7). Интермиттирующая катетеризация мочевого пузыря проводилась у 25 (83,3%) детей, а самостоятельные микции наблюдались у 5 (16,6%).

Таблица 7. Общая характеристика больных проспективной группы

	Миелодисплазия	Вид НМП	Мочеиспускание
Спинномозговая грыжа	22		
Скрытая форма	8		
Арефлекторный НМП		21	
Гипорефлекторный НМП		7	
ГАМП		2	

Самостоятельное			5
Интермиттирующая катетеризация			25

В проспективном исследовании был обязательный комплекс инструментальных исследований, который включал: уродинамические исследования – ретроградная цистометрия, профилометрия уретры, урофлоуметрия; исследование состояния кровообращения мочевого пузыря при помощи реопельвиографии (РПeГ); при осложнениях нейрогенного мочевого пузыря, таких как ПМР или пузырьно-зависимые формы уретерогидронефроза и мегауретера проводились рентгенурологические методы – экскреторная урография, микционная цистография, цистоскопия.

Абсолютными уродинамическими показаниями к проведению хемоденервации детрузора ботулиническим токсином типа А являлись внутрипузырная гипертензия более 10 см.вод.ст. и тонус детрузора более 1,00 мм/мл, нарушение резервуарной функции мочевого пузыря, проявляющееся в снижении максимального цистометрического объема. Важно отметить, что данные изменения должны были сохраняться, несмотря на длительную (не менее 6 мес) полноценную консервативную терапию, включающую холинолитические препараты, налаженную интермиттирующую катетеризацию и прочие консервативные методы. Важным клиническим показанием было недержание мочи, объемы которого определялись с помощью Rad-теста. Наличие ПМР и мегауретера (особенно в отсутствии органической недостаточности УВС при ранее выполненной цистоскопии) являлось одним из важнейших показаний, в подавляющем большинстве случаев подкрепляемое уродинамическими показаниями.

Пациенты проходили полное обследование в условиях стационара в декретированные сроки – 6, 12 и 18 месяцев после оперативного вмешательства. Во время госпитализаций в вышеуказанные сроки выполнялся полный комплекс клинических, уродинамических и рентгенурологических

(при необходимости) исследований с оценкой эффекта хемоденервации ботулотоксином.

Всем детям осуществлялась послеоперационная поддерживающая терапия, в связи с выявленными нарушениями кровоснабжения мочевого пузыря по результатам РПег, направленная на улучшение его трофики и метаболических процессов, с целью повышения и продления эффективности проведенного оперативного вмешательства. Терапия включала: левокарнитин, полиненасыщенные жирные кислоты и N-никотиноил-гамма-аминомасляной кислоты натриевая соль. Детям с рецидивирующим течением ИМВП осуществлялось противорецидивное лечение, включающее антибактериальную терапию, регулярные курсы инстилляций мочевого пузыря, физиотерапевтические методы, фитотерапию, прием уроантисептиков при интеркуррентных заболеваниях.

В результате проведенной хемоденервации детрузора ботулиническим токсином типа А и послеоперационной поддерживающей терапии отмечался выраженный положительный эффект практически по всем критериям. Выраженное улучшение отмечалось по данным уродинамического обследования, клиническим показателям (в виде улучшения удержания мочи), нормализации кровообращения органов малого таза (регистрированная по РПег), достижения стойкой ремиссии ИМВП, у части больных отмечалось купирование или снижение степени ПМР. Все вышеперечисленные эффекты сохранялись вплоть до 18 месяцев и ни одному ребенку не потребовалось повторного оперативного вмешательства в эти сроки.

### **Глава 3. РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ХЕМОДЕНЕРВАЦИИ ДЕТРУЗОРА БОТУЛИНИЧЕСКИМ ТОКСИНОМ ТИПА А У ПАЦИЕНТОВ С МИЕЛОДИСПЛАЗИЕЙ И НЕЙРОГЕННЫМ МОЧЕВЫМ ПУЗЫРЕМ.**

#### **3.1 Характеристика и методы обследования ретроспективных больных**

В рамках ретроспективного исследования был проведен анализ результатов обследования и лечения 60 больных с клиническим диагнозом: миелодисплазия, нейрогенный мочевой пузырь с нарушением опорожнения. Пациенты 3-17 лет, находились на лечении в отделении урологии-андрологии №1 в 2012-2019 гг.

Все дети в анамнезе имели пороки развития спинного мозга, преимущественно пояснично-крестцового отдела позвоночника. Большинству были выполнены оперативные вмешательства в период новорожденности по поводу спинномозговых грыж (СМГ). Таким образом у всех детей, вошедших в исследование, установлен диагноз – миелодисплазия (в том числе скрытая форма).

В следствие оперативного вмешательства при удалении порочных корешков и участков проводящих путей крайне проблематично выявление сохранности деятельности гладкой мускулатуры детрузора, которое осуществляется тазовыми нервами. В этой связи основная информация о функционировании нижних мочевых путей получена путем анализа клинических симптомов.

Основными жалобами были недержание мочи и кала. Также у больных отмечались частые обострения ИМВП и болевой синдром с локализацией в поясничной области. Оценка клинических симптомов была проведена с помощью квалитметрической таблицы (таблица 8) по Вишневскому Е.Л.

Таблица 8. Оценка мочеиспускания при пороках развития и нарушениях иннервации мочевого пузыря по Е.Л. Вишневскому.

Признаки	Баллы
<b>Позыв на мочеиспускание</b>	
1. Нормальный	0
2. Императивный: -не каждый день	1
-один раз в день	2
-несколько раз в день	3
3. Ослабленный	4
4. Эквивалент (чувство тяжести, боль над лобком и пр.)	5
5. Отсутствует	6
<b>Недержание мочи</b>	
1. Отсутствует	0
2. Императивное: -не каждый день	1
-один раз в день	2
-несколько раз в день	3
3. При напряжении (стрессовое): -не каждый день	4
-один раз в день	5
-несколько раз в день	6
4. Рефлекторное	7
5. От переполнения (парадоксальная ишурия) при объеме мочевого пузыря:	8
-до 100мл	9
-от 100 до 200мл	10
-от 200 до 300 мл	11
- более 300 мл	
6. Тотальное (при практически «пустом» мочевом пузыре)	12
<b>Мочеиспускание</b>	
1. Без особенностей	
2. По напоминанию	1
3. С напряжением мышц передней брюшной стенки	2

4. С применением приема «Креде»	3
Дренирование мочевых путей	
1. После каждого мочеиспускания (удаление остаточной мочи)	1
2. Периодическая катетеризация мочевого пузыря.	2
2. Через уретру постоянным катетером	3
3. Цистостомия	4
4. Уретерокутанеостомия	5
5. Нефростомия	6
Число мочеиспусканий в сутки	
1. Мочеиспускание отсутствует	3
1. 1-2	2
2. 3-4	1
3. 5-8	0
4. 9-10	1
5. 11-12	2
6. 13-14	3
7. 15-16	4
8. 17-18	5
9. 19-20	6
10. 21 и более	7
Средний эффективный объем мочевого пузыря в мл.	
1. До 50мл	3
2. 51 -100 мл	2
3. 101-150мл	1
4. 151-200 мл	0
5. 201-250 мл	1
6. 251-300 мл	2
7. 301-350 мл	3
8. 351-400 мл	4
9. 401-450 мл	5
10. 451-500 мл	6
Остаточная моча в мл.	
1. Отсутствует	0
2. До 50мл	1
3. 51-100 мл	2
4. 101-150 мл	3
5. 151-200 мл	4
6. 201-250 мл	5
7. 251-300 мл	6
8. 301-350 мл	7
9. 351-400 мл	8
10. 401-500 мл	9

Объективизация клинических симптомов у больных с врожденным пороком спинного мозга возможна только в системе четких критериев квалиметрии. Квалиметрическое шкалирование позволило выявить, опираясь на главные симптомы, отсутствие позыва к мочеиспусканию, недержание мочи в виде парадоксальной ишурии и опорожнение мочевого пузыря приемом самокатетеризации. Суммарное шкалирование находилось в пределах  $35 \pm 4$  баллов.

Частота встречаемости явных и скрытых пороков развития у детей встречается у 1-2 на 1000 родившихся. Пересечение проводящих путей в ходе оперативного вмешательства вызывает перерождение значительного количества нервных волокон разного калибра, рецепторных окончаний и терминальных структур, расположенных на телах нейронов в устьях мочеточников, в стенке мочевого пузыря и мочеиспускательного канала, согласно исследованию Ф.Б. Хейнман (1973 г.) [12]. Вторичная валлеровская дегенерация в мочевыводящих органах реализуется раньше, чем в периферических нервах.

Нарушение сегментарной иннервации и кровоснабжения тазовых органов клинически выражается в нарушении опорожнения мочевого пузыря, прямой кишки, выраженной инконтиненции. Парциальное или частичное нарушение тазовой иннервации, которое было установлено по результатам нейрофизиологического исследования, свидетельствовало о практически симметричных нарушениях по правой и левой части сакральной рефлекторной дуги.

Если ориентироваться только на результаты соматической иннервации, то мы получаем достаточно громоздкие группы результатов: полная сохранность иннервации (что у детей со спинальным мочевым пузырем практически не бывает), отсутствие иннервации уретрального и сохранность анального сфинктера, одностороннее поражение срамного нерва и сфинктеров (право-лево) и тотальное поражение обоих сфинктеров. При такой постановке

задачи некие закономерности поражения соматических путей выявить можно, но эти данные не проливают свет на формирование дальнейшего диагностического и лечебного алгоритма. Для клинициста важно оценить сохранность или отсутствие иннервации всех звеньев: соматической, парасимпатической и симпатической, что имеет значение в трактовке всей клинической картины и выявлении угрожающих факторов по развитию ПМР и другой патологии верхних мочевых путей.

В этой связи методом сакральных вызванных потенциалов при тестировании nn.pudendii справа и слева при силе тока 10-100 мА ростом стимуляции на частоте 1-2 Гц и длительности импульса 0,1-0,2 мс проведена стимуляция до получения положительного ответа или болевого ощущения у ребенка<sup>1</sup>.

Нормой является распространение рефлекса меньше 40 мс (время распространения стимула по сенсорным, моторным волокнам, синаптической задержки) и амплитуда потенциала более 10 мВ. Выделены пациенты с нарушением полисинаптического рефлекса: частично нарушено проведение было у 28 детей (превышение латентного периода проведения импульса от 50 до 70 мс) и полное отсутствие проведения импульса по сакральной рефлекторной дуге выявлено у 32 больных. С сохранной иннервацией детей не было.

Качественные особенности морфологической реактивности отростков клеток разных спинномозговых узлов в стенке мочевыводящих органов имеют

---

<sup>1</sup> *Оценку состояния парасимпатической иннервации мочевого пузыря осуществляют по т.н. «тазовым наведенным реакциям» - исследованиям полисинаптического рефлекса и тазового нерва. В дугу этого рефлекса входят афферентные (чувствительные) волокна тазовых нервов, парасимпатические и соматические центры в S 2-5 сегментах спинного мозга, что дает возможность определения сенсорного порога. Выполнение «тазовых наведенных реакций» применительно к тазовому нерву возможно лишь в случаях сохранности соматической иннервации и активности тазового нерва. При нарушении афферентации ориентир на болевые импульсы пациента при стимуляции*

существенное значение для проблемы регенерации проводящих путей окольной иннервации внутренних органов. Полисегментарная иннервация нижних мочевых путей позволяет рассчитывать только на частичную, а не полную дегенерацию нервных волокон по валлеровскому типу, особенно, с учетом различной морфологической реактивности волокон. В этой связи дополнительные пути афферентной иннервации мочевого пузыря и мочеиспускательного канала характеризуются качественно отличными особенностями от других проводящих путей.

У всех детей ретроспективной группы нейрогенный мочевой пузырь ассоциировался с миелодисплазией или ее скрытой формой. Из них арефлекторный мочевой пузырь был у 14 детей, гипорефлекторный у 20, нейрогенная детрузорная гиперактивность отмечалась у 16 пациентов и ДСД у 10 детей (таблица 9). На режиме интермиттирующей катетеризации находились 44 (75%) детей, самостоятельный акт мочеиспускания был сохранен у 16 (25%) детей.

Таблица 9. Общая характеристика пациентов ретроспективной группы

Вид нейрогенной дисфункции	Количество пациентов	Процент от общего числа (%)
Арефлекторный	14	23,3
Гипорефлекторный	20	33,3
Нейрогенная детрузорная гиперактивность	16	26,6
ДСД	10	16,6
Итого	60	100

Статистическую обработку результатов исследования осуществляли в среде статистических вычислений R: RCoreTeam (2023). *\_R: A Language and Environment for Statistical Computing\_*. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria.

Сбалансированность выборки по полу (N=60 чел., в т. ч. 34 девочки и 26 мальчиков) проверяли точным биномиальным тестом.

> binom.test (x=34, n=60,p=.5)      data: 34 and 60
number of successes = 34, number of trials = 60, p-value = 0.3663
alternative hypothesis: true probability of success is not equal to 0.5
95 percent confidence interval: 0.4324097 0.6941186 sample estimates:
sample estimates: probability of success 0.5666667

Таким образом, нулевая гипотеза о равенстве доли девочек и мальчиков по теоретическому значению  $p=0.5$  не отвергается. Выборку можно считать сбалансированной по полу.

Анализ возрастного состава пациентов выявил преобладание детей возрастной группы 8-11 лет – 38%. Чуть меньше пациентов младшей возрастной группы, 3-7 лет - 27%. Достаточно высок процент подростков 12-14 лет - 18%, почти в тех же показателях дети старшей возрастной группы, 15-17 лет - 17% (рисунок 4).

Комплекс исследований включал: уродинамические исследования – ретроградная цистометрия, профилометрия уретры, урофлоуметрия; рентгеноурологические – экскреторная урография, микционная цистография; эндоскопические – цистоскопия и нейрофизиологические – электромиография мышц тазового дна. Также проводилась реопельвиография, но она была проведена лишь у 11 пациентов. По данным ретроградной цистометрии у подавляющего большинства детей была выявлена внутрипузырная гипертензия и гипертонус детрузора. Уродинамические показатели значительно отличались от физиологических, характерных для детей без пороков развития. Внутрипузырное давление было  $24+3,4$  см вод. ст., максимальный цистометрический объем в среднем составил 100,8 мл, а тонус детрузора 3,4 мм/мл. У большинства детей отмечалось снижение давления сфинктера менее 40 см.вод.ст. Дезактивация сфинктера при мочеиспускании

отмечена по данным урофлоуметрии с ЭМГ: при сокращении детрузора спонтанное замыкание сфинктера (ДСД) отмечалось у 10 детей.



Рисунок 4. Распределение пациентов ретроспективной группы по возрастному соотношению.

Вегетативная иннервация мочевого пузыря отличается тесным совместным расположением нервных узлов и сосудистых сплетений. В большинстве сегментов в мочевом пузыре нервные стволы на большом протяжении проходят вместе с сосудами. И стенки сосудов, в свою очередь, иннервируются вегетативными нервами. В этой связи для всесторонней оценки функции нижних мочевых путей состояние иннервации и кровоснабжения мочевого пузыря и тазового дна обязательно следует рассматривать в совокупности. Тем более, что обильное кровоснабжение органов мочевыделительной системы и вегетативная иннервация сосудов и отделов мочевого тракта не оставляет сомнений в том, что функциональное состояние системы кровообращения мочевого пузыря и тазового дна играет не последнюю роль в формировании нейрогенной дисфункции у больных с пороками развития спинного мозга. Однако при анализе ретроспективных

пациентов стало очевидным, что исследование кровообращения в бассейне передних отделов малого таза было проведено не всем. Более того, 16 человек или 26,6% от всех больных, кто также не был обследован, получили повторную хемоденервацию детрузора БТГА в связи с кратковременным эффектом. То есть более чем каждый четвертый ребенок получил повторную операцию в сроки менее, чем через 12 месяцев от первоначального вмешательства. Таким образом, мы провели разделение пациентов на 2 подгруппы: с однократной и многократной хемоденервацией детрузора БТГА.

Эффективность проведенного лечения оценивали в трех контрольных точках:

- непосредственно перед хемоденервацией детрузора БТГА;
- через 6 мес после операции;
- через 12 мес

Проверяли L - критерием тенденций Пейджа (функция R - PageTest() из пакета {Desc Tools}) [143, 68]. Сравнение с контролем (начало исследования, односторонний (one sided) тест) осуществляли в соответствии с рекомендациями из непараметрических методов статистики по Холлендер М. и Вульф Д. [68].

Однородность математических ожиданий в связанных выборках проверяли тестом знаковых рангов Уилкоксона (Wilcoxon match paired test, функция R – wilcox.test()).

Корреляционный анализ интересующих клинических показателей и показателей уродинамики осуществляли на основе расчета коэффициентов корреляции Кендалла [68, 127, 137].

Показания к проведению хемоденервации детрузора ботулиническим токсином типа А были обоснованы клиническими и инструментальными данными, по результатам которых основными показаниями служили повышенное ВПД и тонус детрузора, а также снижение объемных характеристик мочевого пузыря. При выраженном недержании мочи хемоденервация могла быть проведена даже в отсутствии показаний со

стороны проведенных уродинамических методов. У части детей операция была выполнена без предварительного уродинамического обследования. Также показанием являлись осложнения со стороны верхних мочевых путей: ПМР и пузырно-зависимая форма мегауретера.

У больных ретроспективной группы не было четкого графика госпитализации после хемоденервации детрузора ботулиническим токсином, однако, большинству больных рекомендовалось поступать спустя 6-8 месяцев и через год после вмешательства, чему следовали далеко не все пациенты.

### **3.2 Результаты хемоденервации детрузора у пациентов 1 подгруппы**

Результаты хемоденервации у пациентов 1 подгруппы с однократным введением были удовлетворительными. Отмечалось увеличение максимального цистометрического и среднеэффективного объема мочевого пузыря. Также снижался тонус детрузора и увеличивались интервалы, которые мог выдерживать ребенок, не упуская мочу.

Описательная статистика 1 подгруппы на начало исследования характеризуется практически полным выключением мочевого пузыря из эвакуаторного цикла: гипертонус и незаторможенные сокращения блокируют резервуарную функцию и препятствуют наполнению и полноценному опорожнению, что является естественным следствием возбуждения спинальных парасимпатических центров (рисунок 5, 6).

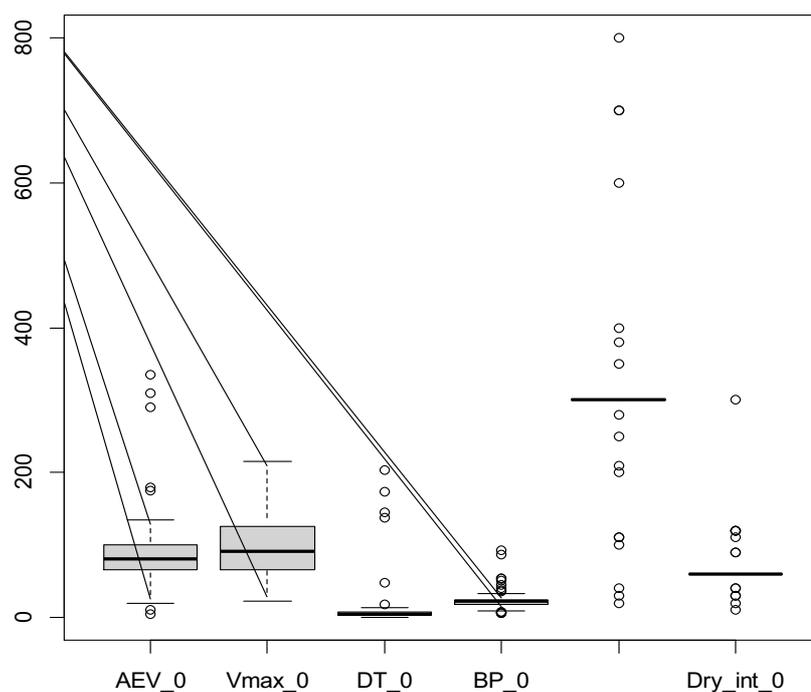


Рисунок 5. Описательная статистика показателей пациентов 1 подгруппы. Ось ординат - объем мочевого пузыря в мл. Ось абсцисс: AEV – средний эффективный объем, Vmax – максимальный цистометрический объем, DT – тонус детрузора, BP – внутрипузырное давление, Dry\_int – сухой интервал

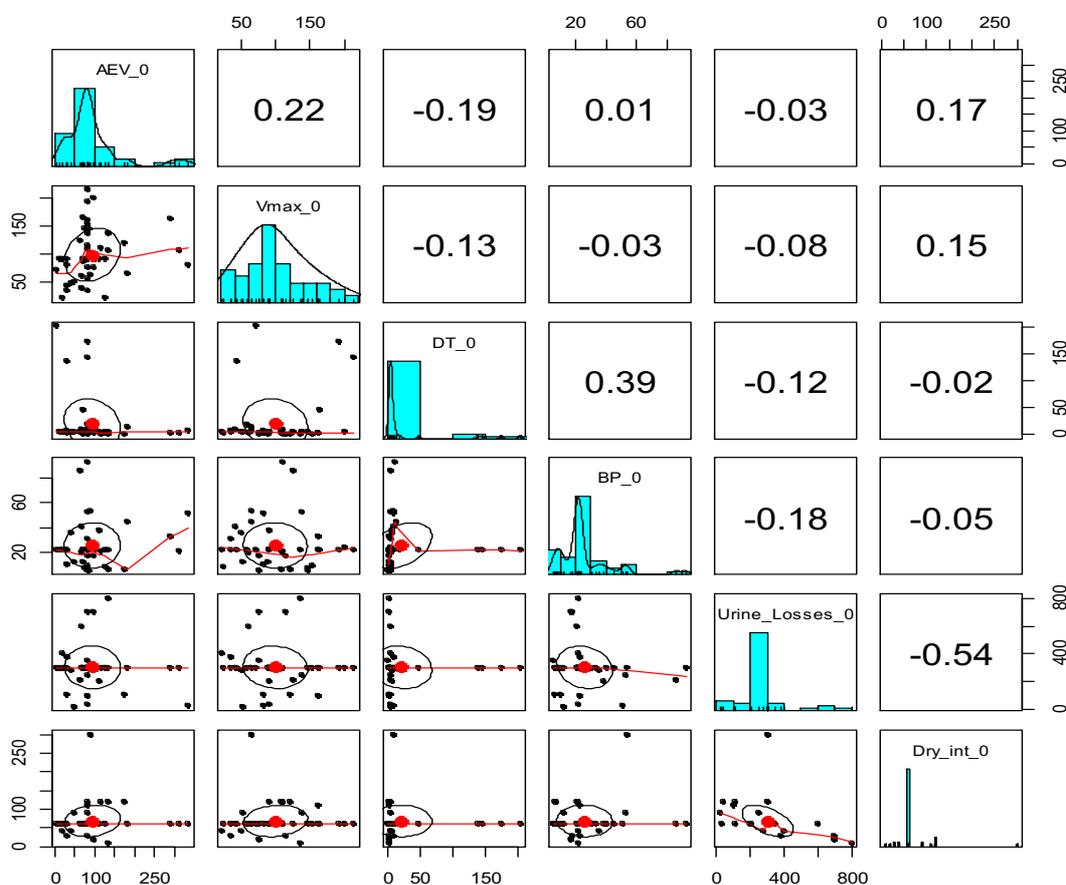


Рисунок 6. Парные корреляции по коэффициенту Кендалла

### 3.2.1 Клинические показатели пациентов 1 подгруппы

Корреляция по среднему эффективному объему мочевого пузыря выявила статистические различия, т.е. увеличение среднего объема мочевого пузыря объективно доказано при введении БТТА в течение 6 и 12 мес после операции.

L	z	Sig.
605	6,85	< 0.001

Сравнение с контролем (одностороннее)	
Ru - R1	18
2 vs. 1	40
3 vs. 1	65

Показатель недержания мочи, который оценивался количественно путем взвешивания родителями адсорбирующего белья, также показал статистически значимую разницу в виде уменьшения выраженности недержания через 6 и 12 мес после операции.

L	z	Sig.
465	-7,91	< 0.001

Сравнение с контролем (одностороннее)	
Ru - R1	18
2 vs. 1	34,5
3 vs. 1	75

Сухой интервал, то есть максимальное время, которое мог провести ребенок между эпизодами недержания мочи, по итогам статистической обработки данных, также увеличился по сравнению с исходными показателями.

L	z	Sig.
617,5	8,17	< 0.001

Сравнение с контролем (одностороннее)	
Ru - R1	18
2 vs. 1	47
3 vs. 1	77,5

### 3.2.2 Уродинамические показатели пациентов 1 подгруппы

Максимальный цистометрический объем в результате хемоденервации значимо увеличился. Показатели оставались выше, по сравнению с дооперационными, после 6 и 12 мес, что говорит об эффективности метода относительно увеличения объемных характеристик мочевого пузыря.

