

Корекція функціональних порушень сечового міхура з урахуванням вегетативної регуляції

Ф.І. Костєв, Ю.М. Дехтяр

Одеський національний медичний університет

Метою дослідження було визначити особливості вегетативного забезпечення реалізації акту сечовипускання при ГАСМ і вивчити можливості корекції адаптаційних можливостей сечового міхура з урахуванням фону вегетативної регуляції. У 78% хворих із цисталгією виявлено зниження активності сегментарних механізмів в регуляції тонуру детрузора з компенсаторним напруженням надсегментарних. У 61% пацієнток з ургентною інконтиненцією підвищення симпатичної активації спостерігається вже за незначного наповнення сечового міхура (СМ). При імперативному сечовипусканні вихідні механізми забезпечення тонуру детрузора реалізуються активацією симпатичної сегментарної ланки при збереженні підвищення надсегментарних симпатичних впливів. Також встановлено, що патогенетична дія терапії Сертраліну гідрохлоридом в поєднанні з Габапентином в комплексному лікуванні ГАСМ полягає в позитивній динаміці інтенсивності дизуричних симптомів, покращанні показників ефективності сечовипускання, що свідчить про оптимізацію резервуарно-евакуаторної функції СМ, регулювальний вплив на тонуру детрузора і замикального апарату шийки СМ.

Ключові слова: гіперактивний сечовий міхур, варіабельність ритму серця, Сертралін, Габапентин.

Гіперактивний сечовий міхур (ГАСМ) – захворювання, що досить легко діагностується, але представляє значні труднощі в підборі лікування. Останні роки цей симптомокомплекс привертає все більшу увагу фахівців, що зумовлено значною поширеністю захворювання, негативним впливом на якість життя, соціально-економічною значущістю.

Патогенез ГАСМ складний і багатогранний. Так, в умовах атрофії уротелію, що у жінок зумовлено дефіцитом естрогенів у постменопаузі, при порушенні його захисного глюкозаміногліканового шару, бар'єрні функції уротелію порушуються, виникає його пошкодження. Розвиток симптомів розладів сечовипускання пов'язаний з підвищеною чутливістю атрофічної слизової оболонки сечівника і сечоміхурового трикутника до потрапляння навіть мінімальних порцій сечі [1]. Певне значення в розвитку ГАСМ мають і процеси старіння, що включають зниження здібностей тканин до репарації, зменшення їх еластичності, посилення процесів апоптозу та клітинної атрофії, дегенерації нервових закінчень, зміна гладком'язового тонуру, погіршення кровообігу, витончення уротелію та його захисного глюкозаміногліканового шару. До цього можуть призводити і прояви інфравезикальної обструкції, що викликає симптоми ГАСМ у чоловіків, які страждають на доброякісну гіперплазію, рак передміхурової залози (ПЗ) і хронічний простатит [2].

Виявлення перенапруження і виснаження регуляторних механізмів грає важливу роль у попередженні пошкодження зриву адаптації і появи патологічних відхилень та захворювань. Так, тривога і депресія, що спричиняють недостатність серотонінергічних і норадреналінергічних структур центральної нервової системи, зменшують кількість серотоніну в сегментарних центрах сечовипускання. Саме це здатне знижувати симпатичний рефлекс наповнення та утримання сечі в сечовому міхурі (СМ) з одного боку і викликати розгальму-

вання парасимпатичного рефлексу випорожнення СМ. Така дисфункція чітко підтверджується результатами дослідження кардіоритму [3].

ГАСМ діагностують шляхом виключення патології нервової системи, захворювань прилеглих органів і нижніх сечових шляхів, здатних спричинити полакіурію (більше 8 разів на добу), імперативні позиви, ноктурію (2 і більше разів за ніч) і ургентне нетримання сечі. Тому обстеження хворого повинно бути спрямоване перш за все на диференційоване виявлення їх можливої причини для її цілеспрямованої етіотропної і патогенетичної корекції. Важливим є використання таких методик, які доступні в повсякденній лікарській практиці. Можливості діагностики дисфункції вегетативної нервової системи (ВНС) при порушенні акту сечовипускання показало пілотне дослідження [4] із застосуванням методу спектрального аналізу варіабельності ритму серця (СА ВРС) в ході ретроградної цистометрії. Аналіз ВРС є кількісним методом оцінювання механізмів нейрогуморальної регуляції серця, співвідношення між симпатичним і парасимпатичним відділами ВНС.

