

ВЛИЯНИЕ РЕГУЛЯТОРНЫХ ПЕПТИДОВ НА НЕЙРОГЕННУЮ ДИСФУНКЦИЮ НИЖНИХ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ ПРИ РАССЕЯННОМ СКЛЕРОЗЕ. ДАННЫЕ ОДНОГО ЦЕНТРА

Немер М.Н. Абдуллах, И.И. Белоусов, З.А. Гончарова, О.Ю. Руденко, М.Е. Белоусова

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

Цель: клиническая оценка эффективности и безопасности влияния регуляторного полипептидного препарата на нейрогенную гиперактивность мочевого пузыря у пациентов с рассеянным склерозом (РС). **Материалы и методы:** 41 пациент с РС и уродинамически подтвержденной детрузорной гиперактивностью включён в проспективное моно-центровое простое сравнительное с последовательной сменой лекарственного препарата клиническое исследование. Исходную функцию нижних мочевых путей (НМП) и её динамические изменения на фоне терапии изучали посредством заполнения дневника мочеиспускания и анкетирования (опросники EDSS, NBSS, SF-Qualiveen, I-QOL). Контрольный препарат Солифенацин (1 группа пациентов) — специфический конкурентный ингибитор мускариновых рецепторов под-типа М₃, вызывающих сокращение детрузора. Исследуемый препарат (2 группа пациентов) — комплекс регуляторных полипептидов с органотропным действием в отношении мочевого пузыря. Дозирование: Солифенацин — 4 недели, затем период наблюдения 4 недели, после чего приём исследуемого препарата 30 дней. Контроль результатов — сравнение с исходными данными непосредственно после окончания приёма препаратов. Статистический анализ проведен программой Statistica 10 (StatSoft Inc., USA), использован непараметрический анализ данных с проведением медианного анализа, теста Вилкоксона и поиском U-критерия Манна-Уитни. Результаты различий считали статисти-чески значимыми при вероятности ошибки < 5% ($p < 0,05$). **Результаты:** дневник мочеиспускания (недержание мочи (НМ) нивелировано у 14,6% и 24,4% пациентов I и II групп соответственно; ноктурия — в 31,7% и 56,1% случаев для I и II групп соответственно, частота суточных мочеиспусканий нормализовалась у 53,6% и 70,7% пациентов I и II групп соответственно). Анкета NBSS: снижение общего балла анкеты на 29,2% и 47,4% для I и II групп соответственно. Опрос-ник SF-Qualiveen: повышение общего оценочного балла на 42,3% для I группы против +66,5% для II группы. Анкета I-QOL: улучшение качества жизни на 56,0% и 80,4% для I и II групп соответственно. Исследуемый препарат в сравнении с Солифенацином имеет более высокий профиль безопасности. **Заключение:** эффективность исследуемого препарата в коррекции нейрогенной гиперактивности мочевого пузыря в сравнении с Солифенацином выше, что отражается в снижении urgency, поллакиурии, количестве эпизодов НМ и значимом улучшении качества жизни этих пациентов. Исследуемый препарат демонстрирует высокий профиль безопасности в исследовании.

Ключевые слова: рассеянный склероз, поллакиурия, недержание мочи, регуляторные пептиды, М-холиноблокаторы, нейрогенная дисфункция нижних мочевых путей, гиперактивный мочевой пузырь.

Для цитирования: Немер М.Н. Абдуллах, Белоусов И.И., Гончарова З.А., Руденко О.Ю., Белоусова М.Е. Влияние регуляторных пептидов на нейрогенную дисфункцию нижних мочевых путей при рассеянном склерозе. Данные одного центра. Южно-Российский журнал терапевтической практики. 2024;5(2):79-90. DOI: 10.21886/2712-8156-2024-5-2-79-90.

Контактное лицо: Белоусов Игорь Иванович, belrost_dept@mail.ru

INFLUENCE OF REGULATORY PEPTIDES ON NEUROGENIC LOWER URINARY TRACT DYSFUNCTION IN MULTIPLE SCLEROSIS. DATA OF ONE CENTER

Nemer N.M. Abdallah, Igor I. Belousov, Zoya A. Goncharova, Olga Yu. Rudenko, Marina E. Belousova

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Objective: clinical evaluation of the effectiveness and safety of the effect of the regulatory polypeptide drug on neuro-genic overactive bladder (OAB) in patients with multiple sclerosis (MS). **Materials and methods:** 41 patients with MS and urodynamically confirmed detrusor overactivity were included in a prospective, single-center, simple comparative clinical

trial with sequential drug changes. The initial function of the lower urinary tract and its dynamic changes during therapy were studied by filling out a voiding diary and questionnaires using the EDSS, NBSS, SF-Qualiveen, I-QOL questionnaires. The control drug Solifenacin (patient group 1) is a specific competitive antagonist of muscarinic receptors of the M3 subtype, which causes detrusor contraction. The Study Drug (patient group 2) is a complex of regulatory polypeptides that have an organotropic effect on the bladder. Drug administration: control drug for 4 weeks, then an observation period of 4 weeks, after which - taking the Study Drug for 30 days. The results were monitored immediately after the end of taking the Study Drugs, after which they were compared with the initial data. Statistical analysis was carried out by the program "Statistica 10" (StatSoft Inc., USA), using non-parametric data analysis with median analysis, Wilcoxon test and Mann-Whitney U-test search. The results of differences were considered statistically significant if the probability of error was $<5\%$ ($p < 0.05$). **Results:** voiding diary: 14.6% and 24.4% of patients in groups 1 and 2, respectively, were freed from urinary incontinence; from nocturia — 31.7% and 56.1% of patients for groups 1 and 2, respectively, the frequency of daily urination was normalized in 53.6% and 70.7% of patients in groups 1 and 2, respectively. NBSS questionnaire: decrease in the total questionnaire score by 29.2% and 47.4% for groups 1 and 2, respectively. SF-Qualiveen questionnaire: an increase in the overall assessment score by 42.3% for group 1 versus +66.5% for group 2. I-QOL questionnaire: improvement in quality of life by 56.0% and 80.4% for groups 1 and 2, respectively. The Study Drug has a higher safety profile compared to Solifenacin. **Conclusion:** the effectiveness of the Study Drug in the correction of neurogenic OAB is higher in comparison with Solifenacin, which is reflected in a decrease in urgency, pollakiuria, the number of episodes of urinary incontinence and a significant improvement in the quality of life of these patients. The Study Drug demonstrates a high safety profile in the study.

Keywords: multiple sclerosis, pollakiuria, urinary incontinence, regulatory peptides, anticholinergic (antimuscarinic) drugs, neurogenic lower urinary tract dysfunction, overactive bladder syndrome

For citation: Abdallah Nemer N.M., Belousov I.I., Goncharova Z.A., Rudenko O.Yu., Belousova M.E. Influence of regulatory peptides on neurogenic lower urinary tract dysfunction in multiple sclerosis. Data of one center. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2024;5(2):79-90. DOI: 10.21886/2712-8156-2024-5-2-79-90.

