

НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЭТИОЛОГИИ, ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПИИ
ИДИОПАТИЧЕСКОГО ГИПЕРАКТИВНОГО МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ У ЖЕНЩИН*Ирина Игоревна Григорашвили, Елена Сергеевна Акарачкова,
Сергей Борисович Шварков**ГОУ ВПО «Московская медицинская академия Росздрава», отдел патологии вегетативной нервной системы, 111992, г. Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 1, irichvili@mail.ru*

Реферат. Изучались неврологические аспекты этиологии, диагностики и терапии идиопатического гиперактивного мочевого пузыря у женщин. Роль дисфункции вегетативной нервной системы с нарушением деятельности надсегментарных регулирующих структур рассматривается как один из этиологических факторов. Показано, что перспективным методом изучения и диагностики идиопатического гиперактивного мочевого пузыря является регистрация variability ритма сердца параллельно с уродинамическим исследованием. Применение препаратов, воздействующих на ЦНС соответствует современным представлениям о роли нервной системы в формировании и течении идиопатического гиперактивного мочевого пузыря.

Ключевые слова: гиперактивный мочевой пузырь, вегетативная нервная система, недержание мочи.

ХАТЫН-КЫЗЛАРДА СИДЕК КАПЧЫГЫНЫ•
ИДИОПАТИК ГИПЕРАКТИВЛЫГЫ ЭТИОЛОГИЯСЕ,
ДИАГНОСТИКАСЫ•М ТЕРАПИЯСЕНЕ•
НЕВРОЛОГИК АСПЕКТЛАРЫ*Ирина Игоревна Григорашвили, Елена Сергеевна
Акарачкова, Сергей Борисович Шварков**«Моск. медицина академиясе» югары һөн.ри белем бирү
д.үл.т. м.тариф учреждениесе, 111912, Моск.ү ш.һ.ре,
Россолимо урамы, 11, 1-корылма, irichvili@mail.ru*

Хатын-кызларда сидек капчыгыны• идиопатик гиперактивлыгы этиологиясе, диагностикасы һ•м терапиясене• неврологик аспектылары өйр•нел•. Регуляциял•үче сегмент өсте структуралары эшч•нлеге бозылган вегетатив нерв системасы дисфункциясене• роле этиологик факторлары• берсе буларак карала. Идиопатик гиперактив сидек капчыгын өйр•нүд• перспектив метод булып, уродинамик тикшерү бел•н параллель р•вешт•, йөр•к ритмы variability регистрациял•ү торганлыгы курс•тел•. Уз•к нерв системасына т•эсир итүче препаратлары кулану идиопатик гиперактив сидек капчыгы формалашу барышында нерв системаларыны• роле турындагы заманча күзаллауга •авап бир•.

Төп төшенч•л•р: гиперактив сидек капчыгы, вегетатив нерв системасы, сидекне тоталмау.

NEUROLOGICAL ASPECTS OF ETIOLOGY, DIAGNOSIS
AND THERAPY OF IDIOPATHIC OVERACTIVE
BLADDER IN WOMEN*Irina Igorevna Grigorashvili, Elena Sergeevna Akarachkova,
Sergei Borisovich Shvarkov**Moscow medical academy of the Russian health ministry,
department of vegetative nervous system pathology, 111992,
Moscow, Rossolimo street, house 11, building 1, irichvili@mail.ru*

There were studied neurological aspects of etiology, diagnosis and therapy of idiopathic overactive bladder in women.

Dysfunction role of the vegetative nervous system, when segmental regulating structures are damaged, is considered to be as one of the etiological factors. It was shown that a perspective method of studying and diagnosing of idiopathic overactive bladder is registration of cardiac rhythm variability together with urodynamic examination. Usage of medications, influencing the CNS, corresponds to modern concept of the NS role in formation and course of idiopathic overactive bladder.

Key words: overactive bladder, vegetative nervous system, urinary incontinence.

