

## ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ И ВЫБОР ЛЕЧЕБНОЙ ТАКТИКИ ПРИ ГИПЕРАКТИВНОМ МОЧЕВОМ ПУЗЫРЕ

Костев Ф.И., Дехтярь Ю.Н., Чайка А.М.

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

*Целью исследования было определить особенности вегетативного обеспечения реализации акта мочеиспускания при гиперактивном мочевом пузыре. У 78% пациентов выявлено снижение активности сегментарных механизмов с компенсаторным напряжением надсегментарных. У 61% пациенток с повышением симпатической активации наблюдается уже при незначительном наполнении мочевого пузыря (МП). Патогенетическое действие терапии сертралина гидрохлоридом в сочетании с габапентином в лечении гиперактивного мочевого пузыря (ГАМП) заключается в оптимизацию резервуарно-эвакуаторной функции мочевого пузыря, регулирующее влияние на тонус детрузора и запираательного аппарата шейки мочевого пузыря.*

**Ключевые слова:** гиперактивный мочевой пузырь, вариабельность ритма сердца, сертралин, габапентин.

Гиперактивный мочевой пузырь – заболевание, которое достаточно легко диагностируется, но представляет значительные трудности в подборе лечения. Последние годы этот симптомокомплекс привлекает все большее внимание специалистов, что обусловлено широкой распространенностью заболевания, негативным влиянием на качество жизни, социально-экономической значимостью [6].

Патогенез ГАМП сложный и многогранный. Так, в условиях атрофии уротелия, который у женщин обусловлен возрастным дефицитом эстрогенов в постменопаузе, при нарушении его защитного гликозаминогликанового слоя барьерные функции уротелия нарушаются, наступает его повреждение. Возникновение симптомов расстройств мочеиспускания связано с повышенной чувствительностью атрофической слизистой оболочки уретры и мочепузырного треугольника к попаданию даже минимальных порций мочи [2, 4].

Выявление перенапряжения и истощения регуляторных механизмов играет важную роль в предупреждении повреждения, срыва адаптации и появления патологических отклонений и заболеваний. Так, тревога и депрессия вызывает недостаточность серотонинергических, ГАМК-эргических и адренергических структур центральной нервной системы, уменьшает количество серотонина в сегментарных центрах мочеиспускания. Именно этот механизм обуславливает снижение симпатического рефлекса наполнения и удержания мочи в мочевом пузыре, с одной стороны, и вызвать расторможенность парасимпатического рефлекса опорожнения мочевого пузыря. Такая дисфункция имеет четкое подтверждение результатами исследования кардиоритма [1, 5].

Целью исследования было определить особенности вегетативного обеспечения реализации акта мочеиспускания при гиперактивном мочевом пузыре, дать оценку изменениям показателей вариабельности ритма сердца (ВРС) при естественном заполнении мочевого пузыря и изучить возможности коррекции адаптационных возможностей МП с учетом фона вегетативной регуляции.

**Объект и методы исследования.** Обследованы 103 пациента, все женщины, с симптомами нижних мочевых путей, отвечающих критериям диагностики Международного общества по удержанию мочи (ICS) для гиперактивного мочевого пузыря. Возраст пациентов на момент обследования колебался от 23 до 66,5 (средний возраст – 47,9±5,5) лет. Средняя длительность заболевания составила 6,4±3,0 лет.

Среди сопутствующих заболеваний чаще встречались такие: у 27 пациентов выявлена миома матки небольших размеров, у 38 – опущение стенок влагалища 1 степени, не требующее хирургической коррекции, у 52 – ожирение (I-II степени), у 16 пациентов – тазовая хирургия в анамнезе и т.д. Выявленные клинические особенности у обследованных пациентов определили выбор той или иной группы: 1 группу составили 41 женщина с «сенсорными» симптомами ГАМП без недержания, 2 группу – 28 женщин с ургентной формой недержания мочи, и 3 группу – 34 пациента с ГАМП с алгическим синдромом. Все пациенты за 3 месяца до начала исследования не получали препараты, которые могли повлиять на состояние вегетативной нервной системы. Полученные данные были сопоставлены с данными в контрольной группе (11 здоровых женщин, которые соответствуют по возрасту основным группам).