Corresponding author: Belousov Igor I, belrost_dept@mail.ru

Введение

Рассеянный склероз (РС) — хроническое, прогрессирующее, демиелинизирующее заболевание, при котором имеются множественные очаговые и диффузные поражения ЦНС. Как следствие, инвалидизация пациентов и значительное снижение качества их жизни¹ [1]. Известно, что клиническое течение РС в большинстве случаев сопровождается нарушением акта мочеиспускания, совокупность клинических признаков которого определяется как «нейрогенная дисфункция нижних мочевых путей» (НДНМП) [2].

По оценкам разных авторов, в какой-то момент течения РС более 80% пациентов начинает испытывать НДНМП [3-4]. Превалирующими оказываются симптомы, связанные с накопительной фазой мочевого цикла, при этом наиболее распространённым патологическим уродинамическим паттерном определяется нейрогенная детрузорная гиперактивность (НДГ) с частотой выявления до 37–98% случаев [5-7]. НДГ характеризуется неконтролируемыми сокращениями детрузора, что отражается в поллакиурии, императивности и ургентном недержании мочи (НМ) с частотой представления этих состояний в интервале 19–99%. При этом нарушение комплаентности детрузора встречается в 6–12% случаев [4, 6, 8]. Примечательно, что расстройства акта мочеиспускания могут являться

дебютом РС и причиной первичного обращения пациента к профильному специалисту [9].

Согласно положениям актуальных Российских Клинических Рекомендаций (РКР) по ведению РС, лечение нарушений функции НМП является компетенцией уролога¹. Терапевтическая концепция в таких случаях подразумевает сохранение функции верхних мочевых путей, достижение «социального» удержания мочи (0–1 урологическая прокладка в сутки при имеющемся НМ) и сведение к минимуму осложнений со стороны НМП. В тех случаях, когда НДНМП проявляется только частыми императивными позывами к мочеиспусканию и / или НМ, коррекция симптомов проводится М-холиноблокаторами (М-ХБ) (первая линия лечения, уровень убедительности рекомендаций С, уровень достоверности доказательств 5)¹ [1].

Актуальными РКР Российского общества урологов по НДНМП приводится большой спектр разрешённых к применению в практике М-холиноблокаторов (М-ХБ): Солифенацин (5 и 10 мг), Троспия хлорид (15 мг), Оксибутинин (5 мг), Толтеродин (2 мг) и Фезотеродин (8 мг). Из этого перечня выделен Солифенацин как предпочтительный препарат для стартовой терапии в связи с большей селективностью к М-3 мускариновым рецепторам и модифицированным пролонгированным высвобождением².

¹ Клинические рекомендации РФ 2022. Рассеянный склероз. Доступно по ссылке: <https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/739>, дата обращения: 04.04.24.

² Клинические рекомендации РФ 2020. Нейрогенная дисфункция нижних мочевыводящих путей. Доступно по ссылке: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/588_2, дата обращения: 04.04.24.

Проблема заключается в том, что в главенствующем документе (РКР по лечению РС Российского общества неврологов) к применению разрешены только Оксибутирин и Толтеродин³. При этом в списке «Жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств» в качестве средства лечения учащенного мочеиспускания и НМ указан только Солифенацин⁴. Также стоит отметить тот факт, что в современной мировой литературе однозначного мнения о полезности М-холинолитической терапии при НДНМП именно при РС нет, поскольку отсутствует достаточное количество качественных крупных рандомизированных исследований с различными типами ослепления, на которые могли бы опираться национальные КР по терапии РС в различных странах.

Вместе с тем накоплены данные, свидетельствующие о появлении при длительном применении М-ХБ различных побочных эффектов, основными из которых являются сухость ротовой полости, слезистой глаз, обстипация и задержка мочи [10–11]. Выраженность побочных эффектов значительно снижает приверженность пациентов к лечению, что приводит к преждевременному его прекращению в 43–83% случаев уже в первый месяц терапии в общей популяции пациентов [12].

Относительно недавно появились публикации о негативном влиянии М-ХБ на когнитивные и психические функции пациентов через М1,2,5-холинорецепторы ЦНС, поскольку М-ХБ проникают через гематоэнцефалический барьер. Выражается это в появлении галлюцинаций, формировании возбуждения/сонливости или спутанности сознания, раздражительности, головной боли и прочее. Также имеется негативное влияние на зрение через М5-холинорецепторы ЦНС, проявляющееся ухудшением зрительной функции посредством центрального действия и вследствие воздействия на цилиарную мышцу, вызывая паралич аккомодации [13–14].

Крайне важным это является потому, что у пациентов с РС когнитивный дефицит и зрительные нарушения являются неотъемлемой частью течения заболевания в связи с прогрессирующим поражением и последующей атрофией корковых структур, таламуса, гиппокампа и повреждением

затылочной коры наряду со зрительными нервами [15–16]. Соответственно длительный перманентный приём М-ХБ при РС имеет повышенный риск потенцирования и усугубления вышеописанных нарушений, особенно при прогрессирующих типах течения и в пожилом возрасте.

Основываясь на этих данных, мы можем утверждать, что поиск новых лекарственных средств, обладающих либо лучшей, либо сравнимой эффективностью в коррекции НДНМП при РС, но отличающихся большей безопасностью для пациента, является актуальным исследовательским направлением.

Цель исследования — клиническая оценка эффективности и безопасности влияния регуляторного полипептидного препарата на нейрогенную гиперактивность мочевого пузыря у пациентов с РС.

Материалы и методы

В период с октября 2022 г. до февраля 2024 г. кафедрой урологии и репродуктивного здоровья человека (с курсом детской урологии-андрологии) совместно с кафедрой нервных болезней и нейрохирургии РостГМУ проведено проспективное моноцентровое простое сравнительное с последовательной сменой лекарственного препарата клиническое исследование. Клинический протокол одобрен ЛНЭК при РостГМУ (протоколы №13/22 от 08.09.22 г. и №3/23 от 09.02.23 г.

В качестве исследуемого препарата применяли лекарственное средство «Везустен», представляющее собой комплекс регуляторных полипептидов (КРПП), выделенных из мочевого пузыря крупного рогатого скота. Данное лекарственное средство обладает органотропным действием в отношении мочевого пузыря. КРПП демонстрирует тканеспецифическую активность в отношении мочевого пузыря, оказывая стимулирующее действие на рост клеток, при отсутствии влияния на культуры тканей других органов. Режим приёма и дозирование: внутримышечная инъекция 5 мл утром каждого третьего дня. Всего 10 инъекций, лечебный период — 30 дней⁵.

Контрольный препарат — Солифенацин, специфический конкурентный ингибитор мускариновых рецепторов подтипа М3, вызывающих сокращение детрузора, имея при этом низкое или отсутствие сродства к различным другим рецепторам и ионным каналам. Режим

³ Клинические рекомендации РФ 2022. Рассеянный склероз. Доступно по ссылке: <https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/739>, дата обращения: 04.04.24.

⁴ Распоряжение Правительства РФ от 12.10.2019 N 2406-р (ред. от 24.12.2022) «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, а также перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи». Доступно по ссылке: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_335635/9eafb39fff8190c66b51355b212e9af18073c8d4, дата обращения: 04.04.2024

⁵ Инструкция по применению Везустена. Доступно по ссылке: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=eb3ebc7f-4c4e-40d5-a200-c89b3eed6bab, дата обращения: 04.04.24.