Метою дослідження було визначити особливості вегетативного забезпечення реалізації акту сечовипускання при ГАСМ, оцінити зміни показників ВРС при природному заповненні СМ і вивчити можливості корекції адаптаційних можливостей СМ з урахуванням фону вегетативної регуляції.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 63 хворих, усі жінки з симптомами нижніх сечових шляхів, що відповідали критеріям діагностики Міжнародного товариства з утримання сечі (ICS) для ГАСМ. Виявлені клінічні особливості в обстежених хворих визначили вибір тієї чи іншої групи: 1-у групу складала 29 жінок із «сенсорними» симптомами ГАСМ без інконтиненції, 2-у групу – 16 жінок з ургентною формою нетримання сечі та 3-ю групу – 18 хворих на ГАСМ з алгічним синдромом. Усі хворі за 3 міс до початку дослідження не отримували препарати, які могли вплинути на стан ВНС. Отримані дані були зіставлені з даними в контрольній групі (11 здорових жінок, які відповідають за віком основним групам).

Добове моніторування ЕКГ одночасно з реєстрацією добового ритму спонтанних сечовипускань з наступним спектральним аналізом варіабельності кардіоритму є нашою оригінальною розробкою, що дозволяє виявити закономірності зміни діяльності ВНС в умовах фізіологічного наповнення СМ, формування позиву до сечовипускання і за умов емоційного стресу зі специфічним «сечовим» компонентом, що дозволяє об'єктивувати адаптаційні можливості СМ.

На першому етапі дослідження всім пацієнтам проводили урологічне, гінекологічне, неврологічне обстеження для виключення соматичних захворювань, здатних спричинити симптомокомплекс ГАСМ. Також оцінювали об'єктивні та суб'єктивні симптоми ГАСМ шляхом використання опитувальників якості життя хворих, інтенсивності алгічного синдрому, дизуричних симптомів. Усім пацієнтам проводили об'єктивне обстеження, оцінювання скарг, даних анамнезу,

УЗД органів сечової системи з визначенням залишкової сечі, урофлоуметрію.

На другому етапі хворим призначали стандартну схему дослідження із двох діагностичних процедур: добове моніторування ЕКГ в умовах звичайної активності пацієнта, одночасно з реєстрацією добового ритму сечовипускання шляхом заповнення хворим щоденника сечовипускань, у якому хворі відзначали час появи першого позиву до сечовипускання, час появи інтенсивного позиву, імперативні позиви, епізоди нетримання сечі та час і обсяг кожного сечовипускання.

Добове моніторування ЕКГ проводили за допомогою апарата «DX-АКМ-03» (Росія), аналізували отримані результати з використанням комп'ютерної програми Нейрософт, показники ВРС автоматично розраховувалися з частотою запису 5 хв. Електроди накладали таким чином, щоб отримати відведення з максимальною амплітудою зубця R, що забезпечувало коректне розпізнавання комплексу QRS та аналіз отриманих даних [5].

На третьому основному етапі проводили СА ВРС під час багаторазового, різною мірою наповнення і випорожнення сечового міхура за 24-годинний період. Для оцінювання вегетативного балансу розраховували часові та спектральні показники ВРС. Відповідно до рекомендацій Комітету експертів Європейського товариства кардіологів та Північноамериканського товариства кардіостимуляції і електрофізіології оцінювали наступні тимчасові індекси ВРС: стандартне відхилення середньої тривалості всіх інтервалів R-R протягом доби (SDNN), стандартне відхилення середньої тривалості інтервалів R-R протягом 5-хвилинних інтервалів (SDANN), квадратний корінь із середнього квадратів різниць послідовних інтервалів R-R (rMSSD), відсоток послідовних інтервалів R-R, різниця між якими перевищує 50 мс (pNN50), середнє зі стандартних відхилень середніх значень тривалості інтервалів R-R протягом 5-хвилинних інтервалів (SDNIDX). Збільшення величин часових параметрів ВРС розцінювали як посилення парасимпатичного впливу, зниження – як активацію симпатичного [4]. Розраховували відношення загального числа інтервалів R-R до кількості інтервалів з найбільш частою тривалістю – триангулярний індекс або індекс напруження (IH).