L = 558, p-value = 0.0324

Сравнение с контролем (одностороннее)	
Ru - R1	18
2 vs. 1	51
3 vs. 1	18

Показатели тонуса детрузора не имели статистически значимых различий, что может указывать на возможные проблемы в некоторых аспектах лечения, которые необходимо улучшать, так как тонус мускулатуры мочевого пузыря напрямую влияет не только на удержание мочи, но и является предрасполагающим фактором развития ПМР.

L = 524, p-value = 0.9591

Динамика внутрипузырного давления, как и большинство показателей, оказалась статистически значимой. В результате через 12 мес сохранялся эффект от вмешательства, что соотносится с данными об увеличении объемных характеристик мочевого пузыря таких, как средний эффективный и максимальный цистометрический объемы.

$L = 590$ ,  $p\text{-value} = 2.84e-08$

Сравнение с контролем (одностороннее)	
Ru - R1	18
2 vs. 1	14,5
3 vs. 1	50

Оценивая результаты 1 подгруппы, можно сказать, что по клиническим показателям отмечалась положительная динамика в виде улучшения континенции и увеличения сухих интервалов между эпизодами недержания мочи, а также увеличения среднего эффективного объема мочевого пузыря.

Отношение среднего эффективного объема мочевого пузыря до хемоденервации детрузора БТТА к этому же показателю через 12 мес после вмешательства в среднем составило 0,58. Отношение сухого интервала до и после операции в среднем равно 0,41.

Вышеприведенные различия статистически значимы:

$V = 738$ ,  $p\text{-value} = 0.01297$

По уродинамическим показателям можно увидеть схожую картину и благоприятный результат в виде увеличения максимального цистометрического объема и снижения внутрипузырного давления.

Отношение максимального цистометрического объема мочевого пузыря через 12 мес после хемоденервации детрузора БТТА к исходному показателю в среднем равнялось 1,60. Отношение тонуса детрузора через 12 мес к исходному в среднем составило 3,50.

Различия статистически значимы на 5%-ном уровне:

$V = 335$ ,  $p\text{-value} = 0.03989$

### **3.3 Результаты хемоденервации детрузора у пациентов 2 подгруппы**

Подгруппа 2 была выделена в ходе исследования в связи с малоэффективными результатами лечения, малым сроком стабилизации резервуарной функции мочевого пузыря. Она состоит из 16 детей со схожими

исходными данными по клиническим, уродинамическим и нейрофизиологическим параметрам.

И ранее многими авторами отмечалось, что у ряда пациентов с положительными уродинамическими пробами и хорошими результатами фармакоцистометрии непосредственно во время лечения, например, холинолитическими препаратами, при отмене медикаментов без видимых причин происходил возврат к прежней клинической картине – синдрому «малого» мочевого пузыря.

В первую очередь такое «исчезновение» результата связано с тем, что в тазовой рефлекторной дуге М-холинорецепторы являются конечным звеном. А стойкость клинического эффекта можно ожидать только, когда дисфункция мочевого пузыря обусловлена гиперчувствительностью этого типа рецепторов.

Описательная статистика на начало исследования показывает выраженную дисфункцию мочевого пузыря, проявляющуюся гипертонусом детрузора, высоким ВПД, следствием чего является нарушение резервуарной функции мочевого пузыря (рисунок 7, 8). Нарушение же резервуарной функции несет за собой такое неизбежное последствие, как недержание мочи и при длительном отсутствии адекватного лечения, зачастую, эта ситуация приводит к ПМР.

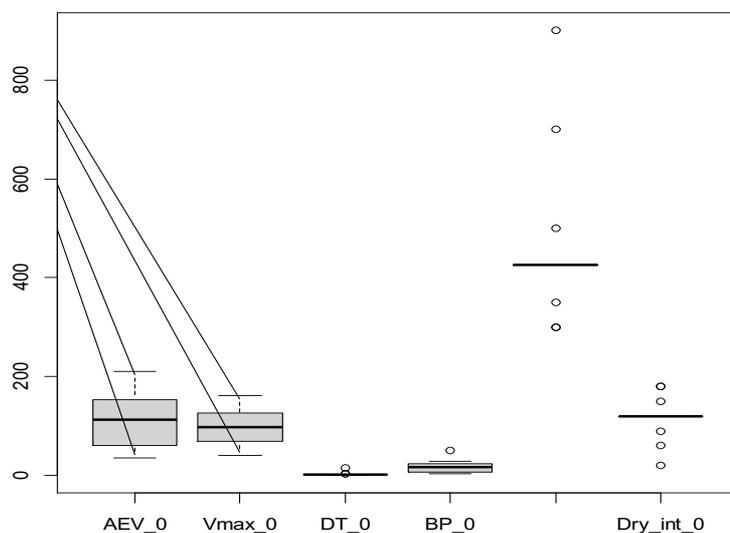


Рисунок 7. Описательная статистика показателей пациентов 2 подгруппы. Ось ординат - объем мочевого пузыря в мл. Ось абсцисс: AEV –

средний эффективный объем,  $V_{max}$  – максимальный цистометрический объем,  $DT$  – тонус детрузора,  $BP$  – внутрипузырное давление,  $Dry\_int$  – сухой интервал.

В данном случае источник повышенной эндогенной холинергической стимуляции детрузора, возможно, заключен в спинальных парасимпатических центрах, а отсутствие эффекта от лечения или его непродолжительность диктует необходимость его эскалации, где главной задачей по-прежнему является перевод нижних мочевых путей в систему низкого давления. В тех случаях, когда лечение уже дошло до хемоденервации детрузора, следующим шагом является только аугментационная операция, поэтому в таких случаях всегда предпринимается повторная (а иногда и многократная) хемоденервация детрузора БТГА. Однако очевидно, что многократные наркозы пользы ребенку не приносят, поэтому вопрос пролонгации эффекта вмешательства стоит весьма остро.

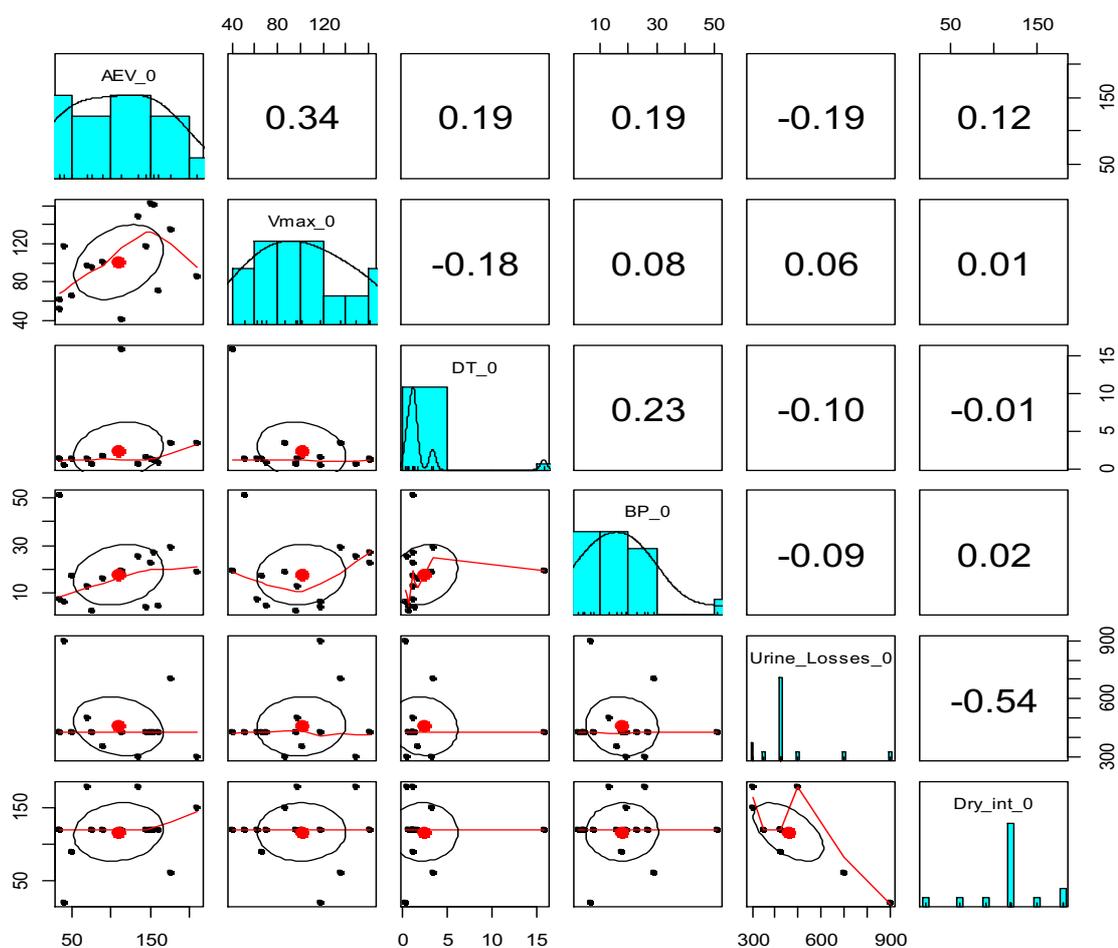


Рисунок 8. Парные корреляции клинических объемных показателей мочевого пузыря и длительности сухих промежутков.

### 3.3.1 Клинические показатели пациентов 2 подгруппы

Мочевой пузырь у пациентов с частично сохранной соматической иннервацией в первую очередь отличается низкой способностью к накоплению и удержанию объема в мочевом пузыре. Во 2 подгруппе средний эффективный объем увеличивался в пределах 30% в течение 1-3 месяцев наблюдения, с регрессом к 12-му месяцу катамнестического контроля. Методом теста Пейджа определено отсутствие различий эффективного объема показателей исходно и через 12 мес после лечения, что являлось основанием для повторного введения.

Согласно данным на основе дневников мочеиспусканий/катетеризаций, средний эффективный объем мочевого пузыря до операции составлял  $107 \pm 12$  мл, спустя 6 месяцев он увеличился на 19,6% ( $128 \pm 19$  мл), через 12 месяцев регрессировал на 4,7% ( $123 \pm 16$  мл).

$$L = 185, p\text{-value} = 0.2076$$

Важный показатель состояния резервуарной функции мочевого пузыря – объем потерь мочи, т.е. та часть, которая произвольно вытекает из мочевого пузыря самостоятельно без позыва и без мочеиспускания. Во 2 подгруппе статистически значимых различий не было, что говорит о недостаточном клиническом эффекте после вмешательства. Объем суточного недержания мочи до лечения был равен  $325 \pm 41$  мл, через 6 месяцев – увеличение на 61,5%, через 12 месяцев – снижение на 16,9% от исходного.

$$L = 166, p\text{-value} = 0.9965$$

Клинические показатели продолжительности сухих промежутков имеют большое социальное значение в связи с возможным пребыванием ребенка в детском коллективе, общеобразовательном учреждении - чем длиннее промежуток, тем шире возможности получения учебных и профессиональных навыков в коллективе ровесников и тем успешней социализация ребенка. При сравнении между собой сухих промежутков самый значимый результат был в течение 1-3 месяцев после лечения, но затем отмечалась тенденция к

уменьшению промежутка. Максимальный интервал между эпизодами недержания до вмешательства составлял 84 минуты, через полгода увеличился на 78,6%, через год регресс на 11,9%. Для анализа взаимосвязи между клиническими параметрами (объем недержания, интервалы между эпизодами) и уродинамическими показателями (тонус детрузора, внутрипузырное давление) рассчитывали коэффициент корреляции Кендалла ( $\tau$ ), учитывая его устойчивость к выбросам и применимость для порядковых данных.

$$L = 180,5, p\text{-value} = 0.464$$

### 3.3.2 Уродинамические показатели пациентов 2 подгруппы

Повторная хемоденервация детрузора БТТА в сроки до 12 месяцев после первичного вмешательства потребовалась 16 (26,7%) из 60 детей ретроспективной группы. Средняя длительность сохранения эффекта составила  $214 \pm 31$  день.

По данным ретроградной цистометрии, максимальный цистометрический объем до лечения был равен  $101 \pm 18$  мл, через полгода повысился на 7,9% ( $109 \pm 14$  мл), через год на 15,8% ( $117 \pm 18$  мл). При статистической обработке максимального цистометрического объема значимых различий не отмечалось. Это означает, что у пациентов данной подгруппы одна из главных задач хемоденервации ботулотоксином достигнута не была, что в дальнейшем являлось одним из показаний к повторному вмешательству.

$$L = 184, p\text{-value} = 0.2634$$

По внутрипузырному давлению также различий не выявлено, что логически коррелирует с отсутствием изменений со стороны среднего эффективного и максимального цистометрического объемов. Внутрипузырное давление до операции составляло  $17,8 \pm 2,9$  см вод. ст., через 6 месяцев отмечалось его повышение на 7,9% ( $19,2 \pm 2,1$  см вод. ст) и через год на 21,9% ( $21,7 \pm 3,1$  см вод. ст).

$$L = 182.5, p\text{-value} = 0.3257$$

Показатели тонуса детрузора до вмешательства достигали  $2,6 \pm 0,5$  мм/мл, через 6 месяцев снизился на 26,9% ( $1,9 \pm 0,3$  мм/мл), а через 12 месяцев снова увеличился на 69,2% ( $4,4 \pm 0,6$  мм/мл). Сравнение с исходным уровнем (до лечения) выполняли с помощью одностороннего теста знаковых рангов Уилкоксона (функция `wilcox.test()` в R) в соответствии с рекомендациями для непараметрических методов анализа связанных выборок.

Соотношение максимального цистометрического объема мочевого пузыря через 12 мес после хемоденервации детрузора БТТА к исходному показателю в среднем равнялось 1,30. Отношение тонуса детрузора через 12 мес и исходно в среднем составило 3,70. Ключевые уродинамические показатели продемонстрировали тенденцию к ухудшению в виде увеличения внутрипузырного давления с  $17,8 \pm 2,9$  до  $21,7 \pm 3,1$  см вод. ст. с соответствующим повышением тонуса детрузора

Соотношения оказались статистически однородными, что говорит о неэффективности проведенной хемоденервации детрузора БТТА во 2 подгруппе, которое и послужило основанием для проведения повторной операции.  $V = 42$ ,  $p\text{-value} = 0.3303$

Частично пациентам была проведена диагностика состояния кровообращения мочевого пузыря. В норме реограмма представляет собой разделённую выраженной инцизурой двугорбую кривую с систолическим и диастолическим сегментами. Количественные показатели, как правило, не зависят от степени наполнения органа.

У пациентов со спинальным мочевым пузырем реограммы носили весьма разнообразный характер, от ангиоспазма и сниженного кровенаполнения переднего отдела малого таза до вазодилатации и застойной гиперемии (рисунок 9). Вследствие ограниченного числа проведения РПег пациентам ретроспективной группы делать какие-либо суждения относительно данного фактора затруднительно. Можно сказать лишь то, что нарушения кровообращения органов малого таза, в частности мочевого

пузыря, весьма переменны равно, как и характер его нейрогенной дисфункции.

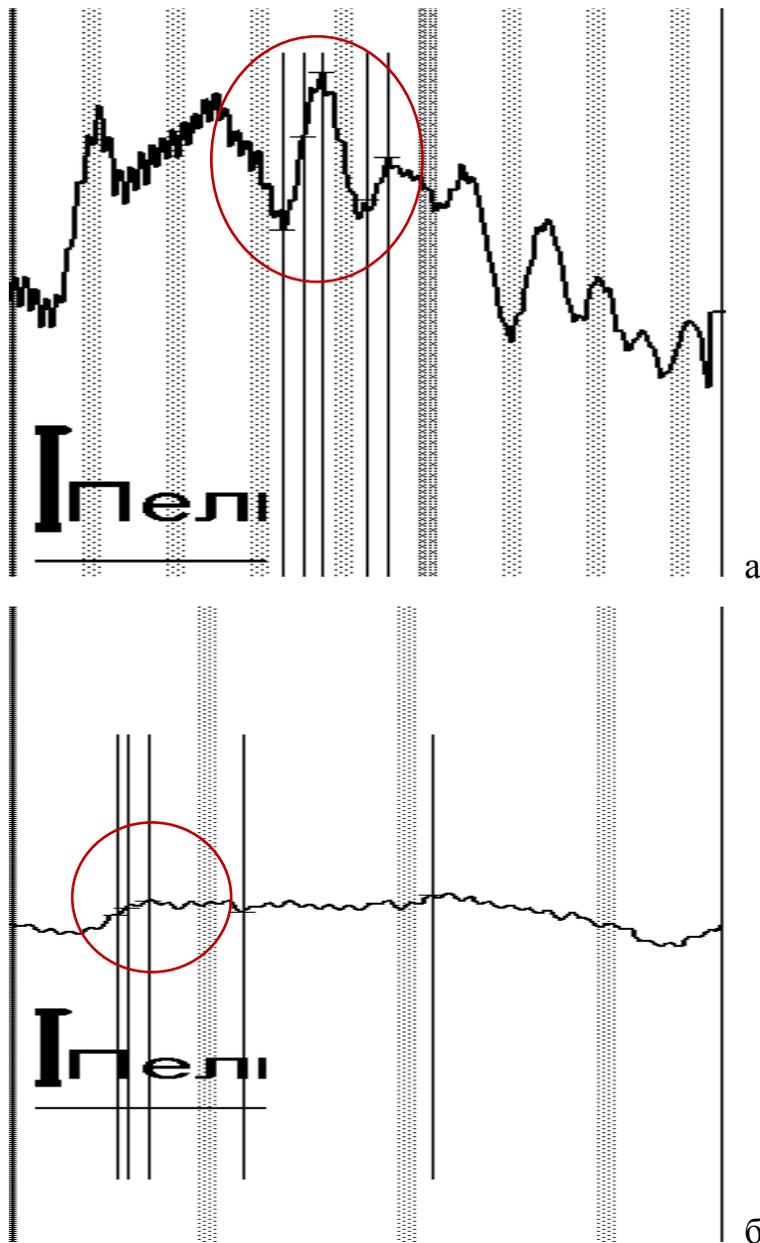


Рисунок 9. Примеры РПег при вазодилатации (а) и ангиоспазме (б)

Сложность диагностики и лечения пациентов со спинальным мочевым пузырем в настоящий момент определяется квалификацией врачей и наличием навыков нейрофизиологических обследований. С помощью лучевых, радиологических, других инструментальных методов можно получить определенный объем информации о сугубо органических изменениях. Но вопрос патогенетической и патофизиологической природы нарушения функции мочевых путей остается не закрытым.

### 3.4 Клиническое наблюдение

Пациент У., 11 лет. В периоде новорожденности прооперирован по поводу менингомиелоцеле поясничного отдела. На первом году жизни был выявлен левосторонний ПМР 4-5 ст., в связи с чем мочевой пузырь дренировался катетером Фолея в течение 2-х лет. После этого ребенок поступил на контрольное обследование. По данным экскреторной урографии на заполненном мочевом пузыре отмечался двусторонний пузырнозависимый уретерогидронефроз. На повторной цистографии сохранялся ПМР 4-5 ст. слева, после чего было проведено оперативное вмешательство в объеме пункционной нефростомии и эндоскопической коррекции рефлюкса слева. Далее при контрольном обследовании также отмечался ПМР 5 ст. слева и ребенок снова был переведен на постоянное дренирование мочевого пузыря катетером Фолея.

В возрасте 6 лет при проведении МРТ пояснично-крестцового отдела выявлена липома конечной нити и фиксация спинного мозга, по поводу чего проведена операция – удаление липомы конечной нити, миеломенингоградикулолиз.

На 8 году жизни ребенок впервые был госпитализирован в отделение урологии ДГКБ №9 им. Г.Н. Сперанского. При первичном обследовании, по данным цистографии, ПМР не выявлен. Уродинамическое исследование выявило выраженное нарушение резервуарной функции мочевого пузыря, проявляющееся в снижении максимального цистометрического объема до 38 мл, при этом ВПД достигало 52,5 см.вод.ст, а тонус детрузора - 19,7 мм/мл. По данным профилометрии отмечалась сфинктерная недостаточность со снижением максимального внутриуретрального давления до 28 см вод ст.

Ребенку был проведен курс детрузорстабилизирующей терапии с помощью применения холинолитиков и физиотерапевтических методик, терапия, направленная на купирование рецидивирующего течения ИМВП.

Лечение было продолжено и на амбулаторном этапе под наблюдением врачей по месту жительства.

Спустя несколько курсов стационарного и этапов амбулаторного лечения был получен положительный ответ, но все же нормализовать внутрипузырное давление так и не удалось. В очередную госпитализацию ребенку было 11 лет. В клинической картине: периодическая катетеризация каждые 2 часа объемами от 80 до 150 мл, ночью мочевого пузыря дренировался катетером Фолея. Позыва и самостоятельных мочеиспусканий не было, отмечалось недержание мочи в форме парадоксальной ишурии малого объема, максимальный интервал без недержания составлял 3 часа, объем недержания около 300 мл за день. При уродинамическом обследовании отмечались следующие данные: максимальный цистометрический объем составил 149 мл, повышение ВПД до 25,7 см.вод.ст, тонус детрузора - 0,57 мм/мл. Были сформулированы показания и проведена хемоденервация детрузора ботулиническим токсином типа А. В послеоперационном периоде и на дальнейший амбулаторный этап была прописана терапия с целью профилактики рецидива ИМВП и рекомендована повторная госпитализация через 6 месяцев для контроля эффекта оперативного вмешательства. Также непосредственно в послеоперационном периоде и далее амбулаторно холиноблокаторы не отменялись (тростпия хлорид по 7,5 мг x 2 р/д длительно). РПег ребенку не проводилось.

При контрольном поступлении через 6 месяцев: катетеризация каждые 2-3 часа объемами от 80 до 210 мл, на ночь катетер Фолея. Позыва и самостоятельных мочеиспусканий также не было. Недержание мочи, несмотря на проведенное вмешательство, ухудшилось и составило до 800 мл за день, а максимальный «сухой» промежуток снизился до 60 мин. Уродинамические показатели также показали отрицательную динамику: максимальный цистометрический объем составил 129 мл, ВПД повысился до 38 см.вод.ст., тонус детрузора также увеличился по сравнению с дооперационным до 1,54 мм/мл.

В связи с отрицательной динамикой, как по клинической картине, так и по данным инструментального уродинамического обследования, ребенку, спустя 6 месяцев, была проведена повторная хемоденервация детрузора ботулиническим токсином типа А.

У ребенка не оценивалось кровоснабжение органов малого таза с целью возможной корректировки лечения, не проводилась БОС-терапия. Можно предполагать, что отсутствие эффекта проведенной хемоденервации детрузора ботулиническим токсином и даже ухудшение клинической и уродинамической ситуации, связано с недостаточной оценкой сосудистого и метаболического факторов и, как следствие, отсутствием консервативного звена терапии, направленного на его нормализацию. Данный клинический пример показывает важность синергического действия оперативной и консервативной коррекции для увеличения эффективности хемоденервации детрузора ботулиническим токсином и улучшения результатов лечения нейрогенного мочевого пузыря у детей с миелодисплазией.

## **Глава 4. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ХЕМОДЕНЕРВАЦИИ ДЕТРУЗОРА У ДЕТЕЙ С НЕЙРОГЕННЫМ МОЧЕВЫМ ПУЗЫРЕМ И МИЕЛОДИСПЛАЗИЕЙ**

### **4.1 Тактика лечения детей с нейрогенным мочевым пузырем и миелодисплазией**

Золотыми стандартами коррекции нейрогенного мочевого пузыря на сегодняшний день остаются фармакотерапия, направленная на улучшение резервуарной функции мочевого пузыря, интермиттирующая катетеризация, различные виды физиотерапевтических методов и лечение рецидивирующего течения ИМВП.

Интермиттирующая катетеризация необходима при нарушении эвакуаторной функции мочевого пузыря и в подавляющем большинстве случаев в исследовании принимали участие дети, которые длительно применяли этот метод, так как основная часть пациентов имела арефлекторный мочевой пузырь. И малая часть детей, попавших в проспективную группу, опорожняли мочевой пузырь самостоятельно по позыву или напоминанию родителей, некоторые из которых также пользовались катетеризацией для выведения остаточной мочи после самостоятельного мочеиспускания.

Фармакотерапию, направленную на релаксацию детрузора и улучшение резервуарной функции мочевого пузыря, получали все дети, вошедшие в исследование не менее 6, а чаще всего 12 и более месяцев до постановки показаний к проведению хемоденервации. Основным препаратом, применяемым с этой целью, был оксибутинин в дозировке от 2,5 до 5 мг 1-2 раза в день на протяжении длительного периода. Также применялся такой препарат, как тропсия хлорид.

Детям, как стационарно, так и в амбулаторном режиме выполнялись регулярные физиотерапевтические процедуры, направленные на релаксацию гладкой мускулатуры мочевого пузыря и снижение

воспалительной активности из-за рецидивирующего течения ИМВП. Проводились следующие процедуры: токи надтональной частоты, электрофорез лекарственных препаратов (эуфиллин, атропин, ZnI), амплипульс для стимуляции.