приема и дозирование: 10 мг (1 таб) *per os* ежедневно утром после первого приёма пищи. Лечебный период — 28 дней⁶.

На этапе скрининга у пациентов изучены жалобы, анамнез, проведена объективная оценка физического статуса, выполнены общеклинические и лабораторные тесты, консультации специалистов, после чего проведено соответствие критериям включения, исключения и невключения.

Критерии включения: подписанное согласие на участие в исследовании; подтвержденный диагноз РС; наличие подтвержденной при уродинамическом исследовании нейрогенной детрузорной гиперактивности; возраст пациентов 18–50 лет.

Критерии исключения: применение пациентом катетеризации мочевого пузыря; наличие злокачественного образования любой этиологии или подозрения на это; наличие любой патологии, ассоциируемой с симптомами нижних мочевых путей (СНМП), по мнению врача-исследователя; ментальный статус пациента, не позволяющий принимать участие в исследовании; невозможность заполнения дневника мочеиспускания и анкет-опросников исследования; сахарный диабет; перенесённые операции на органах малого таза; хроническая инфекция мочевой системы; беременность и грудное вскармливание; конкременты мочевой системы любой локализации; инфравезикальная обструкция, подтверждённая уродинамически; наличие тя-

жёлых заболеваний ЖКТ; *myasthenia gravis*; закрытоугольная глаукома; дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция; тяжёлая неконтролируемая АГ (систолическое давление 180 мм рт. ст. и выше и/или диастолическое давление 110 мм рт. ст. и выше).

Критерии невключения: наличие инфекции мочевой системы; наличие объёма остаточной мочи более 100 мл; заключение невролога о невозможности участия пациента в исследовании; превышение нормативных показателей в сыворотке крови креатинина, АлТ, АсТ, билирубина и его фракций.

По результатам скрининга, в исследование включён 41 пациент с подтверждённым диагнозом «РС». Всеми исследуемыми добровольно подписана Форма Информированного Согласия участника исследования. Процедуры исследования представлены на рисунке 1.

Для проведения сравнительного анализа результатов введены следующие обозначения групп: I группа — оценочные данные пациентов после приема Солифенацина; II группа — то же после приёма КРПП. Сравнение полученных результатов проводили с исходными параметрами. Длительность плацебо-периода определена указаниями о длительности последствия Солифенацина⁶.

Возраст исследуемых составил 40,0 [32,0; 42,0] лет (19–50 лет). Половая дифференцировка: мужчины — 36,6%, женщины — 63,4%. Индекс массы тела (ИМТ) — 23,9 [20,7; 27,4] (12,7–35,6) кг/см², при этом низкий и нормальный ИМТ отмечены в 9,8 и 48,8% случаев соответственно; избыточная масса тела, ожирение

⁶ Инструкция по применению Солифенацина. Доступно по ссылке: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=790a736a-1e12-4954-b8e2-6446c814ce70, дата обращения: 04.04.24.



Рисунок 1. Процедуры исследования.
Figure 1. Study procedures

Таблица 1

Дневник мочеиспусканий: исходная функция нижних мочевых путей

Voiding diary: baseline lower urinary tract function

| Параметры дневника мочеиспускания | Me [LQ; UQ] (мин.-макс.) |
|---|---------------------------------|
| Суточное количество мочеиспусканий | 13,0 [11,3; 14,3] (5,7–19,0) |
| Количество мочеиспусканий днем | 11,3 [10,0; 12,7] (5,0–15,3) |
| Количество мочеиспусканий ночью | 1,7 [0,7; 2,7] (0,0–4,7) |
| Объем мочи за одно мочеиспускание, мл | 95,0 [79,2; 128,3] (36,5–225,0) |
| Количество urgentных позывов в сутки | 6,3 [5,0; 8,3] (0,3–10,7) |
| Количество эпизодов НМ в сутки | 2,2 [1,7; 3,7] (0,7–5,0) |
| Количество использованных прокладок в сутки | 2,0 [1,3; 3,0] (0,7–4,3) |

Примечание: Me — медиана, LQ — нижний квартиль, UQ — верхний квартиль, мин-макс — крайние значения признака; НМ — недержание мочи.

первой и второй степеней зарегистрированы в 31,7%, 7,3% и 2,4% случаев соответственно.

Длительность течения РС в когорте составила 6,0 [2,0; 10,0] лет (0,5 года–17 лет), протяжённость периода «Первый симптом — Диагноз РС» — 2,5 [1,0; 6,0] года (0,5 года–11 лет). Частота определения рецидивирующих типов течения заболевания, ремитирующего РС и вторично-прогрессирующего РС, установлена как 73,2% и 9,8% соответственно. Прогрессирующие формы, дебют и первично-прогрессирующий РС, определялись с частотой 12,2% и 4,9% соответственно.

По данным УЗИ мочевого пузыря, объём остаточной мочи исходно не превышал 22,5 [12,5; 38,0] (0,0–85,0) мл, в 15,6% случаев объём остаточной мочи превысил 50 мл. 58,5% пациентов имели ноктурию (более одного мочеиспускания в период ночного сна), 43,9% больных сообщило об имеющемся НМ. 95,1% пациентов отметили более 8 мочеиспусканий в сутки (симптом нейрогенного ГМП), при этом частота нейрогенного ГМП с эпизодами НМ достигала 43,6%.

Оценка исходной функции НМП проведена путём заполнения пациентами в течение трёх суток дневника мочеиспусканий (в анализ брали усреднённые за три дня значения) и анкетирования по валидированным опросникам, согласно протоколу исследования. Использованы следующие анкеты:

1. EDSS — расширенная шкала оценки степени инвалидизации при РС (Expanded Disability Status Scale), является базовым инструментом оценки инвалидирующих нарушений [17–18].
2. NBSS — шкала симптомов нейрогенного мочевого пузыря (Neurogenic Bladder Symptom Score), используется для оценки СНМП у пациентов с приобретённым или врождённым нейрогенным мочевым пузырем [19–20].
3. SF-Qualiveen — краткая форма оценки влияния нейрогенных нарушений мочеиспуска-

ния на качество жизни пациента (Short Form-Incontinence Quality of Life Questionnaire) [21–22].

4. I-QOL — опросник оценки качества жизни, связанного с недержанием мочи (Incontinence Quality of Life Questionnaire) [23].

Безопасность проводимой терапии оценивали частотой побочных действий, развившихся за время исследования исходя из перечня возможных нежелательных явлений/побочных действий, указанных производителем в соответствующих инструкциях по применению данных лекарственных средств^{7,8}.

Согласно анализу анкеты EDSS, 29,3% исследуемых имело малоподвижный статус и инвалидизацию по РС, оценочный бал составил 4,0 [3,0; 5,0] (1,5–7,5 баллов).

Исходные данные оценки функции НМП дневником мочеиспусканий представлены в таблице 1.