Активність відділів ВНС диференціювали за допомогою спектрального аналізу – визначали такі частотні значення ВРС: потужність спектра області низьких частот (0,05–0,15 Гц) – LF, що відображає переважно вплив симпатичного відділу ВНС, потужність спектра області високих частот (0,15–0,40 Гц) – HF, дозволяє судити про вплив парасимпатичного відділу ВНС. Дуже низькочастотні коливання (VLF) – 0,003–0,04 Гц – імовірно відображають гуморальний вплив на регуляцію серцевого ритму. Розраховували симпато-парасимпатичний індекс – співвідношення низько-

і високочастотних компонентів (LF/HF) – своєрідний баланс симпатичної і парасимпатичної активності.

Отримані результати обробляли методами варіаційної статистики, вірогідність різниці середніх арифметичних величин визначали за допомогою t-критерію Стьюдента, достовірними вважали відмінності при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За результатами анкетування виявлені деякі особливості перебігу ГАСМ-ремітувальний характер перебігу захворювання в 39 спостережень. При цьому загострення захворювання у 43 жінок пов'язано з емоційним стресом. 25 пацієнток відзначили відсутність частого сечовипускання або ургентних позивів у певних соціальних умовах – вдома, на відпочинку, при виконанні цікавої або термінової роботи. Гостра психотравматична подія в дебюті ГАСМ (протягом 12 міс до появи перших симптомів) виявлена у 42 жінок в основній групі. Серед причин емоційного стресу відзначено такі, як неутримання сечі у громадському місці (12 жінок), тривале утримання сечі у зв'язку з почуттям сорому (15 жінок), хвороба родичів у зв'язку із захворюванням органів малого таза, неправильна діагностика захворювань сечостатевої сфери (18 жінок), смерть близьких (12 жінок), розлучення, тривалі неприємності на службі (28 жінок). При урофлоуметрії (оцінювали від 3 до 6 мікцій) у хворих ми спостерігали 3 вірогідних варіанти випорожнення СМ: у 38,7% хворих – нормальне сечовипускання, у 26,9% – стрімке у 34,4% – обструктивне сечовипускання, що виявляється сплюсненням або переривчастістю урофлоуметричної кривої, зниженням швидкостей потоку сечі, збільшенням часу сечовипускання.

Дослідження СА ВРС було проведено в групі контролю для оцінювання змін показників у нормі і визначення вектора їхньої спрямованості. Перш за все оцінювали параметри СА ВРС в стані спокою і адекватність забезпечення адаптації при фізіологічному наповненні СМ. У стані спокою в контрольній групі спостерігалась ейтонія з незначним переважанням парасимпатичних впливів. Під час позиву на сечовипускання, який формувався природним чином та оцінювався як позив слабкої інтенсивності, не вимагав довольних зусиль для утримання, ми відзначили статистично значущий приріст показників активності сегментарного парасимпатичної ланки ($p < 0,01$), відповідно до достовірним зниженням VLF ($p < 0,002$), зменшенням симпатико-парасимпатичного індексу ($p < 0,001$), підвищенням загальної потужності спектра Ptot ($p < 0,001$). У зв'язку із цим ми встановили, що нормальною адаптивною реакцією на фізіологічне наповнення СМ є збільшення парасимпатичної активації. При інтенсивному позиві до сечовипускання не спостерігали більш істотного перерозподілу показників спектра ВРС. Ці дані свідчи-

Таблиця 1

Аналіз вихідних часових показників ВРС у групах хворих

| Показник | Величина показника (M ± m) в групах хворих | | | |
|----------------|--|------------------|------------------|------------------|
| | Контрольна група (n=11) | 1-а група (n=29) | 2-а група (n=16) | 3-я група (n=18) |
| SDNN, мс | 141±8 | 166±18 | 118±11* | 98±5** |
| SDANN, мс | 124±15 | 103±14 | 97±11 | 92±13 |
| SDNN index, мс | 54±7 | 46±10 | 35±6 | 31±7* |
| RMSSD, мс | 27±12 | 28±15 | 25±12 | 23±9 |
| IH, % | 21±1,7 | 23,2±1,4 | 25,4±2,4 | 27,2±1,4* |

Примітка: Відмінності показників достовірні у порівнянні з такими: * – у хворих з контрольної групи; ° – у хворих з 1-ї групи ($p < 0,05$).