#### 4.1.1 Коррекция пузырно-мочеточникового рефлюкса

При отсутствии значимого эффекта от консервативной терапии, проявляющегося в отсутствии улучшения со стороны континенции, резервуарной функции мочевого пузыря и сохраняющихся нарушениях по результатам уродинамического обследования, принималось решение о проведении хемоденервации детрузора БТТА. Важным показанием также являлось наличие ПМР различных степеней, который наблюдался у 14 из 30 детей (46%) проспективной группы (таблица 10). То есть больше половины детей страдали ПМР, который практически всегда ассоциирован с рецидивирующим течением ИМВП и при длительном течении процесса - развитии рефлюкс-нефропатии и ХБП [18]. При рефлюксе высоких степеней зачастую имеет место рецидивирующее течение пиелонефрита. В таком случае рефлюкс-нефропатия развивается особенно быстро, что диктует необходимость скорейшего купирования причинного фактора [97].

Таблица 10. ПМР у детей проспективной группы до начала лечения.

	Общий % ПМР	I	II	III	IV
Справа	50%	2	2	1	5
Слева	50%	-	1	1	8

В случае вторичного ПМР ввиду нейрогенной дисфункции мочевого пузыря первостепенной задачей является снижение внутрипузырного давления и тонуса детрузора. В нашем исследовании при ПМР встречались две основные интраоперационные ситуации относительно ПМР.

Первая – это сомкнутые устья мочеточников без органической недостаточности, даже при проведении гидродилатационной пробы. В таком случае ПМР имеет исключительно вторичную природу в результате высокого ВПД и, чем выше оно, тем выше степень рефлюкса. У таких пациентов рефлюкс может быть снижен или купирован только в результате снижения ВПД, на что и направлена хемоденервация детрузора ботулотоксином.

Вторая ситуация связана с органической недостаточностью устьев мочеточников. Но сама их недостаточность по сути своей также вторична по отношению к нейрогенной дисфункции. В результате длительно существующей ишемии детрузора и повышенного ВПД развивается трабекулярность стенок мочевого пузыря. Когда трабекулярность захватывает зоны в непосредственной близости от мочеточника, трабекулы «тянут» за собой и само устье, и интрамуральный отдел мочеточника, формируя его функциональную недостаточность. В таких условиях необходима эндоскопическая коррекция рефлюкса (ЭКР), направленная на моделирование состоятельности клапанного механизма устья мочеточника. Но важным моментом здесь является то, что без нормализации ВПД и тонуса детрузора попытки ЭКР практически обречены на провал. Поэтому для успешной коррекции необходимо нормализовать ВПД. В случаях резистентных к консервативной терапии добиться этого можно только с помощью хемоденервации детрузора БТТА [52]. Возможна как заблаговременная хемоденервация с последующей ЭКР, так и симультанная операция.

В подавляющем большинстве случаев выявлялся ПМР высокой степени, при котором происходит непосредственное повреждение

почечной паренхимы, что говорит о тяжести течения заболевания и высоких рисках у данного контингента детей. При этом во всех этих случаях пациенты получали детрузорстабилизирующую терапию (холиноблокаторами) в течение длительного времени. В таких случаях необходима более агрессивная тактика, не только в плане ПМР, но и стабилизации детрузора, поэтому особую важность у данного контингента детей, в случаях резистентных к консервативной терапии и ПМР высоких степеней, обретает хемоденервация детрузора БТГА.

В результате хемоденервации детрузора БТГА и в некоторых случаях последующей ЭКР контрольные показатели по ПМР у данных детей были следующими: снижение степени или купирование ПМР 4 ст. отмечалось в 10 из 13 или в 76,9% случаев, ПМР 3 ст. - в 75%, а ПМР 1 и 2 ст. был купирован в 100% случаев.

Результаты лечения относительно ПМР были следующими. Общее количество рефлюксов в расчете на каждый мочеточник составило – 20 (у 14 детей). Общий успех в течении ПМР был достигнут в 85% мочеточников или 92,8% детей. Из них отмечалось снижение степени в 6 мочеточниках (у 6 детей) или 30% и купирование ПМР было достигнуто в 11 мочеточниках (у 7 детей) или в 55%. При этом регресс ПМР исключительно после хемоденервации детрузора ботулотоксином наблюдался в 10 мочеточниках (у 7 детей) или в 50% случаев, а дополнительное проведение ЭКР после хемоденервации потребовалось в 7 мочеточниках (у 6 детей) или в 35% случаев. Без динамики остались 3 мочеточника или 15% случаев.

Исходя из полученных результатов относительно ПМР, можно сделать определенные выводы. У детей с НМП и миелодисплазией высокая распространенность ПМР высоких степеней, являющегося непосредственной причиной повреждения почечной паренхимы и рецидивирующего течения пиелонефрита с исходом, заключающимся в прогрессирующем снижении функции почек, формировании рефлюкс-

нефропатии и ХБП. В большинстве случаев ПМР является вторичным по отношению к НМП в результате повышенного ВПД и может быть разрешен путем хемоденервации детрузора БТГА в следствие снижения ВПД, нормализации тонуса детрузора и увеличения эффективного объема мочевого пузыря [113]. При органической недостаточности устьев мочеточников, которая также является вторичной к НМП, из-за хронической ишемии, развития трабекулярности стенок мочевого пузыря и патологического ремоделирования устьев мочеточников, их интрамурального отдела и рядом расположенных зон может потребоваться проведение ЭКР. В таком случае успех ЭКР может быть достигнут только при условии нормализации ВПД и тонуса детрузора, поэтому перед ЭКР необходима хемоденервация детрузора БТГА или симультанная операция. При таком подходе успех в лечении ПМР у такого сложного контингента детей достигает 85% (таблица 11).

Таблица 11. Результаты лечения ПМР у детей проспективной группы.

	Общий % ПМР	I	II	III	IV
Справа	55,5	1	1	2	1
Слева	44,5	1	1	1	1

#### 4.1.2 Коррекция ангиологического фактора

Всем пациентам в дооперационном периоде выполнялась оценка состояния кровообращения мочевого пузыря с помощью РПег. Учитывая выявленные нарушения, детям проводилось лечение, направленное на улучшение данного аспекта.

Мышечные клетки обладают способностью реагировать на различные условия кислородного голодания. При умеренной гипоксии их реакцией становится сокращение, что позволяет поддерживать определённый уровень функциональной активности. Однако, если гипоксия продолжается длительное время, этот механизм начинает истощаться. В результате миоциты теряют свой сократительный потенциал, что приводит к снижению тонуса мышц.

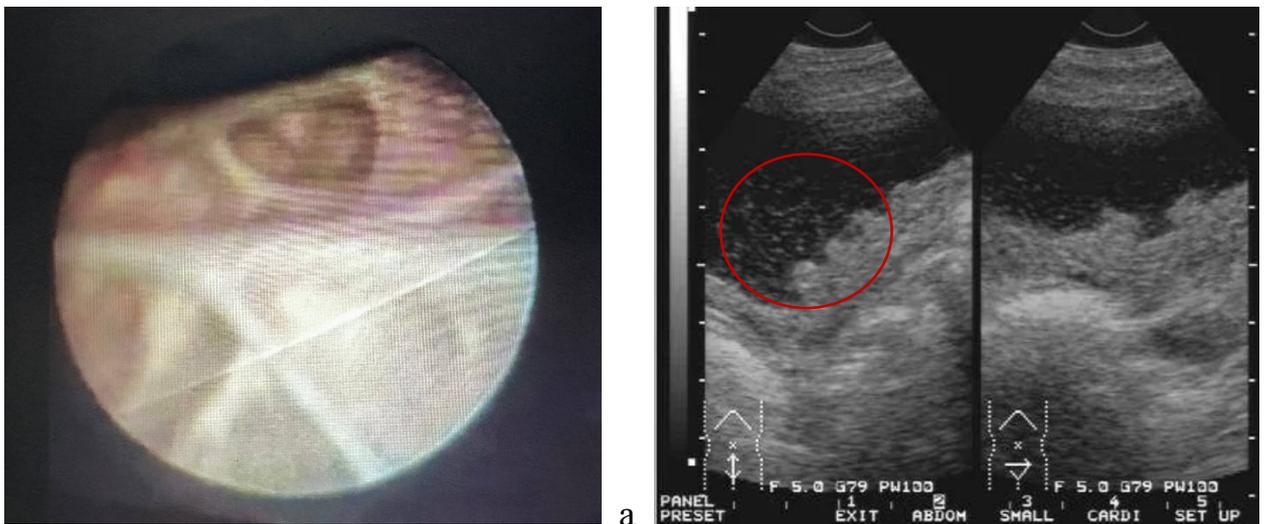
Такое ослабление тонуса наблюдается и в стенках сосудов. Расслабление сосудистых стенок может вызвать застойную гиперемия тканей, что является следствием недостаточного кровоснабжения и замедленного оттока крови. Это состояние может быть особенно заметно в органах, таких как мочевого пузыря, где ангиодилатация и признаки атонии сосудов могут возникать, как ответ на более тяжёлую и длительную гипоксию. Важно отметить, что в таких случаях компенсаторные механизмы миоцитов, которые обычно помогают справляться с недостатком кислорода, оказываются истощенными.

При этом стоит уточнить, что в данной ситуации не следует говорить о патологическом шунтировании, которое могло бы указывать на наличие аномальных путей кровотока. Вместо этого снижение утилизации кислорода тканями мочевых органов, проявляющееся в уменьшении артерио-венозной разницы, скорее всего обусловлено общей депрессией метаболических процессов в клетках. Это состояние можно рассматривать, как вторичную гипоксию, которая не является циркуляторной. Она больше напоминает тканевую гипоксию, когда клетки не могут эффективно использовать доступный кислород.

В таких условиях наблюдается недостаточное напряжение углекислоты в крови и отсутствие дефицита оснований, что подтверждает гипотезу о снижении метаболической активности. Это может быть связано с тем, что клетки, находясь в состоянии гипоксии, переходят на менее эффективные пути метаболизма такие, как анаэробное дыхание, что

приводит к образованию молочной кислоты и другим метаболитам. В результате, несмотря на наличие кислорода, клетки не могут его эффективно использовать, что усугубляет состояние гипоксии и приводит к дальнейшему ухудшению функции органа.

У детей с длительным анамнезом заболевания арефлекторного гипертоничного мочевого пузыря в большинстве случаев по результатам РПег выявлялась гипотония сосудов, что, по-видимому, обуславливалось длительной тканевой ишемией, проявлявшейся трабекулярностью мочевого пузыря. Сами трабекулы, визуализирующиеся при цистоскопии (рисунок 10), являются ничем иным, как соединительной тканью в результате гибели гладкомышечных клеток. Примечательно, что в анамнезе таких пациентов часто имеется достаточно позднее начало СИС, то есть мочевой пузырь в таких случаях длительно находился без адекватного опорожнения с высокой внутрипузырной гипертензией и ишемией, вероятно тогда же и возникали основные деструктивные изменения в миоцитах детрузора, развившиеся в грубую трабекулярность.



б

Рисунок 10. Трабекулярность мочевого пузыря: цистоскопия (а) и ультразвуковое исследование (б)

Этим детям проводилась терапия низкоинтенсивным лазерным излучением (НИЛИ). Данный метод давно зарекомендовал себя и применяется в совершенно различных областях медицины, таких как: урология, неврология, гинекология, эндокринология, дерматология и др., не обошел стороной и детскую практику.

В настоящий момент имеется достаточно обширный объем данных, позволяющих детально описать механизмы действия НИЛИ. Многочисленные исследования подтверждают его выраженную биологическую активность. Глубина проникновения лазерного излучения в ткани варьирует в широком диапазоне от нескольких миллиметров до 4-8 сантиметров, что напрямую зависит от длины волны используемого излучения. Этот параметр важен при выборе методики лечения и определяет целевое воздействие на конкретные ткани и структуры организма. В основном применяют красное и инфракрасное лазерное излучение. Поглощенная энергия кванта лазерного излучения запускает реакции, приводящие к изменению клеточного гомеостаза, являющиеся цепью передачи фотосигнала в клетке.

Механизм действия НИЛИ достаточно сложен и многогранен. Известно, что лазерное воздействие приводит к существенным изменениям биофизических параметров клеточных мембран. В частности, наблюдается изменение их проницаемости, что облегчает транспорт необходимых веществ внутрь клетки и выведение продуктов метаболизма. Этот эффект усиливается благодаря активации митохондрий, а их повышенная активность способствует увеличению выработки аденозинтрифосфата (АТФ). Это особенно важно в условиях нарушенного кровоснабжения тканей, когда доставка кислорода ограничена. В таких случаях НИЛИ стимулирует доставку кислорода и ускоряет его потребление клетками, способствуя восстановлению клеточной функции и регенерации тканей.

Кроме того, НИЛИ оказывает влияние на систему антиоксидантной защиты организма. Отмечено значительное увеличение активности

каталазы – фермента, нейтрализующего вредные свободные радикалы, которые являются продуктами клеточного метаболизма и могут повреждать клетки. Стимуляция митохондриями АТФ, в свою очередь, также способствует снижению окислительного стресса. Наряду с прямым воздействием на клетки НИЛИ оказывает влияние на иммунную систему. В частности, наблюдается повышение уровня неспецифических гуморальных факторов защиты, а также усиление фагоцитарной активности макрофагов. Эти эффекты проявляются в виде противовоспалительного, антиаллергического и анальгетического действия НИЛИ [103].

Важно отметить, что НИЛИ также усиливает микроциркуляцию в тканях, улучшая кровоснабжение и лимфоотток. Это способствует удалению продуктов воспаления и ускоряет процессы регенерации. Таким образом, НИЛИ имеет два основных свойства – улучшение микроциркуляции и стимуляция энерготропных процессов, которые особенно актуальны для детей с миелодисплазией и нейрогенным мочевым пузырем, так как главной причиной прогрессирования нейрогенной дисфункции мочевого пузыря является его хроническая ишемия [1, 4].

В основном применяют красное и инфракрасное лазерное излучение. Поглощенная энергия кванта лазерного излучения запускает реакции, приводящие к изменению клеточного гомеостаза, являющиеся цепью передачи фотосигнала в клетке. Биологический эффект НИЛИ в конечном итоге заключается в нарастании скорости переноса электронов по дыхательной цепи [1].

Физиологический и практический эффект заключается в улучшении регионарного кровообращения, что имеет особую важность в лечении случаев с длительно существующей ишемией мочевого пузыря [42, 4]. Метод проведения курса НИЛИ заключался в последовательном воздействии над лонным сочленением (над проекцией мочевого пузыря)

частотами лазерного облучения, равными 5, 50 и 1000 Гц при мощности излучения 5 мВт. Курс лечения состоял из 10 ежедневных процедур.

С вазопротекторной целью помимо НИЛИ применялась никотиноил гамма-аминомасляная кислота. Несмотря на то, что этот препарат изначально применялся после инсульта с целью улучшения кровообращения в головном мозге, впоследствии выяснилась его эффективность в лечении нейрогенных дисфункций мочевого пузыря (Гусева Н.Б., 1998). Эффект заключается в улучшении микроциркуляции мочевого пузыря, следствием чего является уменьшение гипоксии детрузора и повышение его адаптации. Детям в возрасте до 10 лет препарат назначался в дозировке 20 мг 2 раза в день, детям старше 10 лет по 50 мг также двукратно, в течение месяца. Курсы повторялись каждые 6 месяцев.

#### **4.1.3 Терапия активации тазовых рефлексов и укрепления мышц тазового дна**

Также всем детям проспективной группы проводилась терапия биологической обратной связью (БОС-терапия) – это метод, основанный на улучшении связей нервных структур на различных уровнях, ответственных за мочеиспускание по принципу обратной связи, довольно распространенной в организме человека для регуляции различных процессов. Метод нашел широкое применение в различных аспектах лечения детей при нейрогенной дисфункции мочевого пузыря [7]. Суть метода заключается в обучении ребенка управлять мышцами тазового дна, которые играют важную роль в контроле мочеиспускания, а также мышцами ректального и уретрального сфинктеров. Во время БОС-терапии ребенок подключен к специальному оборудованию с помощью накожных электродов или ректального датчика, которые отслеживают активность мышц тазового дна. Эта информация отображается на экране в виде графиков, звуков или других визуальных сигналов. Ребенок, видя или слыша эти сигналы, учится осознанно сокращать и расслаблять мышцы.

Постепенная тренировка мышц тазового дна при помощи БОС приводит к увеличению их тонуса, что в свою очередь способствует восстановлению нормальной работы мочевого пузыря. Важной особенностью метода БОС является то, что он учит ребенка восстанавливать волевой контроль над мочеиспусканием, а это особенно важно для детей, страдающих нейрогенной дисфункцией [11].

Даже в случаях с гипо- и арефлекторным мочевым пузырем можно стимулировать улучшение позыва или появление его эквивалента (тяжесть в надлобковой области). Позыв или его эквивалент крайне важны не только, как компонент нормального акта мочеиспускания, но и, как индикатор наполненности мочевого пузыря у детей с отсутствующим самостоятельным мочеиспусканием. Особенную важность это приобретает в случаях пузырно-зависимого уретерогидронефроза на фоне гипо- и арефлекторного мочевого пузыря, так как улучшение позыва в данном случае сигнализирует о необходимости принудительного мочеиспускания или проведения катетеризации на меньшем объеме, что предотвращает обструкцию.

В результате регулярных тренировок мышцы тазового дна становятся более сильными, что позволяет им эффективнее препятствовать произвольному мочеиспусканию. Одновременно увеличивается способность детрузора расслабляться, что улучшает фазу наполнения мочевого пузыря. Детям без органики с ургентным синдромом (частые позывы к мочеиспусканию) БОС-терапия помогает увеличить объем мочевого пузыря, что приводит к стабилизации позыва [15].

В исследовании всем детям в послеоперационном периоде применялся педиатрический режим БОС-терапии. Преимущества педиатрического режима БОС-терапии заключаются в следующем:

- Безболезненность
- Интерактивность - игра с графическими объектами на экране делает процедуру интересной и мотивирует ребенка к участию.

- Безопасность. Стандартный педиатрический режим БОС-терапии с «Уростим» выполняется без стимуляции.

Процесс тренировки выглядит следующим образом: ребенок производит произвольное сокращение мышц тазового дна, электроды в свою очередь регистрируют эту активность, и на экране появляется графическая информация о силе сокращения. Ребенок видит график и корректирует силу сокращения для достижения заданного уровня эффекта.

БОС-терапия - зарекомендовавший себя метод, особенно в качестве лечения стрессового недержания мочи. Но также у данного метода есть важные свойства, которые делают его особенно важным после проведенной хемоденервации детрузора БТГА. Одним из этих свойств является механизм активации промежностного рефлекса, тормозящего детрузор, в регуляции которого принимают участие такие структуры, как зоны головного мозга (центр Фёрстера-Клейста), специализированные стволовые и спинальные центры (ядра Баррингтона и Онуфа) и сакральный центр мочеиспускания и дефекации [13]. В результате задействуются структуры на всех уровнях регуляции. Поэтому направленное сокращение мышц тазового дна и промежности способствует сохранению нормотензии детрузора, снижению внутрипузырного давления и, как следствие, улучшению резервуарной функции мочевого пузыря и поддержанию эффекта от проведенной хемоденервации детрузора [4, 11].

Еще одним важным влиянием БОС-терапии выступает нормализация тонуса периферических сосудов малого таза в результате опосредованного влияния на их рецепторы путем сокращений мышц тазового дна. В свою очередь нормализация регионарного кровообращения способствует нормализации адаптации и резервуарной функции мочевого пузыря, в следствие чего закрепляется эффект и увеличивается продолжительность хемоденервации детрузора ботулиническим токсином. Аналогично БОС-терапия положительно влияет и на течение хронического запора путем улучшения кровоснабжения органов малого таза [44]. В свою очередь

терапия хронического запора, который часто наблюдается у детей с миелодисплазией и нарушением функции тазовых органов, имеет весьма важное значение с точки зрения лечения рецидивирующего течения ИМВП [18, 101].

В исследовании использовалась БОС-терапия, которая проводилась всем детям с применением аппарата «Уростим» (Laborie, Канада). Терапия осуществлялась в двух режимах: педиатрическом и режиме Stim Bio. Педиатрический режим, который не включал стимуляцию, представлял собой курс из 10 ежедневных сеансов, каждый из которых длился 15 минут. Режим Stim Bio, в свою очередь, включал в себя чередование фаз расслабления и стимуляции. Процесс состоял из 8 секунд расслабления, за которыми следовали 12 секунд стимуляции. В этом режиме использовалась сила тока в 5 мА, частота 75 Гц и пропускная способность стимула до 500 мс. Курс состоял также из 10 ежедневных сеансов, каждый из которых длился 28 минут. Продолжение БОС-терапии в амбулаторных условиях не реже чем 1 курс в 3 месяца.

#### **4.1.4 Метаболическая и энерготропная терапия**

Хронический дефицит кровоснабжения и иннервации не может не сказаться на метаболических процессах даже на внутриклеточном уровне, в следствие чего развивается энергетический дефицит. Коррекция данного фактора имеет важное значение в комплексной терапии нейрогенного мочевого пузыря и миелодисплазии [35]. Помимо диет, направленных на поступление достаточного количества питательных элементов в организм, правильной организации режима дня и питья, существуют вещества, мишенью которых являются внутриклеточные процессы метаболизма. Одно из таких веществ - L-карнитин. Препараты, содержащие данное вещество имеют доказанную эффективность, подтвержденную многими исследованиями и мета-анализами [31, 32, 51, 61, 70, 123].

Карнитин, известный как L-3-гидрокси-4-N,N,N-триметиламинобутират, представляет собой важную водорастворимую молекулу, играющую одну из ключевых ролей в промежуточном метаболизме. Он обладает множеством биологических функций, которые делают его незаменимым для нормального функционирования клеток [70]. Одна из основных функций карнитина заключается в его способности транспортировать длинноцепочечные жирные кислоты через митохондриальную мембрану. Этот процесс происходит из цитозоля в митохондриальный матрикс, где жирные кислоты подвергаются  $\beta$ -окислению, что приводит к образованию клеточной энергии в виде АТФ [51].

Кроме того, карнитин играет важную роль в модуляции соотношения ацил-КоА и КоА, что, в свою очередь, регулирует активность различных митохондриальных ферментов. Это соотношение критично для метаболизма жирных кислот, поскольку оно влияет на скорость и эффективность окисления жиров, что особенно важно в условиях энергетического дефицита [123].

Ацетилированная форма карнитина, известная как ацетилкарнитин, также имеет свои уникальные функции. Она участвует в хранении энергии, а также способствует поддержанию нормального уровня ацетил-КоА, который является важным метаболитом в клеточном дыхании и синтезе нейротрансмиттеров. Кроме того, карнитин конъюгирует с частично метаболитованными ацильными группами, что позволяет выводить их из организма в виде эфиров карнитина через мочу. Это помогает поддерживать баланс метаболитов и предотвращает накопление токсичных соединений [61].

Не так давно были выявлены и дополнительные функции карнитина, которые могут иметь важное значение. К ним относятся его противовоспалительные и антиоксидантные свойства. Карнитин может снижать уровень воспалительных маркеров и защищать клетки от

окислительного стресса, что особенно актуально для хронической ишемии характерной для нейрогенной дисфункции мочевого пузыря при миелодисплазии [31, 32].

Омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) являются незаменимыми для организма, входят в состав клеточных мембран и кровеносных сосудов и не синтезируются в нужных количествах в организме человека. Омега-3-ПНЖК, включая эйкозапентаеновую кислоту, докозапентаеновую кислоту и докозагексаеновую кислоту, демонстрируют широкий спектр полезных эффектов у людей и животных. Многие биологические функции ПНЖК опосредованы биоактивными метаболитами, продуцируемыми оксигеназами жирных кислот, такими как циклооксигеназы, липоксигеназы и монооксигеназы цитохрома P450 [141].

Их дополнительный прием был доказан для снижения риска сердечно-сосудистых осложнений, сахарного диабета и когнитивных нарушений [65, 113, 141]. Но достаточно сложно оценить их влияние в лечении нейрогенного мочевого пузыря. Влияние Омега-3 на нейрогенный мочевой пузырь требует более глубокого исследования. Однако, их потенциальная польза, в сочетании с L-карнитином, основана на нескольких факторах. Омега-3-ПНЖК, в частности докозагексаеновая кислота, являются ключевыми компонентами клеточных мембран нейронов. Они улучшают пластичность нейронов, способствуют синтезу нейромедиаторов, а также обладают антиоксидантными свойствами, защищая нейроны от повреждения. В контексте нейрогенного мочевого пузыря, это означает, что ПНЖК могут улучшить функционирование нервов, контролирующего мочеиспускание. Сочетание Омега-3-ПНЖК и L-карнитина потенциально способно усилить их благотворное влияние на нервную систему. Омега-3 улучшают пластичность нейронов, а L-карнитин обеспечивает им необходимую энергию для нормальной работы, помимо его положительного влияния на мышечный компонент. Такой синергический эффект может оказать значимое влияние, улучшив

результаты лечения детей с НМП. Несмотря на то, что прямые исследования влияния Омега-3-ПНЖК и L-карнитина на нейрогенный мочевой пузырь ограничены, существующие данные о их нейропротекторных свойствах дают основания полагать, что такое сочетание может быть перспективным подходом к лечению.

