

© КОСТЄВ Ф.І., ДЕХТЯР Ю.М., 2012

УДК 616.61-008.22-02:616.83:616.839

КОСТЄВ Ф. І., ДЕХТЯР Ю. М.

**ВПЛИВ ВЕГЕТАТИВНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ НА КЛІНІЧНИЙ ПЕРЕБІГ
ГІПЕРАКТИВНОГО СЕЧОВОГО МІХУРА**

KOSTEV F.I., DEKHTYAR Y.M.

**EFFECT OF THE VEGETATIVE NERVOUS SYSTEM ON THE CLINICAL COURSE OF OVERACTIVE
BLADDER**

Одеський національний медичний університет.

Ключові слова: гіперактивний сечовий міхур, цисталгія, варіабельність ритму серця, сечовипускання, вегетативна регуляція.

Резюме: 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. Исследованием установлено, что у соматически здоровых женщин реакцией на физиологическое наполнение мочевого пузыря (МП) с постепенным формированием позыва к мочеиспусканию является сегментарная парасимпатическая активация. В группе пациенток с ГАМП и цисталгией у 78% больных выявлено снижение активности сегментарных механизмов в регуляции тонуса детрузора с компенсаторным напряжением надсегментарных. Обеспечение адаптации при интенсивном позыве к мочеиспусканию достигается напряжением центральных симпатических влияний. У 61% пациенток ГАМП с ургентной инконтиненцией повышение симпатической активации наблюдается уже при незначительном наполнении МП. При императивном мочеиспускании выходные механизмы обеспечения тонуса детрузора реализуются активацией симпатической сегментарной звена при сохранении повышения надсегментарных симпатических влияний. Это свидетельствует о том, что даже незначительное наполнение МП рассматривается как существенный физиологический стресс, сопровождающийся увеличением симпатических влияний.

Summary: 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. Research has indicated that in somatically healthy women response to physiological filling bladder with the gradual formation of the urge to urinate is a segmental parasympathetic activation. In the group of patients with Overactive bladder and cystalgia in 78% of patients found decreased activity segmental mechanisms in the regulation of detrusor tone of compensatory tension subsegmental. Adaptation to intense urge to urinate is achieved tension central sympathetic influences. In 61% of patients with urgent Overactive bladder incontinence increase sympathetic activation has been observed for small filling bladder. In imperative urination output mechanisms of detrusor tone activation of the sympathetic segmental level while maintaining the increase subsegmental sympathetic influences. This suggests that even a slight filling bladder is seen as a significant physiological stress, accompanied by an increase in sympathetic influences.

Костєв Федір Іванович
тел.: (0 482) 677 406

ВСТУП. Гіперактивний сечовий міхур (ГАСМ) являє собою соціально дезадаптуючий клінічний синдром, що зачіпає професійну, сексуальну, соціальну, фізичну, емоційну і сімейну сфери життя пацієнта, виявляється прискореним сечовипусканням в денний і нічний час і супроводжується епізодами несподіваного неперехованого (імперативного) позиву до сечовипускання аж до ургентного нетримання (епізодів втрати) сечі при ненаповненому сечовому міхурі.

Патогенез ГАСМ складний і багатограний. Так, в умовах атрофії уротелію, що у жінок обумовлено дефіцитом естрогенів у постменопаузі, при порушенні його захисного глюкозаміногліканового шару, бар'єрні функції уротелію порушуються, настає його пошкодження. Виникнення симптомів розладів сечовипускання пов'язано з підвищеною чутливістю атрофічної слизової оболонки уретри і сечоміхурового трикутника до потрапляння навіть мінімальних порцій сечі [1]. У цьому патогенетичному ланцюгу істотно значення має оксид азоту (NO), який є ауто- і (або) паракринним біологічним регулятором широкого спектру фізіологічних процесів. Так при порушенні бар'єрних властивостей уротелію ряд факторів (таких як рН сечі, високий рівень К і підвищена осмолярність сечі) за допомогою оксиду азоту можуть викликати сенсорні порушення сечовипускання [5].

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 тону, 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 простати і хронічний простатит [3].

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 викликає 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 розгалуження парасимпатичного рефлексу випорожнення СМ. Така дисфункція має чітке підтвердження результатами дослідження кардіоритму [2].

ГАСМ діагностують шляхом виключення патології нервової системи, захворювань навколишніх органів і нижніх сечових шляхів здатних

викликати 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, проведене Hubeaux K et al., (2007) із застосуванням методу спектрального аналізу варіабельності ритму серця (CA BPC) в ході ретроградної цистометрії. Аналіз варіабельності ритму серця (BPC) є кількісним методом оцінки механізмів нейрогуморальної регуляції серця, співвідношення між симпатичним і парасимпатичним відділами вегетативної нервової системи (ВНС).

