

# Гиперактивный мочевой пузырь: эффективное лечение

В.В.Борисов

ИПО ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России

**Г**иперактивный мочевой пузырь (ГАМП) – симптомокомплекс, характеризующийся неудержимыми (императивными) позывами к мочеиспусканию: urgenностью, учащенным мочеиспусканием (поллакиурией), ночным мочеиспусканием (ноктурией) и urgenтным недержанием мочи. Проблема ГАМП в настоящее время является одной из самых широко обсуждаемых среди урологов, гинекологов, неврологов, врачей общей практики. Сегодня, по сводным данным, симптомы ГАМП наблюдаются примерно у 100 млн человек в мире. В странах Европы у 17% населения старше 40 лет отмечаются симптомы ГАМП (56% – женщины и 44% – мужчины). Наибольшую часть в возрастной группе до 60 лет (среди активного работающего населения) составляют женщины. В России распространенность симптомов ГАМП у женщин составляет около 16%, городских женщин – 38%. Общая распространенность ГАМП в России ~10,5 млн человек, из них 36% (~3,7 млн человек) с императивным недержанием мочи [1].

ГАМП – широко распространенная, но одновременно и скрытая проблема, поскольку лишь 1,5–2% пациентов обращаются за помощью. Большинство пациентов пытаются самостоятельно справиться с неприятными симптомами, не обращаясь к врачу из-за ложного стыда, считая этот симптомокомплекс естественным признаком старения, не зная, что существует эффективное лечение. Врачи, в свою очередь, не всегда назначают пациентам с ГАМП адекватную терапию из-за недостаточных знаний в диагностике и лечении этого страдания.

«Гиперактивный мочевой пузырь не убивает вас, он лишь крадет вашу жизнь», – писала Жанет Браун, профессор Калифорнийского университета и медицинской школы Сан-Франциско [2]. Нельзя с этим не согласиться, поскольку нарушения столь интимного акта, какими являются накопление мочи в мочевом пузыре и его опорожнение, не могут не оказывать негативного влияния на большинство сфер жизнедеятельности современного человека. Так, в социальной сфере это снижение социальной активности, усиление социальной изоляции, вынужденное планирование поездок, исходя из местоположения туалетов. В физической сфере – ограничение физической активности. В семье – вынужденное применение прокладок, пеленок, специального непромокаемого постельного белья и прочего, вынужденное использование темной одежды, скрывающей следы недержания мочи, проблемы в семейных отношениях. В профессиональной сфере – снижение продуктивности, нередко – полный отказ от работы. В сексуальной сфере – вынужденное ограничение сексуальных контактов. В психологической сфере – постоянное чувство вины, депрессия, утрата самоуважения и чувства собственного достоинства, апатия, замкнутость, страх перед беременным данным страданием, боязнь полной потери контроля над мочеиспусканием, опасения пятен на одежде и запаха мочи, заметных для окружающих.

ГАМП является симптомокомплексом, а не синдромом, как пишут многие за рубежом и в нашей стране. Синдром по определению – устойчивое сочетание симптомов, характерных для поражения минимум двух онтофилогенетически раз-

ных систем. ГАМП является признаком поражения части системы мочевыводящих путей, а именно ее дистального отдела: мочевого пузыря, пузырно-уретрального сегмента и мочеиспускательного канала, – поэтому синдромом не считается.

## Диагностика

Клинические признаки ГАМП в разной степени выраженности чаще всего могут наблюдаться при воспалительных заболеваниях и быть проявлением бактериального цистита, простатита и уретрита (как банального, так и обусловленного возбудителями заболеваний, передаваемых половым путем), язвы, туберкулеза мочевого пузыря и простаты, абактериального простатита, следствием гипоксии и венозного застоя детрузора, шейки, уретры и простаты. В основе патогенеза расстройств функции нижних мочевых путей при этом лежат изменения защитного гликозаминогликанового слоя уротелия, воздействия токсинов бактерий, прямые электролитные влияния на оголенные нервные окончания, воздействия резко кислой мочи на слизистую. Подобные симптомы могут быть следствием прорастания детрузора инвазивным раком мочевого пузыря.