В нашем исследовании всем детям в составе комплексной терапии в послеоперационном периоде с энерготропной целью применялись препараты содержащие L-карнитин при совместном добавлении омега-3 ПНЖК. Детям от 3 до 6 лет L-карнитин применялся в дозе 100 мг в три приема за день, а в возрасте от 6 до 12 лет по 200 мг также трехкратно, детям старше 12 лет - 300 мг 3 р/д. Омега-3-ПНЖК детям до 10 лет применялись в дозе 300 мг один раз в день, в возрасте старше 10 лет по 600 мг также один раз в день. Подобные курсы повторялись после хемоденервации детрузора БТГА не реже чем каждые 6 месяцев.

Вышеперечисленное комплексное лечение, направленное на ангиологический и метаболический факторы, активацию тазовых рефлексов, отвечающих за регуляцию нижних мочевых путей, терапия с целью купирования рецидивирующего течения ИМВП, все это положительно сказалось на продолжительности эффекта хемоденервации детрузора БТГА.

#### **4.1.5 Описание хемоденервации детрузора БТГА**

Вмешательство проводится под общей анестезией. После введения ребенка в наркоз вводится цистоскоп и мочевой пузырь заполняется стерильным физиологическим раствором до его среднеэффективного объема, выясненного заранее с помощью дневника мочеиспусканий и уродинамического обследования. Такое наполнение позволяет детально оценить состояние слизистой оболочки, выявить наличие трабекулярности, а также определить характер и локализацию воспалительного процесса. Во время цистоскопии также проводится

оценка устьев мочеточников: фиксируется их количество, расположение, конфигурация, а также состояние смыкания и перистальтики. Эти данные играют важную роль в дальнейшем выборе тактики лечения и позволяют индивидуализировать подход к каждому пациенту. Затем следует непосредственно внутримочеточниковое введение БТГА. Доза ботулотоксина подбирается, исходя из веса и возраста пациента. По отечественным и мировым данным дозировка достаточно широко варьируется, составляя от 5 до 12 единиц (ЕД) на килограмм массы тела ребенка. Тем не менее, многие исследователи отмечают, что в дозировке 200 и 300 ЕД весомой разницы нет. Нами осуществлялась дозировка по 10 ЕД на кг массы тела, а максимальная доза составляла 200 ЕД. Инъекции проводились в 20-30 точек. Количество точек инъекций зависело от таких интраоперационных факторов, как выраженность трабекулярности и наличие псевдодивертикулов, проявление и локализация воспалительного процесса, среднеэффективный объем мочевого пузыря до операции и возраст ребенка. Так детям в возрасте до 5 лет проводилось 20 инъекций, в возрасте от 5 до 10 лет – 25 инъекций, а старше 10 лет - 30 инъекций с поправками на дополнительные вышеуказанные факторы, на одну инъекцию приходилось от 5 до 8 ЕД ботулотоксина (рисунок 11), в связи с выраженной трабекулярностью глубина введения определялась ситуационно от 3 до 5 мм. Они проводились по заднебоковым стенкам в виде «гусиной лапки», избегая зоны непосредственно вокруг устьев мочеточников и треугольника Лъето.

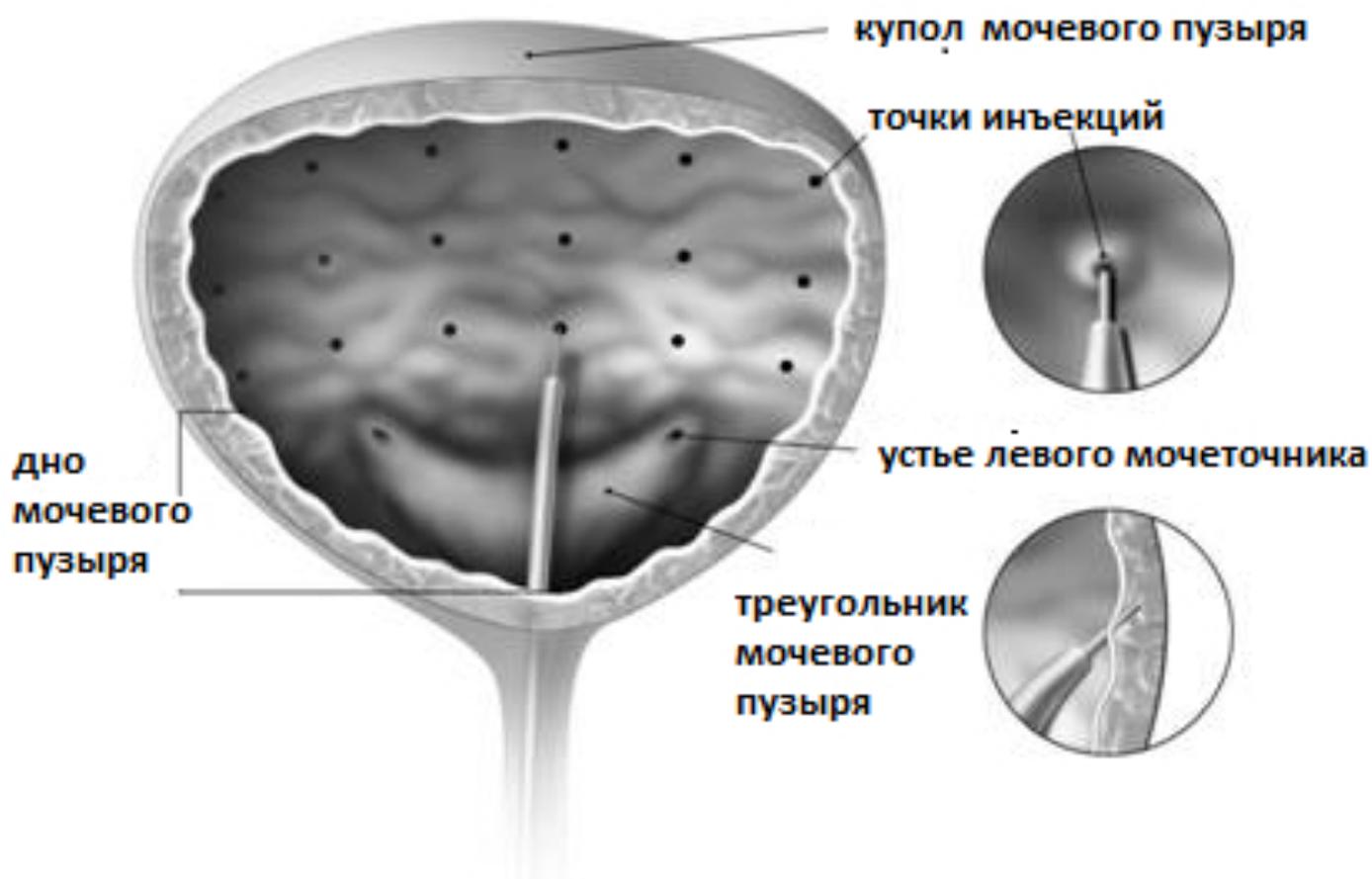


Рисунок 11. Схематическое изображение хемоденервации детрузора БТГА (источник: <https://cleanuri.com/jM3j0m>)

Всем пациентам проводилась профилактика инфекционных осложнений, как перед вмешательством, так и после него, основываясь на клиническом анализе и бактериологическом исследовании мочи, выполняемым всем без исключения. В случаях с отсутствием проявлений активной фазы обострения ИМВП, при отсутствии роста в бактериологическом исследовании назначался курс уроантисептика, наиболее часто из группы нитрофуранов, в частности, фуразидин, который применялся как до, так и после хемоденервации не менее 7 дней.

При выявлении изменений в анализах мочи в виде лейкоцитурии и обнаружении значимой концентрации этиологического агента в бактериологическом исследовании мочи, назначалась системная антибиотикотерапия. Самыми частыми бактериальными агентами были бактерии семейства *Enterobacter spp.*, такие как *Escherichia coli* и *Klebsiella*

pneumoniae. У пациентов, у которых течение заболевания было осложнено тяжелыми формами цистита и длительно персистирующим ПМР, нередко высевалась *Pseudomonas aeruginosa*. Назначались такие антибактериальные препараты, как защищенные пенициллины (амоксциллин+клавулановая кислота), цефалоспорины III поколения (цефтриаксон, цефоперазон+сульбактам), аминогликозиды (амикацин), макролиды (эритромицин), а также комбинации этих препаратов. Выбор антибиотика основывался на результатах бактериологического исследования мочи, учитывая чувствительность выделенных бактерий. В случаях, когда стандартные антибиотики были неэффективны или существовал риск развития резистентности, применялась комбинация антибиотиков, например, цефоперазон+сульбактам и амикацин. Особое внимание уделялось профилактике рецидивов ИМВП. Пациентам рекомендовалось тщательно соблюдать гигиену наружных половых органов и перианальной области, достаточное употребление жидкости и правильный режим дня, уроантисептики в поддерживающей дозировке, инстилляции мочевого пузыря, санаторно-курортное лечение. Очень важным и непростым процессом является разъяснение законным представителям ребенка о необходимости очень точного и тщательного выполнения всех рекомендаций (катетеризации мочевого пузыря, приема препаратов, уротерапии) для достижения полноценного эффекта.

## **4.2 Результаты лечения**

### **4.2.1 Общая характеристика больных**

Также, как и в ретроспективной, в проспективной группе у всех детей нейрогенный мочевой пузырь был следствием миелодисплазии.

Большинство детей проспективной группы имели самый тяжелый и самый резистентный тип нейрогенной дисфункции – арефлекторный мочевой пузырь. Из 30 детей группы он наблюдался у 20 пациентов. У 5 отмечался

гипорефлекторный вид дисфункции, 3 ребенка с нейрогенной детрузорной гиперактивностью и 2 с ДСД (таблица 12).

Таблица 12. Виды нейрогенной дисфункции мочевого пузыря в ретроспективной группе.

Вид нейрогенной дисфункции	Количество пациентов	Процент от общего числа (%)
Арефлекторный	20	66,6
Гипорефлекторный	5	16,6
Нейрогенная детрузорная гиперактивность	3	10
ДСД	2	6,6
Итого	30	100

В возрастном составе также, как и в ретроспективной группе, преобладали дети в возрасте от 8 до 11 лет – 30%. На втором месте оказались пациенты в возрасте от 15 до 17 лет - 26%. Далее расположилась возрастная группа 12-14 лет – 23% детей и на последнем месте дети 3-7 лет – 20% (рисунок 12). Эффективность коррекции нейрогенных расстройств функции тазовых органов намного выше при раннем начале лечения, в возрасте до 7 лет. В связи с активными периодами роста, активации обменных процессов, гормональном созревании в периодах 8-11, 12-14, 15-17 лет у детей и подростков происходит малоуправляемая смена вида нейрогенной дисфункции, развивается резистентность к базовым средствам лечения [34].



Рисунок 12. Распределение пациентов по возрастному соотношению.

Всем детям проводилось комплексное уродинамическое исследование: ретроградная цистометрия, профилометрия уретры, урофлоуметрия, урофлоуметрия с электромиографией. А также необходимые дополнительные методы: экскреторная урография, микционная цистография, электромиография мышц тазового дна. Всем пациентам для оценки кровообращения передних отделов малого таза и, в частности, мочевого пузыря проводилась реопельвиография.

Эффективность проведенного лечения оценивали в четырех контрольных точках:

- непосредственно перед хемоденервацией детрузора БТГА;
- через 6 мес после операции;
- через 12 мес
- через 18 мес

Гипотезу однородности математических ожиданий независимых выборок проверяли тестом знаковых рангов Уилкоксона (Wilcoxon signed rank test)

Гипотезу однородности математических ожиданий связанных (парных) выборок проверяли тестом знаковых рангов Уилкоксона (Wilcoxon match paired test). Каждый раз проверялась двусторонняя (two-sided) альтернативная гипотеза.

Достигнутые уровни значимости при множественных сравнениях корректировали процедурой Гольма (Holm, 1979).

#### 4.2.2 Результаты лечения по клиническим данным

После всестороннего анализа данных, полученных на всех этапах катамнеза были получены следующие результаты.

Средний эффективный объем, рассчитанный по дневнику мочеиспусканий/катетеризаций был зафиксирован на уровне  $125 \pm 18$  мл. В результате хемоденервации детрузора БТГА и комплексного послеоперационного поддерживающего лечения через 6 месяцев этот показатель увеличился на 57,6% ( $197 \pm 24$  мл), через 12 месяцев на 78,4% ( $223 \pm 31$  мл), а через 18 месяцев на 85,6% ( $232 \pm 29$  мл) (рисунок 13).

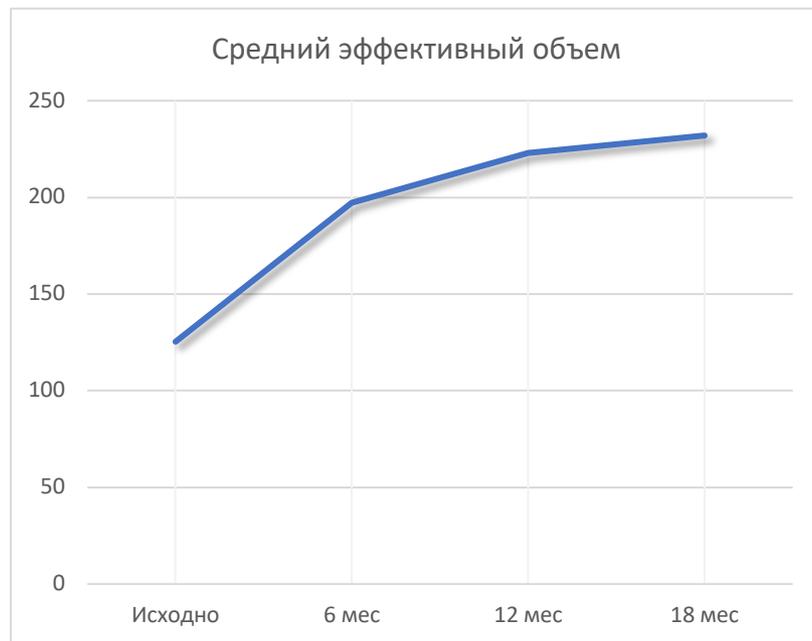


Рисунок 13. Динамика среднего эффективного объема у пациентов проспективной группы.

По потерям мочи или объему недержания, исследуемому с помощью Rad-теста, также отмечалась выраженная положительная динамика (рисунок 14) и отсутствие регресса: до начала лечения составлял  $420 \pm 36$  мл; через полгода он снизился на 53,1% ( $197 \pm 23$  мл), через год на 64,8% ( $148 \pm 16,5$  мл), а через 18 месяцев на 73,8% ( $110 \pm 19$  мл).



Рисунок 14. Динамика потерь мочи (объема недержания за день в мл) у пациентов проспективной группы.

Сухой интервал – максимальное время, которое ребенок мог выдержать между эпизодами недержания мочи. Оценка этого показателя выявила его значимое увеличение. До вмешательства он равнялся  $158 \pm 21$  минутам, через 6 месяцев он возрос на 54,4% ( $244 \pm 31$  минут), через 12 месяцев на 67,7% ( $265 \pm 29,5$  минут) и спустя 18 месяцев на 74,1% ( $275 \pm 35$  минут) от исходного показателя (рисунок 15).

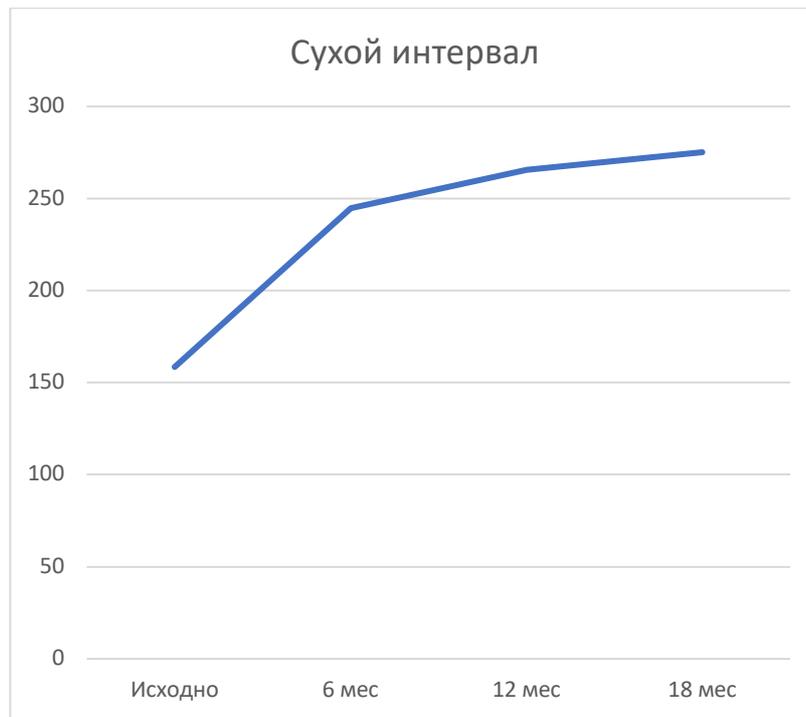


Рисунок 15. Динамика максимального интервала времени между эпизодами недержания мочи у пациентов проспективной группы.

Подводя итог клинических показателей, можно сказать, что по всем из них наблюдалось выраженное улучшение, отсутствие регресса с течением времени и даже улучшение спустя 18 мес. Это значительно повысило качество жизни детей и их социальную адаптацию. Многие, находящиеся на интермиттирующей катетеризации пациенты в результате лечения смогли выдерживать промежутки между катетеризациями и полностью избавиться от недержания мочи.

#### 4.2.3 Динамика уродинамических показателей

До проведения лечения максимальный цистометрический объем составлял  $129 \pm 16$  мл; через 6 месяцев после вмешательства данный показатель увеличился на 32,6% ( $171 \pm 20,5$  мл), через 12 месяцев на 48,1% ( $191 \pm 24$  мл), а через 18 месяцев на 48,8% или до  $192 \pm 22$  мл (рисунок 16).

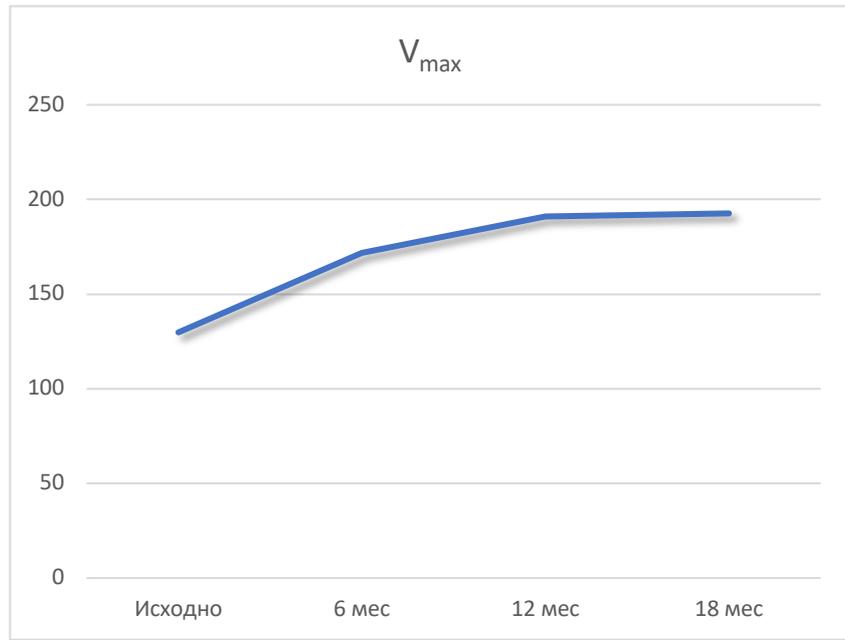


Рисунок 16. Динамика максимального цистометрического объема (в мл) у пациентов проспективной группы.

Тонус детрузора до лечения составлял  $2,37 \pm 0,45$  мм/мл; через 6 месяцев снизился на 32,5% ( $1,6 \pm 0,3$  мм/мл), через 12 месяцев на 55,3% ( $1,06 \pm 0,25$  мм/мл), а через 18 месяцев также был снижен на 53,6% ( $1,1 \pm 0,2$  мм/мл) от исходного уровня (рисунок 17).

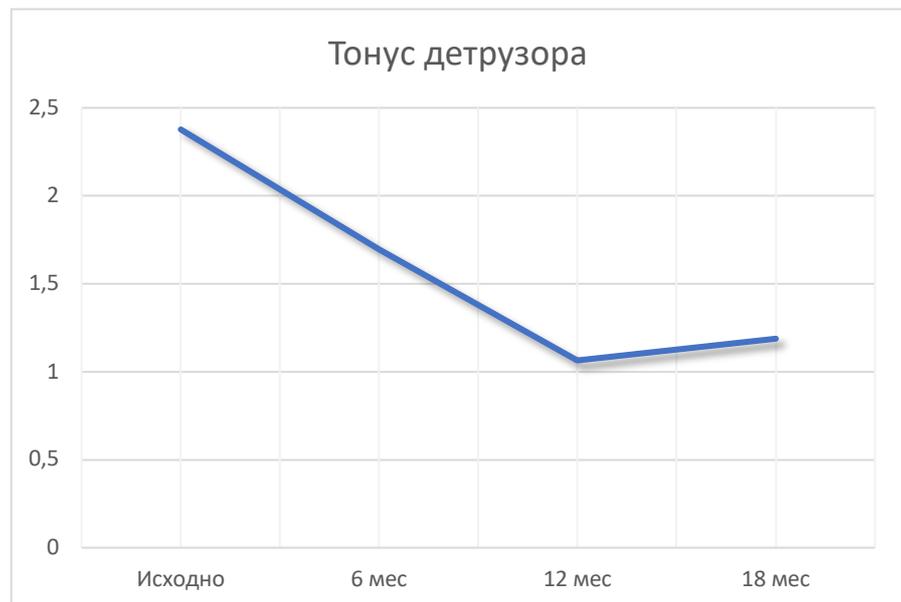


Рисунок 17. Динамика тонуса детрузора (в мм/мл) у пациентов проспективной группы.

Внутрипузырное давление до операции достигало  $20,3 \pm 2,6$  см вод. ст.; через 6 месяцев оно снизилось на 32,5% ( $13,7 \pm 2,1$  см вод. ст.), через 12 месяцев на 31% ( $14 \pm 1,9$  см вод. ст.), а через 18 месяцев на 40,4% ( $12,1 \pm 2$  см вод. ст.) от исходного уровня (рисунок 18).



Рисунок 18. Динамика внутрипузырного давления (в см вод. ст.) у пациентов проспективной группы.

Все уродинамические показатели также демонстрируют выраженное улучшение. Увеличение максимального цистометрического объема и снижение тонуса детрузора в результате привело к снижению ВПД, предотвращая прогрессирующее поражение верхних мочевых путей. Также увеличение объема и снижение тонуса положительно сказывается и на всех клинических проявлениях заболевания.

Проведенный анализ выявил значительные различия между ретроспективной и проспективной группами пациентов, перенесших хемоденервацию детрузора БТГА. Сравнение групп выполнено с помощью теста Манна-Уитни (непараметрический аналог t-критерия для независимых выборок), который подтвердил статистическую значимость различий ( $p < 0,05$  после коррекции). В ретроспективной группе наблюдался выраженный регресс эффекта хемоденервации через 12 месяцев после вмешательства. Так, средний эффективный объем мочевого пузыря, достигнув максимума через 6

месяцев ( $128 \pm 15$  мл), показал тенденцию к снижению через год. Парный тест знаковых рангов Уилкоксона (двусторонний вариант) выявил значимые различия между 6 и 12 месяцами ( $p = 0,032$ ), что подтверждает ухудшение показателя.

Тонус детрузора, снизившийся с  $2,6 \pm 0,4$  мм/мл на 26,9% через 6 месяцев, увеличился на 69,2% через год. Сравнение исходных данных с 12-месячными значениями с использованием парного теста Уилкоксона (двусторонний тест) показало статистически значимый рост ( $p = 0,008$ ), что свидетельствует о восстановлении гипертонуса. Аналогично, внутрипузырное давление возросло с  $17,8 \pm 1,8$  см вод. ст. на 21,9% через год ( $p = 0,016$ ), что подтверждает ухудшение уродинамики. Для коррекции множественных сравнений использованы процедуры Гольма и Беньямини-Йекутили, сохранившие значимость результатов (скорректированные  $p < 0,05$ ).

В проспективной группе эффект хемоденервации сохранялся через 18 месяцев после лечения и составил  $610 \pm 56$  дней. Максимальный цистометрический объем увеличился со  $129 \pm 18$  мл на 48,8% ( $p = 0,002$ , парный тест Уилкоксона), а средний эффективный объем мочевого пузыря возрос с  $125 \pm 21$  мл на 85,6% ( $p < 0,001$ ). Тонус детрузора снизился с  $2,37 \pm 0,5$  мм/мл на 53,6% ( $p = 0,004$ ), а внутрипузырное давление уменьшилось с  $20,3 \pm 2,1$  см вод. ст. на 40,4% ( $p = 0,001$ ). Объем суточного недержания мочи сократился с  $420 \pm 35$  мл на 73,8% ( $p = 0,003$ ), а максимальный интервал между эпизодами недержания увеличился со  $158 \pm 23$  минут на 74,1% ( $p = 0,007$ ). Все  $p$ -значения скорректированы для учета ошибки, что подтверждает устойчивость эффекта.