Гиперактивный мочевой пузырь (ГАМП), согласно определению Международного общества по удержанию мочи (ISC, 2002), — это симптомокомплекс, характеризующийся неудержимыми (ургентными) позывами на мочеиспускание, часто сопровождается ургентным недержанием мочи (ургентной инконтиненцией), обычно ассоциирован с увеличением частоты дневного и ночного мочеиспусканий. Основным и обязательным симптомом ГАМП является ургентность, подтверждаемая комплексным уродинамическим обследованием (КУДИ). Исключение урологических (обструктивных, инфекционных или онкологических, МКБ) или органических неврологических заболеваний позволяет диагностировать идиопатическую форму ГАМП (ИГАМП) [2]. По данным ISC, представленным в 2002 г., ГАМП страдают около 100 млн человек [2]. Частота ГАМП с нейрогенной детрузорной гиперактивностью (НДГ) прямо пропорциональна частоте органических заболеваний нервной системы, являющихся его причиной (рассеянный склероз, болезнь Паркинсона и др.). ИГАМП представляет собой отдельную нозологическую форму, которая и

формирует большую часть пациентов с ГАМП. Эпидемиологические исследования показали, что чаще ИГАМП наблюдается у женщин до 60 лет [12].

Несмотря на то что симптомы ИГАМП не приводят к тяжелым, чреватым угрозой для жизни осложнениям, заболевание значительно влияет на качество жизни. Этиология и патогенез ГАМП окончательно не раскрыты, в решении проблемы принимают участие различные специалисты, ведущее место занимают урологи. Наибольшую популярность среди последних получила миогенная теория ИГАМП, основанная на идее перестройки иннервации или изменения чувствительности рецепторов стенки мочевого пузыря (МП) в связи с нарушением его трофики, эстрогенным дефицитом и рядом других факторов, что может способствовать развитию повышенной возбудимости детрузора в связи с генерализацией произвольных сокращений отдельных миоцитов и повышения чувствительности к ацетилхолину [5].

Интерес неврологов к патологии нижних мочевых путей (НМП) в основном ограничивается ГАМП с НДГ. В целом же все нарушения мочеиспускания в связи с дисрегуляцией МП в неврологии обозначают общим термином «нейрогенный мочевой пузырь». Идиопатическая форма ГАМП (ИГАМП) как неврологическое заболевание практически не обсуждается, несмотря на тесную анатомо-физиологическую связь между деятельностью МП и нервной системой, что обуславливает участие последней в патогенезе ИГАМП. Определение «гиперактивный мочевой пузырь» лишь недавно появилось в международной классификации, когда в 2002 г. ICS был предложен современный пересмотр терминологии нарушений мочеиспускания [2]. На протяжении длительного периода времени симптомы ИГАМП рассматривались как невроз МП, поскольку отсутствие каких-либо воспалительных изменений НМП на фоне очевидной эмоциональной лабильности пациенток и ирритативной симптоматики НМП давало основание считать эту патологию невротической. В последние десятилетия в связи с развитием методов инструментальной и морфологической диагностики ГАМП предположение о том, что ИГАМП является невротическим проявлением, было подвергнуто сомнению. Тем не менее более 50% пациенток с ИГАМП характеризуются различными эмоционально-личностными нарушениями (конверсионными, тревожными, депрессивными), которые определяют волнооб-

разное течение с периодами нетерапевтических ремиссий. Также, по мнению ряда исследователей, депрессия, выявляемая при ИГАМП, ассоциирована с повреждением функции 5-НТ рецепторов. Обнаружено, что увеличение количества серотонина уменьшает активность детрузора и увеличивает объем его наполнения за счет повышения тонуса симпатического центра мочеиспускания и подавления парасимпатического, что способствует удержанию мочи [9]. Еще одним аргументом в пользу невротической природы ИГАМП выступает произвольный контроль за осуществлением деятельности МП. При отсутствии переохлаждения, интенсивного эмоционального воздействия, давления на мочевой пузырь urgentный неконтролируемый позыв и возможное непроизвольное мочеиспускание могут вызвать лишь переполнение МП, в отличие от ИГАМП, при котором такие позывы часто формируются при небольшом объеме МП. У грудных детей сигналы от мочевого пузыря поступают к сакральным центрам, и мочеиспускание реализуется только на рефлекторном уровне. У взрослых одновременно с активацией сакрального центра афферентная информация обрабатывается в высших центрах контроля мочеиспускания. Важность контроля МП со стороны центральных структур позволила предположить, что поллакиурия при ИГАМП обусловлена неправильно сформированным в детстве режимом мочеиспускания, что подтверждается положительным эффектом поведенческой терапии. В ряде случаев эмоциональный стресс является непосредственным пусковым механизмом возникновения поллакиурии и ургентности. Таким фактором может выступать сексуальное и физическое насилие, которые в анамнезе отмечаются в два раза чаще у женщин с ИГАМП, чем у пациентов, страдающих стрессовым недержанием, и у здоровых обследуемых. У замужних женщин среднего возраста на фоне невротических расстройств неудовлетворенность взаимоотношениями с партнером и трудности в получении оргазма вследствие психологических или физиологических проблем также ведут к возникновению «мочевых» симптомов [4].