Симптомы ГАМП во многом эквивалентны ирритативным проявлениям инфравезикальной обструкции при гиперплазии и раке простаты, склеротических изменениях простаты и шейки пузыря, конкрементах в его просвете. Факторами патогенеза при этом становятся гипоксия таза на фоне артериоспазма и венозной конгестии, изменение стереометрической конфигурации пузырно-уретрального сегмента с увеличением уретрального сопротивления, стремление детрузора работать при минимальном объеме с наименьшими энергозатратами, частое, нередко императивное опорожнение мочевого пузыря при значительном количестве остаточной мочи, рефлекторное раздражение слизистой камнями. Наконец, подобный симптомокомплекс может наблюдаться при экстравезикальных заболеваниях (опухоли матки, яичников и сигмовидной кишки, хроническое воспаление придатков и пр.), когда рефлекторные проявления ГАМП бывают обусловлены раздражением мочевого пузыря, а точнее детрузора извне, явлениями перипарицитарного, вторичным вовлечением детрузора в опухолевый рост.

Разные по характеру, но близкие к ГАМП по симптоматике приобретенные изменения анатомических взаимоотношений мочевого пузыря, его шейки и мочеиспускательного канала также могут быть следствием опущения стенок влагалища с развитием цистоцеле, скользящих паховых грыж с вовлечением стенки мочевого пузыря, приобретенной эктопии наружного отверстия уретры к входу во влагалище с развитием рецидивирующего уретрита и цистита. Патогенетическими механизмами при этом являются изменения конфигурации уретры при цистоцеле, гипермобильность, сдавление дна, шейки пузыря и уретры при выпадении гениталий, деформация детрузора при скользящей грыже.

ГАМП диагностируют путем исключения заболеваний нижних мочевых путей и окружающих органов,

способных вызвать поллакиурию (более 8 раз в сутки), императивные позывы, ноктурию (2 раза и более за ночь) и ургентное недержание мочи. Поэтому обследование больного должно быть направлено прежде всего на дифференцированное выявление их возможной причины для ее целенаправленной этиотропной и патогенетической коррекции. При обследовании порой не выявляют признаков воспаления или обструкции нижних мочевых путей. Некоторые тщетно проводят курсы антибиотикотерапии, иногда после обследования, а чаще без него – *ex juvantibus* или просто так – на всякий случай. У женщин нередко причиной этих симптомов считают опущение половых органов, прибегают к оперативному лечению. Данная тактика при отсутствии показаний либо не дает положительного эффекта, либо ухудшает течение ГАМП.

Среди нейрогенных причин симптомокомплекса ГАМП проявления нейрогенной детрузорной гиперактивности могут наблюдаться при надсегментарных (рассеянный склероз, паркинсонизм, болезнь Альцгеймера, повреждения спинного мозга, последствия инсульта) и сегментарных (денервация мочевого пузыря в результате операций) иннервационных расстройствах. При этом следует не забывать закон парадоксальной реакции денервированных структур, сформулированный Кенноном и Розенблютом в 1939–1945 гг., согласно которому дистальнее уровня денервации чувствительность нервных структур к медиатору парадоксально повышается [3]. Эта реакция более выражена в структурах, наиболее близких к месту повреждения. Лишь при отсутствии каких-либо из перечисленных заболеваний можно говорить о диагнозе ГАМП, а точнее «идиопатический ГАМП» (ИГАМП) [2].

К настоящему времени благодаря методам функциональной нейровизуализации удалось выявить участие в нормальных механизмах регуляции мочеиспускания надсегментарных вегетативных образований и их вовлечение в патологический процесс. К этим образованиям относятся таламус и островок (ответственные за ощущение позыва на мочеиспускание), передняя поясная извилина (ее роль заключается в контроле и координации акта мочеиспускания) и периорбитальная кора (контролирует произвольное удержание мочи) [4, 5]. Однако известно значение данных структур не только в контроле мочеиспускания, но и реализации эмоциональных и поведенческих реакций. Установлено, что септо-гиппокампальные области играют роль в психофизиологии тревожности, орбитофронтальная и передняя цингулярная кора определены в качестве тормозных для эмоционального и моторного поведения. Дисфункция данных надсегментарных церебральных образований у пациентов с тревожными и тревожно-депрессивными расстройствами ведет к формированию психовегетативного синдрома, а ирритативные симптомы ИГАМП могут быть проявлениями в рамках полисистемных вегетативных нарушений [6–9]. Такой анатомо-функциональный подход в сочетании с данными о высокой распространенности эмоционально-аффективных расстройств при ИГАМП [7–10] позволяют совершенствовать лечение этих больных.