Таблиця 2

Аналіз частотних показників ВРС у хворих 2-ї групи (n=16)

| Показник | Величина показника (M±m) | | | |
|----------------|--------------------------|--------------------------------|-------------------------------------|-----------------|
| | Стан спокою | Перший позив до сечовипускання | Інтенсивний позив до сечовипускання | Нетримання сечі |
| VLF,% | 47±2,1 | 45±2,4 | 46±1,9 | 51±2,5 |
| LF,% | 32±2,3 | 33±3,1 | 30±2,9 | 32±3,4 |
| HF,% | 21±1,8 | 22±2,6 | 14±1,9 | 17±2,9 |
| LF/HF, ум. од. | 1,5±0,21 | 1,5±0,27 | 2,14±0,23 | 1,88±0,27 |

Таблиця 3

Аналіз частотних показників ВРС у хворих 3-ї групи (n=18)

| Показник | Величина показника (M ± m) | | |
|---------------|----------------------------|--------------------------------|-------------------------------------|
| | Стан спокою | Перший позив до сечовипускання | Інтенсивний позив до сечовипускання |
| VLF,% | 56±2,4 | 54±2,1 | 58±2,7 |
| LF,% | 27±3,0 | 25±2,3 | 31±2,6 |
| HF,% | 17±1,9 | 19±2,9 | 11±1,7 |
| LF/HF ум. од. | 1,53±0,27 | 1,31±0,22 | 2,8±0,41 |

ли про збалансованість вегетативного тону та адекватність забезпечення резервуарної функції СМ.

При аналізі вихідних параметрів ВРС у хворих на ГАСМ з цисталгією (III група) відзначено зниження загальної активності ВНС (значень показника SDNN), підвищення ІН і переважання тону симпатичної нервової системи (збільшення значень показника LF / HF) порівняно з такими у пацієнтів 1-ї та 2-ї груп (табл. 1), що свідчило про найбільше напруження регуляторних систем у хворих 3-ї групи.

У 27% жінок 1-ї групи, у 61% жінок 2-ї групи та у 78% жінок 3-ї групи в стані спокою спостерігали виражену симпатикотонію за рахунок переважання надсегментарних впливів VLF, сегментарних LF з відповідним підвищенням симпатико-парасимпатичного індексу. При СА ВРС в момент позиву до сечовипускання різної інтенсивності (табл. 2, 3), також не відзначали значущих змін показників розподілу потужностей спектра ВРС, хоча в основних групах на відміну від групи контролю позив був більш інтенсивним вже на етапі його природного виникнення, що, тим не менш, не спричинило будь-яких порушень у розподілі спектральних коливань, що свідчило про ригідність механізмів адаптації: забезпечення резервуарної функції СМ здійснювалося за рахунок переважного впливу надсегментарних структур. Таким чином, при ГАСМ в період фізіологічного наповнення СМ у зв'язку зі зривом регуляторних можливостей не відбувається адекватного перерозподілу симпатико-парасимпатичних відносин у вигляді збільшення парасимпатичної активації. За рахунок напруження механізмів адаптації на фоні стресу відбувається більш раннє формування імперативного позиву.

У 11 хворих з ГАСМ (усі жінки 1-ї групи) отримані дані СА ВРС в стані спокою і в ході уродинамічних тестів демонстрували переважання сегментарних парасимпатичних впливів при забезпеченні адаптації СМ і збалансованість вегетативного тону даної групи пацієнтів.

