

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТРАСПЕРИНЕАЛЬНЫХ ИНЪЕКЦИЙ
БОТУЛИНИЧЕСКОГО ТОКСИНА ПОД КОНТРОЛЕМ УЛЬТРАЗВУКА
ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ДЕТРУЗОРНО-СФИНКТЕРНОЙ ДИССИНЕРГИИР.В. Салюков¹, А.Ю. Павлов¹, П.М. Котляров¹, З.С. Цаллагова¹,
Е.В. Касатонova²¹ ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава
России (ФГБУ РНЦРР МЗ РФ), Москва, Россия² НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина
филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия**Адрес для переписки:**

Салюков Роман Вячеславович, salyukov2012@yandex.ru

Ключевые слова: детрузорно-сфинктерная
диссинергия, ботулинический токсин, травматическая
болезнь спинного мозга, нейрогенная дисфункция
нижних мочевых путей.Авторы заявляют об отсутствии финансирования
при проведении исследования.Авторы декларируют отсутствие явных
и потенциальных конфликтов интересов,
связанных с публикацией настоящей статьи.**Для цитирования:**Салюков Р.В., Павлов А.Ю., Котляров П.М.,
Цаллагова З.С., Касатонova Е.В. Эффективность
трансперинеальных инъекций ботулинического
токсина под контролем ультразвука для лечения
детрузорно-сфинктерной диссинергии. Вестник
Медицинского института непрерывного образования.
– 2023. – Т. 3. – № 1. – С. 93-97. – DOI
10.36107/2782-1714_2023-3-1-93-97.**Аннотация**

На сегодняшний день наиболее эффективным и безопасным методом лечения детрузорно-сфинктерной диссинергии (ДСД) у пациентов с травматической болезнью спинного мозга являются инъекции ботулинического токсина типа А (БТ) в зону наружного сфинктера уретры, выполняемые трансуретально. Методика требует специального материально-технического обеспечения и анестезиологического пособия и трудно воспроизводима в условиях реабилитационных центров. В данной статье представлены сравнительные данные лечения детрузорно-сфинктерной диссинергии инъекциями ботулинического токсина типа А в наружный сфинктер уретры у мужчин при малоинвазивном трансперинеальном введении под трансректальной УЗ-навигацией (основная группа, N = 36) и трансуретральном введении (группа контроля, N = 41). Оценка результатов лечения пациентов обеих групп показала, что частота послеоперационных осложнений была достоверно ниже у пациентов основной группы (11,1% и 53,7% соответственно, $p < 0,05$) при меньшей продолжительности вмешательства (26 и 42 мин. соответственно, $p < 0,05$). Не выявлено статистически значимых различий в частоте возникновения автономной дисрефлексии и уродинамических показателей через 3 и 6 мес. наблюдения. Клинический эффект при трансперинеальной методике был достигнут у 55,6% к 3-му месяцу после инъекции и у 66,7% мужчин к 6-му месяцу после лечения с ожидаемым снижением эффективности до 35,7% к 12 месяцам наблюдения. Трансперинеальные инъекции БТ в зону наружного сфинктера уретры при лечении ДСД у пациентов с травматической болезнью спинного мозга сопоставимы по своей эффективности с трансуретальным эндоскопическим введением БТ, однако сопровождается более низкой частотой периоперационных осложнений.

EFFICACY OF ULTRASOUND-GUIDED TRANSPERINEAL BOTULINUM TOXIN INJECTIONS FOR THE DETRUSOR-SPHINCTER DYSSYNERGIA TREATMENT

R.V. Salyukov¹, A.Yu. Pavlov¹, P.M. Kotlyarov¹, Z.S. Tsallagova¹,
E.V. Kasatonova²¹ Russian Scientific Center of Roentgenoradiology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia² Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology named after N.A. Lopatkin, Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia

For correspondence:

Roman V. Salyukov, salyukov2012@yandex.ru

Key words: detrusor-sphincter dyssynergia, botulinum toxin, spinal cord injury, neurogenic dysfunction of the lower urinary tract.

The authors received no financial support for the research.



The authors declare that there is no apparent or potential conflict of interest related to the publication of this article.