Статистический анализ результатов проведён на ПК (Microsoft Windows 10 Pro) программами Microsoft Office 365 (Word/Excel; Microsoft Corporation, USA) и Statistica 10 (StatSoft Inc., USA). Анализ соответствия вида распределения признака закону нормального распределения выполнен критерием Шапиро-Уилка; использован непараметрический анализ данных. Качественные данные представлены в виде абсолютных и относительных частот (%); количественные признаки выражены медианным анализом (медиана (Me), 25 и 75 перцентилли), полярные значения признаков — интервалом «минимум-максимум», в тексте представлено как Me [LQ;

⁷ Инструкция по применению Везустена. Доступно по ссылке: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=eb3ebc7f-4c4e-40d5-a200-c89b3eed-6bab, дата обращения: 04.04.24.

⁸ Инструкция по применению Солифенацина. Доступно по ссылке: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=790a736a-1e12-4954-b8e2-6446c814ce70, дата обращения: 04.04.24.

UQ] (мин-макс). Сравнение зависимых переменных проведено тестом Вилкоксона, независимых — поиском U-критерия Манна-Уитни. Результаты различий считали статистически значимыми при вероятности ошибки $< 5\%$ ($p < 0,05$).

Результаты

1. Параметры дневника мочеиспусканий
Исследуемый препарат показал большую эф-

фективность в улучшении функции НМП перед контрольным. Это отмечено при оценке изменений частоты недержания мочи, ноктурии и симптомов нейрогенного ГМП. Так, отсутствие НМ отметило 24,4% пациентов (против 14,6% для I группы), ночные мочеиспускания перестало отмечать 56,1% больных (против 31,7% для I группы). Соответственно, этим изменениям во II группе от нейрогенного ГМП избавилось 70,7% пациентов против 53,6% в I группе (табл. 2).

При оценке количественных параметров функции НМП оказалось, что Солифенацин

Таблица 2

Дневник мочеиспусканий: изменение функции нижних мочевых путей на фоне лечения и при последующем наблюдении

Urination diary: changes in lower urinary tract function during treatment and at follow-up

| Частота выраженности признака, % | Исходные данные | I группа | II группа |
|----------------------------------|-----------------|----------|-----------|
| Недержание мочи | 43,9 | 29,3 | 19,5 |
| Ноктурия | 58,5 | 26,8 | 2,4 |
| Нейрогенный ГМП | 95,1 | 41,5 | 24,4 |

Примечание: ГМП — гиперактивный мочевой пузырь.

Таблица 3

Дневник мочеиспусканий: сравнительный анализ эффективности действия Солифенацина и КРПП

Urination diary: comparative analysis of the effectiveness of action Solifenacin and CRPP

| Параметры | Исходные данные | I группа | II группа | р между 1–2, 1–3, 2–3 |
|---|---------------------------------------|---|--|---------------------------|
| | Me [LQ; UQ] (мин.-макс.) | | | |
| Суточное количество мочеиспусканий | 13,0 [11,3; 14,3] (5,7-19,0) | 8,0 [7,0; 9,7] (4,0-12,7) | 6,7 [6,3; 8,0] (4,3-9,7) | <0,001 <0,001 0,003 |
| Количество мочеиспусканий днем | 11,3 [10,0; 12,7] (5,0-15,3) | 7,3 [6,3; 8,0] (4,0-11,0) | 6,0 [5,7; 7,0] (4,3-9,7) | <0,001 <0,001 0,008 |
| Количество мочеиспусканий ночью | 1,7 [0,7; 2,7] (0,0-4,7) | 1,0 [0,3; 1,3] (0,0-3,0) | 0,3 [0,3; 1,0] (0,0-1,3) | <0,001 <0,001 0,020 |
| Объём мочи за одно мочеиспускание, мл | 95,0 [79,3; 128,3] (36,5-225,0) | 177,1 [134,6; 232,7] (72,3-400,6) | 187,7 [159,5; 213,0] (129,8-384,3) | <0,001 <0,001 0,263 |
| Количество urgentных позывов в сутки | 6,3 [5,0; 8,3] (0,3-10,7) | 3,0 [2,0; 3,7] (0,0-8,3) | 2,0 [1,0; 2,7] (0,0-7,3) | <0,001 <0,001 0,003 |
| Количество эпизодов НМ в сутки | 2,2 [1,7; 3,7] (0,7-5,0) | 0,3 [0,3; 0,8] (0,3-2,0) | 0,7 [0,3; 0,8] (0,3-1,0) | 0,002 0,011 0,624 |
| Количество использованных прокладок в сутки | 2,0 [1,3; 3,0] (0,7-4,3) | 0,5 [0,3; 0,8] (0,3-2,0) | 0,7 [0,3; 0,8] (0,3-1,0) | 0,002 0,011 0,792 |

Примечание: Me — медиана, LQ — нижний квартиль, UQ — верхний квартиль, мин-макс — крайние значения признака; НМ — недержание мочи.

(I группа) в сравнении с исходными данными снижает поллакиурию на 38,5%, тем самым повышая эффективный объём мочевого пузыря на 86,4%. Количество urgentных позывов при этом снижается более чем в два раза. Наряду с этими эффектами отмечено снижение числа эпизодов НМ и обусловленное этим снижение количества используемых прокладок, на 86,4 и 50,0% соответственно.

Влияние КРПП на функцию НМП оказалась более значительна. Так, поллакиурия уменьшилась на 48,5%, эффективный объём мочевого пузыря увеличился на 97,8%, число urgentных позывов снизилось в 3,2 раза. В то же время влияние препарата на потери мочи и количество используемых прокладок было несколько меньше в сравнении с Солифенацином, 68,2% и 35,0% соответственно. Следует отметить, что все данные имели статистическую значимость, кроме прямого сравнения эффективного объёма мочевого пузыря, эпизодов недержания мочи и количества прокладок. По этим параметрам отсутствие значимости обусловлено сравнимым медианным размахом, в то время как медианы имели явные различия (табл. 3).

2. Анкета NBSS (шкала симптомов нейрогенного мочевого пузыря)

Данные анкетирования по этому опроснику показали достаточно малое влияние Солифенацина, поскольку снижение общего балла анкеты не превысило 29,2% от исходного значения, хотя пациенты отметили улучшение качества жизни на фоне лечения до 50,0%.

Терапия КРПП, напротив, показала оптимистичные результаты. Снижение общего балла анкеты в сравнении с исходным достигло 47,4%. Динамика терапевтического эффекта по домену «Накопление/Опорожнение» была для исследуемых настолько существенна, что сподвигла их к максимально позитивной оценке домена «Качество жизни», хотя достигнутые изменения по домену «Осложнения» были сопоставимы с таковыми в I группе (табл. 4).

3. Опросник SF-Qualiveen (оценка влияния нарушений мочеиспускания на качество жизни больных нейрогенным мочевым пузырем)

Терапия Солифенацином в целом оказала хорошее влияние на качество жизни исследуемых, повысив исходный оценочный балл на 42,3%. Наибольшие позитивные изменения (+50,0%) отмечены в доменах «Ощущения» и «Частота ограничений», +33,3% — в домене «Беспокойство из-за ограничений». Но, несмотря на такую высокую степень улучшений, в домене «Страхи» изменения не превысили 25,0%.