Метою дослідження було визначити особливості вегетативного забезпечення реалізації акта сечовипускання при ГАСМ, дати оцінку змінам показників варіабельності ритму серця при природному заповненні СМ і вивчити можливості корекції адаптаційних можливостей СМ з урахуванням фону вегетативної регуляції.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Обстежено 63 хворих, всі жінки, з симптомами нижніх сечових шляхів, що відповідали критеріям діагностики Міжнародного товариства з утримання сечі (ICS) для гіперактивного сечового міхура. Виявлені клінічні особливості в обстежених хворих визначили вибір тієї чи тієї групи: 1 групу становили 29 жінок із «сенсорними» симптомами ГАСМ без інконтиненції, 2 групу – 16 жінок з ургентною формою нетримання сечі й 3 групу – 18 хворих на ГАСМ з алгічним синдромом. Всі хворі за 3 місяці до початку дослідження не отримували препарати, які могли вплинути на стан вегетативної нервової системи. 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.

Першим етапом дослідження всім пацієнтам проводили урологічне, гінекологічне, неврологічне обстеження для виключення соматичних захворювань, здатних спричинити симптомокомплекс ГАСМ. Також виконували оцінку об'єктивних та суб'єктивних симптомів гіперак-

тивного сечового міхура шляхом використання опитувальників якості життя хворих, інтенсивності алгічного синдрому, дизурічних симптомів. Всім пацієнтам проводили об'єктивне обстеження, оцінку скарг, даних анамнезу, УЗ-дослідження 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 й обсяг кожного сечовипускання.

Добове моніторування ЕКГ проводили за допомогою апарата «DX-AKM-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 [4].

Третім, основним етапом, проводили СА ВРС під час багаторазового, різною мірою наповнення і випорожнення сечового міхура за 24-годинний період. Для оцінки 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 напруги (IH).

Активність відділів ВНС диференціювали за допомогою спектрального аналізу - визначали такі частотні значення ВРС: потужність спектру області низьких частот (0,05- 0,15 Гц) - LF, що відображає переважно вплив симпатичного

відділу ВНС, потужність спектру 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 Стюдента, достовірними вважали відмінності при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. Усі пацієнтки з ГАСМ пред'являли скарги на інтенсивні позиви до сечовипускання (ургентність), що підтверджувало діагноз ГАСМ. Середня кількість ургентних позивів у обстежених хворих склало 6 ± 1 , 5 рази на тиждень (від 2 до 8). У 18 хворих виявлено до двох ургентних позивів на добу, у 23 - від трьох до п'яти, у 21 - від п'яти до восьми ургентних позивів. В II групі кількість ургентних позивів в середньому склала 8 ± 1 , 5 рази на тиждень. Всі жінки відчували почастішання сечовипускання, в середньому 13, 5 ± 1 , 6 рази на добу. В першій групі у 8 хворих частота сечовипускань склала 9 разів на добу, у 11 хворих частота сечовипускань - 11 разів на добу, ще у 7 хворих - більше 13 разів на добу (в середньому - 11, 2 ± 1 , 9 рази на добу). В II групі у більшості хворих (10 жінок) - більше 15 разів на добу, при цьому середня кількість сечовипускань склала $14, 3 \pm 1$, 7 на добу. Обсяг сечовипускань в середньому становив 110 ± 57 , 4 мл. Ноктурія з частотою $2, 7 \pm 1$, 3 за ніч була в 79 % спостережень.

Алгічний синдром помічено у 18 хворих на ГАСМ (третя група), при цьому у 11 жінок цисталгія була єдиною скаргою - проявлялася через частішання і хворобливість сечовипускання, відчуття печії, часто з відчуттям болю над лоном і в парауретральній зоні, різями в уретрі, дискомфортом в області сечівника, який характеризувався пацієнтками як постійна присутність позиву до сечовипускання з необхідністю періодичного натискання на область промежини або випорожнення СМ (за відсутності його наповнення).

За результатами анкетування виявлені деякі особливості перебігу ГАСМ - ремітуючий характер перебігу захворювання в 39 спостережень. При цьому загострення захворювання в 43 жінок пов'язано з емоційним стресом. 25 пацієнток відзначили відсутність частого сечовипускання або ургентних позивів в певних соціальних умовах - вдома, на відпочинку, при виконанні цікавої або термінової роботи. Гостра психотравмуюча подія в дебюті ГАСМ (протягом 12 місяців до появи перших симптомів) виявлено у 42 жінок в основній групі. Серед причин емоційного стресу

відзначені 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 тазу, невірна діагностика захворювань сечостатевої сфери (18 жінок), смерть близьких (12 жінок), розлучення, тривалі неприємності на службі (28 жінок).

При урофлоуметрії (проводили оцінку від 3 до 6 мікцій) у хворих ми спостерігали 3 вірогідні 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. Найбільш об'єктивний показник якості сечовипускання, у тому числі і при малих об'ємах СМ, характерних для ГАСМ — зниження коефіцієнта K_x (у нормі 0,3 - 0,6). Показник K_x відображає відношення середньої об'ємної швидкості до кількості випущеної сечі та дозволяє порівнювати флоуграми з будь-якими об'ємами, приводячи їх до стандартного параметру.