For citation:

Salyukov R.V., Pavlov A.Yu., Kotlyarov P.M., Tsallagova Z.S., Kasatonova E.V. Efficacy of ultrasound-guided transperineal botulinum toxin injections for the detrusor-sphincter dyssynergia treatment. Bulletin of the Medical Institute of Continuing Education. – 2023. – T. 3. – № 1. – С. 93-97. – DOI 10.36107/2782-1714_2023-3-1-93-97.

Summary

Transurethral botulinum toxin type A (BT) injections to the external urethral sphincter are the most effective and safe method of treating detrusor-sphincter dyssynergia (DSD) in patients with a spinal cord injury. The technique requires special logistics and anesthetic support and is difficult to reproduce in the conditions of rehabilitation centers. This article presents comparative data on the treatment of detrusor-sphincter dyssynergia with injections of botulinum toxin type A into the men external urethral sphincter with minimally invasive transperineal administration under ultrasound guidance (main group, N = 36) and transurethral administration (control group, N = 41). Evaluation of the treatment results of patients in both groups showed that the incidence of postoperative complications was significantly lower in patients of the main group (11.1% and 53.7%, respectively, $p < 0.05$) with a shorter duration of intervention (26 and 42 minutes, respectively, $p < 0.05$). There were no statistically significant differences in the incidence of autonomic dysreflexia and urodynamic parameters after 3 and 6 months of follow-up. The clinical effect with the transperineal technique was achieved in 55.6% by the 3rd month after injection, and in 66.7% of men by the 6th month after the treatment, with an expected decrease in efficiency to 35.7% by 12 months of observation. Transperineal injections of BT into the zone of the external urethral sphincter in the treatment of DSD in patients with traumatic spinal cord disease are comparable in their effectiveness to transurethral endoscopic administration of BT, however, it is accompanied by a lower incidence of perioperative complications.

Введение

Ботулинический токсин типа А (БТ) активно применяется в урологической практике в течение последних десятилетий [1, 2]. Наиболее часто его вводят в детрузор при различных вариантах детрузорной гиперактивности или наружный сфинктер уретры — при детрузорно-сфинктерной диссинергии (ДСД) [3, 4]. Методика введения БТ в детрузор хорошо изучена и широко применяется в клинической практике в то время, как методики введения БТ в наружный сфинктер уретры продолжают модернизироваться [5]. Сегодня хорошо описаны трансуретральный эндоскопический и трансперинеальный метод инъекции БТ под контролем электромиографии (ЭМГ) [3, 6, 7]. В силу анатомических особенностей трансперинеальные инъекции под ЭМГ-контролем наиболее изучены в женской популяции [6–8]. В мужской популяции, особенно у пациентов с последствиями

позвоночно-спинномозговой травмы (ПСМТ), метод ограничен сложностью точного определения зоны наружного сфинктера уретры при ЭМН из-за высокого тонуса мышц диафрагмы таза [3, 8].

Учитывая описанные ограничения, был предложен усовершенствованный метод трансперинеального введения БТ в зону наружного сфинктера уретры, выполняемый под ультразвуковым наведением. Потенциально такой метод инъекций БТ в сфинктер уретры должен быть проще, безопаснее и дешевле других методов при сопоставимой эффективности. Однако на данный момент публикации в отечественной литературе, подтверждающие данную гипотезу, отсутствуют, что и явилось предпосылкой для проведения сравнительного анализа результатов «классического» трансуретального эндоскопического введения БТ и трансперинеального введения БТ под УЗ-наведением [10].

Материалы и методы

Лечение ДСД инъекциями ботулинического токсина выполнено 71 пациенту мужского пола, проходившему реабилитационное лечение с последствиями ПСМТ в период с 2009 по 2021 г. В зависимости от способа введения БТ все пациенты были разбиты на две группы. Пациентам основной группы (36 человек) инъекции БТ выполняли трансперинеально под трансректальным ультразвуковым контролем. В группе контроля (41 пациент) БТ вводили в наружный сфинктер уретры при уретроскопии. Характеристика пациентов обеих групп представлена в таблице 1.