В отличие от второй ретроспективной подгруппы, в проспективной группе наблюдается не только отсутствие регресса клинических и уродинамических показателей, но их стойкое закрепление и даже улучшение спустя 18 мес после хемоденервации детрузора БТТА. Это доказывает, что комплексное послеоперационное лечение, учитывающее состояние кровоснабжения мочевого пузыря, улучшает эффективность хемоденервации (рисунок 19, 20).

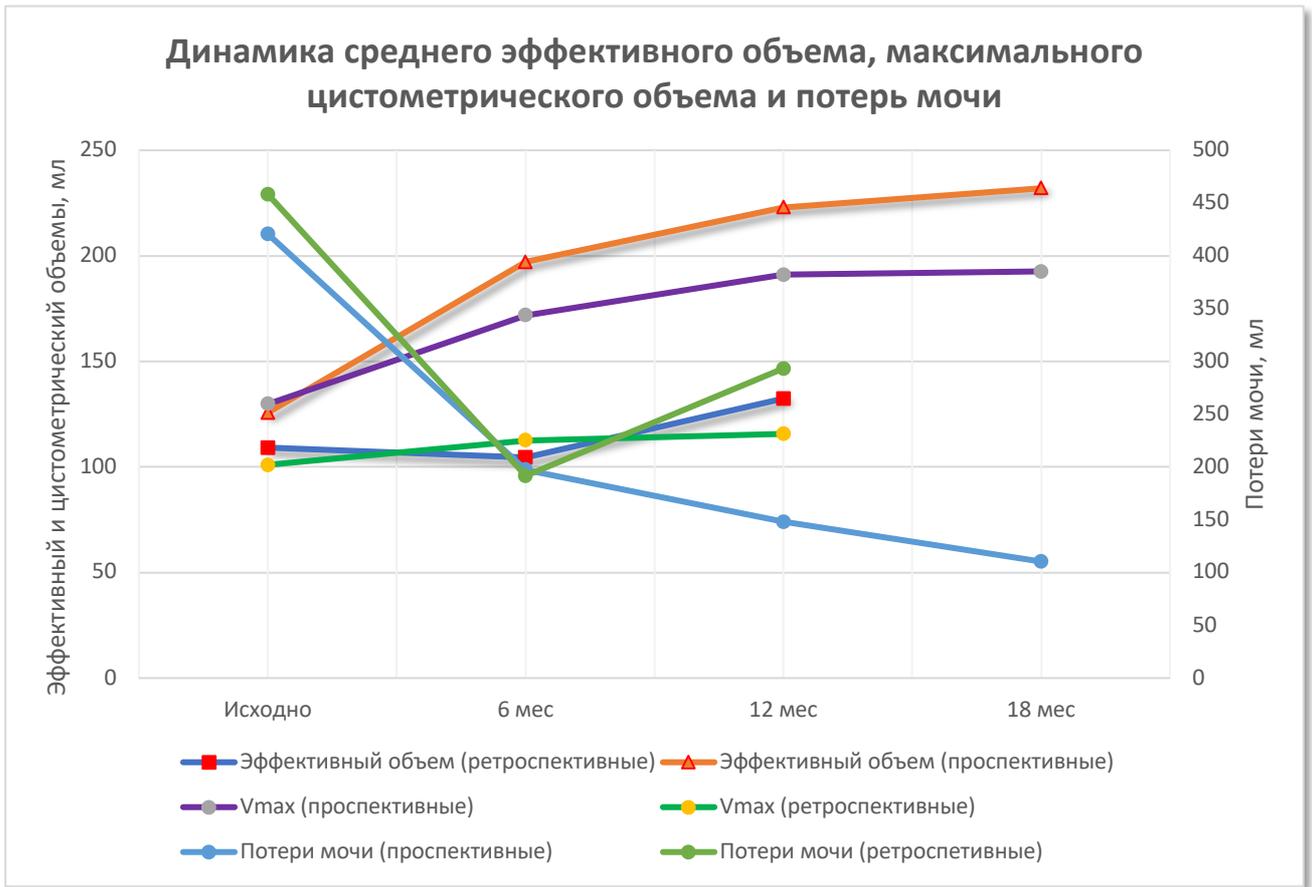


Рисунок 19. Динамика среднего эффективного объема, максимального цистометрического объема и потерь мочи исходно, через 6, 12 и 18 мес после хемоденервации детрузора БТГА в подгруппе №2 у ретроспективных и проспективных пациентов.

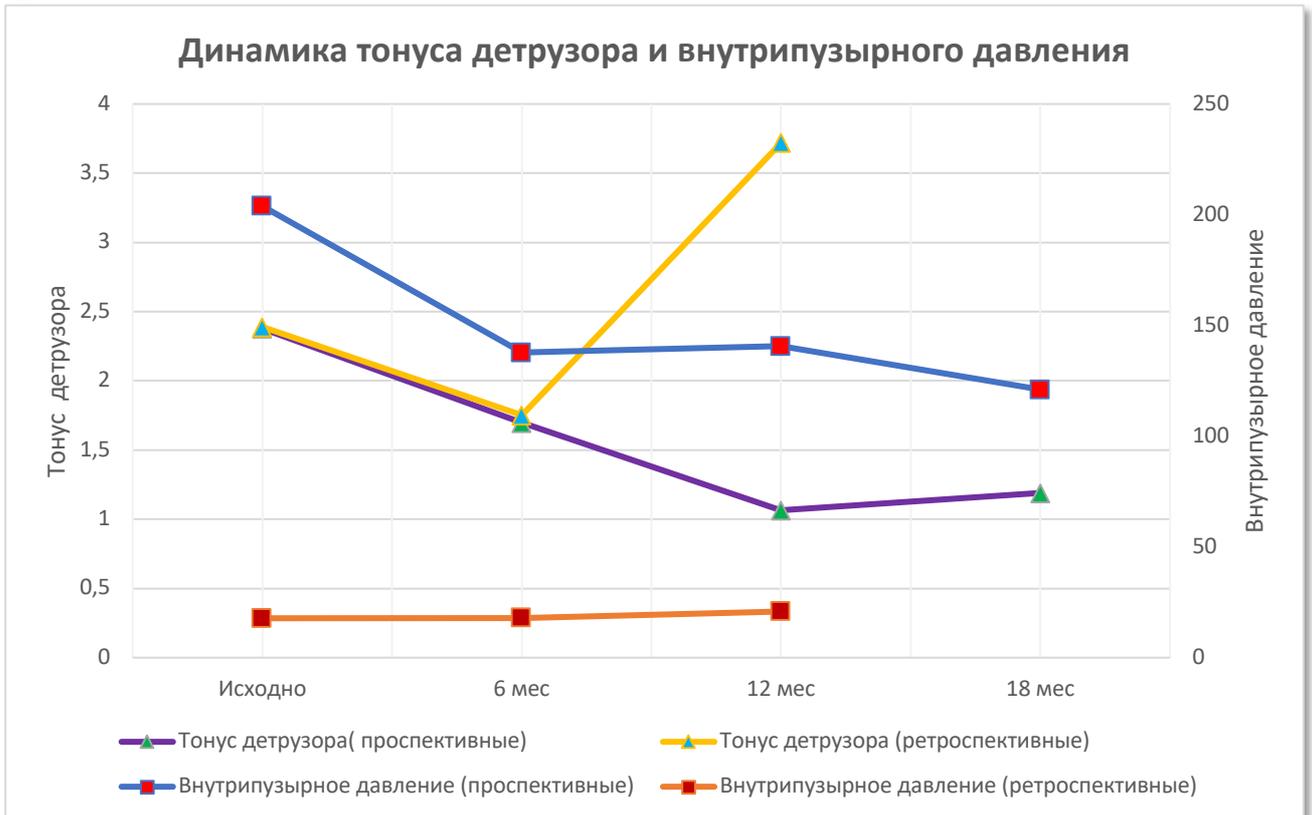


Рисунок 20. Динамика тонуса детрузора и внутрипузырного давления исходно, через 6, 12 и 18 мес после хемоденервации детрузора БТГА в подгруппе №2 у ретроспективных и проспективных пациентов.

#### 4.2.4 Динамика показателей реопельвиографии

В проспективной группе при проведении РПеГ у 85% детей выявлялась ангиодилатация ( $V_{б.н.} 1,4 \pm 0,5$  Ом/с и  $V_{м.н.} 1,0 \pm 0,3$  Ом/с) и в 15% наблюдений ангиоспазм ( $V_{б.н.} 0,2 \pm 0,1$  Ом/с и  $V_{м.н.} 0,1 \pm 0,05$  Ом/с) в бассейне сосудов передних отделов малого таза

Важным результатом лечения стала нормализация сосудистого тонуса. Данное улучшение гемодинамики подтверждается объективными показателями скорости регионарного кровотока: величина  $V_{б.н.}$  достигла значений  $0,55 \pm 0,11$  Ом/с, а  $V_{м.н.}$  —  $0,25 \pm 0,05$  Ом/с (рисунок 21, 22, 23), что соответствует физиологическим параметрам, характерным для компенсированного состояния сосудистого русла. Полученные данные не только отражают позитивную динамику нормализации перфузии, но и демонстрируют клиническую значимость продолжительной послеоперационной поддерживающей терапии. Ее применение способствует закреплению достигнутого эффекта, профилактике рецидива дисфункции регуляции сосудистого тонуса и поддержанию стабильной трофики мочевого пузыря в отдаленном послеоперационном периоде. Кроме того, выявленная корреляция между нормализацией тонуса сосудов и регрессом симптоматики ( $p < 0,05$ ) подчеркивает важную роль своевременной коррекции хронической ишемии детрузора в рамках комплексного лечения детей с нейрогенным мочевым пузырем и миелодисплазией.

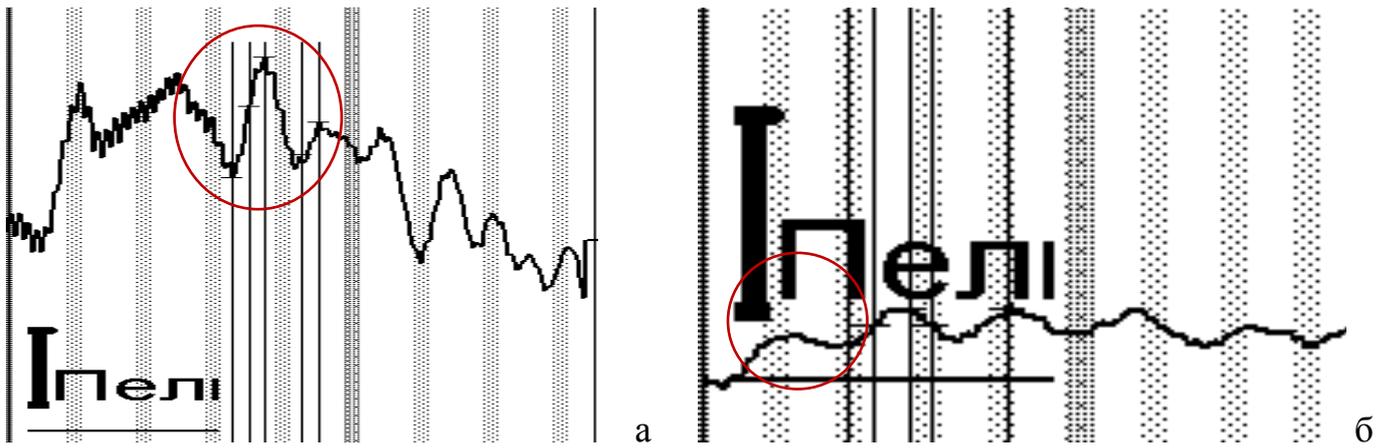


Рисунок 21. РПЕГ при выраженной ангиодилатации (а) до оперативного лечения и нормализации сосудистого тонуса через 18 месяцев после хемоденервации детрузора ботулиническим токсином с послеоперационной поддерживающей терапией (б).

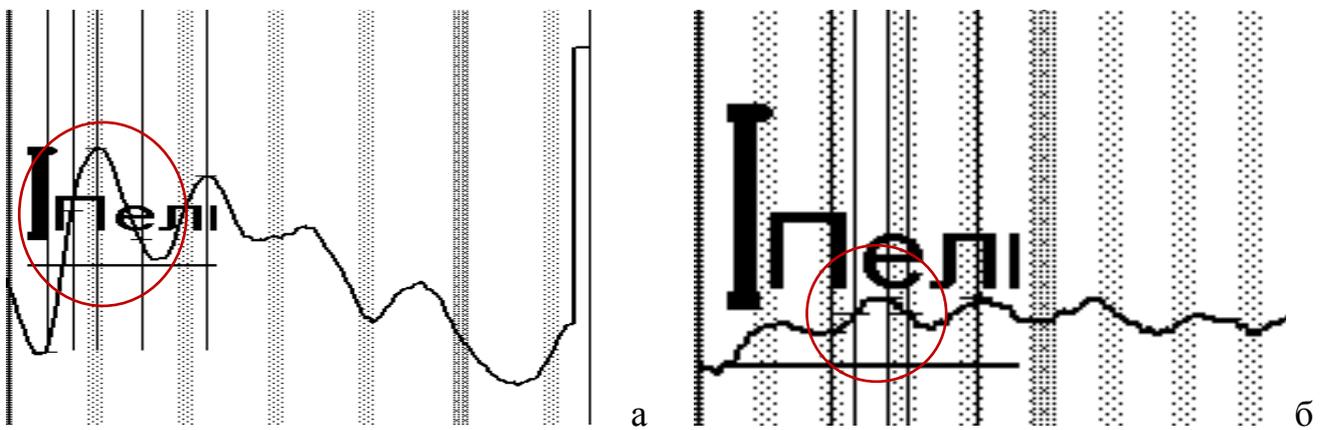


Рисунок 22. РПЕГ при выраженной ангиодилатации (а) до оперативного лечения и нормализации сосудистого тонуса через 18 месяцев после хемоденервации детрузора ботулиническим токсином с послеоперационной поддерживающей терапией (б).

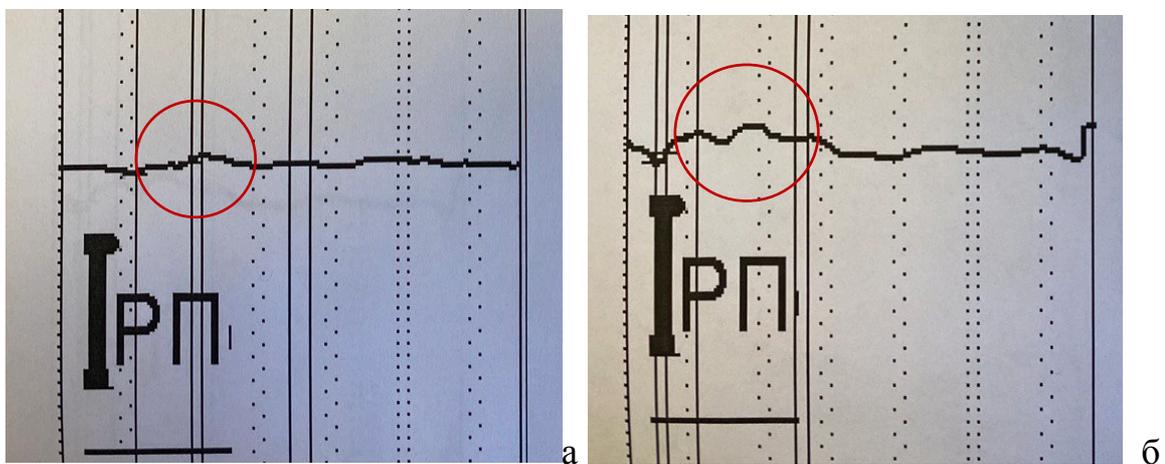


Рисунок 23. РПЕГ при ангиоспазме (а) до оперативного лечения и нормализации сосудистого тонуса через 18 месяцев после вмешательства (б).

#### 4.2.5 Клинический пример

Пациент С., 16 лет. В периоде новорожденности по месту жительства прооперирован по поводу спинномозговой грыжи – менингоградикулоцеле пояснично-крестцового отдела. В 5 лет оперирован повторно – проведена ревизия корешков конского хвоста, пластика твердой мозговой оболочки.

До 11-летнего возраста наблюдался по м/ж с нейрогенным мочевым пузырем и ПМР слева 2 ст. В связи с неэффективностью лечения в 12 лет впервые поступил в отделение урологии-андрологии №1 ДГКБ №9 (г. Москва). При первичной госпитализации отмечались следующие данные обследования: позыва на микцию не было, мочеиспускание по напоминанию с натуживанием мышц передней брюшной стенки до 15-20 мл с доведением мочи путем катетеризации объемами до 180 мл. Отмечалось недержание мочи преимущественно стрессовое, усиливающееся при любой физической активности. По УЗИ расширение ЧЛС левой почки - лоханка до 20 мм, чашечки до 17 мм. По данным РЦМ выявлено повышение внутрипузырного давления до 28,7 см.вод.ст. (N до 10 см.вод.ст.) на максимальном объеме 174 мл., тонус детрузора 3,69 мм/мл (N менее 1,00 мм/мл). Максимальное внутриуретральное давление по данным профилометрии находилось на уровне 40 см.вод.ст. (N выше 70 см.вод.ст.). При выполнении цистоуретерографии отмечался левосторонний ПМР 4 ст.

В дальнейшем ребенок получал курсы урологического лечения с регулярными контрольными обследованиями. На этапах ребенку выполнялось удаление конкремента мочевого пузыря (трансуретральная контактная литотрипсия) и ортопедические вмешательства (редрессация обеих коленных суставов, пластика сухожильно-связочного аппарата стоп).

В результате многократных курсов консервативного стационарного лечения с инструментальным контролем были получены следующие результаты. У ребенка наблюдался арефлекторный мочевого пузыря с полным отсутствием позыва и самостоятельных мочеиспусканий, парадоксальная

ишурия большого объема. Проводилась СИС каждые 2 часа, среднеэффективный объем составлял 150 мл. Недержание мочи (от переполнения, стрессовое) было до 300 мл. в день. Также у ребенка отмечались периодические ИМВП и изменения в анализах мочи. При поступлении в ОАМ отмечалась лейкоцитурия и бактериурия, в бактериологическом исследовании мочи обнаружена *klebsiella pneumoniae* ESBL. По УЗИ отмечалось каликозктазия слева до 7,6 мм, истончение паренхимы до 9,3 мм и снижение кортико-медуллярной дифференцировки левой почки, расширение мочеточника в прилоханочном отделе слева до 6 мм. В результате уродинамического обследования: по данным РЦМ отмечался сниженный максимальный объем мочевого пузыря – 119 мл., повышенное внутрипузырное давление - до 18,7 см.вод.ст. и гипертонус детрузора – 1,73 мм/мл. Максимальное внутриуретральное давление при проведении профилометрии составило 54 см.вод.ст. с функциональной длиной 45 мм, что говорит об умеренной сфинктерной недостаточности. При проведении цистоуретерографии отмечался ПМР 4 степени слева (рисунок 24). По РПег на наполненный мочевой пузырь: амплитуда систолической волны - 0,746 Ом, скорость быстрого наполнения - 1,31 Ом, скорость медленного наполнения - 1,06 Ом, что свидетельствует о резкой гипотонии сосудов. После опорожнения мочевого пузыря картина резко изменилась. Гипотония сменилась гипертонусом сосудов и снижением пульсового кровенаполнения: амплитуда систолической волны - 0,023 Ом, скорость быстрого наполнения - 0,177 Ом, скорость медленного наполнения - 0,171 Ом. Такая реографическая картина говорит о выраженной циркуляторной дисрегуляции сосудов.

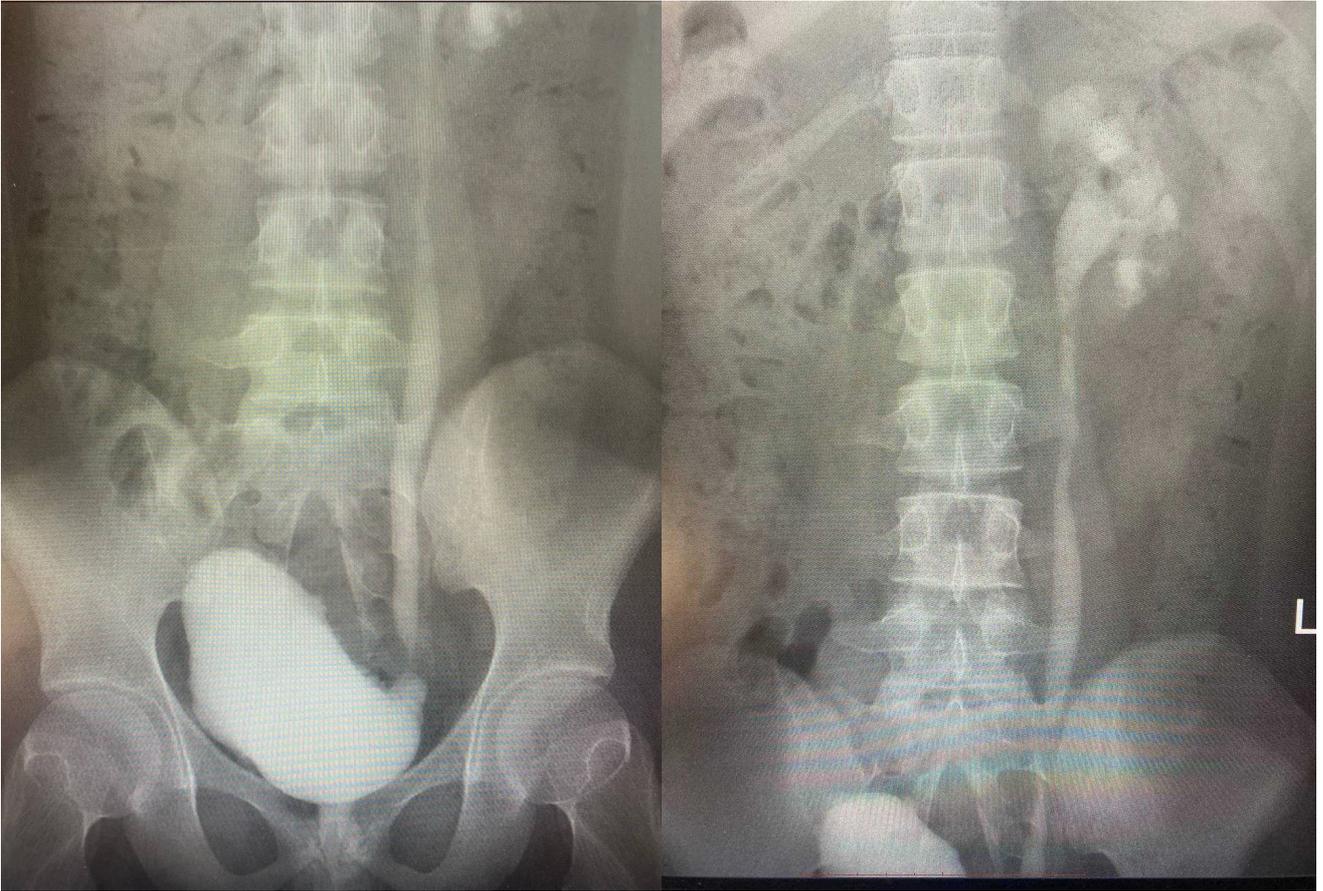


Рисунок 24. Цистоуретерография до начала лечения.

По результатам обследования было очевидно, что консервативная терапия не приносит должного эффекта, так как сохранялась внутрипузырная гипертензия, гипертонус детрузора, а в клинической картине отмечалось значимое недержание мочи. Все это осложнялось левосторонним ПМР 4 ст. с признаками повреждения паренхимы левой почки и рецидивирующим течением ИМВП. В связи с вышеперечисленными обстоятельствами имелись все показания к оперативному вмешательству. Предварительно с учетом выявленного агента в бактериологическом исследовании мочи проводилась этиотропная антибактериальная терапия с учетом выявленной чувствительности (ампициллин+сульбактам). При контрольных анализах мочи на 3-и послеоперационные сутки лейкоцитурия и бактериурия купированы. В удовлетворительном состоянии пациент выписан домой.

После предоперационной подготовки была проведена хемоденервация детрузора ботулиническим токсином типа А. Интраоперационно отмечалась грубая трабекулярность стенок мочевого пузыря. Устья располагались

типично в пределах тригонума, сомкнуты, выбросы активные. При гидродилатационной пробе недостаточности устьев также не отмечалось. Были выполнены инъекции ботулотоксина в детрузор на глубину до 3-5 мм, в 30 вколов по задней и боковым стенкам мочевого пузыря, избегая зону тригонума, из расчета 6-7 единиц (ЕД) на один вкол, всего 200 ЕД. В послеоперационном периоде мочевой пузырь дренировался катетером Фолея в течение суток. Отмечалось минимальное кровотечение в первые послеоперационные сутки, значимых осложнений не было. Перевод на СІС возобновился на 2-е сутки после вмешательства.