Традиционная диагностика ИГАМП начинается с исключения заболеваний, способных вызвать симптомы ГАМП, и обычно проводится урологом. На этом же этапе, используя анамнестические данные, врач может выявить органические

заболевания нервной системы с поражением центров контроля мочеиспускания, после этого сразу же поставить вопрос о нейрогенной форме ГАМП и о необходимости консультации пациента неврологом. Однако в диагностике ИГАМП роль невролога не менее важна, поскольку помимо вопроса о дифференциальной диагностике между нейрогенной и идиопатической формами ГАМП, в клинической картине последней необходимо оценить эмоциональный фон и получить представление о типе личности пациента. Более подробной оценкой этих показателей может заняться психиатр или психотерапевт, особенно когда речь идет о подозрении на эндогенные расстройства. Однако при невротических расстройствах, которые могут облекаться в форму нарушений мочеиспускания, роль невролога в представлении пациента, стоящего «на границе» между психиатром и специалистами-соматиками — урологом, гинекологом и интернистом, врачом общей практики, в диагностике и терапии неопределима.

В урологии для оценки деятельности НМП активно используется комплексное уродинамическое исследование (КУДИ), которое выявляет повышенную чувствительность или ДГ МП и подтверждает диагноз ИГАМП, однако не позволяет обнаружить источник дисфункции. Сравнительные исследования с помощью функциональной магнитной резонансной томографии показали, что при ИГАМП (в отличие от нормального МП), в ответ на повышение объема пузыря происходит чрезмерная активация многих областей мозга, участвующих в контроле МП и являющихся вегетативными структурами лимбического комплекса (инсула, таламус, орбитофронтальная кора) [7]. Эти же структуры вовлечены в ингибиторный контроль мочеиспускания и активно участвуют в вегетативной регуляции разных систем и органов. Нарушение деятельности надсегментарных отделов ВНС отражается эмоциональными расстройствами, поэтому для их оценки используют методы диагностики дисфункции ВНС, среди которых спектральный анализ variability ритма сердца. Применение данной методики в ходе КУДИ позволило выявить отличия в состоянии вегетативной регуляции во время наполнения МП в ходе уродинамического исследования среди женщин со стрессовым недержанием и ИГАМП [8]. Исследования в этом направлении являются наиболее перспективными

для выявления причин ИГАМП и разработки этиопатогенетических вопросов терапии.

По критериям ISC окончательно подтверждается диагноз после проведения уродинамического исследования, во время которого регистрируются ДГ, что не всегда удается либо в связи с ее истинным отсутствием (ГАМП без ДГ), либо с тем, что обследуемая во время исследования испытывает психологический и физиологический дискомфорт, «зажатость», в том числе в мышцах тазового дна, тем самым подавляя все возможные сокращения мочевого пузыря. В то же время такой результат может быть также диагностически ценным, поскольку как свидетельствуют результаты некоторых исследований, психогенные формы нарушения мочеиспускания характеризуются отсутствием признаков ДГ на фоне повышенной чувствительности МП [2].

На сегодняшний день разрабатывается большое количество методов лечения ИГАМП, которые тем не менее не позволяют достичь полной ремиссии [1]. Наиболее эффективными при ИГАМП являются фармакологическая и поведенческая терапия. Последняя основана на теории, что симптомы ИГАМП обусловлены утратой выработанного в детстве контроля коры головного мозга над мочеиспускательным рефлексом или наличием патологически сформированного рефлекса. Чтобы восстановить этот контроль, устанавливают определенный ритм мочеиспусканий и постепенно увеличивают интервалы между ними. Иногда дополнительно рекомендуют упражнения для мышц тазового дна, усиленные использованием методики биологической обратной связи. Основным инструментом при поведенческой терапии является дневник регистрации мочеиспусканий и врачебный контроль с постоянным наблюдением и обсуждением результатов, что не всегда удается осуществить на практике. Но даже при хорошей комплаентности пациента не всегда удается добиться полного контроля симптомов ИГАМП.