Таблица 1. Сравнительная характеристика пациентов исследуемых групп

Критерии сопоставления	Пациенты основной группы (n = 36)	Пациенты контрольной группы (n = 41)	p
Возраст, лет, Me (Q25; Q75)	27 (23–35)	32 (26–39)	0,111
Мужской пол, n (%)	36 (100,0)	41 (100,0)	
Период после ПСМТ, n (%)			
От 1 до 3 лет	8 (22,22)	12 (29,27)	0,005
Более 3 лет	28 (77,77)	29 (70,73)	
Уровень поражения спинного мозга, n (%)			
Шейный	22 (61,11)	30 (73,17)	0,259
Грудной	14 (38,89)	11 (26,83)	
Характер ПСМТ по шкале ASIA, n (%)			
A	13 (36,11)	27 (65,85)	0,019
B	4 (11,11)	0 (0,0)	
C	11 (30,56)	10 (24,39)	
D	8 (22,22)	4 (9,76)	
Характер двигательных нарушений нижних конечностей, n (%)			
Спастический нижний парапарез	24 (66,67)	28 (68,29)	0,879
Вялая нижняя параплегия	12 (33,33)	13 (31,71)	
Тип опорожнения мочевого пузыря, n (%)			
Мочеиспускание	12 (33,33)	17 (41,46)	0,030
Периодическая катетеризация	12 (33,33)	8 (19,51)	
Уретральный катетер	4 (11,11)	4 (9,76)	
Цистостомический дренаж	8 (22,22)	12 (29,26)	

Пациентов двух групп объединяло наличие ДСД, развившейся вследствие ПСМТ. Оценка эффективности лечения выполняли после процедуры и через 3, 6 и 12 мес. Оценка уродинамических характеристик проведена на 3-й и 6-й месяцы исследования. В периоперационном периоде оценивали продолжительность манипуляции, а также частоту и характер послеоперационных осложнений. Эффективным лечением считали избавление пациента от цистостомического дренажа, восстановление самостоятельного мочеиспускания или облегчение проведения катетера по уретре при периодической катетеризации мочевого пузыря.

Методика выполнения трансперинеальных инъекций БТ в наружный сфинктер уретры под ультразвуковым контролем

Какой-либо специальной подготовки перед процедурой не проводили. Восстановление лиофилизата ботулинического токсина типа А выполняли по стандартной методике. Пациента укладывали на уро-

геникологическое кресло, после чего место пункции обрабатывали кожным антисептиком и изолировали промежность стерильными пеленками.

Кожу и мягкие ткани промежности инфильтрировали с обеих сторон от анального сфинктера. Далее в прямую кишку вводили внутривисцеральную ультразвуковую датчик 10 МГц и визуализировали область наружного сфинктера уретры — изо-(гипо)-эхогенную волокнистую мышечную структуру, расположенную снаружи от мембранозного отдела уретры (рис. 1).

Пункции проводили с обеих сторон, отступая 1,5 см от края трансректального датчика горизонтально и 1 см вертикально с помощью длинной иглы 20Gx 2 и ¼ Luer. Иглу проводили параллельно продольной оси датчика до волокон наружного сфинктера, после чего в данную область вводили 100 ЕД БТ. В завершении манипуляции на место пункции на 5–6 часов накладывали асептическую наклейку.

После пункции пациент оставался под наблюдением в течение часа. При стабильной гемодинамике и отсутствии лихорадки пациента отпускали домой.

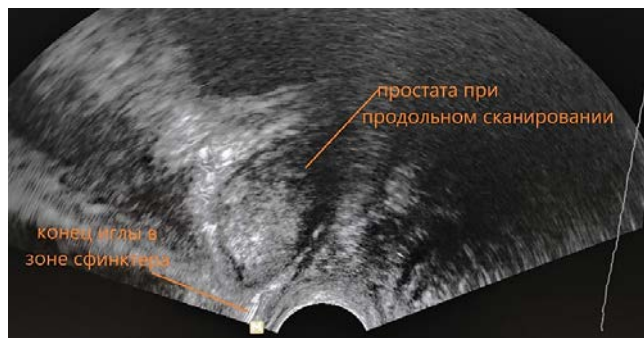


Рис. 1. Сонограмма, демонстрирующая визуализацию предстательной железы (продольное сканирование), кончик иглы в области апикальной части предстательной железы с мышечными структурами, относящимися к поперечнополосатому сфинктеру уретры