Действие КРПП в сравнении оказалось более эффективным, поскольку прирост общего оценочного балла достиг 66,5% от исходного значения. Вероятно, на это изменение в основном повлияла оценка в домене: «Частота ограничений» (+83,3%), поскольку в доменах «Беспокойство из-за ограничений» и «Ощущения» улучшения были не столь значительные в сравнении (+33,3%). В данном контексте прирост +50,0% в домене «Страхи» был ожидаемым (табл. 5).

Таблица 4

Анкета NBSS: оценка эффективности действия Солифенацина и КРПП

NBSS questionnaire: assessment of the effectiveness of Solifenacin and CRPP

| Параметры | Исходные данные | I группа | II группа | р между 1-2, 1-3, 2-3 |
|-------------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|----------------------------|
| | Me [LQ; UQ] (мин.-макс.) | | | |
| Суммарный бал доменов | 24,0 [19,0; 33,0] (11,0-48,0) | 17,0 [13,0; 21,0] (7,0-35,0) | 11,0 [8,0; 14,0] (6,0-27,0) | <0,001 <0,001 <0,001 |
| Домен «Недержание» | 0,0 [0,0; 14,0] (0,0-22,0) | 0,0 [0,0; 9,0] (0,0-15,0) | 0,0 [0,0; 0,0] (0,0-9,0) | 0,135 0,738 0,332 |
| Домен «Накопление / Опорожнение» | 14,0 [11,0; 16,0] (7,0-21,0) | 10,0 [9,0; 13,0] (5,0-17,0) | 6,0 [6,0; 7,0] (4,0-13,0) | <0,001 <0,001 <0,001 |
| Домен «Осложнения» | 5,0 [3,0; 7,0] (3,0-9,0) | 4,0 [2,0; 5,0] (2,0-9,0) | 4,0 [2,0; 5,0] (2,0-7,0) | <0,001 <0,001 0,512 |
| Домен «Качество жизни» | 4,0 [3,0; 4,0] (1,0-4,0) | 2,0 [1,0; 3,0] (0,0-3,0) | 0,0 [0,0; 1,0] (0,0-2,0) | <0,001 0,014 <0,001 |

Примечание: Me — медиана, LQ — нижний квартиль, UQ — верхний квартиль, мин-макс — крайние значения признака.

Таблица 5

**Опросник SF-Qualiveen: сравнительный анализ эффективности действия
Солифенацина и КРПП**
*SF-Qualiveen questionnaire: comparative analysis of the effectiveness of action
Solifenacin and CRPP*

| Параметры | Исходные данные | I группа | II группа | p между 1-2, 1-3, 2-3 |
|---|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------|
| | Me [LQ; UQ] (мин.-макс.) | | | |
| Суммарный бал доменов | 2,63 [2,00; 3,00] (1,00-4,00) | 1,50 [1,0; 1,88] (0,13-3,13) | 0,88 [0,50; 1,25] (0,25-2,50) | <0,001 <0,001 0,001 |
| Домен «Беспокойство из-за ограничений» | 3,00 [2,00; 3,50] (0,00-4,00) | 2,00 [1,00; 2,00] (0,00-3,50) | 1,00 [0,50; 1,50] (0,00-2,50) | <0,001 <0,001 <0,001 |
| Домен «Страхи» | 2,00 [1,50; 2,50] (1,00-4,00) | 1,50 [1,00; 2,00] (0,00-2,50) | 1,00 [1,00; 1,50] (0,50-2,00) | <0,001 <0,001 0,038 |
| Домен «Ощущения» | 3,00 [2,00; 3,00] (0,50-4,00) | 1,50 [1,00; 2,00] (0,50-3,50) | 1,00 [0,50; 1,50] (0,00-3,00) | <0,001 <0,001 0,012 |
| Домен «Частота ограничений» | 3,00 [2,00; 3,50] (0,50-4,00) | 1,50 [0,50; 2,50] (0,00-3,50) | 0,50 [0,00; 1,00] (0,00-3,50) | <0,001 <0,001 0,006 |

Примечание: Me — медиана, LQ — нижний квартиль, UQ — верхний квартиль, мин.-макс. — крайние значения признака.

Таблица 6

**Анкета I-QOL: изменения качества жизни пациентов с недержанием мочи на фоне
проводимой терапии**
*I-QOL questionnaire: changes in the quality of life of patients with urinary incontinence
due to ongoing therapy*

| Параметры | Исходные данные | I группа | II группа | p между 1-2, 1-3, 2-3 |
|----------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|---------------------------|
| | Me [LQ; UQ] (мин.-макс.) | | | |
| Оценочный балл | 37,3 [29,1; 45,5] (11,8-73,6) | 58,2 [49,1; 69,1] (32,7-78,2) | 67,3 [57,3; 71,8] (35,5-78,2) | <0,001 <0,001 0,015 |

Примечание: Me — медиана, LQ — нижний квартиль, UQ — верхний квартиль, мин.-макс. — крайние значения признака.

**4. Анкета I-QOL (качество жизни, связанное с
недержанием мочи)**

Согласно оценке по данному опроснику, все исследуемые, имеющие НМ, исходно показали существенное отрицательное влияние этого состояния на качество жизни. Вполне ожидаемым был тот факт, что достигнутое на фоне проводимой терапии снижение количества эпизодов НМ привело к статистически значимому улучшению оценочного балла анкеты в обеих группах. Но более весомые результаты отмечены у пациентов, получавших КРПП (II группа): 80,4% улучшения исходного показателя против 56,0% при терапии Солифенацином. Но даже на фоне таких результатов этот показатель оказался ниже состояния полного комфорта (табл. 6).

5. Побочное действие/нежелательные явления

Типы и частота выявления побочных действий/нежелательных явлений исследуемых препаратов в нашем исследовании соответствовали заявленным производителями в инструкциях к применению данных лекарственных средств. Если опираться на многообразие побочных эффектов, то безусловное «лидерство» принадлежит группе с препаратом Солифенацин. Фактически половина пациентов отметила затруднения мочеиспускания в сравнении с исходными данными, до четверти больных жаловалось на сухость слизистой рта и глаз. Частота остальных отрицательных эффектов была сравнительно низка. Напротив, препарат КРПП показал более высокий профиль безопасности, так как количе-