## Результаты исследования

Для исследования расстройств вегетативной нервной системы (ВНС) при ГАМП совместно с неврологами [11] мы обследовали 47 женщин с заболеваниями нижних мочевых путей. Основную группу составили 32 женщины с ИГАМП (средний возраст 43,8±9,7 года), группа сравнения включила 15 женщин со стрессовым недержанием мочи – СНМ (средний возраст 41,2±10,9). Контрольная группа была представлена 16 здоровыми женщинами, сопостави-

мыми по возрасту с основной группой и группой сравнения.

Все пациентки с заболеваниями нижних мочевых путей соответствовали критериям диагностики Международного общества по удержанию мочи (International Continence Society – ICS) для ГАМП (в основной группе) и СНМ (в группе сравнения). За 3 мес до начала исследования они не получали препараты, которые могли бы повлиять на состояние вегетативной нервной системы. На этапе до включения в исследование всем пациенткам с ГАМП провели урологическое, гинекологическое, неврологическое обследование для исключения соматических заболеваний, способных послужить причиной этого симптомокомплекса.

Все пациентки с ГАМП предъявляли жалобы на интенсивные позывы к мочеиспусканию (ургентность), что подтверждало диагноз ГАМП. Частота ургентности в среднем составляла 2±1,5 раза в сутки. Ургентное недержание мочи обнаруживали у 56% женщин с ГАМП, 84% женщин беспокоило учащенное мочеиспускание (в среднем 11,4±1,96 раза в сутки). Ноктурия с частотой 2,5±1,5 за ночь была выявлена в 59% наблюдений. Дискомфорт в мочеиспускательном канале, который пациентки характеризовали как постоянное желание помочиться с необходимостью периодического надавливания на область промежности или опорожнения мочевого пузыря при отсутствии его наполнения (ложный позыв), отметили в 59,3% наблюдений. Это ощущение у женщин возникало периодически и обычно сопровождалось состоянием тревоги. Ургентность во время полового акта испытывали 31% пациенток, при этом у 50% из них императивный позыв оканчивался недержанием мочи. Средний балл по шкале IPSS в основной группе составил 12,9±3,4, что указывает на умеренную выраженность симптомов заболевания. Балл по шкале оценки качества жизни – QoL – составил 4,84±1,356. У всех пациенток со СНМ наблюдалось недержание мочи в ситуациях, связанных с повышением внутрибрюшного давления. Ирритативных симптомов нарушения функции нижних мочевых путей выявлено не было. В ходе комплексных уродинамических исследований в основной группе детрузорная гиперактивность была обнаружена в 28,6% наблюдений, повышенная чувствительность мочевого пузыря – в 21,4%, не выявлено никаких изменений в 50% исследований. У пациенток со СНМ недержание мочи в связи с повышением внутрибрюшного давления было подтверждено результатами профилометрии уретры и пробой Вальсальвы.

При расспросе с применением схемы выявления вегетативной дисфункции [6] женщины с ГАМП предъявляли жалобы на периодически возникающие ощущения сердцебиения, «остановки сердца», затруднений дыхания, нехватки воздуха, потребность учащенного дыхания при волнении. Нарушение функции желудочно-кишечного тракта (запоры, поносы, метеоризм, боль) без признаков органических заболеваний выявлены в 50% в группе ГАМП, склонность к обморокам в душном помещении, при длительном пребывании в вертикальном положении отметили 38% пациенток. Некоторые признаки дисфункции ВНС наблюдали как в основной, так и в группе сравнения. Среди них в основной группе отмечали склонность к повышенному потоотделению, головной боли, нарушениям сна. Если у пациенток с ГАМП балл по опроснику для выявления вегетативных нарушений превышал нормальный показатель, то в группе со СНМ количественный показатель симптомов вегетативной дисфункции не обнаруживал выраженных вегетативных расстройств.