Суточное мониторирование ЭКГ одновременно с регистрацией суточного ритма спонтанных мочеиспусканий с последующим спектральным анализом вариабельности кардиоритма является нашей оригинальной разработкой, что позволяет выявить закономерности изменения деятельности вегетативной нервной системы в условиях физиологического наполнения МП, формирования позыва к мочеиспусканию и в условиях эмоционального стресса со специфическим «мочевым» компонентом, что позволяет объективизировать адаптационные возможности мочевого пузыря.

Суточное мониторирование электрокардиограммы проводили с помощью аппарата «DX-АКМ-03» (Россия), анализировали полученные результаты с использованием компьютерной программы «Нейрософт», показатели ВРС автоматически рассчитывались с частотой записи 5 минут. Электроды накладывали таким образом, чтобы получить отвод с максимальной амплитудой зубца R, что обеспечивало корректное распознавание комплекса QRS и анализ полученных данных [3].

Во время основного этапа проводили спектральный анализ ВРС во время многократного, в разной степени наполнения и опорожнения мочевого пузыря за 24-часовой период. Для оценки вегетативного баланса рассчитывали временные и спектральные показатели ВРС. Согласно рекомендациям Комитета экспертов Европейского общества кардиологов и Североамериканского общества кардиостимуляции и электрофизиологии [5] оценивали следующие временные индексы ВРС: стандартное отклонение

средней продолжительности всех интервалов RR в течение суток (SDNN), стандартное отклонение средней интервалов RR в течение 5-минутных интервалов (SDANN), квадратный корень из среднего квадратов разностей последовательных интервалов RR (rMSSD), процент последовательных интервалов RR, разница между которыми превышает 50 мс (pNN50), среднее из стандартных отклонений среди их значений длительности интервалов RR в течение 5-минутных интервалов (SDNN index). Увеличение величин временных параметров ВРС расценивали как усиление парасимпатического влияния, снижение – как активацию симпатического влияния [3]. Рассчитывали отношение общего числа интервалов RR количеству интервалов наиболее частой продолжительности – треугольный индекс или индекс напряжения (ИН).

Активность отделов вегетативной нервной системы дифференцировали с помощью спектрального анализа – определяли такие частотные значения ВРС, как мощность спектра низких частот (0,05-0,15 Гц) – LF, что отражает преимущественно влияние симпатического отдела вегетативной нервной системы, мощность спектра области высоких частот (0,15-0,40 Гц) – HF, позволяет судить о влиянии парасимпатического отдела вегетативной нервной системы. Очень низкочастотные колебания (VLF) – 0,003-0,04 Гц – вероятно, отражают гуморальное влияние на регуляцию сердечного ритма. Рассчитывали симпато-парасимпатический индекс – соотношение низко- и высокочастотных компонентов (LF/HF) – своеобразный баланс симпатической и парасимпатической активности.

Полученные результаты обрабатывали методами вариационной статистики, достоверность различия средних арифметических величин определяли с помощью t-критерия Стьюдента, достоверными считали различия при  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** Исследование спектрального анализа ВРС было нами проведено в группе контроля для оценки изменений показателей в норме и определения вектора их направленности. Прежде всего оценивали параметры спектрального анализа ВРС в покое и адекватность обеспечения адаптации при физиологическом наполнении МП. В спокойствии в контрольной группе наблюдалась эйтония с незначительным преобладанием парасимпатических влияний. При позыве на мочеиспускание, который формировался естественным образом и оценивался как позыв слабой интенсивности, не требовал произвольных усилий для удержания, мы отметили статистически значимый прирост показателей активности сегментарного парасимпатического звена ( $p < 0,01$ ), соответственно, с достоверным снижением VLF ( $p < 0,002$ ), уменьшением симпато-парасимпатического индекса ( $p < 0,001$ ), повышением общей мощности спектра Ptot ( $p < 0,001$ ). В связи с этим нами установлено, что нормальной адаптивной реакцией на физиологическое наполнение МП является увеличение парасимпатической активации. При интенсивном позыве к мочеиспусканию не наблюдали более существенного перераспределения показателей спектра ВРС. Эти данные свидетельствовали о сбалансированности вегетативного тонуса и адекватности обеспечения резервуарной функции МП.