При выписке на амбулаторный этап была назначена поддерживающая послеоперационная метаболическая и вазоактивная терапия в связи с выявленными изменениями по РПег, направленная на улучшение трофики и энергообеспечения мочевого пузыря с целью повышения эффективности проведенного оперативного вмешательства. Лечение включало: никотиноил гамма-аминомасляную кислоту, левокарнитин и омега-3 ПНЖК, регулярные курсы БОС-терапии. Был прописан курс, направленный на профилактику рецидивов ИМВП, включающий уроантисептики, инстилляции мочевого пузыря, обучение приемам уротерапии.

Ребенок поступал на контрольные обследования каждые 6 месяцев, в которые проводилось уродинамическое обследование, оценка клинической картины и корректировка лечения. Назначались повторные курсы энерготропной, вазоактивной и БОС-терапии.

При контрольной госпитализации через 18 месяцев получены следующие данные: продолжалась интермиттирующая катетеризация мочевого пузыря каждые 2,5-3 часа объемом до 310 мл, среднеэффективный объем составил 250 мл. Объем недержания мочи уменьшился до 35 мл в день, более того недержание было не каждый день, то есть зачастую отмечались полностью «сухие» дни, что значительно улучшило качество жизни ребенка. Клинически выраженных обострений ИМВП в послеоперационном периоде не было.

В результате проведенного уродинамического обследования спустя 18 месяцев отмечалось выраженное улучшение резервуарной функции: увеличение максимальной емкости мочевого пузыря с 119 до 199 мл., внутрипузырное давление с 18,7 снизилось до 4,6 см.вод.ст., что свидетельствует о стойком купировании внутрипузырной гипертензии, то же отмечалось и в отношении тонуса детрузора, который составил 0,35 мм/мл в сравнении с дооперационным значением в 1,73 мм/мл. Одним из важнейших результатов лечения стало не просто снижение степени, а купирование ПМР 4 ст., что было диагностировано при проведении контрольной цистоуретерографии (рисунок 25). По данным реопельвиографии (РПег) через 18 месяцев после операции и поддерживающей вазоактивной терапии амплитуда систолической волны составила 0,033 Ом, скорость быстрого наполнения - 0,547 Ом, скорость медленного наполнения - 0,348 Ом, что говорит о нормализации тонуса сосудов. В результате имеется стойкая положительная динамика в виде нормализации тонуса сосудов и пульсового кровенаполнения.

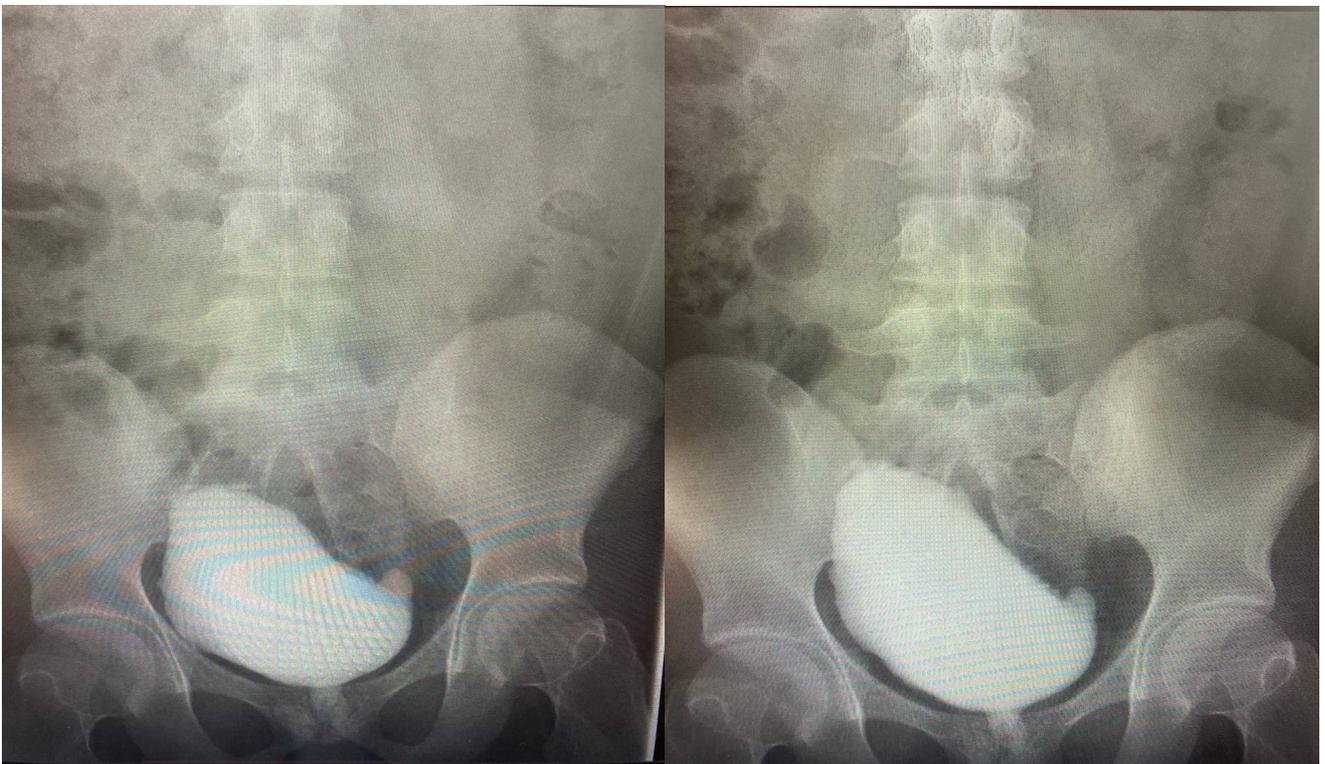


Рисунок 25. Цистоуретерография через 18 мес после хемоденервации детрузора БТТА.

В результате проведенного комплексного лечения, включавшего хемоденервацию детрузора БТГА и поддерживающую послеоперационную терапию (вазоактивную, энерготропную и БОС), получен стойкий продолжительный результат. Этот результат реализовался сразу в нескольких направлениях. Было достигнуто стойкое купирование внутрипузырной гипертензии и нормализация тонуса детрузора, следствием чего стало увеличение максимального цистометрического и среднеэффективного объема мочевого пузыря. В клинической картине также отмечалось выраженное улучшение, заключающееся в сведении к минимуму (практически купированию) недержания мочи и выраженному улучшению качества жизни ребенка. Также важным аспектом, который, вероятно, и позволил добиться вышеперечисленных успехов, является нормализация регионарного кровообращения, зафиксированная по РПег. Особо важным в этом случае является купирование ПМР 4 ст., угрожающего функции почки. Данный клинический пример показывает важность, необходимость и эффективность синергического лечения и поддерживающей терапии после хемоденервации детрузора ботулиническим токсином типа А, включающего методы вазоактивной, энерготропной и БОС-терапии. Это позволяет достичь результата по всем направлениям и значительно повысить эффективность оперативного этапа лечения детей с нейрогенным мочевым пузырем и миелодисплазией даже в весьма непростых случаях.

Нейрогенный мочевой пузырь, сформировавшийся в следствие миелодисплазии, представляет собой результат органического нарушения иннервации и кровоснабжения органов малого таза. Полная денервация мочевого пузыря при пороках развития спинного мозга бывает достаточно редко, в основном имеет место частичное повреждение спинальных центров. В этой связи диагностика и лечение расстройств мочеиспускания, устранение гипоксических и ишемических изменений выходит на первый план, как средство стимуляции естественных процессов регенерации проводящих путей и сохранения длительности положительного эффекта хемоденервации.

Направленное и последовательное действие на поддержание вазоактивных и энерготропных механизмов является гарантией детрузорстабилизирующего процесса.

Результат органического нарушения иннервации и кровоснабжения органов малого таза в виде нейрогенного мочевого пузыря требует специфического подхода к комплексу диагностики и лечения, с учетом выявленных патофизиологических компонентов данной патологии. Способ лечения, предложенный для детей в возрасте от 5 до 17 лет сданной патологией, является прямым следствием выявленного дефицита внутриорганного кровотока и денервации, определенных с помощью нейрофизиологических, уродинамических и других специфических методов исследования. Хирургическое вмешательство с целью увеличения резервуарной функции мочевого пузыря путем хемоденервации детрузора ботулиническим токсином типа А, выполняется под контролем РПег до и после оперативного вмешательства, с целью корректировки поддерживающей (вазоактивной и метаболической) терапии, в результате чего длительно нормализуется тонус сосудов и детрузора, что повышает эффективность оперативного вмешательства. В отдаленном послеоперационном периоде выявленные нарушения внутриорганного кровообращения корректируются в индивидуальном режиме с учетом особенностей органического поражения.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Миелодисплазия на сегодняшний день остается достаточно распространенным заболеванием среди детей. В целом, частота встречаемости 1:2000 родившихся. У таких детей часто имеется сочетанная патология, включающая ортопедическую, неврологическую и прочую патологию. Но особняком стоит нарушение функции тазовых органов и, в частности, мочевого пузыря.

Ситуация с пороком развития спинного мозга усугубляется обширным оперативным вмешательством на уровне пояснично-крестцового отдела с целью его коррекции. Деструкция спинного мозга в результате операции по жизненным показаниям требует длительного периода регенерации. Динамика регенерации нервных и мышечных волокон глубоко и фундаментально была изучена еще в 70-х годах 20-го столетия. Объективно доказано, что восстановление нервных и мышечных волокон происходит гораздо медленнее, чем васкуляризация, и восстанавливается минимальное количество синапсов, функционально годных к управлению нижними мочевыми путями. Но процесс васкуляризации и увеличения количества сосудистых пучков происходит гораздо объемнее. Данная патофизиологическая картина изменения иннервации и кровообращения мочевых путей требует принципиально иных подходов к очередности оперативных и консервативных методов лечения детей с нейрогенным мочевым пузырем с целью как можно более эффективного восстановления резервуарной функции, предотвращения осложнений со стороны почек и препятствию развитию хронического воспаления.

Лечение детей со спинальным мочевым пузырем, несмотря на отсутствие революционных прорывов, значительно эволюционировало за последние два десятилетия. Успех терапии определяется комплексным подходом: медикаментозная поддержка эффективна у этого контингента детей только при строгом контроле режима наполнения и опорожнения мочевого

пузыря с помощью ТСП (технические средства реабилитации), соблюдения сроков регулярного обследования, выполнения индивидуального плана лечения, сформированного в соответствии с особенностями каждого конкретного ребенка. Не стоит забывать и о приемах и правилах поведенческой терапии: возрастной режим бодрствования и сна ребенка, потребление жидкости в соответствии с физиологической нормой и специальные комплексы лечебной физкультуры, направленные на активацию тазовых рефлексов. Эти методы порознь не имеют выраженного эффекта у данного контингента детей, но вместе являются «базисом» восстановления функции нижних мочевых путей.

Основные позиции современного лечения можно разделить на несколько ключевых направлений.

Важнейший из них - интермиттирующая катетеризация мочевого пузыря (самостоятельное или с помощью родителей), он является базовым методом при нарушении эвакуаторной функции мочевого пузыря. СИС является отправной точкой и золотым стандартом лечения детей с тяжелыми нейрогенными дисфункциями мочевого пузыря. Только наладив катетеризацию можно адекватно оценить функцию, дальнейший прогноз и переходить к следующим ступеням лечения. СИС для детей и родителей при достаточной сложности системного выполнения, требующего неукоснительного соблюдения правил и режима проведения, является в конечном итоге средством, улучшающим качество жизни и социализацию ребенка. Важно обучение правильному проведению катетеризации и разъяснение родителям и детям о целесообразности и жизненной необходимости СИС на ранних этапах диагностики и формирования индивидуального пути лечения пациента.

Одним из главных направлений коррекции нейрогенной дисфункции мочевого пузыря у детей со спинальными пороками является фармакотерапия. Ее основой в случае спастичного мочевого пузыря в нашей стране являются холинолитические препараты, хорошо известные и успешно применяемые в

детской практике. Но на сегодняшний момент перспективным представляется применение селективных агонистов бета-3-адренорецепторов. Данная группа еще не разрешена у детей, не выявлены сложности постоянного и длительного перорального приема препаратов, комбинации их и очередность с методами эндохирургической коррекции резервуарной функции мочевого пузыря. Данный вопрос планируется нами к экспериментальному и клиническому изучению в плоскости перспективы дальнейшей разработки темы восстановления резервуарной функции мочевого пузыря у спинальных детей и сохранения как можно более длительного положительного эффекта. Особенно в связи с внушительным набором побочных явлений: тахикардия, фибрилляция предсердий, гастрит, диспепсия, повышение АД, лейкоцитокластический васкулит, пурпура, аллергические реакции; что является предиктором инициации клинических исследований в рамках решения мультисциплинарных задач.

Фармакотерапия М-холинолитиками, в целом, весьма эффективна, что было объективно доказано работами отечественных и зарубежных исследователей с начала 80-х годов 20-го столетия. Но, наряду с высокой эффективностью исследователями были выявлены недостатки длительного применения.

Один из главных - это развитие побочных эффектов при длительности курса более 3-х месяцев. Зачастую это основная причина прекращения лечения. У холинолитиков они выражены: сухость во рту, тошнота, рвота, запор, метеоризм, снижение моторики желудка и кишечника, гастроэзофагеальный рефлюкс, тахикардия, вазодилатация, слабость, головокружение, сонливость или бессонница, беспокойство, галлюцинации, снижение продукции слезной жидкости, мидриаз, повышение внутриглазного давления, паралич аккомодации, нарушения зрения (амблиопия), пониженное потоотделение, аллергические реакции и острая задержка мочи.

Основным недостатком фармакотерапии, требующим смены парадигмы лечения, является ее малая эффективность. Причем, недостаточный эффект

или его отсутствие во многих случаях носит необъяснимый характер. Отмена терапии без альтернативного пути в таких случаях ведет к двум сценариям: снижение эффективного объема с развитием ПМР, ИМВП и снижением функции почек либо усилению недержания мочи, а зачастую оба сценария сразу. Причем, очевидно, что не все патофизиологические механизмы были изучены у данного контингента больных. К этой мысли за последние 10-15 лет пришли достаточное количество исследователей.

Нами было доказано на широком анализе ретроспективной и проспективной групп пациентов, что методы воздействия с целью восстановления резервуарной функции вместе с детрузорстабилизирующим должны иметь и вазопротекторное влияние, с учетом выявленной нами значимой роли патологической вазодилатации в бассейне передних отделов малого таза, приводящей к застойной гиперемии и хронической гипоксии как патогенетическому фактору формирования арефлекторного гипертоничного мочевого пузыря.

Таким образом, нами была поставлена задача, решением которой в настоящий момент является изобретение, патентованное в Роспатенте №2799477.

Задача была решена с использованием комплексного подхода к диагностике и оперативному лечению таких детей. Полное предоперационное обследование включало следующие методы: уродинамические (ретроградная цистометрия, профилометрия уретры, урофлоуметрия), рентгенологические (цистография, внутривенная урография) и обязательное проведение РПеГ для оценки состояния кровоснабжения мочевого пузыря. РПеГ предоставляет информацию о сроках и необходимости оперативного вмешательства, а также о потребности в консервативной поддерживающей терапии в послеоперационный период. Повторное проведение РПеГ через 3 месяца после операции позволяет оценить результаты, улучшить продолжительность стабилизации тонуса детрузора путем коррекции послеоперационной

поддерживающей терапии и повысить эффективность хемоденервации детрузора БТТА.

Разработанная нами методика, заключается в повышении эффективности лечения детей с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря при миелодисплазии путем проведения хемоденервации детрузора и послеоперационной вазоактивной, энерготропной поддерживающей терапии под контролем РПег.

В лечении детей с миелодисплазией и нейрогенным мочевым пузырем немаловажное значение имеют физиотерапевтические процедуры. В составе комплексного лечения физиотерапия снижает воспалительную активность при хроническом рецидивирующем течении цистита, улучшает микроциркуляцию в тканях мочевого пузыря, снижает спазм детрузора, уменьшает болевой синдром. Выбор конкретных физиотерапевтических методов определяется возрастом ребенка, видом нейрогенной дисфункции, наличием сопутствующих патологий и индивидуальной переносимостью процедур. Среди наиболее часто применяемых методов можно выделить следующие: токи надтональной частоты, магнитотерапия и ультразвуковая терапия.

Но, одним из самых эффективных физиотерапевтических методов с начала 80-х годов 20-го века, на наш взгляд, является воздействие низкоинтенсивным лазерным излучением. НИЛИ обладает рядом свойств, которые делают его особенно полезным для детей с миелодисплазией и нейрогенным мочевым пузырем в состоянии хронической гипоксии. Одними из основных свойств НИЛИ являются улучшение микроциркуляции и стимуляция энерготропных процессов. Эти процессы играют ключевую роль в восстановлении тканей и улучшении их функциональности, что особенно важно для детей с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря. НИЛИ не только способствует восстановлению функций мочевого пузыря, но и оказывает общее противовоспалительное действие на состояние нижних мочевых путей, помогает предотвратить усугубление хронической ишемии детрузора. Важно отметить, что НИЛИ является безопасным и неинвазивным

методом лечения, что делает его особенно привлекательным для использования в педиатрической практике.

Важно отметить, что с учетом интенсификации кровоснабжения мочевого пузыря с помощью НИЛИ непосредственно за 4 недели до хирургического лечения с помощью БТГА, регулярные курсы НИЛИ прекращались с целью предотвращения интраоперационного кровотечения. Возобновление курсов НИЛИ производилось не ранее чем, через 6-12 месяцев после оперативной коррекции БТГА.

В дополнение к НИЛИ с ангиопротективной целью использовалась никотиноил гамма-аминомасляная кислота. Ее действие направлено на улучшение микроциркуляции в мочевом пузыре, что приводит к снижению гипоксии детрузора и повышению его адаптационных способностей.

Никотиноил гамма-аминомасляная кислота способствует расширению сосудов микроциркуляторного русла, улучшая кровоснабжение тканей мочевого пузыря. Это особенно важно для устранения гипоксии детрузора, которая может возникать на фоне нарушений кровообращения. Препарат повышает устойчивость тканей к кислородному голоданию за счет активации аэробного метаболизма и улучшения утилизации кислорода. Это способствует восстановлению энергетического баланса в клетках детрузора, что особенно важно в условиях послеоперационного стресса. Также снижается уровень свободных радикалов и перекисного окисления липидов, что защищает клетки от окислительного стресса. Это особенно важно в условиях воспаления или ишемии, которые могут сопровождать послеоперационный период.

Таким образом, фармакологическое действие никотиноил гамма-аминомасляной кислоты направлено на улучшение микроциркуляции, устранение гипоксии и стимуляцию метаболических процессов. Эти эффекты делают ее важным компонентом поддерживающей терапии после хемоденервации детрузора, способствуя восстановлению функции мочевого пузыря и пролонгации эффекта вмешательства.

Хроническое нарушение кровоснабжения и иннервации оказывает влияние на метаболические процессы, в том числе на внутриклеточном уровне, что приводит к энергетическому дефициту. Устранение этого фактора играет одну из важнейших ролей в комплексном лечении детей с НМП. Для влияния на внутриклеточные метаболические процессы с целью улучшения энергообеспечения миоцитов детрузора, нами использовался L-карнитин, который играет ключевую роль в промежуточном метаболизме. Одной из основных его задач является транспортировка длинноцепочечных жирных кислот через митохондриальную мембрану. Этот процесс осуществляется из цитозоля в митохондриальный матрикс, где жирные кислоты подвергаются  $\beta$ -окислению, что приводит к образованию энергии в клетке. L-карнитин применялся совместно с Омега-3-ПНЖК, являющимися основными элементами клеточных мембран нейронов, улучшающими их пластичность и способствующими синтезу нейромедиаторов, защищая нейроны от повреждений.

Важное звено послеоперационного лечения составляла БОС-терапия. Ключевой особенностью является механизм активации промежностного рефлекса, который тормозит детрузор. В его регуляции участвуют зоны головного мозга (центр Фёрстера-Клейста), специализированные стволовые и спинальные центры (ядра Баррингтона и Онуфа), а также сакральный центр мочеиспускания и дефекации. В процессе активизируются структуры, охватывающие все уровни регулирования. Таким образом, целенаправленное сокращение мышц тазового дна и промежности помогает поддерживать нормальный тонус детрузора, снижая внутрипузырное давление и, улучшая резервуарную функцию мочевого пузыря, а также поддерживая эффект после хемоденервации детрузора. Кроме того, БОС-терапия способствует нормализации тонуса периферических сосудов малого таза, опосредованно воздействуя на их рецепторы. Это улучшает региональное кровообращение и положительно влияет на резервуарную функцию и адаптацию детрузора.

Результатом вышеперечисленной поддерживающей терапии становится улучшение и закрепление эффекта хемоденервации детрузора БТГА.

Ретроспективный анализ детей, у которых эффект от хемоденервации детрузора ботулиническим токсином был кратковременным, не более 6 мес или отсутствовал, выявил, что в таких случаях не проводилась оценка состояния кровоснабжения органов малого таза и, в частности, мочевого пузыря ни до, ни после оперативного вмешательства. Соответственно, не проводилась послеоперационная поддерживающая терапия, направленная на коррекцию этого важнейшего фактора. Это могло привести к недостаточной адаптации тканей мочевого пузыря к изменениям, вызванным ботулиническим токсином, что, в свою очередь, отрицательно сказалось на длительности и эффективности терапевтического воздействия. В связи с этим необходимо уделить внимание диагностике сосудистого статуса органов малого таза на всех этапах лечения, включая период после вмешательства. Это подчеркивает важность комплексного подхода к лечению, который должен включать не только саму хемоденервацию с использованием ботулинического токсина, но и активную коррекцию сосудистых нарушений, выявленных в ходе диагностики. В частности, необходимо вводить в лечебный процесс энерготропную и вазоактивную терапию, направленную на улучшение кровообращения и поддержание адекватной функциональным затратам микроциркуляции в органах малого таза. Энерготропные препараты способствуют улучшению метаболизма клеток, увеличению их устойчивости к гипоксии и стимулируют восстановление поврежденных тканей. Вазоактивные средства, в свою очередь, помогают нормализовать сосудистый тонус, улучшая доставку кислорода и питательных веществ к тканям мочевого пузыря и других органов малого таза. Такая комплексная терапия способствует не только улучшению результатов хемоденервации, но и снижению вероятности развития осложнений, обеспечивая более долгосрочный (более 12 мес) и стабильный эффект.

Также особое внимание необходимо уделять рецидивирующему течению ИМВП у данного контингента детей, которое носит затяжной характер. Необходимо учитывать, что нарушения физиологической функции мочевого пузыря и его неполное опорожнение, создают идеальные условия для роста и размножения микроорганизмов, что способствует манифестации и рецидиву хронической инфекции. Для эффективного контроля над ИМВП необходим регулярный мониторинг состояния мочевых путей, а также назначение лечения с учетом чувствительности флоры, особенно в периоды повышенного риска. Это осуществляется путем назначения антибактериальных, уроантисептических препаратов, выполнения инстилляций мочевого пузыря и физиотерапевтических процедур в определенной последовательности с учетом соблюдения принципов поведенческой терапии. СИС во время всего периода лечения остается важнейшим средством отведения мочи, профилактики мочевой инфекции и формирования динамического стереотипа управляемого опорожнения мочевого пузыря. Комплаентность родителей и самих детей в данном случае имеет очень большую роль, позволяющую социализировать ребенка и улучшить качество жизни всей семьи в целом.

ПМР – одна из самых важных и сложных осложнений нейрогенного гипертоничного мочевого пузыря. Особенно тяжелым и резистентным к любым видам лечения является ПМР у детей с запущенным спинальным мочевым пузырем. Выраженная трабекулярность стенок, сформированная в результате хронической ишемии и энергетического дефицита, делает мочевой пузырь ригидным, снижая его адаптационные способности до минимума. Сами по себе множественные трабекулы ремоделируют приустьевые зоны, а дезадаптация детрузора, проявляющаяся в его гипертонусе, резко повышает ВПД. В таких условиях купирование рефлюкса представляется сложнейшей задачей, неудачей в решении которой становится рецидивирующее течение пиелонефрита и склероз почечной паренхимы с формированием ХБП.

У 46% пациентов проспективной группы отмечался ПМР, причем преобладал рефлюкс высокой степени (III и IV). У детей с нейрогенным мочевым пузырем и миелодисплазией эффективность ЭКР гораздо ниже, чем в общей популяции и по разным данным не превышает 60%. По нашему мнению, такой низкий процент успеха связан с нерешенным вопросом относительно гипертонуса детрузора, снижения его адаптации и, как следствие, резко повышенном ВПД. При такой гипертензии нельзя рассчитывать на успех лечения, поэтому очень важно добиться стабилизации детрузора и нормализации ВПД, что в свою очередь делает хемоденервацию детрузора БТГА важнейшим вмешательством. А для результативной хемоденервации необходимо создать условия, в которых результат вмешательства будет полноценным и длительно сохраняющим эффект, для чего необходима вазоактивная и энерготропная терапия в послеоперационном периоде.