При анализе данных анамнеза выяснилось, что в 44% в группе с ГАМП дебют заболевания совпал по времени с проявлениями вегетативной дисфункции (головная боль, субфебрилитет, астенические симптомы), потребовавшими активного лечения. Также удалось

установить, что у 57% пациенток задолго до появления симптомов ИГАМП имел место депрессивный эпизод на фоне стрессовой ситуации, потребовавший лечения. В группе со СНМ подобных проявлений не отмечали.

Среди особенностей течения ИГАМП отмечен ремиттирующий характер симптоматики в 46,9% наблюдений. При этом обострение заболевания в 56,3% было связано с эмоциональным стрессом; 34,4% пациенток отмечали отсутствие учащенного мочеиспускания или urgentных позывов в определенных социальных условиях: дома, на отдыхе, при выполнении интересной или срочной работы. У пациенток со СНМ симптомы заболевания наблюдали лишь в ситуациях, сопровождавшихся повышением внутрибрюшного давления, течение заболевания не зависело от влияния других факторов.

Особый интерес представило острое психотравмирующее событие в дебюте ГАМП (в течение 12 мес до появления первых симптомов), имевшее место у 72% женщин основной группы. Среди причин такого эмоционального стресса были недержание мочи в общественном месте (6,2%), длительное сдерживание мочеиспускания в связи с чувством стыда (15,6%), болезнь родственников в связи с заболеванием органов малого таза, неверная диагностика заболеваний мочеполовой сферы (18,7%), смерть близких (54%), развод, длительные неприятности на службе (37,5%). Пациентки со СНМ также переживали эмоциональный стресс незадолго до начала заболевания (в 33% наблюдений), причиной которого были роды, беременность, смена жилищных условий, неприятности на работе. Однако в группе ГАМП психотравмирующее событие в дебюте наблюдали достоверно чаще, статистически была подтверждена зависимость наличия эмоционального стресса до начала заболевания от нозологической формы. При анализе результатов психометрии [12] были обнаружены повышение уровня личностной ( $39 \pm 7,7$ ) и ситуационной ( $40 \pm 6,6$ ) тревоги, наличие депрессии в группе ГАМП ( $10,6 \pm 5,4$ ). В группе СНМ симптомов этих расстройств выявлено не было. Средний общий балл по шкале жизненных событий Холмса и Рея [13] в основной группе составил  $124,3 \pm 6,6$ , в группе сравнения –  $39 \pm 23,3$ .

При объективной оценке признаков вегетативной дисфункции в группе ИГАМП нами были отмечены перманентные и пароксизмальные нарушения терморегуляции у 19 и 13% обследуемых соответственно, лабильность артериального давления – 33%, пульса – 22,2%, гипервентиляционный синдром – 38%, нарушение функции желудочно-кишечного тракта – 50%, склонность к обморокам – 38%. Среди признаков, выявленных в обеих группах, наблюдались изменение окраски кожных покровов в виде пятнистой гиперемии, изменение окраски кистей стоп, стойкий дермографизм, дистальный гипергидроз и генерализованная потливость, метеозависимость, тревожность, повышенная нервно-мышечная возбудимость. Общий балл по схеме для выявления признаков вегетативных изменений в группе ИГАМП составил  $37 \pm 14,6$ , что превышало показатель нормы и достоверно отличалось от группы сравнения, где тот же результат составил  $8,3 \pm 7,6$  ( $p < 0,001$ ).

Проведенный нами анализ клинических проявлений ГАМП показал, что у женщин на фоне острого или хронического эмоционального стресса, зачастую связанного с психотравмирующим событием, которое имеет отношение к мочеполовой сфере, формируется психовегетативный синдром, проявляющийся тревогой с разными соматическими эквивалентами вегетативной дисфункции. Среди них ирритативные симптомы дисфункции нижних мочевыводящих путей приобретают ведущую роль в связи со значимостью «мочевого» со-

бытия и выраженным влиянием нарушения мочеиспускания на качество жизни, что способствует «урогенитальному» направлению в диагностике. Выявление признаков дисфункции ВНС требует целенаправленного подхода в комплексной терапии.