Дослідження СА ВРС було нами проведено в групі контролю для оцінки змін показників у нормі і визначення вектора їх спрямованості. Перш за все, оцінювали параметри СА ВРС в стані спокою і адекватність забезпечення адаптації при фізіологічному наповненні СМ. У спо-

кою 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 значимий приріст показників активності сегментарного парасимпатичної ланки ($p < 0,01$), відповідно з достовірним зниженням VLF ($p < 0,002$), зменшенням симпатико-парасимпатичного індексу ($p < 0,001$), підвищенням загальної потужності спектру Ptot ($p < 0,001$). У зв'язку з 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 спектру ВРС. Ці дані свідчили про збалансованість вегетативного тону та адекватність забезпечення резервуарної функції СМ.

При аналізі вихідних параметрів ВРС у хворих на ГАСМ з цисталгією (ІІІ група) відмічено зниження загальної активності ВНС (значень показника SDNN), підвищення ІН і переважання тону симпатичної нервової системи (збільшення значень показника LF / HF) в порівняно з такими у пацієнтів І та ІІ груп (табл. 1), що свідчило про найбільшу напругу регуляторних систем у хворих з ІІІ групи.

Таблиця 1

Аналіз вихідних часових показників ВРС у групах хворих

| Показник | Величина показника ($M \pm m$) в групах хворих | | | |
|----------------|--|---------------------|----------------------|-----------------------|
| | контрольна група (n - 11) | I група (n - 29) | II група (n - 16) | III група (n - 18) |
| SDNN, мс | 141 \pm 8 | 166 \pm 18 | 118 \pm 11* | 98 \pm 5*° |
| SDANN, мс | 124 \pm 15 | 103 \pm 14 | 97 \pm 11 | 92 \pm 13 |
| SDNN index, мс | 54 \pm 7 | 46 \pm 10 | 35 \pm 6 | 31 \pm 7* |
| RMSSD, мс | 27 \pm 12 | 28 \pm 15 | 25 \pm 12 | 23 \pm 9 |
| ІН, % | 21 \pm 1,7 | 23,2 \pm 1,4 | 25,4 \pm 2,4 | 27,2 \pm 1,4* |

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

У 27 % жінок І групи, у 61 % жінок ІІ групи та 78 % жінок ІІІ 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 потужнос-

тей 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 викликало будь-яких зрушень у розподілі спектральних коливань, що свідчило про ригідність механізмів адаптації: забезпечення резервуарної функції СМ здійснювалося за рахунок переважного впливу надсегментарних структур.

Таблиця 2

Аналіз частотних показників ВРС у хворих II групи (n – 16)

| Показник | Величина показника (M ± m) | | | |
|---------------|----------------------------|--------------------------------|-------------------------------------|-----------------|
| | спокій | 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 III групи (n – 18)

| Показник | Величина показника (M ± m) | | |
|---------------|----------------------------|--------------------------------|-------------------------------------|
| | спокій | 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 |

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 напруги механізмів адаптації на фоні стресу відбувається більш раннє формування імперативного позиву.

У 11 хворих з ГАСМ (всі жінки з I 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 пацієнток.

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 тону 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.

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 на гіперактивний сечовий міхур.
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 ГАСМ з цисталгією у 78% хворих виявлено зниження активності сегментарних механізмів в регуляції тону детрузора з компенсаторним напруженням надсегментарних. Забезпечення адаптації при інтенсивному

ЛІТЕРАТУРА:

1. Григорашвили И.И. Гиперактивный мочевой пузырь: взгляд на проблему с позиций невролога / Григорашвили И.И., Шварков СБ., Акарачкова Е.С. Борисов В.В. // Вестник семейной медицины - 2009-№1- с. 34-39.
2. Дехтяр Ю.М. Особливості патогенезу атрофічного цисто- уретриту при урогенітальних розладах у постменопаузі / Дехтяр Ю.М., Костев Ф.І. // Досягнення біології та медицини. - 2004. - № 1(3). - С.92 - 95.
3. Костев Ф.І. Лікування гіперактивного сечового міхура (ГАСМ) у хворих з доброякісною гіперплазією передміхрової залози (ДГПЗ) / Костев Ф.І., Дехтяр Ю.М., Кваша О.М. // Урологія. Додаток - 2010. - Том № 14.- С. 316-318.
4. Сандриков В.А. Холтеровское мониторирование ЭКГ / Сандриков В.А., Клименко В.С., Черепенина Н.Л. // М. - 2005. С. 84.

5. *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.
6. *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 / Hubeaux K., Deffieux X., Ismael S.S., Raibaut P., Amarenco G. // J Urol. — 2007. — 178(6). — P. — 2483-7.

Надійшла до редакції 11.04.2012

Прийнята до друку 03.05.2012