Фармакотерапия является одним из самых распространенных и эффективных методов лечения ИГАМП: используют препараты различных групп по отдельности и в комбинациях. Наиболее часто назначают антихолинергические препараты, воздействующие на мускариновые рецепторы мочевого пузыря, но их применение ограничено из-за выраженности системных побочных эффектов, что часто заставляет больных отказываться от лечения.

Другой широко используемой группой препаратов являются альфа-адреноблокаторы, основной механизм действия которых объясняют уменьшением активности симпатической нервной системы, однако использование этих препаратов не решает проблему во всех случаях.

Среди препаратов, влияющих на ЦНС, потенциально эффективными рассматриваются те, которые воздействуют на ГАМК, опиоидные, 5-НТ, норадреналинергические, допаминергические или глутаматергические рецепторы [3]. Трициклические антидепрессанты имеют длительную историю применения при ГАМП. Они оказывают центральное и периферическое антихолинергическое действие, альфа-адренергические эффекты и тормозящее влияние на ЦНС в связи с нарушением обратного захвата моноаминов, проявляющееся седативным действием, антимускариновым и местным анестетическим действием. Имипрамин и amitриптилин эффективны для лечения ИГАМП у пациентов пожилого возраста с нестабильностью детрузора и у детей с моносимптоматическим ночным энурезом. Число пациентов с положительным эффектом лечения ГАМП достигает 31%, со снижением эпизодов ургентного недержания — от 2 до 77%, однако применение ТЦА ограничено из-за кардиотоксического действия с повышением частоты аритмий [6].

Габапентин — препарат из группы антиконвульсантов, имеющий сходное строение с ГАМК, в настоящее время применяемый для лечения нейропатической боли, в исследовании продемонстрировал уменьшение симптомов (особенно никтурии) у 50% пациентов с ИГАМП, однако широкого распространения в терапии ИГАМП не получил [10].

Седативный эффект блокаторов опиоидных рецепторов (трамадол) потенциально интересен, однако на практике возможность развития опиоидной зависимости ограничивает возможности такой терапии [3].

Агонисты гамма-аминомасляной кислоты также предложены для лечения ИГАМП. В экспериментальных работах на животных показана вовлеченность центральных ГАМК-рецепторов в регуляцию акта мочеиспускания [14]. В настоящее время нет крупных работ, в которых бы описывался опыт применения этих препаратов, хотя на практике они иногда используются в комплексной терапии, поэтому эффекты данной группы предстоит оценить.

Дулоксетин является селективным ингибитором обратного захвата серотонина и норадреналина. Как антидепрессант он повышает серотонинергическую и норадренергическую нейротрансмиссию в ЦНС, а также слабо подавляет захват дофамина. Препарат применяют для лечения стрессового недержания мочи и апробируют для лечения ИГАМП [15]. Считается, что увеличение содержания серотонина потенцирует нейроны сакрального центра, за счет этого увеличивается активность симпатических влияний и усиливается рефлекс на удержание (повышается тонус наружного сфинктера), параллельно уменьшаются парасимпатические влияния, т.е. активность детрузора. Роль норадренергических влияний менее ясна, но рефлекс удержания существенно облегчается стимуляцией центральных альфа1-рецепторов. Результаты клинических исследований применения дулоксетина при ИГАМП показали увеличение интервалов и объема мочеиспускания, улучшение качества жизни после курса терапии. Препарат характеризуется хорошим профилем безопасности и переносимости. Повышения АД на фоне терапии не отмечается. Основной жалобой больных при приеме дулоксетина, равно как и при терапии селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС), является тошнота, которая редуцируется через 3-7 дней приема [11]. Действие СИОЗС основано на уменьшении обратного нейронального захвата серотонина в ЦНС, что обеспечивает анксиолитический и умеренный активирующий эффекты. Существуют лишь отдельные упоминания о применении препаратов этой группы в комплексной терапии ИГАМП у женщин с сопутствующими эмоциональными нарушениями. Тем не менее с учетом центрального механизма действия и влияния на обмен серотонина, полученных предварительных данных о его роли в патогенезе или течении ИГАМП, возможность использования препаратов данной группы у пациентов с ИГАМП на фоне эмоциональных расстройств должна быть изучена более полно [9].