## Патогенез

Ключевым симптомом ГАМП является urgentность – императивные (urgentные, неудержимые) позывы к мочеиспусканию. Urgentность отражает детрузорную гиперактивность – повышенную возбудимость и непроизвольные сокращения гладкой мускулатуры мочевого пузыря (детрузора) в фазу наполнения. Детрузорная гиперактивность может быть нейрогенной, когда эти болезненные проявления обусловлены органическим поражением регулирующих структур нервной системы (например, при рассеянном склерозе, паркинсонизме); и идиопатической, при которой причина страдания неизвестна. Патогенез нейрогенного ГАМП включает перерыв миелинизированных А-волокон, соединяющих варолев мост с сакральным отделом спинного мозга, что приводит к активизации немиелинизированных С-волокон, имеющих высокий порог механического раздражения. Это, в свою очередь, под воздействием ацетилхолина способствует рефлекторным сокращениям детрузора при малом наполнении мочевого пузыря.

Патогенез ИГАМП более сложен и многогранен. Так, в условиях атрофии уротелия, что у женщин бывает обусловлено дефицитом эстрогенов в постменопаузе, при нарушении его защитного гликозаминогликанового слоя барьерные функции уротелия нарушаются, наступает его повреждение. При этом чувствительность субуротелиальных рецепторов значительно повышается, что является одним из компонентов усиления внутриорганной нервной проводимости. В этой патогенетической цепи существенное значение имеет резко кислая реакция мочи, что наблюдается при избыточном употреблении продуктов, содержащих кофеин, животные белки, при нарушениях пуринового обмена, уратном нефролитиазе, а также туберкулезе почек и мочевых путей. Снижение pH мочи служит основной усиленного выделения тахикинина, что служит вторым компонентом усиления внутриорганной нервной проводимости.

Все это неизбежно приводит к непроизвольным и неадекватным сокращениям детрузора при малом наполнении мочевого пузыря и симптомам детрузорной гиперактивности (ГАМП), которые способны вести к увеличению мышечной массы детрузора – его «концентрической» гипертрофии, уменьшающей эффективную емкость мочевого пузыря. К этому могут приводить и проявления инфравезикальной обструкции, что вызывает симптомы ГАМП у мужчин, страдающих аденомой, раком простаты и хроническим простатитом. Увеличивающаяся масса детрузора обуславливает значительный рост межклеточных контактов его гладкомышечного синцития, что наблюдается у 87% больных ГАМП. Этому способствуют и атеросклероз тазовых артерий, и ангиоспазм, чаще всего обусловленный курением. Данный патогенетический комплекс также ведет к детрузорной гиперактивности, обуславливающей клиническую картину ГАМП. Усиление внутриорганной нервной проводимости способно повышать сосудистую проницаемость, что служит основой развития очагового асептического интерстициального цистита, также приводящего к симптомам ГАМП.

Все это позволило школе Е.Л.Вишневого [12] высказать предположение о так называемой ишемической болезни таза, когда выраженные нарушения микроциркуляции в виде спазма артериальных микрососудов и снижения гемоперфузии вызывают расстройства энергетического метаболизма гладкомышечных

клеток детрузора. Именно они служат основой «спастичности» детрузора, уменьшения эффективной емкости мочевого пузыря и симптомов ГАМП. Подтверждением этой концепции является позитивный эффект лечения этих больных  $\alpha_1$ -адреноблокаторами (АБ), существенно улучшающими кровообращение детрузора и органов таза в целом.

Определенное значение в патогенезе ГАМП имеют и процессы старения, включающие снижение способностей тканей к репарации, уменьшение их эластичности, усиление процессов апоптоза и клеточной атрофии, дегенерацию нервных окончаний, изменение гладкомышечного тонуса, ухудшение кровообращения, истончение уретелы и его защитного гликозаминогликанового слоя.