При анализе исходных параметров ВРС у пациентов с ГАМП с цисталгией (III группа) отмечено снижение общей активности вегетативной нервной системы (значений показателя SDNN), повышение ИН и преобладание тонуса симпатической нервной

системы (увеличение значений показателя LF/HF) в сравнении с пациентами I и II групп (табл. 1), что свидетельствовало о наибольшем напряжении регуляторных систем у пациентов III группы.

**Таблица 1** – Анализ исходных временных показателей ВРС в группах пациентов

У 26% женщин I группы, у 63% женщин II группы и

Показатель	Величина показателя (M±m) в группах пациентов			
	Контрольная группа (n - 11)	I группа (n - 41)	II группа (n - 28)	III группа (n - 34)
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
ИН, %	21±1,7	23,2±1,4	25,4±2,4	27,2±1,4*

*Примечание: SDNN – стандартное отклонение средней продолжительности всех интервалов RR в течение суток, SDANN – стандартное отклонение средней длительности интервалов RR в течение 5-минутных интервалов, SDNN index – среднее значение стандартных отклонений NN-интервалов, вычисленных по 5-минутным промежуткам в течение всей записи, rMSSD – квадратный корень из среднего квадратов разностей последовательных интервалов RR, ИН – индекс напряжения. Различия показателей достоверны по сравнению с таковыми: \* - у пациентов из контрольной группы; ° - у пациентов из I группы ( $P < 0,05$ )*

76% женщин III группы в состоянии покоя наблюдали выраженную симпатикотонию за счет преобладания надсегментарных воздействий VLF, сегментарных LF с соответствующим повышением симпато-парасимпатического индекса. При спектральном анализе ВРС в момент позыва к мочеиспусканию разной интенсивности (табл. 2, 3) также не отмечали значимых изменений показателей распределения мощностей спектра ВРС, хотя в основных группах, в отличие от группы контроля, позыв был более интенсивным уже на этапе его естественного возникновения, что, тем не менее, не вызывало каких-либо сдвигов в распределении спектральных колебаний, свидетельствовало о ригидности механизмов адаптации: обеспечение резервуарной функции мочевого пузыря осуществлялось за счет преимущественного влияния надсегментарных структур. Таким образом, при ГАМП в период физиологического наполнения мочевого пузыря в связи со срывом регуляторных механизмов не происходит адекватного перераспределения симпато-парасимпатических отношений в виде увеличения парасимпатической активации. За счет напряжения механизмов адаптации на фоне стресса происходит более раннее формирование императивного позыва.

**Таблица 2** – Анализ частотных показателей ВРС у пациентов II группы (n-28)

Показатель	Величина показателя (M±m)			
	покой	первый позыв к мочеиспусканию	интенсивный позыв к мочеиспусканию	недержание мочи
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

*Примечание: VLF – мощность спектра очень низких частот (0,003-0,04 Гц), LF – мощность спектра низких частот (0,05-0,15 Гц), HF – мощность спектра области высоких частот (0,15-0,40 Гц), LF/HF – симпато-парасимпатический индекс*

**Таблица 3** – Анализ частотных показателей ВРС у пациентов III группы (n = 34).

Показатель	Величина показателя (M±m)		
	покой	первый позыв к мочеиспусканию	интенсивный позыв к мочеиспусканию
VLF, %	56±2,4	54±2,1	58±2,7
LF, %	27±3,0	25±2,3	31±2,6
HF, %	1±1,9	19±2,9	11±1,7
LF/HF ум. од.	1,53±0,27	1,31±0,22	2,8±0,41

Примечание: VLF – мощность спектра очень низких частот (0,003-0,04 Гц), LF – мощность спектра низких частот (0,05-0,15 Гц), HF – мощность спектра области высоких частот (0,15-0,40 Гц), LF/HF – симпто-парасимпатический индекс