Після аналізу вихідних показників з урахуванням фону вегетативної регуляції серед обстежених була сформована група лікування. Відібрані 33 хворі (7 з 1-ї групи, 12 з 2-ї групи і 14 хворих з 3-ї групи), з порушенням вегетативного забезпечення акту сечовипускання за рахунок напруження централь-

них, нейрогуморальних симпатичних впливів. Медикаментозна терапія ГАСМ сьогодні – це прагнення змінити нейро-медіаторний вплив на нижні сечові шляхи. Отримані результати в сукупності з даними про роль серотоніну і γ-аміномасляної кислоти (ГАМК) в регуляції акту сечовипускання дозволили запропонувати як патогенетичне лікування симптомів ГАСМ застосування селективного інгібітора зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС) і циклічного структурного аналога ГАМК. Поставлене завдання вирішували таким чином, що, застосовували комбіновану терапію СІЗЗС Сертраліну гідрохлоридом, починаючи лікування з дози 25 мг на ніч, через тиждень, підвищуючи дозу до 50 мг і препаратом з групи антиконвульсантів, що має структурну схожість з нейротрансмітером ГАМК – Габапентином у перший день 300 мг 1 раз на добу, на другий день 300 мг 2 рази на добу, в подальшому – 300 мг 3 рази на добу загальним курсом 12 тиж.

Ефективність терапії оцінювали за щоденниками сечовипускання, результатами тестування якості життя (QoL) у зв'язку з симптомами нижніх сечових шляхів, інтенсивність цисталгії за шкалою D.H. Barlow. Зіставляючи об'єктивні дані (динаміку інтенсивності полакіурії, нічної полакіурії, показників ефективності сечовипускання), а також суб'єктивну оцінку ефективності лікування лікарем і пацієнтом, отримано статистично значуще зменшення частоти полакіурії і ургентності у 69% спостережень. Це підтверджується інтенсивністю зниження «сенсорних» симптомів ГАСМ в цій групі хворих: число епізодів полакіурії зменшилося удвічі, нічної полакіурії – в 1,5 разу, а інтенсивність цисталгії зменшилася в середньому з 3–4 до 0–1 бала. У хворих зі збереженим частим сечовипусканням відзначили збільшення середнього ефективного обсягу сечовипускання. Епізоди ургентного нетримання сечі (p < 0,05) і його частота (p < 0,001) достовірно зменшилися. У 42% пацієнток зберігалася ноктурія, однак частота її значучо скоротилася. Зниження загального бала QoL свідчило про поліпшення якості життя після курсу проведеної терапії. Таким чином, у частини хворих ГАСМ (61%) виникає дисбаланс вегетативних регуляторних механізмів при порожньому і наповненому сечовому міхурі, така дисфункція має чітке підтвердження результатами дослідження кардіорітму.

ВИСНОВКИ

1. Дослідження спектрального аналізу варіабельності кардіоритму під час природного формування першого та інтенсивного позиву до сечовипускання за добу дозволяє виявити особливості вегетативного забезпечення акту сечовипускання у хворих із гіперактивним сечовим міхуром (ГАСМ).

2. Дослідженням встановлено, що у соматично здорових жінок реакцією на фізіологічне наповнення СМ з поступовим формуванням позиву до сечовипускання є сегментарна парасимпатична активація. У групі пацієнток із ГАСМ з цисталгією у 78% хворих виявлено зниження активності сегментарних механізмів в регуляції тонуусу детрузора з компенсаторним напруженням надсегментарних. Забезпечення адаптації при інтенсивному позиві до сечовипускання досягається напруженням центральних симпатичних впливів. У 61% пацієнток ГАСМ з ургентною інконтиненцією підвищення симпатичної активації спостерігається вже за незначного наповнення СМ. При імперативному сечовипусканні вихідні механізми забезпечення тонуусу детрузора реалізуються активацією симпатичної сегментарної ланки при збереженні підвищення надсегментарних симпатичних впливів. Це свідчить про те, що, навіть незначне наповнення СМ сприймається як істотний фізіологічний стрес, що супроводжується збільшенням симпатичних впливів.