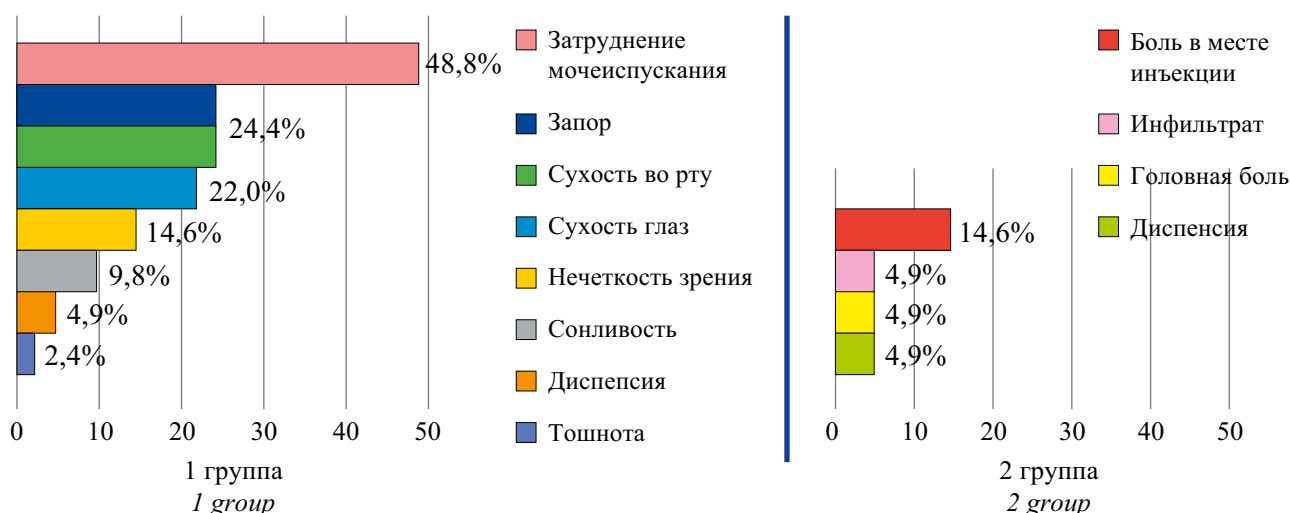


Рисунок 2. Сравнительный анализ побочного действия Солифенацина и КРПП.

Figure 2. Comparative analysis of side effects of Solifenacin and Study Drug.

ство и частота выявления нежелательных явлений были значительно ниже (рис. 2).

Обсуждение

Известно, что наиболее частым осложнением РС является НДНМП, что клинически отображается преимущественно ирритативными СНМП. По данным сводной статистики докладов GENULF (Groupe de Neuro-urologie de Langue Française) и NARCOMS (North American Research Committee on Multiple Sclerosis), наличие СНМП отмечает 19–96% пациентов. В том случае, когда длительности заболевания более десяти лет, нижний предел этого интервала достигает уже 90% случаев [4, 24–25].

Для адекватного воздействия на НДНМП необходимо придерживаться некоторых правил. Во-первых, коррекция нарушений функции НМП находится в компетенции уролога. Во-вторых, лечение должно быть максимально консервативным и направлено на обеспечение свободного оттока мочи из мочевого пузыря; выбор медикаментов определяется выявленными при комплексном уродинамическом исследовании патологическими паттернами^{9,10,11}. Кроме того,

следует учитывать наличие характерных для РС когнитивных расстройств и инвалидизацию.

В настоящем исследовании принимали участие пациенты с нейрогенным ГМП, поллакиурией и ургентным недержанием мочи, где целевыми препаратами первой линии терапии, согласно РКР, являются М-ХБ¹². Эта группа препаратов имеет неоднозначную эффективность и выраженные побочные эффекты, что не позволяет считать их оптимальными и накладывает определённые ограничения в использовании в когорте пациентов с РС [15–16, 26–28].

Вторая линия терапии гораздо «тяжелее», поскольку представлена исключительно хирургическим лечением, где пациентам на регулярной основе проводятся интравезикальные инъекции препарата ботулинического токсина типа А¹². В настоящее время доказано, что эффективность второй линии терапии значимо выше первой [29], однако обратно пропорциональна частоте и тяжести побочных эффектов и хирургических осложнений. Также выше и экономическая составляющая лечения. Кроме того, данный тип терапии требует периодичности [30–31].

С 2012 по 2017 гг. в России проведён комплекс экспериментальных (доклинических) исследований лекарственного средства, представляющего собой комплекс регуляторных полипептидов с молекулярной массой менее 10 кДа, показавшего тканеспецифическую активность в отношении мочевого пузыря и крайне высокий профиль безопасности в виде отсутствия токсичности, канцерогенности и иммунотоксичности. Препарат не обладает эмбриотоксично-

⁹ Клинические рекомендации РФ 2022. Рассеянный склероз. Доступно по ссылке: <https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/739>, дата обращения: 04.04.24.

¹⁰ Клинические рекомендации РФ 2020. Нейрогенная дисфункция нижних мочевыводящих путей. Доступно по ссылке: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/588_2, дата обращения: 04.04.24.

¹¹ Инструкция по применению Везустена. Доступно по ссылке: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=eb3ebc7f-4c4e-40d5-a200-c89b3eed-6bab, дата обращения: 04.04.24.

¹² Клинические рекомендации РФ 2022. Рассеянный склероз. Доступно по ссылке: <https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/739>, дата обращения: 04.04.24.

стью, мутагенностью и тератогенностью. Уже в 2022 г. были опубликованы результаты многоцентрового рандомизированного клинического исследования данного лекарственного средства, показавшие его высокую эффективность в снижении ургентности и эпизодов ургентного НМ при синдроме идиопатического ГМП [32].

Принимая во внимание обнадеживающие клинические результаты пептидной терапии идиопатического ГМП, представленные нашими коллегами, и учитывая подобие уродинамических паттернов при идиопатической и нейрогенной гиперактивности мочевого пузыря, мы посчитали возможным инициировать представленный исследовательский протокол.

Исследование было направлено исключительно на клиническую оценку эффективности/безопасности нового препарата в коррекции нейрогенной гиперактивности мочевого пузыря при РС. В качестве инструментов оценки функции НМП были выбраны, с одной стороны, дневник мочеиспусканий как объективный способ контроля за водным режимом, частотой мочеиспусканий, эффективным объемом мочевого пузыря, ургентностью, недержанием мочи и количеством единиц используемых защитных прокладок. С другой стороны, применено анкетирование — заполнение специфических анкет-опросников для нейрогенного мочевого пузыря, что, на наш взгляд, позволило оценить субъективное отношение пациентов к изменениям своего мочеиспускания на фоне проводимого лечения и, самое главное, оценить, насколько это лечение влияет на качество жизни касательно функции НМП.

Полученные данные имеют статистическую значимость и демонстрируют выраженный клинический эффект исследуемого препарата в сравнении с лекарственным средством первой линии лечения нейрогенных СНМП при РС. Снижение частоты поллакиирии и ургентности, увеличение эффективного объема мочевого пузыря, уменьшение количества эпизодов недержания мочи, снижение физической и психологической зависимости от симптомов нейрогенного мочевого пузыря и обусловленное этими изменениями статистически значимое улучшение качества жизни пациентов — это те преимущества, которые демонстрирует КРПП перед Солифенацином в коррекции нейрогенной гиперактивности мочевого пузыря.

Сильной стороной настоящего исследования считается участие в нём одних и тех же пациентов, что определяет безусловный идентичный исходный клинический статус. Соответственно, следует считать полученные данные более значимыми.

Ограничением исследования, вероятно, мож-

но было бы считать то, что приём исследуемого препарата пациенты осуществляли после завершения этапа лечения контрольным препаратом. Теоретически могло моделироваться психологическое завышение позитивной оценки КРПП на фоне более слабой клинической эффективности Солифенацина. В то же время имеющиеся статистически значимые различия в терапевтических эффектах обоих препаратов по данным дневника мочеиспускания, как более объективного теста, позволяют считать это предположение сомнительным.

Более вероятным ограничением исследования является относительно короткий период наблюдения между сменой терапевтического агента. Возможно, что более высокий клинический ответ исследуемого препарата определяется частично сохранившимся остаточным эффектом контрольного препарата.