Таким образом, проблема ИГАМП привлекает все большее внимание неврологов, что обусловлено пониманием важности влияния нервной системы в патогенезе этого заболевания. Особенный интерес представляет изучение роли патологии вегетативной системы в генезе и течении ИГАМП как центрального механизма вегетативной регуляции деятельности МП.

Необходимость более тесного взаимодействия между специалистами, участвующими в решении проблемы, становится все более очевидной. Такой подход будет способствовать улучшению качества диагностики и лечения, позволит комплексно воздействовать на симптомы болезни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мазо, Е.Б. Гиперактивный мочевой пузырь / Е.Б. Мазо, Г. Г. Кривобородов. — М. : Вече, 2003. — 160 с.
2. Abrams Cardozo, L. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation sub-committee of ICS / L. Abrams Cardozo, M. Fall et al. // *Neurourol Urodyn* 2002. — Vol. 21. — P. 167—178.
3. Andersson, K.E. New pharmacologic targets for the treatment of the overactive bladder: an update // *Urology*. — 2004 Mar. — Vol 63(3 Suppl 1). — P. 32—41.
4. Auerback, A. Calif Psychosomatic problems in urology / A. Auerback, D.R. Smith // *Med*. 1952 Jan. — Vol. 76(1). — P. 23—26.
5. Brading, A.F. A myogenic basis for the overactive bladder // *Urology*. — 1997. — Vol. 50, №6A Suppl. — P. 57—67.
6. Castleden, C.M. Double-blind study of imipramine and placebo for incontinence due to bladder instability. / C.M. Castleden, H.M. Duffin, R.S. Gulati // *Age Ageing*. — 1986. — Vol. 15 (5). — P. 299—303.
7. Griffiths, D. et al. Brain control of normal and overactive bladder // *J. Urol*. — 2005. — Vol. 174. — P. 1862—1867.
8. Hubeaux, K. Autonomic nervous system activity during bladder filling assessed by heart rate variability analysis in women with idiopathic overactive bladder syndrome or stress urinary incontinence/ K. Hubeaux, X. Deffieux, S.S. et al. // *J. Urol*. — 2007 Dec. — Vol. 178(6). — P. 2483—2487.
9. Khaled, S.M. Role of 5-HT receptors in treatment of overactive bladder / S. M. Khaled, M. Elhilali // *Drugs Today (Barc.)*. — 2003. — Vol. 39, № 8. — P. 599—607.
10. Kim, Y.T. Gabapentin for overactive bladder and nocturia after anticholinergic failure / Y.T. Kim, D.D. Kwon, J. Kim et al. // *Int. Braz. J. Urol*. — 2004, Jul-Aug. — Vol : 30(4) — P. 275—278.
11. Michel, M.C. Tolerability of amine uptake inhibitors in urologic diseases / M.C. Michel, H.G. Ruhe, A.A. d Groot et al.// *Curr Drug Saf*. — 2006 Jan. — Vol. 1(1). — P. 73—85.
12. Milsom, I. The prevalence of overactive bladder / I. Milsom, W. Stewart, J. Thuroff // *Am. J. Manag. Care*. — 2000. — Vol. 6, № 11, Suppl. — P. 565—573.
13. Sakakibara, R. Psychogenic urinary dysfunction: a uro-neurological assessment / R. Sakakibara, T. Uchiyama, Y. Awa et al. // *Neurourol Urodyn*. — 2007. — Vol. 26(4). — P. 518—524.
14. Sill n, U. Naunyn Schmiedebergs Arch Involvement of central GABA receptors in the regulation of the urinary bladder function of anaesthetized rats / U. Sill n, B. Persson, A. Rubenson // *Pharmacol*. — 1980 Nov. — Vol. 314(2). — P. 195—200.
15. Steers, W.D. Duloxetine OAB Study Group Duloxetine compared with placebo for treating women with symptoms of overactive bladder / W.D. Steers, S. Herschorn, K.J. Kreder et al. // *BJU Int*. — 2007, Aug. — Vol.100(2). — P. 337—345.

Поступила 31.12.08.