Методика выполнения эндоскопических инъекций БТ в наружный сфинктер уретры

У пациентов контрольной группы подготовка к манипуляции включала гигиенические процедуры и опорожнение кишечника накануне, отмену антикоагулянтов за 3 дня до выполнения пособия, а также антибактериальную профилактику с учетом результата бактериологического анализа мочи. Пациента укладывали в литотомическое положение. Оперативное пособие выполнялось под внутривенной или местной анестезией.

После начала анестезии оперирующий хирург выполнял смотровую уретроцистоскопию. При отсутствии местных противопоказаний к оперативному вмешательству, таких как острый воспалительный процесс или объемные новообразования в мочевом пузыре, выполняли восстановление ботулотоксина (100 ед в 4 мл раствора). После разведения препарата, под постоянной ирригацией, цистоскоп проводили до визуализации наружного сфинктера уретры. Затем выполняли 4 укола в точки, расположенные на 12, 3, 6 и 9 часах условного

циферблата. Вкол иглы проводился на глубину 1,5 см. Каждая инъекция сопровождалась введением 1,0 мл препарата (25 ЕД). Операцию заканчивали установкой уретрального катетера (на срок от 2 до 24 часов).

Результаты лечения

Оценка результатов лечения пациентов обеих групп показала, что частота послеоперационных осложнений была достоверно ниже у пациентов основной группы и составила 11,1% против 53,7% в группе контроля ($p < 0,05$). Частота автономной дисрефлексии, выявленной у 2 (11,1%) пациентов основной группы и 6 (14,6%) пациентов контрольной, была сопоставима ($p > 0,05$). Развитие автономной дисрефлексии потребовало проведения гипотензивной терапии и динамического наблюдения в течение суток. Других осложнений в основной группе выявлено не было. В группе контроля у 12 пациентов отмечена уретроррагия, разрешившаяся на фоне внутривенного введения транексамовой кислоты и дренирования мочевого пузыря уретральным катетером (до 24 часов), и у 4 пациентов — обострение инфекции мочевых путей (у трех пациентов был проведен 3-дневный курс антибактериальной терапии, у 1 длительность терапии составила 7 дней).

Анализ продолжительности вмешательства в зависимости от используемого метода введения ботулинического токсина в область наружного сфинктера уретры показал статистически значимые различия ($p < 0,05$) между двумя группами. В основной группе медиана длительности процедуры составляла 26 (22–30) минут, в то время как в группе контроля этот показатель составил 42 (35–45) минуты.

Среди оцениваемых при КУДИ параметров были максимальное детрузорное давление при цистометрии наполнения и уретральное давление закрытия при профилометрии уретры (таблица 2).

Таблица 2. Характеристика динамики максимального детрузорного давления и уретрального давления закрытия за весь период наблюдения, Me [Q1; Q3]

Показатель	Основная группа (n = 36)	Контрольная группа (n = 41)	p
Максимальное детрузорное давление, см вод. ст.			
Исходно	57,0 [34,0; 77,0]	27,5 [15,0; 45,0]	0,05
Через 3 месяца	47,5 [33,0; 65,0]	25,5 [15,0; 44,0]	0,032
Через 6 месяцев	56,0 [54,0; 69,5]	42,5 [24,0 59,0]	< 0,001
p Δ	0,341	0,096	
Максимальное давление закрытия уретры, см вод. ст.			
Исходно	102,5 [87,0; 123,5]	89,5 [67,0; 120,0]	0,239
Через 3 месяца	66,5 [49,0; 80,0]	67,0 [51,0; 88,0]	0,326
Через 6 месяцев	77,0 [65,5; 91,5]	78,0 [65,0; 93,0]	0,839
p Δ	< 0,001	< 0,001	

На основании представленных в таблице данных видно, межгрупповые различия в снижении уродинамических показателей отсутствовали. Во всех группах достигался статистически значимый результат снижения показателя через 3 и 6 месяцев после вмешательства.