В нашем исследовании мы получили подтверждение значимости комплексной поддерживающей терапии, основанной на выявленных нарушениях кровоснабжения и иннервации нижних мочевых путей, для достижения эффекта от хемоденервации детрузора ботулиническим токсином типа А и закрепления его эффекта. У всех детей проспективной группы был получен положительный клинически эффект, который сохранялся спустя 18 мес после операции, что гораздо эффективнее, чем данные, приводимые в мировых источниках. И все это у тяжелейшего контингента детей с миелодисплазией, арефлекторным мочевым пузырем и запущенной хронической ишемией детрузора. Более того, у детей с НМП ассоциированным с ПМР, его регресса или купирования удалось достичь в 85% наблюдений, что для данного контингента является несомненным успехом, превышающим результаты опубликованных протоколов.

Данные результаты говорят о том, что таким тяжелым пациентам, мочевой пузырь которых годами находится в состоянии ишемии и энергетического дефицита, необходима комплексная мультидисциплинарная

помощь. При неэффективности консервативного лечения для достижения значимого эффекта и его закрепления после хемоденервации детрузора ботулиническим токсином необходима оценка состояния кровоснабжения мочевого пузыря и соответствующая поддерживающая послеоперационная терапия, направленная на коррекцию энергетического и трофического дефицита детрузора.

## Выводы

1) По результатам ретроспективного анализа архивных материалов 2011-2019 гг., у детей с арефлекторным гипертоничным мочевым пузырем в состоянии хронической ишемии детрузора, при отсутствии диагностики состояния кровоснабжения мочевого пузыря и послеоперационной поддерживающей терапии, эффект хемоденервации детрузора ботулиническим токсином регрессирует в 26% случаев в сроки до  $214 \pm 31$  дней ( $p < 0,05$ ), что подтверждено методами уродинамического и нейрофизиологического мониторинга с констатацией возврата внутрипузырной гипертензии более  $21,7 \pm 3,1$  см вод. ст.

2) Фактор, ухудшающий результаты хемоденервации детрузора, заключается в наличии множественной трабекулярности мочевого пузыря, являющейся маркером хронической ишемии и гипертонуса детрузора, что подтверждено результатами ретроградной цистометрии (тонус детрузора  $2,37 \pm 0,3$  мм/мл, внутрипузырное давление  $20,3 \pm 2$  см вод. ст.) и реопельвиографии с выявлением в 85% наблюдений ангиодилатации (Vб.н.  $1,4 \pm 0,5$  Ом/с и Vм.н.  $1,0 \pm 0,3$  Ом/с) и 15% наблюдений ангиоспазма (Vб.н.  $0,2 \pm 0,1$  Ом/с и Vм.н.  $0,1 \pm 0,05$  Ом/с) в бассейне сосудов передних отделов малого таза.

3) Повышение эффективности лечения детей с нейрогенным арефлекторным гипертоничным мочевым пузырем и миелодисплазией в виде пролонгации действия хемоденервации детрузора БГТА до  $610 \pm 56$  дней, что практически в 3 раза выше результатов ретроспективных наблюдений, зависит от своевременного включения ангиопротективной и метаболической терапии, направленной на коррекцию нарушенной трофики детрузора, в послеоперационном комплексе лечения длительностью не менее 12 месяцев.

4) При нейрогенном арефлекторном гипертоничном мочевом пузыре, осложненным пузырно-мочеточниковым рефлюксом (что встречается в 46%

наблюдений), при выявлении органической недостаточности УВС (35%) необходимо провести эндоскопическую коррекцию рефлюкса совместно с хемоденервацией детрузора. При отсутствии недостаточности устья (75%) причиной рефлюкса является высокая внутрипузырная гипертензия; средством купирования ПМР в таком случае будет непосредственно хемоденервация детрузора ботулиническим токсином с послеоперационной поддерживающей терапией; эффективность данного подхода составила 85% ( $p < 0,05$ ).

5) Применение разработанной послеоперационной поддерживающей терапии регулярными курсами каждые 3-4 месяца осуществляется путем комбинации ангиопротективной терапии, состоящей из курсов низкоинтенсивного лазерного излучения, никотиноил-гамма-аминомасляной кислоты и метаболической терапии, состоящей из левокарнитина с препаратом полиненасыщенных жирных кислот. Поэтапная БОС-терапия в педиатрическом и стимулирующем режиме с целью активации детрузор-стабилизирующих рефлексов выполняется регулярными циклами из 10 процедур. Данный алгоритм в послеоперационном периоде позволяет поддерживать нормализацию тонуса сосудов по показателю  $V_{б.н.}$   $0,55 \pm 0,11$  Ом/с и  $V_{м.н.}$   $0,25 \pm 0,05$  Ом/с и детрузора по показателю внутрипузырного давления  $10 \pm 2$  см вод. ст. ( $p = 0,0128$ ) и пролонгировать эффект оперативного вмешательства.

## Практические рекомендации

Перед проведением хемоденервации детрузора БТТА рекомендуется оценить состояние внутриорганного кровотока арефлекторного гипертоничного мочевого пузыря путем проведения РПеГ. При выявлении хронической ишемии детрузора требуется ангиопротективная, энерготропная и БОС-терапия в послеоперационном периоде для поддержания эффекта оперативного вмешательства.

У детей с арефлекторным гипертоничным нейрогенным мочевым пузырем, осложненным ПМР, в отсутствие органической недостаточности УВС методом непосредственной коррекции ПМР в условиях резко повышенного ВПД является хемоденервация детрузора БТТА в комплексе с послеоперационной поддерживающей ангиопротективной и энерготропной терапией. При выявлении сопутствующей органической недостаточности УВС, необходимо проводить ЭКР одновременно с хемоденервацией.

Для повышения эффективности и пролонгации действия хемоденервации БТТА требуется улучшение трофики детрузора при неукоснительном соблюдении режима СИС, для чего используется: никотиноил гамма-аминомасляная кислота в дозе 20 мг х 2 р/д детям до 10 лет и 50 мг х 2 р/д детям старше 10 лет курсами каждые 6 мес; НИЛИ на область мочевого пузыря, курсы из 10 ежедневных процедур с частотами лазерного облучения 5, 50 и 1000 Гц при мощности излучения 5 мВт и регулярностью повторения каждые 3-4 месяца. Во избежание риска интраоперационного кровотечения курсы НИЛИ следует прекращать не менее чем за 4 недели до предполагаемой хемоденервации.

В качестве метаболической терапии используется левокарнитин в дозе 100 мг х 3 р/д детям от 3 до 6 лет, 200 мг х 3 р/д детям от 6 до 12 лет, 300 мг х 3 р/д детям старше 12 лет и ПНЖК (концентрат эйкозопентановой и докозагексановой кислот) в дозе 300 мг (1 капс.) х 1 р/д детям до 10 лет, 600 мг (2 капс.) х 1 р/д детям старше 10 лет курсами каждые 6 мес.

Для активации тазовых рефлексов следует назначать аппаратную БОС-терапию стационарно сеансами по 28 мин со стимуляцией и амбулаторно в педиатрическом режиме сеансами по 15 мин, курсами по 10 процедур с повторением не реже, чем каждые 3 месяца.

Контрольное обследование, включающее клиническую оценку, проведение уродинамического обследования (ретроградная цистометрия, профилометрия уретры и урофлоуметрия) и РПег с анализом эффективности проводимого лечения, должно выполняться не реже 1 раза в 6 месяцев.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

АТФ - аденозинтрифосфат

БОС – биологическая обратная связь

БТГА - ботулинический токсин типа А

ВМП – верхние мочевые пути

ВПД – внутрипузырное давление

ГАМП – гиперактивный мочевого пузыря

ДСД – детрузорно-сфинктерная диссинергия

ЕД – единица дозировки ботулинического токсина

ИМВП – инфекция мочевыводящих путей

ММЦ – миеломенингоцеле

НИЛИ – низкоинтенсивное лазерное излучение

НМП – нейрогенный мочевого пузыря

ПМР – пузырно-мочеточниковый рефлюкс

ПНЖК - полиненасыщенные жирные кислоты

РЦЦГ - реоцистоцервикогграфия

РЦМ – ретроградная цистометрия

РПеГ – реопельвиография

ТСР – технические средства реабилитации

УВС – уретеро-везикальное соустье

ХБП – хроническая болезнь почек

ЭКР – эндоскопическая коррекция рефлюкса

ЭМГ – электромиография

СИС – интермиттирующая катетеризация мочевого пузыря (clean intermittent catheterization)

Vб.н. – скорость быстрого наполнения

Vм.н. – скорость медленного наполнения

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Абдрахманова А.И., Амиров Н.Б. (2015). Современные представления о механизмах лазерного воздействия. Вестник современной клинической медицины, 8 (5), 7-12.
2. Архиреев А.С., Ромих В.В., Пантелеев В.В., Ромих Ф.Д., Аполихин О.И., Сивков А.В. (2017). Эффективность лечения больных нейрогенной и идиопатической детрузорной гиперактивностью, в зависимости от дозы ботулинического токсина типа а. Экспериментальная и клиническая урология, (3), 98-103.
3. Биктимирова Ф.М., Ничипоренко Н.П. (2012). Гендерные особенности мотивации пациентов с нарушениями структуры и функций конечностей. Казанский медицинский журнал, 93 (6), 902-906.
4. Божендаев Т.Л., Гусева Н.Б., Гаткин Е.Я., Игнатъев Р.О., Заботина Э.К. (2016). Коррекция дисфункционального мочеиспускания у детей. Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского, 95 (5), 62-66.
5. Божендаев Т.Л., Гусева Н.Б., Игнатъев Р.О., Никитин С.С. (2015). Дисфункциональное мочеиспускание как маркер нейрогенных расстройств мочевого пузыря у детей. Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского, 94 (3), 158-162.
6. Божендаев Т.Л., Гусева Н.Б., Коноплев В.Д., Никитин С.С., Заботина Э.К. Клиническое наблюдение лечения пациента с вторичным пузырно-мочеточниковым рефлюксом. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2022; 101 (6): 163-167. – DOI: 10.24110/0031-403X-2022-101-6-163-167.
7. Божендаев Т.Л., Гусева Н.Б., Крапивкин А.И., Гаткин Е.Я. Подход к выбору методов коррекции нейрогенной дисфункции мочевого пузыря у детей. Педиатрия. Consilium Medicum. 2022;2:180–184. DOI: 10.26442/26586630.2022.2.201680.
8. Верушкина А.С., Горбунов В.И. Эволюция подходов к исследованию качества жизни в медицине 2-й половины XX века. Вестник

- международного центра исследования качества жизни 2018 г. / 31-32 с. 69-77.
9. Голоденко О.Н. Оценка качества жизни у молодых людей, подверженных влиянию хронического эмоционального стресса. Вестник международного центра исследования качества жизни 2020 г. / 35-36 с.41-47.
  10. Гусева Н.Б., Джерибальди О.А., Корсунский А.А., Крапивкин А.И., Лошаков Л.А., Максимова М.Е., Млынчик Е.В. Показатели качества жизни, как критерий эффективности лечения детей с расстройствами мочеиспускания и дефекации при миелодисплазии спинного мозга и других пороках развития конского хвоста. Журнал «Педиатрия им. Г.Н. Сперанского» том 95, №4, 2016г, том 95, №4174-179.
  11. Гусева Н.Б., Длин В.В., Корсунский А.А. Расстройство мочеиспускания у детей и подростков: принципы диагностики и лечения. – Москва : ОВЕРЛЕЙ, 2015. – 96 с. – ISBN 978-5-85493-194-6. – EDN YTVEND.
  12. Гусева Н.Б., Игнатьев Р.О. Миелодисплазия у детей (организация и оказание специализированной медицинской помощи): руководство для врачей. / Под ред. Розина В.М. Москва: «Предание», 2017 – 220 с.
  13. Гусева Н.Б., Длин В.В., Моисеева А.Б., Морозов С.Л. [и др.]. Метод биологической обратной связи в педиатрической практике – Москва : Оверлей, 2019. – 228 с. – ISBN 978-5-6043504-0-9. – EDN QIHALU.
  14. Гусева Н.Б., Никитин С.С., Варламова Т.В., Зарипова Ю.Р. Пузырно-мочеточниковый рефлюкс в сочетании с нарушением функции тазовых органов у ребенка 8 лет. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2020; 99 (5): 233–236.
  15. Гусева Н.Б., Гаткин Е.Я. Способы коррекции нейрогенной дисфункции мочевого пузыря у детей. Учебное пособие для врачей. — Москва: ОВЕРЛЕЙ, 2022. — 96 с.
  16. Гусева Н.Б., Корсунский А.А., Крапивкин А.И. Энурез как один из симптомов коморбидных состояний у детей // Педиатрия. Журнал им.

- Г.Н. Сперанского. – 2021. – Т. 100, № 4. – С. 92-97. – DOI 10.24110/0031-403X-2021-100-4-92-97. – EDN ICVUDW. Поставить БОС терапию
17. Заботина Э.К. Динамика показателей кровообращения и функционального состояния мочевого пузыря при лечении пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей: автореф. дис. канд. мед. наук. Москва, 2007. – 24 с.
18. Зайкова Н.М. Закономерности формирования и прогнозирование течения рефлюкс-нефропатии у детей в обосновании ранней ренопротективной терапии (клинико-экспериментальное исследование): автореф. дис. д-ра мед. наук. Москва, 2007. – 48 с.
19. Зоркин С.Н., Сибирская Е.В., Ромашова А.А. [и др.] Оценка эффективности введения ботулинического токсина типа А детям с нейрогенным мочевым пузырем на фоне миелодисплазии // Эффективная фармакотерапия. — 2024. — Т. 20, № 21. — С. 6–10. — DOI: 10.33978/2307-3586-2024-20-21-6-10. — EDN: WLQXJC.
20. Зоркин С.Н., Гурская А.С., Баязитов Р.Р., Шахновский Д.С. Прогнозирование результатов лечения пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей // Российский педиатрический журнал. — 2022. — Т. 25, № 4. — С. 261. — EDN: QGFEBV.
21. Зоркин С.Н., Барсегян Е.Р., Туров Ф.О., Шахновский Д.С. Эндоскопическая коррекция пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей. — Москва: Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, 2020. — 88 с. — (Информационные материалы). — ISBN 978-5-6044185-8-1. — EDN: DQQAXK.
22. Иванов С.В., Кенис В.М., Щедрина А.Ю., Онуфрийчук О.Н., Ходоровская А.М., Осипов И.Б., Сарычев С.А. Spina bifida: мультидисциплинарная проблема (обзор литературы). Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. 2021;11(2):201–213. DOI: <https://doi.org/10.17816/psaic958>.

23. Иванов С.В., Кенис В.М., Щедрина А.Ю. Мультидисциплинарное лечение детей с последствиями спинномозговых грыж в «центре spina bifida» // Турнеровские чтения: Сборник статей, Санкт-Петербург, 08–09 октября 2020 года / Национальный медицинский исследовательский центр детской травматологии и ортопедии имени Г. И. Турнера. – Санкт-Петербург: федеральное государственное бюджетное учреждение "Научно-исследовательский детский ортопедический институт имени Г.И. Турнера" Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2020. – С. 141-145. – EDN ERSKED.
24. Ильина И.В. Применение технологии оценки качества жизни с целью повышения качества образовательного процесса: обзор литературы. Вестник межнационального центра исследования качества жизни 2020 г. / 35-36 с.105-115.
25. Ионова Т.И., Никитина Т.П. Значение оценки качества жизни в детской реабилитологии. Вестник межнационального центра исследования качества жизни 2018 г. / 31-32 с.5-11.
26. Ионова Т.И., Никитина Т.П. Принципа выбора инструмента исследования качества жизни в педиатрии. Вестник межнационального центра исследования качества жизни 2018 г. / 31-32 с. 81-85.
27. Ионова Т.И., Никитина Т.П. Современные подходы к интерпретации качества жизни в педиатрии. Вестник межнационального центра исследования качества жизни 2017 г. / 29-30.
28. Каприн А.Д., Аполихин О.И., Алексеев Б.Я., Сивков А.В., Ромих В.В., Захарченко А.В., Пантелеев В.В., Ромих Ф.Д. (2016). Ботулинотерапия в современной урологии. Медицинский совет, (10), 130-139.
29. Меновщикова Л.Б., Николаев С.Н., Коварский С.Л., Лазишвили М.Н., Складорова Т.А. Возможности ботулинотерапии у детей с миелодисплазией и дисфункциональным мочеиспусканием. Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии, vol. 10, no. S, 2020, pp. 103-103.

30. Меновщикова Л.Б., Николаев С.Н., Коварский С.Л. Периодическая катетризация мочевого пузыря в реабилитации детей с синдромом миелодисплазии. Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. – 2016. – Т. 6, № 1. – С. 30-36. – EDN WAIFJP.
31. Морозов С.Л., Шабельникова Е.И., Длин В.В., Гусева Н.Б. (2015). Состояние клеточного энергообмена и его коррекция у детей с гиперактивным мочевым пузырем. Российский вестник перинатологии и педиатрии, 60 (4), 210-210.
32. Неудахин Е.В. Патогенетическое обоснование применения энерготропных препаратов при заболеваниях органов мочевой системы у детей. Педиатрия. Consilium Medicum, no. 2, 2018, pp. 68-73.
33. Никитина Т.П., Ионова Т.И. (2022). Актуальные аспекты исследования качества жизни в педиатрии. Педиатрический вестник Южного Урала, (1), 4-18.
34. Никитин С.С., Гусева Н.Б., Игнатьев Р.О., Морозов С.Л., Длин В.В. Изменение вида нейрогенной дисфункции в результате лечения детей с нейрогенным мочевым пузырем, оперированных в периоде новорожденности по поводу спинномозговой грыжи. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2022;67(2):83-93. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2022-67-2-83-93>.
35. Николаев С.Н., Никитский М.Н., Лодыгина Е.А., Склярова Т.А., Коварский С.Л., Меновщикова Л.Б. (2015). Метаболические нарушения в стенке мочевого пузыря и активность дыхательных ферментов периферической крови при гиперактивном мочевом пузыре у детей. Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского, 94 (3), 34-38.
36. Новик А.А. Исследование качества жизни в педиатрии. 3-е издание, переработанное и дополненное, 2017. Под редакцией академика РАН Ю.Л. Шевченко.

- 37.Новик А.А., Ионова Т.И. (2006). Исследование качества жизни в клинической медицине. Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н. И. Пирогова, 1 (1), 91-99.
- 38.Осипов И.Б., Лебедев Д.А., Сарычев С.А., Осипов А.И., Красильников И.В., Щедрина А.Ю. Малоинвазивное лечение спинального мочевого пузыря у детей. Педиатр, vol. 8, no. S, 2017.
- 39.Осипов И.Б., Сарычев Сергей Александрович, Щедрина А.Ю., Соснин Е.В., Лебедев Д.А., Осипов А.И. Хирургические методы лечения нарушения накопительной функции мочевого пузыря у детей и подростков с миелодисплазией. Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского, vol. 95, no. 5, 2016, pp. 41-47.
- 40.Павлов А.Ю., Осипов И.Б., Щедрина А.Ю. Использование ботулинического токсина типа А у детей с детрузорной гиперактивностью и редукцией емкости мочевого пузыря: Методическое руководство для врачей. – Санкт-Петербург: Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2020. – 20 с. – (Библиотека педиатрического университета). – ISBN 978-5-907321-69-4. – EDN UYOKTE.
- 41.Попов С.В. Нейрогенная задержка мочи (этиология, диагностика, лечение). Автореферат, диссертация доктора мед. наук.
- 42.Салюков Р.В., Колмаков А.С., Мартов А.Г. (2019). Онаботулинотоксин в лечении детрузорной гиперактивности у пациентов с позвоночно-спинномозговой травмой (обзор литературы). Consilium Medicum, 21 (7), 58-63.
- 43.Салюков Р.В., Салюкова Ю.Р. (2020). Лечение нейрогенного гиперактивного мочевого пузыря ботулиническим токсином. Нервные болезни, (2), 69-74. doi: 10.24411/2226-0757-2020-12182.
- 44.Фоменко О.Ю., Рыжов Евгений Александрович, Федоров А.К., Цапкин А.Е., Заботина Э.К. (2016). Характер кровоснабжения и

- функциональное состояние прямой кишки у детей и подростков с хроническим запором и возможности ангиотропной терапии. Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского, 95 (6), 32-39.
45. Холматов М., Кобиллов Ш.М., Абдукодиров У.Т. (2019). Современные методы лечения ночного энуреза у детей 1-15 летнего возраста. Экономика и социум, (12 (67)), 1136-1140.
46. Худякова Н.В., Пчелин И.Ю., Шишкин А.Н., Иванов Н.В., Смирнов В.В., Василькова О.Н. (2022). Урологическая патология у пациентов со spina bifida: обзор литературы. *Juvenis scientia*, 8 (5), 5-15. doi: 10.32415/jscientia\_2022\_8\_5\_5-15.
47. Шварц П.Г., Попов С.В., Бершадский А.В. (2017). Патофизиология и принципы терапии нейрогенного гиперактивного мочевого пузыря у пациентов, перенесших нарушение мозгового кровообращения. *Research'n Practical Medicine Journal*, 4 (2), 43-53. <https://doi.org/10.177>
48. Aden, P., Gjerstad, A. C., Skari, H., Lie, A., & Bjerre, A. (2020). Nevrogene blæreforstyrrelser hos barn [Neurogenic bladder dysfunction in children]. *Tidsskrift for den Norske laegeforening*, 140(3). <https://doi.org/10.4045/tidsskr.18.0347>
49. Albrecht, P., Jansen, A., Lee, J. I., Moll, M., Ringelstein, M., Rosenthal, D., ... & Hefter, H. (2019). High prevalence of neutralizing antibodies after long-term botulinum neurotoxin therapy. *Neurology*, 92(1), e48–e54. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000006688>
50. Al Edwan, G. M., Mansi, H. H., Atta, O. N. M., Shaath, M. M., Al Adwan, R., Mahafza, W., ... & Muheilan, M. M. (2019). Objective and subjective improvement in children with idiopathic detrusor overactivity after intravesical botulinum toxin injection: A preliminary report. *Journal of Pediatric Surgery*, 54(3), 595–599. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2018.05.012>

51. Almannai, M., Alfadhel, M., & El-Hattab, A. W. (2019). Carnitine Inborn Errors of Metabolism. *Molecules*, 24(18), 3251. <https://doi.org/10.3390/molecules24183251>
52. Arrabal-Polo, M. A., Nogueras-Ocaña, M., Jiménez-Pacheco, A., Palao-Yago, F., Tinaut-Ranera, J., López-León, V., & Zuluaga-Gómez, A. (2012). Vesicoureteral reflux in overactive bladder: medical resolution through botulin toxin injection. *Archivos Españoles de Urología*, 65(9), 844–848.
53. Atchley, T. J., Dangle, P. P., Hopson, B. D., Graham, A., Arynchyna, A. A., Rocque, B. G., ... & Wilson, T. S. (2018). Age and factors associated with self-clean intermittent catheterization in patients with spina bifida. *Journal of Pediatric Rehabilitation Medicine*, 11(4), 283–291. <https://doi.org/10.3233/PRM-170518>
54. Axelgaard, S., Kristensen, R., Kamperis, K., Hagstrøm, S., Jessen, A. S., & Borch, L. (2023). Functional constipation as a risk factor for pyelonephritis and recurrent urinary tract infection in children. *Acta Paediatrica*, 112(3), 543–549. <https://doi.org/10.1111/apa.16608>
55. Bagińska, J., Korzeniecka-Kozerska, A. (2021). Non-invasive markers in the management of pediatric neurogenic bladder over the last two decades - A review. *Advances in Medical Sciences*, 66(1), 162–169. <https://doi.org/10.1016/j.advms.2021.02.001>
56. Baka-Ostrowska, M., Bolong, D. T., Persu, C., Tøndel, C., Steup, A., Lademacher, C., & Martin, N. (2021). Efficacy and safety of mirabegron in children and adolescents with neurogenic detrusor overactivity: An open-label, phase 3, dose-titration study. *Neurourology and Urodynamics*, 40(6), 1490–1499. <https://doi.org/10.1002/nau.24657>
57. Baron, M., Grise, P., & Cornu, J. N. (2016). How botulinum toxin in neurogenic detrusor overactivity can reduce upper urinary tract damage? *World Journal of Nephrology*, 5(2), 195–203. <https://doi.org/10.5527/wjn.v5.i2.195>