Большой интерес представляют неврологические аспекты патогенеза ГАМП. Так, тревога и депрессия, вызывающие недостаточность серотонинергических и норадреналинергических структур центральной нервной системы (ЦНС), уменьшают количество серотонина в сегментарных центрах мочеиспускания. Именно это способно снижать симпатический рефлекс наполнения и удержания мочи в пузыре и вызывать расторможенность парасимпатического рефлекса опорожнения мочевого пузыря. Таким образом, возникают дисбаланс вегетативных регуляторных механизмов при пустом и наполненном мочевом пузыре и клинические проявления ГАМП. Такая дисфункция имеет четкое подтверждение результатами исследования кардиоритма. Ей могут способствовать и дисфункция гипоталамо-гипофизарной системы, и нарушения сна (храп и сонное апноэ), и дисфункция стволовых структур ЦНС, что подтверждают данные электроэнцефалографии. Появление клинической картины ГАМП при этом вполне понятно, остаются невыясненными причины волнообразного течения его проявлений с периодами самопроизвольной регрессии и рецидива симптомов.

### Принципы терапии

Медикаментозная терапия ГАМП сегодня – это стремление изменить нейромедиаторные влияния на нижние мочевые пути. Для этого применяют:

- М-холиноблокаторы;
- $\alpha_1$ -АБ;
- комбинации М-холиноблокаторов и  $\alpha_1$ -АБ;
- $\beta$ -АБ,  $\beta$ -адреномиметики;
- $\alpha$ -адреномиметики;
- ингибиторы синтеза простагландинов;

- аналоги вазопрессина;
- донаторы оксида азота (ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа);
- спазмолитики;
- блокаторы кальциевых каналов;
- ингибиторы обратного захвата серотонина;
- агонисты  $\gamma$ -аминомасляной кислоты;
- ингибиторы ванилоидных рецепторов;
- блокаторы опиоидных рецепторов;
- блокаторы пуринергических рецепторов;
- эстрогены.

Приведенный широкий диапазон медикаментозных средств терапии ГАМП прежде всего свидетельствует об их недостаточной эффективности, с одной стороны, и необходимости комплексного подхода к выработке индивидуального лекарственного лечения – с другой. Методологической основой перспектив такого комплексного подхода к терапии могут стать дальнейшие исследования сложных патогенетических механизмов развития ГАМП.

Гормональным факторам развития ГАМП уделяли недостаточно внимания. Исследования школы Ю.А.Пытеля [14] показали, что для реализации избыточных воздействий гормонов на адренорецепторный аппарат мочевых путей необходимо не столько абсолютное повышение их уровня, сколько обладание одного из них и/или изменение порога чувствительности адренорецепторов. Когда диапазон между действующими минимальным и максимальным порогом гормона широк, даже значительные колебания его уровня не приводят к патологическим изменениям. При малом диапазоне порой незначительный выход его за нормальные пределы может вести к срыву гуморальных регуляторных механизмов и формированию патологического процесса. Известно, что у девочек в раннем детском возрасте в развивающихся яичниках имеется значительное количество фолликулов, содержащих эстрогены. Наиболее частое расстройство функции нижних мочевых путей в этот период становления произвольных регуляторных механизмов деятельности нижних мочевых путей – проявления ГАМП. Незрелость эндокринной системы в период становления, как следствие этого – непостоянные и неадекватные  $\alpha$ -адреномиметические воздействия эстрогенов на шейку, проксимальный отдел уретры и уретральный сфинктер обуславливают ответную гиперактивность холинергических структур и появление гиперактивности, детрузор-сфинк-

терной, детрузор-уретральной диссинергии, активного пузырно-мочеточникового рефлюкса, восходящего пиелонефрита. Косвенное подтверждение этому – исчезновение активных клинических проявлений ГАМП к половому созреванию. Они по мере взросления заменяются гипорефлексией, гипотонией, снижением сократительной способности детрузора, которые могут быть следствием запредельного торможения гормональных и вегетативных влияний при избыточной «борьбе» с гиперактивностью пузыря в детстве. Не менее вероятна и сенсбилизация  $\alpha$ -адренореактивных структур к гестагенам на фоне уменьшения их чувствительности к  $\alpha$ -адреномиметическому действию эстрогенов. Гормональные изменения – малоизученное звено патогенеза уродинамических расстройств, их диагностика и коррекция – один из путей к совершенствованию терапии.