У 14 пациентов с ГАМП (все женщины I группы) полученные данные спектрального анализа ВРС в покое и в период физиологического наполнения МП демонстрировали преобладание сегментарных парасимпатических влияний при обеспечении адаптации МП и сбалансированность вегетативного тонуса данной группы пациенток. Таким образом, у части пациентов с ГАМП (61%) возникает дисбаланс вегетативных регуляторных механизмов при пуском и наполненном мочевом пузыре, такая дисфункция имеет четкое подтверждение результатами исследования кардиоритма.

После анализа исходных показателей с учетом фона вегетативной регуляции среди обследованных была сформирована группа лечения. Отобранные 42 пациента (9 – из I группы, 15 – из II группы, 18 – из III группы) были с нарушением вегетативного обеспечения акта мочеиспускания за счет напряжения центральных, нейрогуморальных симпатических влияний. Медикаментозная терапия ГАМП сегодня – это стремление изменить нейромедиаторное влияние на нижние мочевые пути. Полученные результаты в совокупности с данными о роли серотонина и g-аминоасляной кислоты в регуляции акта мочеиспускания позволили предложить как патогенетическое лечение симптомов ГАМП применение селективного ингибитора обратного захвата серотонина и циклического структурного аналога ГАМК. Поставленную задачу решали тем, что применяли комбинированную терапию специфическим ингибитором обратного захвата серотонина – сертралина гидрохлоридом, начиная с дозы 25 мг на ночь, через неделю увеличивая дозу до 50 мг, и препаратом из группы антиконвульсантов, имеющих структурное сходство с нейротрансмиттером ГАМК – Габапентином: в первый день 300 мг 1 раз в сутки, на второй день 300 мг 2 раза в сутки, в дальнейшем – 300 мг 3 раза в сутки общим курсом 12 недель).

Эффективность терапии оценивали по дневникам мочеиспускания, результатам тестирования качества жизни (QoL) в связи с симптомами нижних мочевых путей, интенсивность цисталгии – по шкале D.H. Barlow. Сопоставляя объективные данные (динамику интенсивности поллакиурии, ночной поллакиурии, показателей эффективности мочеиспускания:

### Литература

1. Григорашвили И.И. Гиперактивный мочевой пузырь: взгляд на проблему с позиций невролога / Григорашвили И.И., Шварков С.Б., Акарачкова Е.С., Борисов В.В. // Вестник семейной медицины - 2009-№1 - с. 34-39.

2. Дехтяр Ю.М. Особливості патогенезу атрофічного цистоуретриту при уrogenітальних розладах у постменопаузі/ Дехтяр Ю.М., Костев Ф.І.// Досягнення біології та ме-

количество остаточной мочи, средний эффективный объем мочевого пузыря, коэффициент эффективности мочеиспускания), а также субъективную оценку эффективности лечения врачом и пациентом, получено статистически значимое уменьшение частоты поллакиурии и ургентности в 69% наблюдений. Это подтверждается интенсивностью снижения «сенсорных» симптомов ГАМП в данной группе пациентов: число эпизодов поллакиурии уменьшилось вдвое, ночной поллакиурии – в 1,5 раза, а интенсивность цисталгии уменьшилась в среднем с 3-4 до 0-1 балла. У пациентов с сохраненным частым мочеиспусканием отметили увеличение среднего эффективного объема мочеиспускания. Эпизоды ургентного недержания мочи (p<0,05) и его частота (p<0,001) достоверно уменьшились. У 42% пациенток сохранялась ноктурия, однако частота ее значимо сократилась. Качество мочеиспускания улучшилось у 65% и не ухудшилось у 30% женщин. Так, более чем у половины пациентов (56%) увеличился средний эффективный объем мочевого пузыря, устранена остаточная моча. Соответственно, увеличился коэффициент эффективности мочеиспускания у 72% пациентов. Снижение общего балла QoL указывало на улучшение качества жизни после курса проведенной терапии.