58. Blé, O., Levy, J., Lefèvre, C., Perrouin-Verbe, M. A., Even, A., Le Normand, L., ... & Joussain, C. (2022). Neurogenic bladder in patients with paraplegia: a two-center study of the real-life experience of the patients' journey. *World Journal of Urology*, 40(7), 1743–1749. <https://doi.org/10.1007/s00345-022-04044-w>
59. Bowen, D. K., Meyer, T., Rosoklija, I., Sturm, R., Chu, D. I., Cheng, E. Y., & Yerkes, E. B. (2022). Botulinum toxin in patients at-risk for bladder augmentation: Durable impact or kicking the can? *Neurourology and Urodynamics*, 41(6), 1406–1413. <https://doi.org/10.1002/nau.24962>
60. Budzyn, J., Trinh, H., Raffee, S., & Atiemo, H. (2019). Bladder Augmentation (Enterocystoplasty): the Current State of a Historic Operation. *Current Urology Reports*, 20(9), 50. <https://doi.org/10.1007/s11934-019-0919-z>
61. Choi, M., Park, S., & Lee, M. (2020). L-Carnitine's Effect on the Biomarkers of Metabolic Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients*, 12(9), 2795. <https://doi.org/10.3390/nu12092795>
62. Chua, M. E., Tse, L. N., Silangcruz, J. M., Kim, J. K., Dos Santos, J., Varghese, A., ... & Bagli, D. J. (2022). Scoping review of neurogenic bladder patient-reported readiness and experience following care in a transitional urology clinic. *Neurourology and Urodynamics*, 41(8), 1650–1658. <https://doi.org/10.1002/nau.25021>
63. Copp, A. J., Adzick, N. S., Chitty, L. S., Fletcher, J. M., Holmbeck, G. N., & Shaw, G. M. (2015). Spina bifida. *Nature Reviews Disease Primers*, 1, 15007. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.7>
64. Cooper, C. S., Steinberg, R. L., Thomas, L. J., Storm, D. W., Lockwood, G. M., Ortman, C. E., & Curry, C. R. (2020). Neurogenic bladder monitoring using the cystomanometer and cystoelastometer. *Journal of Pediatric Urology*, 16(2), 182–188. <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2019.12.014>

65. Elagizi, A., Lavie, C. J., O'Keefe, E., Marshall, K., O'Keefe, J. H., & Milani, R. V. (2021). An Update on Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Cardiovascular Health. *Nutrients*, 13(1), 204. <https://doi.org/10.3390/nu13010204>
66. Fryer, S., Nicoara, C., Dobson, E., Griffiths, M., McAndrew, H. F., Kenny, S. E., & Corbett, H. J. (2020). Effectiveness and tolerability of mirabegron in children with overactive bladder: A retrospective pilot study. *Journal of Pediatric Surgery*, 55(2), 316–318. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2019.10.044>
67. Freeman, K. A., Liu, T., Smith, K., Castillo, H., Castillo, J., Joseph, D., ... & Tanaka, S. (2022). Association between age of starting clean intermittent catheterization and current urinary continence in individuals with myelomeningocele. *Journal of Pediatric Urology*, 18(5), 614.e1–614.e10. <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2022.08.022>
68. Gao, J., & Ozturk, O. (2017). Rank regression in order restricted randomised designs. *Journal of Nonparametric Statistics*, 29(2), 231–257. <https://doi.org/10.1080/10485252.2017.1303056>
69. Ghahestani, S. M., & Karimi, S. (2021). Intermittent Catheterization Frequency and Interval in Children: Are We Clear Enough? *Urology Journal*, 18(3), 362–363. <https://doi.org/10.22037/uj.v18i.6827>
70. Gnoni, A., Longo, S., Gnoni, G. V., & Giudetti, A. M. (2020). Carnitine in Human Muscle Bioenergetics: Can Carnitine Supplementation Improve Physical Exercise? *Molecules*, 25(1), 182. <https://doi.org/10.3390/molecules25010182>
71. Greer, T., Abbott, J., Breytenbach, W., McGuane, D., Barker, A., Khosa, J., & Samnakay, N. (2016). Ten years of experience with intravesical and intrasphincteric onabotulinumtoxinA in children. *Journal of Pediatric Urology*, 12(2), 94.e1–94.e6. <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2015.06.019>
72. Hagen, E. M., & Rekand, T. (2014). Management of bladder dysfunction and satisfaction of life after spinal cord injury in Norway. *The Journal of Spinal*



80. Keam, S. J. (2021). Mirabegron: Pediatric First Approval. *Paediatric Drugs*, 23(4), 411–415. <https://doi.org/10.1007/s40272-021-00452-4>
81. Keast, J. R., Smith-Anttila, C. J., & Osborne, P. B. (2015). Developing a functional urinary bladder: a neuronal context. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 3, 53. <https://doi.org/10.3389/fcell.2015.00053>
82. Khan, M. K., VanderBrink, B. A., DeFoor, W. R., Minevich, E., Jackson, E., Noh, P., & Reddy, P. P. (2016). Botulinum toxin injection in the pediatric population with medically refractory neuropathic bladder. *Journal of Pediatric Urology*, 12(2), 104.e1–104.e6. <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2015.08.018>
83. Kroll, P. (2017). Pharmacotherapy for Pediatric Neurogenic Bladder. *Paediatric Drugs*, 19(5), 463–478. <https://doi.org/10.1007/s40272-017-0249-x>
84. Kroll, P., Gajewska, E., Zachwieja, J., Sobieska, M., & Mańkowski, P. (2016). An Evaluation of the Efficacy of Selective Alpha-Blockers in the Treatment of Children with Neurogenic Bladder Dysfunction--Preliminary Findings. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 13(3), 321. <https://doi.org/10.3390/ijerph13030321>
85. Kuo, H. C. (2022). Clinical Application of Botulinum Neurotoxin in Lower-Urinary-Tract Diseases and Dysfunctions: Where Are We Now and What More Can We Do? *Toxins*, 14(7), 498. <https://doi.org/10.3390/toxins14070498>
86. Lambregts, A. P., Nieuwhof-Leppink, A. J., Klijn, A. J., & Schroeder, R. P. J. (2022). Intravesical botulinum-A toxin in children with refractory non-neurogenic overactive bladder. *Journal of Pediatric Urology*, 18(3), 351.e1–351.e8. <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2022.02.007>
87. Langer, S., Radtke, C., Györi, E., Springer, A., & Metzelder, M. L. (2019). Bladder augmentation in children: current problems and experimental strategies for reconstruction. *Wiener Medizinische Wochenschrift*, 169(3-4), 61–70. <https://doi.org/10.1007/s10354-018-0645-z>

88. Lee, J. H., Kim, K. R., Lee, Y. S., Han, S. W., Kim, K. S., Song, S. H., ... & Park, K. (2014). Efficacy, tolerability, and safety of oxybutynin chloride in pediatric neurogenic bladder with spinal dysraphism: a retrospective, multicenter, observational study. *Korean Journal of Urology*, 55(12), 828–833. <https://doi.org/10.4111/kju.2014.55.12.828>
89. Li, Y., Stern, N., Wang, P. Z., Braga, L. H., & Dave, S. (2023). Systematic review and meta-analysis to study the outcomes of proactive versus delayed management in children with a congenital neurogenic bladder. *Journal of Pediatric Urology*, 19(6), 730–741. <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2023.08.033>
90. Liao, L., & Madersbacher, H. (Eds.). (2019). *Neurourology: Theory and practice*. Springer.
91. Lin, H. Z., Zhu, Q. F., Yang, Q., & Zhuang, J. Q. (2019). [Application of clean intermittent catheterization in children with neurogenic bladder]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*, 21(11), 1069–1072. <https://doi.org/10.7499/j.issn.1008-8830.2019.11.003>
92. Lozano-Ortega, G., Walker, D., Rogula, B., Deighton, A., Johnston, K., Hawkins, N., & Dmochowski, R. (2019). The Relative Efficacy and Safety of Mirabegron and Onabotulinum (Due to technical issues, the search service is temporarily unavailable.)
93. Lucas E. (2019). Medical Management of Neurogenic Bladder for Children and Adults: A Review. *Topics in spinal cord injury rehabilitation*, 25(3), 195–204. <https://doi.org/10.1310/sci2503-195>
94. Malik, M.F., Randall, J.H., Campbell, J.G., McLaughlin, M.J., Koenig, J. F. (2022). Dosing Variability and Clinical Outcomes of Oxybutynin: A Pediatric Cohort of Patients With Neurogenic Bladder. *Topics in spinal cord injury rehabilitation*, 28(3), 9–14. <https://doi.org/10.46292/sci21-00091>
95. Madec FX, Suply E, Forin V, et al. (2022). Repeated detrusor injection of botulinum toxin A for neurogenic bladder in children: A long term

- option?. Prog Urol, 32(5), 319-325. <https://doi.org/10.1016/j.purol.2021.10.010>
96. Matta, R., Horns, J. J., Jacobson, D. L., Schaeffer, A. J., Wallis, M. C., & Lau, G. A. (2022). National Trends and Outcomes in the Use of Intravesical Botulinum Toxin and Enterocystoplasty Among Patients With Myelomeningocele. *Urology*, 166, 289–296. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2022.04.020>
97. Mattoo T.K., Chesney R.W., Greenfield S.P., et al. (2016). Renal Scarring in the Randomized Intervention for Children with Vesicoureteral Reflux (RIVUR) Trial. *Clin J Am Soc Nephrol*, 11(1), 54-61. <https://doi.org/10.2215/CJN.05210515>
98. Merlini E, Beseghi U, De Castro R, Perlasca E, Podesta E, Riccipetitoni G. (1993). Treatment of vesicoureteric reflux in the neurogenic bladder. *Br J Urol*, 72(6), 969-971. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410x.1993.tb16312.x>
99. Monheit, G. D., & Pickett, A. (2017). AbobotulinumtoxinA: A 25-Year History. *Aesthetic surgery journal*, 37(suppl\_1), S4–S11. <https://doi.org/10.1093/asj/sjw284>
100. Mullen, G. R., & Kaplan, S. A. (2021). Efficacy and Safety of Mirabegron in Men with Overactive Bladder Symptoms and Benign Prostatic Hyperplasia. *Current urology reports*, 22(1), 5. <https://doi.org/10.1007/s11934-020-01017-7>
101. Muniz, G., Kar, E., Gumus, S., Liu, H., & Shaikh, N. (2021). Constipation on abdominal radiograph as potential risk factor for recurrent urinary tract infection development. *Pediatric nephrology*, 36(9), 2769–2775. <https://doi.org/10.1007/s00467-021-04973-5>
102. Naqvi S, Clothier J, Wright A, Garriboli M. (2020). Urodynamic Outcomes in Children after Single and Multiple Injections for Overactive and Low Compliance Neurogenic Bladder Treated with Abobotulinum Toxin A. *J Urol*, 203(2), 413-419. <https://doi.org/10.1097/JU.0000000000000540>

103. Okui, N., Okui, M. A., Kouno, Y., & Nakano, K. (2023). Laser Treatment for Patients With Vulvodynia and Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome: A Case Series (The UNICORN-3 Study). *Cureus*, 15(7), e41786. <https://doi.org/10.7759/cureus.41786>
104. Panicker J.N. (2020). Neurogenic Bladder: Epidemiology, Diagnosis, and Management. *Seminars in neurology*, 40(5), 569–579. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1713876>
105. Panunzio A., Orlando R., Mazzucato G., Costantino S., Marafioti Patuzzo G., Cerrato C., De Mitri R., Pagliarulo V., Tafuri A., Porcaro A.B., Antonelli A., Bertolo R.G., Giacomello L., Cerruto M.A. (2024). Response to Treatment with Botulinum Neurotoxin A (BoNT-A) in Children and Adolescents with Neurogenic Lower Urinary Tract Dysfunction and Idiopathic Overactive Bladder: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Toxins*, 16(10), 443. <https://doi.org/10.3390/toxins16100443>
106. Park S.J., Pai K.S., Kim J.M., Park K., Kim K.S., Song S.H., Park S., Kim S.O., Ryu D.S., Baek M., Lee S.D., Lee J.W., Im Y.J., Han S.W., Chung J.M., Cho M.H., Ha T.S., Cho W.Y., Suh H.J., Korean Children's Continence and Enuresis Society (2014). Efficacy and tolerability of anticholinergics in Korean children with overactive bladder: a multicenter retrospective study. *Journal of Korean medical science*, 29(11), 1550–1554. <https://doi.org/10.3346/jkms.2014.29.11.1550>
107. Peard, L. M., Pope, J. C., 4th, & Dmochowski, R. (2023). An evaluation of onobotulinumtoxinA as a therapeutic option for pediatric neurogenic detrusor overactivity. *Expert review of neurotherapeutics*, 23(9), 763–774. <https://doi.org/10.1080/14737175.2023.2246662>
108. Peeraully, R., Lam, C., Mediratta N., Patel R., Williams A., Shenoy M., & Fraser N. (2019). Intradetrusor injection of botulinum toxin A in children: a 10-year single centre experience. *International urology and nephrology*, 51(8), 1321–1327. <https://doi.org/10.1007/s11255-019-02185-3>

109. Prieto J.A., Murphy C.L., Stewart F., Fader M. (2021). Intermittent catheter techniques, strategies and designs for managing long-term bladder conditions. *Cochrane Database Syst Rev*, 10(10), CD006008. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006008.pub5>
110. Radojicic, Z., Milivojevic, S., Lazovic, J. M., Becanovic, S., Korićanac, I., & Milic, N. (2019). The impact of bowel management on the quality of life in children with spina bifida with overactive bladder and detrusor sphincter dyssynergia. *Journal of pediatric urology*, 15(5), 457–466. <https://doi.org/10.1016/j.jpurol.2019.05.005>
111. Rittig S., Baka-Ostrowska M., Tøndel C., Walle, J.V., Kjaer B., Passier P., Bosman B., Stroosma O., Tannenbaum S. (2020). The pharmacokinetics, safety, and tolerability of mirabegron in children and adolescents with neurogenic detrusor overactivity or idiopathic overactive bladder and development of a population pharmacokinetic model-based pediatric dose estimation. *Journal of pediatric urology*, 16(1), 31.e1–31.e10. <https://doi.org/10.1016/j.jpurol.2019.10.009>
112. Rondon A. (2022). When to start clean intermittent catheterization (CIC) in children with neurogenic bladder dysfunction. *International braz j urol*, 48(1), 52–53. <https://doi.org/10.1590/S1677-5538.IBJU.2020.0989.1>
113. Sala-Vila A, Fleming J, Kris-Etherton P, Ros E. (2022). Impact of  $\alpha$ -Linolenic Acid, the Vegetable  $\omega$ -3 Fatty Acid, on Cardiovascular Disease and Cognition. *Adv Nutr*, 13(5), 1584-1602. <https://doi.org/10.1093/advances/nmac016>
114. Sager C., Barroso U., Jr Bastos, J. M., Netto Retamal G., Ormaechea E. (2022). Management of neurogenic bladder dysfunction in children update and recommendations on medical treatment. *International braz j urol*, 48(1), 31–51. <https://doi.org/10.1590/S1677-5538.IBJU.2020.0989>
115. Scheepe, J. R., Blok, B. F., & 't Hoen, L. A. (2017). Applicability of botulinum toxin type A in paediatric neurogenic bladder

- management. *Current opinion in urology*, 27(1), 14–19. <https://doi.org/10.1097/MOU.0000000000000352>
116. Sharifiaghdas F., Narouie B., Rostaminejad N., Hamidi Madani M., Manteghi M., Rouientan H., Ahmadzade M., Dadpour M. (2023). Intravesical Botulinum toxin-A injection in pediatric overactive neurogenic bladder with Detrusor overactivity: Radiologic and clinical outcomes. *Urologia*, 90(2), 357–364. <https://doi.org/10.1177/03915603221135681>
117. Shen M, Pan XY, Zhuang JQ, Wang DX, Cai H. (2021). [Chinese]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*, 23(3), 279–282. <https://doi.org/10.7499/j.issn.1008-8830.2011131>
118. Shigemura, K., Kitagawa, K., Nomi, M., Yanagiuchi, A., Sengoku, A., & Fujisawa, M. (2020). Risk factors for febrile genito-urinary infection in the catheterized patients with spinal cord injury-associated chronic neurogenic lower urinary tract dysfunction evaluated by urodynamic study and cystography: a retrospective study. *World journal of urology*, 38(3), 733–740. <https://doi.org/10.1007/s00345-019-02743-5>
119. Sinha S. (2023). Follow-up for the upper urinary tract in patients with high-risk neurogenic lower urinary tract dysfunction. *World journal of urology*, 41(11), 3309–3316. <https://doi.org/10.1007/s00345-023-04602-w>
120. Soliman, M. G., El-Abd, S., El-Gamal, O. M., Raheem, A. A., Abou-Ramadan, A. R., & El-Abd, A. S. (2021). Mirabegron versus Solifenacin in Children with Overactive Bladder: Prospective Randomized Single-Blind Controlled Trial. *Urologia internationalis*, 105(11-12), 1011–1017. <https://doi.org/10.1159/000515992>
121. Sripathi, V., & Mitra, A. (2017). Management of Neurogenic Bladder. *Indian journal of pediatrics*, 84(7), 545–554. <https://doi.org/10.1007/s12098-017-2356-7>
122. Stein R., Bogaert G., Dogan H. S., Hoen L., Kocvara R., Nijman R. J. M. Quadackers J. S. L. T., Rawashdeh Y. F., Silay M. S., Tekgul S., Radmayr C. (2020). EAU/ESPU guidelines on the management of neurogenic bladder

- in children and adolescent part I diagnostics and conservative treatment. *Neurourology and urodynamics*, 39(1), 45–57. <https://doi.org/10.1002/nau.24211>
123. Takashima, H., Maruyama, T., & Abe, M. (2021). Significance of Levocarnitine Treatment in Dialysis Patients. *Nutrients*, 13(4), 1219. <https://doi.org/10.3390/nu13041219>
124. Tang, F., Cheng, Z., Wen, X., & Guan, J. (2019). Effect of continuous care intervention on the quality of life in patients with neurogenic bladder dysfunction. *The Journal of international medical research*, 47(5), 2011–2017. <https://doi.org/10.1177/0300060519833563>
125. Thaker H, Zhang S, Diamond DA, Dong M. (2021). Beyond botulinum neurotoxin A for chemodenervation of the bladder. *Curr Opin Urol*, 31(2), 140-146. <https://doi.org/10.1097/MOU.0000000000000843>
126. Thong, P. L., Wong, S. W., Abdul Manaf, M. R., Lee, M. L., & Kanaheswari, Y. (2019). Health-related quality of life in paediatric spina bifida. *The Medical journal of Malaysia*, 74(4), 281–287.
127. Tidwell, Joe W. et al. (2017). Order-constrained linear optimization. *British Journal of Mathematical and Statistical Psychology*, 70(3), 391–411. <https://doi.org/10.1111/bmsp.12090>
128. Timberlake M.D., Jacobs M.A., Kern A.J., Adams R., Walker C., Schlomer B.J. (2018). Streamlining risk stratification in infants and young children with spinal dysraphism: Vesicoureteral reflux and/or bladder trabeculations outperforms other urodynamic findings for predicting adverse outcomes. *Journal of pediatric urology*, 14(4), 319.e1–319.e7. <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2018.05.023>
129. Tiryaki, S., Yagmur, I., Parlar, Y., Ozel, K., Akyildiz, C., Avanoglu, A., & Ulman, I. (2015). Botulinum injection is useless on fibrotic neuropathic bladders. *Journal of pediatric urology*, 11(1), 27.e1–27.e274. <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2014.08.009>

130. Tran WT, Boxley PJ, Wilcox DT, Vemulakonda VM, Wood D, Rove KO. (2023). Retrospective analysis of bladder perforation risk in patients after augmentation cystoplasty using an extraperitoneal approach. *J Pediatr Urol*, 19(2), 192.e1-192.e8. <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2022.12.003>
131. Uçar, M., Akgül, A. K., Parlak, A., Yücel, C., Kılıç, N., & Balkan, E. (2018). Non-invasive evaluation of botulinum-A toxin treatment efficacy in children with refractory overactive bladder. *International urology and nephrology*, 50(8), 1367–1373. <https://doi.org/10.1007/s11255-018-1926-6>
132. Vasdev, R., Softness, K., Cahill, D., Panagides, J., Logvinenko, T., Saunders, R., Bauer, S., Estrada, C., & Wang, H. S. (2024). Intradetrusor botox injection and augmentation cystoplasty trends among spina bifida patients at US freestanding children's hospitals. *Journal of pediatric urology*, 20(3), 482.e1–482.e6. <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2024.02.012>
133. Von Gontard A, de Jong TP, Rantell A, Nieuwhof-Leppink A, Badawi JK, Cardozo L. (2016). Do we manage incontinence in children and adults with special needs adequately? ICI-RS 2014. *Neurourol Urodyn*, 35(2), 304-306. <https://doi.org/10.1002/nau.22823>
134. Von Gontard A, de Jong TP, Badawi JK, et al. (2017). Psychological and Physical Environmental Factors in the Development of Incontinence in Adults and Children: A Comprehensive Review. *J Wound Ostomy Continence Nurs*, 44(2), 181–187. <https://doi.org/10.1097/WON.000000000000308>
135. Von Gontard, A., Niemczyk, J., Wagner, C., & Equit, M. (2016). Voiding postponement in children—a systematic review. *European child & adolescent psychiatry*, 25(8), 809–820. <https://doi.org/10.1007/s00787-015-0814-1>.
136. Weaver, J. K., Coplen, D. E., Knight, B. A., Koenig, J. S., Vricella, G. J., Vetter, J., Traxel, E. J., & Austin, P. F. (2021). Clinical outcomes after increasing bladder outlet resistance without augmentation cystoplasty in

- neurogenic bladder. *Journal of pediatric urology*, 17(2), 235.e1–235.e7. <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2020.11.031>
137. Wei, Zheng and Daeyoung Kim. “On exploratory analytic method for multi-way contingency tables with an ordinal response variable and categorical explanatory variables.” *J. Multivar. Anal.* 186 (2021): 104793. DOI:10.1016/J.JMVA.2021.104793
138. Wiener, J. S., Chaudhry, R. (2023). Neurogenic Lower Urinary Tract Dysfunction. *The Urologic clinics of North America*, 50(3), 415–432. <https://doi.org/10.1016/j.ucl.2023.04.002>
139. Wu, C. Q., Franco, I. (2017). Management of vesicoureteral reflux in neurogenic bladder. *Investigative and clinical urology*, 58(Suppl 1), S54–S58. <https://doi.org/10.4111/icu.2017.58.S1.S54>
140. Wu SY, Chang SJ, Yang SS, Hsu CK. Botulinum Toxin Injection for Medically Refractory Neurogenic Bladder in Children: A Systematic Review. *Toxins (Basel)*. 2021 Jun 28;13(7):447. doi: 10.3390/toxins13070447. PMID: 34203333; PMCID: PMC8309976.
141. Yokoyama Y, Kuno T, Morita SX, et al. Eicosapentaenoic Acid for Cardiovascular Events Reduction- Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Cardiol*. 2022;80(5):416-422. doi:10.1016/j.jjcc.2022.07.008
142. Yuanzhuo, C., Liao, P., Chi, Z., Boya, L., & Deyi, L. (2022). The efficacy and safety of mirabegron for adult and child patients with neurogenic lower urinary tract dysfunction: A systematic review and meta-analysis. *Neurourology and urodynamics*, 41(5), 1056–1064. <https://doi.org/10.1002/nau.24928>
143. Zhang, Hua et al. “Comparison of unweighted and weighted rank based tests for an ordered alternative in randomized complete block designs.” *Communications in Statistics - Simulation and Computation* 46 (2017): 4452 - 4464. DOI:10.1080/03610918.2015.1118506

144. Zulli, A., Carletti, V., Mantovani, A., Cerruto, M. A., & Giacomello, L. (2024). Intravesical Botulin Toxin-A Injections for Neurogenic Bladder Dysfunction in Children: Summary Update on Last 10 Years of Research. *Toxins*, 16(8), 339. <https://doi.org/10.3390/toxins16080339>

## ПРИЛОЖЕНИЕ

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2799477

**Способ лечения детей от 5 до 17 лет с нейрогенной  
детрузорной гиперактивностью в сочетании с  
миелодисплазией и гипотонией сосудов**

Патентообладатели: *Гусева Наталья Борисовна (RU), Ромашин  
Максим Александрович (RU)*

Авторы: *Божендаев Тимофей Леонидович (RU), Гусева Наталья  
Борисовна (RU), Гаткин Евгений Яковлевич (RU), Крапивкин  
Алексей Игоревич (RU), Млынчик Елена Вячеславовна (RU),  
Никитин Сергей Сергеевич (RU), Ромашин Максим  
Александрович (RU)*

Заявка № 2022112632

Приоритет изобретения **11 мая 2022 г.**

Дата государственной регистрации

в Государственном реестре изобретений

Российской Федерации **05 июля 2023 г.**

Срок действия исключительного права

на изобретение истекает **11 мая 2042 г.**

*Руководитель Федеральной службы  
по интеллектуальной собственности*

ДОКУМЕНТ ПОДПИСАН ЭЛЕКТРОННОЙ ПОДПИСЬЮ  
Сертификат 429f6a0fe3853164ba96f683673b4aa7  
Владелец **Зубов Юрий Сергеевич**  
Действителен с 10.05.2023 по 02.08.2024

*Ю.С. Зубов*