Однако выделенные нами ограничения всё-таки являются только предположением. Полученные результаты и сформулированные на их основе выводы и заключения являются текущими. Исследования в данном направлении, безусловно, нуждаются в продолжении.

Выводы

1. *Солифенацин* является терапевтическим агентом с доказанной клинической эффективностью в коррекции НГМП: от исходных данных частота НМ снижается в 1,5 раза, ноктурии — в 2,2 раза, нормализация частоты суточных мочеиспусканий отмечена у 53,6% исследуемых. КРПП демонстрирует по этим же показателям более сильный клинический эффект. Так, в сравнении с исходными данными частота НМ снижается в 2,3 раза, ноктурии — в 24,4 раза, количество суточных мочеиспусканий нормализовало 70,7% исследуемых.
2. Солифенацин и КРПП обладают сравнимым клиническим эффектом, равнозначно увеличивая эффективный объём мочевого пузыря, 86,4% и 97,6% соответственно ($p=0,263$). В снижении ургентности КРПП эффективнее Солифенацина на 15,9%. Однако Солифенацин в сравнении с КРПП более результативен в снижении количества эпизодов недержания мочи (-15,9%) и защитных прокладок (-18,2%).
3. По данным анкеты NBSS (опросник симптомов нейрогенного мочевого пузыря), КРПП на 25,0% эффективнее Солифенацина в комплексной оценке, нормализуя качество жизни фактически у всех исследуемых

против 50,0% для Солифенацина. Более специфичные по этому показателю анкеты SF-Qualiveen (оценка влияния нарушений мочеиспускания на качество жизни больных нейрогенным мочевым пузырем) и I-QOL (качество жизни, связанное с недержанием мочи) также демонстрируют очевидные преимущества КРПП в сравнении с Солифенацином: -66,5% против -43,0%, согласно анкете SF-Qualiveen; +80,4% против +56,0%, согласно анкете I-QOL.

4. Перечень выявленных побочных действий для обоих препаратов соответствует указанным в инструкции к применению. При этом КРПП имеет более высокий профиль безопасности, поскольку частота представления признака ниже в сравнении с Солифенацином.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Montalban X., Gold R., Thompson A.J., Otero-Romero S., Amato M.P., Chandraratna D. et al. ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2018;25(2):215-237. DOI: 10.1111/ene.13536
- Abrams P., Cardozo L., Fall M., Griffiths D., Rosier P., Ulmsten U. et al.; Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn*. 2002;21(2):167-178. DOI: 10.1002/nau.10052
- Wintner A., Kim M.M., Bechis S.K., Kreydin E.I. Voiding Dysfunction in Multiple Sclerosis. *Semin Neurol*. 2016;36(1):34-40. DOI: 10.1055/s-0035-1571212
- Aharony S.M., Lam O., Corcos J. Evaluation of lower urinary tract symptoms in multiple sclerosis patients: Review of the literature and current guidelines. *Can Urol Assoc J*. 2017;11(1-2):61-64. DOI: 10.5489/cuaj.4058
- de Sèze M., Ruffion A., Denys P., Joseph P.A., Perrouin-Verbe B.; GENULF. The neurogenic bladder in multiple sclerosis: review of the literature and proposal of management guidelines. *Mult Scler*. 2007;13(7):915-928. DOI: 10.1177/1352458506075651
- Amarenco G., de Sèze M., Ruffion A., Sheikh Ismael S. Clinical and urodynamic evaluations of urinary disorders in multiple sclerosis. *Ann Phys Rehabil Med*. 2014;57(5):277-287. DOI: 10.1016/j.rehab.2014.05.006
- Panicker J.N., Fowler C.J. Lower urinary tract dysfunction in patients with multiple sclerosis. *Handb Clin Neurol*. 2015;130:371-381. DOI: 10.1016/B978-0-444-63247-0.00021-3
- Зырянов А.В., Баженов И.В., Филиппова Е.С., Устинов Г.С., Тurova Е.Л., Тореев И.О., и др. Эпидемиология и характер расстройств мочеиспускания у больных рассеянным склерозом. *Вестник урологии*. 2020;8(2):29-36. Ziryaynov A.V., Bazhenov I.V., Philippova E.S., Ustinov G.S., Turova E.L., Toreyev I.O., et al. Epidemiology and characteristics of urinary tract dysfunction in multiple sclerosis patients. *Urology Herald*. 2020;8(2):29-36. (In Russ.) DOI: 10.21886/2308-6424-2020-8-2-29-36
- Jaekel A.K., Winterhagen F.I., Zeller F.L., Butscher A.L., Knappe F.K., Schmitz F. et al. Neurogenic Lower Urinary Tract Dysfunction in Asymptomatic Patients with Multiple Sclerosis. *Biomedicines*. 2022;10(12):3260. DOI: 10.3390/biomedicines10123260
- Fonseca A.M., Meinberg M.F., Monteiro M.V., Roque M., Haddad J.M., Castro R.A. The Effectiveness of Anticholinergic Therapy for Overactive Bladders: Systematic Review and Meta-Analysis. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2016;38(11):564-575. DOI: 10.1055/s-0036-1594289
- Stoniute A., Madhuvrata P., Still M., Barron-Millar E., Nabi G., Omar M.I. Oral anticholinergic drugs versus placebo or no treatment for managing overactive bladder syndrome in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023;5(5):CD003781. DOI: 10.1002/14651858.CD003781.pub3
- Abrams P., Andersson K.E., Buccafusco J.J., Chapple C., de Groat W.C., Fryer A.D. et al. Muscarinic receptors: their distribution and function in body systems, and the implications for treating overactive bladder. *Br J Pharmacol*. 2006;148(5):565-578. DOI: 10.1038/sj.bjp.0706780
- Bridgeman M.B., Friia N.J., Taft C., Shah M. Mirabegron: β_3 -adrenergic receptor agonist for the treatment of overactive bladder. *Ann Pharmacother*. 2013;47(7-8):1029-1038. DOI: 10.1345/aph.15054
- Szczurowska E., Szánti-Pintér E., Chetverikov N., Randáková A., Kudová E., Jakubík J. Modulation of Muscarinic Signalling in the Central Nervous System by Steroid Hormones and Neurosteroids. *Int J Mol Sci*. 2022;24(1):507. DOI: 10.3390/ijms24010507
- Rocca M.A., Amato M.P., De Stefano N., Enzinger C., Geurts J.J., Penner I.K. et al.; MAGNIMS Study Group. Clinical and imaging assessment of cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2015;14(3):302-317. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70250-9
- Dhanapalaratnam R., Markoulli M., Krishnan A.V. Disorders of vision in multiple sclerosis. *Clin Exp Optom*. 2022;105(1):3-12. DOI: 10.1080/08164622.2021.1947745
- Kurtzke J.F. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983;33(11):1444-1452. DOI: 10.1212/wnl.33.11.1444
- Collins C.D., Ivry B., Bowen J.D., Cheng E.M., Dobson R., Goodin D.S. et al. A comparative analysis of Patient-Reported Expanded Disability Status Scale tools. *Mult Scler*. 2016;22(10):1349-1358. DOI: 10.1177/1352458515616205
- Welk B., Morrow S., Madarasz W., Baverstock R., Macnab J., Sequeira K. The validity and reliability of the neurogenic bladder symptom score. *J Urol*. 2014;192(2):452-457. DOI: 10.1016/j.juro.2014.01.027
- Филиппова Е.С., Баженов И.В., Волкова Л.И., Москвина Е.Ю., Тurova Е.Л., Попова Ю.В. Русскоязычная версия шкалы симптомов нейрогенного мочевого пузыря (NBSS). *Урология*. 2018;(6):5-13. Philippova E.S., Bazhenov I.V., Volkova L.I., Moskva E.Y., Turova E.L., Popova Y.V. Russian version of the neurogenic bladder symptom score (NBSS). *Urologiya*. 2018;(6):5-13. (In Russ.) DOI: 10.18565/urology.2018.6.5-13
- Bonniaud V., Parratte B., Amarenco G., Jackowski D., Didier J.P., Guyatt G. Measuring quality of life in multiple sclerosis patients