### Выводы

1. Исследование спектрального анализа вариабельности кардиоритма при физиологическом наполнении МП, формировании первого и интенсивного позыва к мочеиспусканию за сутки позволяет выявить особенности вегетативного обеспечения акта мочеиспускания у пациентов с гиперактивным мочевым пузырем.

2. Исследованием установлено, что у 61% пациенток с ГАМП с ургентной инконтиненцией повышение симпатической активации наблюдается уже при незначительном наполнении МП. При императивном мочеиспускании выходные механизмы обеспечения тонуса детрузора реализуются активацией симпатического сегментарного звена при сохранении повышения надсегментарных симпатических влияний. Это свидетельствует о том, что даже незначительное наполнение МП воспринимается как существенный физиологический стресс, сопровождающийся увеличением симпатических влияний.

3. Патогенетическое действие терапии Сертралина гидрохлоридом в сочетании с Габапентином в комплексном лечении функциональных нарушений нижних мочевых путей при ГАМП заключается в положительной динамике интенсивности дизурических симптомов, а также в улучшении показателей эффективности мочеиспускания (устранении остаточной мочи, выраженном увеличении среднего эффективного объема мочевого пузыря и коэффициента эффективности мочеиспускания), что указывает на оптимизацию резервуарно-эвакуаторной функции мочевого пузыря, регулирующее влияние на тонус детрузора и запирающего аппарата шейки мочевого пузыря.

### Literatura

1. Grigorashvili I.I. Giperaktivniy mochevoi puzir: vzlyad na problem s pozitsiy nevrologa/ Grigorashvili I.I., Shvarkov S.B., Akarachkova E.S., Borisova V.V.// Vesnik semeinoi meditsini – 2009 - №1 – s. 34-39.

2. Dekhtiar Y.M. Osoblivosti patogenezu atrofichnogo cistouretritu pri urogenitalnih rozladah u postmenopauzi/ Dekhtiar Y.M., Kostiev F.I.// Dosiagnennia biologii ta me-

дицини. - 2004. - № 1(3). - С.92 - 95.

3. Сандриков В.А. Холтеровское мониторирование ЭКГ / Сандриков В.А., Клименко В.С., Черепенина Н.Л. // М. – 2005. С. 84.

4. Abrams P. Muscarinic receptors: Their distribution and function in body

systems, and the implications for treating overactive bladder / Abrams P., Anderson K., Buccafusco J., et al. // Br J Pharmacol. – 2006. – 148(5). – P. – 565-578.

5. 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.

6. 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.

meditsini. – 2004. - № 1(3). – S. 92-95.

3. Sandrikov V.A. Holterovskoe monitorirovanie EKG / Sandrikov V.A., Klimenko V.S., Cherepenina N.L.// М. – 2005. S. 84.

4. Abrams P. Muscarinic receptors: Their distribution and function in body

systems, and the implications for treating overactive bladder / Abrams P., Anderson K., Buccafusco J., et al. // Br J Pharmacol. – 2006. – 148(5). – P. – 565-578.

5. 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.

6. 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.

## DIAGNOSTIC MONITORING AND CHOICE OF THERAPEUTIC TACTICS IN OVERACTIVE BLADDER.

*Kostiev F.I., Dekhtiar Y.N., Chaika A.M.*

Odessa National Medical University, Ukraine, Odessa

*The aim of the study was to determine vegetative features of the act of urinating in overactive bladder. In 78% of patients we found decreased activity of segmental mechanisms in the regulation of detrusor tone with compensatory tension of suprasegmental mechanisms. In 61% of patients increased sympathetic activation was observed on slight filling of the bladder. Also it was found that the pathogenic action of sertraline hydrochloride therapy in combination with gabapentin in treatment of overactive bladder is associated with optimization of reservoir-evacuational function of the bladder, regulatory effect on detrusor tone and mechanisms of bladder outlet.*

**Key words:** overactive bladder, heart rate variability, sertraline, gabapentin.

Адрес для корреспонденции: e-mail: cham-almi@yandex.by

Поступила 05.06.2014