Имелись межгрупповые отличия искомого результата через 6 месяцев лечения в виде сохранения более низкого значения искомого показателя у пациентов контрольной группы.

При сравнении эффективности лечения пациентов обеих групп статистически значимых различий между трансуретральным и трансперинеальным методами инъекции БТ выявлено не было (таблица 3). У части пациентов в отдаленном периоде наблюдения (через 12 мес.) наблюдения оценить эффект от выполненной процедуры не удалось ввиду того, что пациенты отказались от дальнейшего исследования.

Таблица 3. Достижение клинического эффекта в зависимости от используемого метода введения ботулинического токсина

Достижение эффекта от вмешательства	Основная группа (n = 36)	Контрольная группа (n = 41)	p
Достижение эффекта от вмешательства	20 (55,56)	27 (65,85)	0,356
Через 6 месяцев после вмешательства, n (%)	24 (66,67)	27 (65,86)	0,939
Через 12 месяцев после вмешательства, n (%)	10 (35,71)	17 (43,59)	0,481

Обсуждение

ДСД определяется как непроизвольное сокращение поперечнополосатого сфинктера уретры во время сокращения детрузора при опорожнении мочевого пузыря. Данное состояние очень часто сочетается с гиперактивностью детрузора и является одной из основных причин нарушения функции опорожнения мочевого пузыря у пациентов с высоким уровнем повреждения спинного мозга.

Необходимо отметить, что в настоящее время существует целый ряд методов, позволяющих устранить гиперактивность детрузора (терапия м-холинолитиками, мирабегроном, инъекции БТ и т. д.) [3, 14]. Что же касается лечения ДСД, то существующий спектр терапевтических возможностей значительно сужен. Первоначально единственным вариантом являлась сфинктеротомия. Однако данная операция имеет необратимый эффект и сопряжена с рядом осложнений: инконтиненцией, кровотечением, формированием послеоперационной стриктуры, а также инфекционными осложнениями [14]. Внедрение в клиническую практику трансуретральной методики введения БТ позволило не только существенно снизить инвазивность лечения, но и одновременно устранить детрузорную гиперактивность (при отсутствии эффективности или отказе от терапии холинолитиками) [2, 11, 12, 14].

Несмотря на такие преимущества, существенным недостатком трансуретральной методики введения БТ являются высокие требования к материально-техническому обеспечению (прежде всего отдельное помещение для эндоскопических процедур и соответствующее эндоскопическое оборудование), что существенно ограничивает его применение в условиях реабилитационных центров, где аккумулируется и проходит курсы реабилитации большая часть пациентов с данной патологией.

Описанная методика трансперинеального введения БТ может быть выполнена на базе любого реабилитационного центра без перерыва в курсах реабилитации и с минимальным риском осложнений.

В проведенном нами исследовании клиническая эффективность трансуретральных и трансперинеальных инъекций БТ в поперечнополосатый сфинктер уретры была сопоставима ($p > 0,05$) на протяжении всего периода наблюдений.

Таким образом, трансперинеальные инъекции ботулинического токсина в поперечнополосатый сфинктер уретры с трансректальной ультразвуковой визуализацией зоны введения препарата не уступают по эффективности традиционной эндоскопической методике в лечении ДСД на фоне ТБСМ. Достижение клинического эффекта можно связать с точностью визуализации зоны инъекции, позволяющей добиться эффективности в достижении клинической цели через 3 месяца лечения у 66,7% пациентов и ее сохранения через 6 месяцев после процедуры у 35,7% пациентов.

Полученные данные хорошо коррелируют с результатами как мультицентровых рандомизированных исследований, посвященных трансуретральному введению БТ в зону наружного сфинктера уретры, так и немногочисленных работ, описывающих результаты трансперинеальных инъекций, что позволяет рекомендовать внедрение в клиническую практику данного метода [8–10, 12, 14, 15].

Заключение

Трансперинеальные инъекции БТ в зону наружного сфинктера уретры при лечении ДСД у пациентов с ПСМТ сопоставимы по своей эффективности с трансуретральным эндоскопическим введением БТ, однако сопровождается более низкой частотой периоперационных осложнений и не требует наличия отдельного эндоскопического кабинета, а также эндоскопического оборудования. Описанная методика трансперинеального введения БТ проста и может быть выполнена на базе любого реабилитационного центра без перерыва курса реабилитации.