- with urinary disorders using the Qualiveen questionnaire. *Arch Phys Med Rehabil.* 2004;85(8):1317-1323.
DOI: 10.1016/j.apmr.2003.09.029
22. Philippova E.S., Bazhenov I.V., Ziryakov A.V., Moskvina E.Y. Evaluation of Lower Urinary Tract Dysfunction Impact on Quality of Life in Multiple Sclerosis Patients: Russian Translation and Validation of SF-Qualiveen. *Mult Scler Int.* 2020;2020:4652439. DOI: 10.1155/2020/4652439
23. Patrick D.L., Martin M.L., Bushnell D.M., Yalcin I., Wagner T.H., Buesching D.P. Quality of life of women with urinary incontinence: further development of the incontinence quality of life instrument (I-QOL). *Urology.* 1999;53(1):71-76. DOI: 10.1016/s0090-4295(98)00454-3
24. Al Dandan H.B., Coote S., McClurg D. Prevalence of Lower Urinary Tract Symptoms in People with Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Int. J. MS Care.* 2020;22:91-99. DOI: 10.7224/1537-2073.2019-030.
25. Seddone S., Marturano M., Bientinesi R., Lucchini M., Bassi P., Mirabella M. et al. Lower urinary tract disorders in multiple sclerosis patients: prevalence, clinical features, and response to treatments. *Neurourol Urodyn.* 2021;40(6):1500-1508. DOI: 10.1002/nau.24687.
26. Nicholas RS, Friede T, Hollis S, Young CA. WITHDRAWN: Anticholinergics for urinary symptoms in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015(6):CD004193. doi: 10.1002/14651858.CD004193.pub3
27. Phé V., Schneider M.P., Peyronnet B., Abo Youssef N., Mordasini L., Chartier-Kastler E. et al. Desmopressin for treating nocturia in patients with multiple sclerosis: A systematic review: A report from the Neuro-Urology Promotion Committee of the International Continence Society (ICS). *Neurourol Urodyn.* 2019;38(2):563-571. DOI: 10.1002/nau.23921
28. DeLuca J., Chiaravalloti N.D., Sandroff B.M. Treatment and management of cognitive dysfunction in patients with multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol.* 2020;16(6):319-332. DOI: 10.1038/s41582-020-0355-1.
29. Xu R, Yang TX, Fang KW, Wang G, Li P. Efficacy, according to urodynamics, of OnabotulinumtoxinA compared with antimuscarinic drugs, for neurogenic detrusor overactivity: a systematic review and network meta-analysis. *Sci Rep.* 2022;12(1):17905. Published 2022 Oct 25. DOI: 10.1038/s41598-022-22765-1
30. Cheng T., Shuang W.B., Jia D.D., Zhang M., Tong X.N., Yang W.D. et al. Efficacy and Safety of OnabotulinumtoxinA in Patients with Neurogenic Detrusor Overactivity: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS One.* 2016;11(7):e0159307. DOI: 10.1371/journal.pone.0159307
31. Yuan H., Cui Y., Wu J., Peng P., Sun X., Gao Z. Efficacy and Adverse Events Associated With Use of OnabotulinumtoxinA for Treatment of Neurogenic Detrusor Overactivity: A Meta-Analysis. *Int Neurourol J.* 2017;21(1):53-61. DOI: 10.5213/inj.1732646.323.
32. Пушкарь Д.Ю., Куприянов Ю.А., Гамидов С.И., Кривобородов Г.Г., Спивак Л.Г., Аль-Шукри С.Х. и др. Оценка безопасности и эффективности лекарственного препарата Везуспен® у пациентов с гиперактивным мочевым пузырем. *Урология.* 2022;3:42-51. Pushkar D.Yu., Kupriyanov Y.A., Gamidov S.I., Krivoborodov G.G., Spivak L.G., Al-Shukri S.Kh., et al. Safety and efficiency of Vesusten® for patients with overactive bladder. *Urologiya.* 2022;3:42-51. (In Russ.) DOI: 10.18565/urology.2022.3.42-51

Информация об авторах

Абдуллах Немер М.Н., аспирант кафедры урологии и репродуктивного здоровья человека (с курсом детской урологии-андрологии), ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия; ORCID: 0009-0006-0252-2752; n_m2015@live.com.

Белоусов Игорь Иванович, д.м.н., доцент, профессор кафедры урологии и репродуктивного здоровья человека (с курсом детской урологии-андрологии), ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия; ORCID: 0000-0003-0674-9429; belrost_dept@mail.ru.

Гончарова Зоя Александровна, д.м.н., доцент, профессор кафедры нервных болезней и нейрохирургии, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, заведующая центром неврологическим Клиники ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия; ORCID: 0000-0001-7093-9548; centrms@mail.ru.

Руденко Ольга Юрьевна, к.м.н., ассистент кафедры нервных болезней и нейрохирургии, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия; ORCID: 0009-0000-0220-1656; olyt@rambler.ru.

Белоусова Марина Евгениевна, к.м.н., ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия; ORCID: 0000-0001-5410-2115; ivolga1@yandex.ru.

Information about the authors

Abdallax Nemer M.N., postgraduate student (PhD) of the Department of Urology and Human Reproductive Health (with a course of pediatric Urology-Andrology), Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; ORCID: 0009-0006-0252-2752; n_m2015@live.com.

Belousov Igor I., Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Urology and Human Reproductive Health (with a course of pediatric Urology-Andrology), Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; ORCID: 0000-0003-0674-9429; belrost_dept@mail.ru.

Goncharova Zoya A., Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, Rostov State Medical University, Head of the Neurological Center of the Clinic of the Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; ORCID: 0000-0001-7093-9548; centrms@mail.ru.

Rudenko Olga Yu., Cand. Sci. (Med.), assistant of the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; ORCID: 0009-0000-0220-1656; olyt@rambler.ru.

Belousova Marina E., Cand. Sci. (Med.), assistant of Department of Anesthesiology and Reanimatology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; ORCID: 0000-0001-5410-2115; ivolga1@yandex.ru.

Получено / Received: 09.05.2024

Принято к печати / Accepted: 03.06.2024