3. Патогенетична дія терапії ІОЗЗС Сертраліну гідрохлоридом в поєднанні з Габапентином в комплексному лікуванні функціональних порушень нижніх сечових шляхів при ГАСМ полягає в позитивній динаміці інтенсивності дизуричних симптомів, а також у покращення показників ефективності сечовипускання (усуненні залишкової сечі, вираженому збільшенні середнього ефективного об'єму сечового міхура і коефіцієнта ефективності сечовипускання), що свідчить про оптимізацію резервуарно-евакуаторної функції сечового міхура, регулювальний вплив на тонуус детрузора і замикального апарату шийки сечового міхура.

Коррекция функциональных нарушений мочевого пузыря с учетом вегетативной регуляции Ф.И. Костев, Ю.Н. Дехтярь

Целью исследования было определить особенности вегетативного обеспечения реализации акта мочеиспускания при ГАМП и изучить возможности коррекции адаптационных возможностей мочевого пузыря с учетом фона вегетативной регуляции. У 78% больных с цисталгией выявлено снижение активности сегментарных механизмов в регуляции тонуусу детрузора с компенсаторным напружением надсегментарных. У 61% пациенток с ургентной инконтиненцией повышение симпатической активации наблюдается уже при незначительном наполнении мочевого пузыря (МП). При

императивном мочеиспускании выходные механизмы обеспечения тонуусу детрузора реализуются активацией симпатического сегментарного звена при сохранении повышенных надсегментарных симпатических влияний. Также установлено, что патогенетическое действие терапии Сертралина гидрохлоридом в сочетании с Габапентином в комплексном лечении ГАМП заключается в положительной динамике интенсивности дизурии, улучшении показателей эффективности мочеиспускания, что свидетельствует об оптимизации резервуарно-эвакуаторной функции МП, регулирующей влиянии на тонуус детрузора и запирающего аппарата шейки МП.

Ключевые слова: гиперактивный мочевой пузырь, вариабельность ритма сердца, Сертралин, Габапентин.

Correction of function disorders of bladder in view of the regulation of vegetative nervous system F.I. Kostev, Y.M. Dekhtyar

The aim of the study was to determine vegetative features of the act of urinating in overactive bladder and explore the possibility of correction adaptive capacity of the bladder, taking into account the background of vegetative regulation. In 78% of patients with cystalgia found decreased activity of segmental mechanisms in the regulation of detrusor tone with compensatory tension suprasedgmental level. In 61% of patients with urgent incontinence increase sympathetic activation has been observed by a slight filling of the bladder. In imperative urination output mechanisms of detrusor tone to activation of the sympathetic segmental level while maintaining the increase suprasedgmental sympathetic influences. Also found that the pathogenic action Sertraline hydrochloride therapy in combination with Gabapentin in treatment of overactive bladder is positive dynamics intensity of vesical symptoms, improvement of efficiency of micturition, indicating that optimize reservoir evacuational function bladder, regulatory effect on detrusor tone and mechanisms of bladder outlet.

Key words: overactive bladder, heart rate variability, Sertraline, Gabapentin.

ЛІТЕРАТУРА

1. Дехтярь Ю.М., Костев Ф.І. Особливості патогенезу атрофічного цистуретрити при урогенітальних розладах у постменопаузі // Досягнення біології та медицини. – 2004. – № 1 (3). – С. 92–95.
2. Костев Ф.І., Дехтярь Ю.М., Кваша О.М. Лікування гіперактивного сечового міхура (ГАСМ) у хворих з доброякісною гіперплазією передміхрової залози (ДГПЗ) // Урологія. Додаток. – 2010. – Том № 14. – С. 316–318.
3. Григорашвили І.І., Шварков СБ., Акарачкова Е.С., Борисов В.В. Гипер-

- активный мочевой пузырь: взгляд на проблему с позиций невролога // Вестник семейной медицины. – 2009. – № 1. – С. 34–39.
4. Hubeaux K., Deffieux X., Ismael S.S., Raibaut P., Amarenco G. Autonomic nervous system activity during bladder filling assessed by heart rate variability analysis in women with idiopathic overactive bladder syndrome or stress urinary incontinence // J Urol. 2007 Dec; 178 (6): 2483–7.
 5. Сандриков В.А., Клименко В.С., Черепенина Н.Л. Холтеровское мониторирование ЭКГ. – М., 2005; 84.