Список литературы

- Каприн А.Д., Аполихин О.И., Алексеев Б.Я., Сивков А.В., Ромих В.В., Захарченко А.В., Пантелеев В.В., Ромих Ф.Д. Ботулинотерапия в современной урологии. Медицинский совет. 2016; 10: 130–139.
- Dykstra D.D., Sidi A.A., Scott A.B., Pagel J.M., Goldish G.D. Effects of botulinum A toxin on detrusor-sphincter dyssynergia in spinal cord injury patients. J Urol 1988; 139: 919–922.
- Мазо Е.Б., Кривобородов Г.Г., Школьников М.Е., Ефремов Н.С. Применение ботулинического токсина в урологии. Фарматека. 2006; 10: 125.
- Ефремов Н.С. Ботулинический токсин типа А в лечении больных с нейрогенными нарушениями опорожнения мочевого пузыря: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М. 2008. 24 с.
- Lee Y.K., Kuo H.C. Therapeutic Effects of Botulinum Toxin A, via Urethral Sphincter Injection on Voiding Dysfunction Due to Different Bladder and Urethral Sphincter Dysfunctions. Toxin. 2019; 11(9): 487.
- Kuo H.C. Therapeutic outcome and quality of life between urethral and detrusor botulinum toxin treatment for patients with spinal cord lesions and detrusor sphincter dyssynergia. Int. J. Clin. Pract. 2013; 67: 1044–1049.
- Kuo H.C. Comparison of the Therapeutic Effects of Urethral Injections of 50 and 100 Units of Botulinum A Toxin for Voiding Dysfunction. Tzu Chi Med. J. 2007; 19: 134–138.
- Gallien P., Reman J.M., Amarenco G., Nicolas. Placebo controlled, randomised, double blind study of the effects of botulinum A toxin on detrusor sphincter dyssynergia in multiple sclerosis patients. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2005; 76(12): 1670–6.
- Chen S.L., Bih L.I., Chen G.D., Huang Y.H., You Y.H., Lew H.L. Transrectal ultrasound-guided transperineal botulinum toxin a injection to the external urethral sphincter for treatment of detrusor external sphincter dyssynergia in patients with spinal cord injury. Arch. Phys. Med. Rehabil. 2010; 91: 340–344.
- Chen S.L., Bih L.I., Chen G.D., Huang Y.H., You Y.H. Comparing a transrectal ultrasound-guided with a cystoscopy-guided botulinum toxin a injection in treating detrusor external sphincter dyssynergia in spinal cord injury. Am J Phys Med Rehabil 2011; 90(9): 723–30.
- Chen S.L., Bih L.I., Huang Y.H., Tsai S.J., Lin T.B., Kao Y.L. Effect of single botulinum toxin A injection to the external urethral sphincter for treating detrusor external sphincter dyssynergia in spinal cord injury. J Rehabil Med 2008; 40(9): 744–8.
- Huang Y.H., Chen S.L. Concomitant detrusor and external urethral sphincter botulinum toxin-A injections in male spinal cord injury patients with detrusor overactivity and detrusor sphincter dyssynergia. J. Rehabil. Med. 2022; 54: jrm00264.
- Kuo H.C. Clinical Application of Botulinum Neurotoxin in Lower-Urinary-Tract Diseases and Dysfunctions: Where Are We Now and What More Can We Do? Toxins. 2022; 14: 498.
- Wu S.Y., Jhang J.F., Liu H.H., Chen J.T., Li J.R., Chiu B., Cheng L.C., Kuo H.C. Long-Term Surveillance and Management of Urological Complications in Chronic Spinal Cord-Injured Patients. J Clin Med. 2022; 11(24): 7307.
- Салюков Р.В., Кадыров З.А., Комаров А.Н., Самко А.А. Опыт применения ботулинического токсина в коррекции нейрогенной дисфункции мочеиспускания у мужчин с цервикальной посттравматической миелопатией. Вопросы урологии и андрологии. 2013; 2(2): 10–15.