### М-холиноблокаторы в терапии ГАМП

Два известных звена патогенеза ГАМП – патологическое повышение чувствительности гладкомышечных элементов детрузора к ацетилхолину и ишемическое расстройство кровообращения таза с развитием энергодефицита детрузора – полностью подтверждают положительные результаты симптоматической медикаментозной терапии М-холиноблокаторами,  $\alpha_1$ -АБ и их сочетанием. Многочисленные физиологические, фармакологические и клинические исследования, проведенные в научно-исследовательских и клинических учреждениях нашей страны, вернулись к исследователям наилучшими результатами терапии М-холиноблокаторами, а при их недостаточной эффективности – сочетанием с  $\alpha_1$ -АБ. По эффективности, переносимости и безопасности они позволяют путем симптоматической терапии значительно улучшать качество жизни больных.

Однако, не отрицая важности симптоматической помощи больным, мы считаем, что диагноз ИГАМП требует всестороннего комплексного обследования каждого больного. В качестве рекомендаций обследования отечественными и европейскими специалистами предлагаются обязательные методы: анамнез, дневник мочеиспускания, общий осмотр, ректальное и вагинальное исследования, а также общий анализ мочи. Как дополнительные, необязательные методы включены ультразвуковое исследование почек, мочевого пузыря с определением остаточной мочи, урофлоуметрия и комплексное уродинамическое исследование. Даже беглый взгляд на подобный алгоритм позволяет считать его явно недостаточным для диагностики всего возможного диапазона опасных заболеваний, которые могут проявляться общими, сходными симптомами детрузорной гиперактивности (ГАМП). Поэтому мы хотим еще раз подчеркнуть, что введение понятия «гиперактивный мочевой пузырь» ни в коей мере не должно изменять разработанную и общепринятую тактику всестороннего обследования урологического больного, помня о множестве опасных заболеваний, имеющих симптоматику, сходную с ГАМП. Цель обследования – выявление причины симптомов для целенаправленной этиотропной и патогенетической терапии больного. Не следует рассматривать симптоматическую терапию ГАМП как этап в лечении, она является лишь средством облегчения страданий больного, не исключаящим его последовательное комплексное и всестороннее обследование.

ГАМП, как мы уже писали, является одной из актуальных проблем для широкого круга врачей: урологов, гинекологов, неврологов, врачей общей практики. Значительный интерес представляют неврологические аспекты патогенеза ГАМП, которые далеко не всегда учитывают урологи и интернисты. Так, тревога и депрессия, вызывающие недостаточность серото-

нергических и норадреналинергических структур ЦНС, уменьшают количество серотонина в сегментарных центрах мочеиспускания. Именно это способно снизить симпатический рефлекс наполнения и удержания мочи в мочевом пузыре и вызывать расторможенность парасимпатического рефлекса его опорожнения с дисбалансом вегетативных регуляторных механизмов при пустом и наполненном пузыре. Ей могут способствовать и дисфункция гипоталамо-гипофизарной системы, и нарушения сна (храп и апноэ), и дисфункция стволовых структур ЦНС, что подтверждают данные электроэнцефалографии [4].

Для уточнения некоторых сторон патогенеза ИГАМП совместно с неврологами мы обследовали женщин, которые в течение 3 мес до исследования не получали препараты, влияющие на ВНС. Всем провели урологическое, гинекологическое и неврологическое обследования, а также изучили функции ВНС с применением схемы выявления признаков вегетативной дисфункции [15, 16] и методов спектрального анализа вариабельности ритма сердца (CA VPC) в ходе ретроградной цистометрии исходно и на фоне функциональных проб, позволяющих объективизировать адаптационные возможности при ретроградном заполнении мочевого пузыря [11]. Мы применили традиционный подход отечественных нейрофизиологов с оценкой вегетативного тонуса по силе коррелятивного влияния абсолютной мощности каждого из пиков частот на показатель общей VPC, сегментарного и надсегментарного звена. CA VPC в ходе ретроградной цистометрии осуществляли на 5-минутных участках записи интервалов *R-R* в периоды расслабленного бодрствования перед исследованием с опорожненным мочевым пузырем, при постепенном наполнении мочевого пузыря и в момент интенсивного позыва к мочеиспусканию. CA VPC на фоне функциональных проб проводили у пациентов с ГАМП и в группе здоровых. На первом этапе регистрировали показатели VPC в покое, в состоянии расслабленного бодрствования, с опорожненным мочевым пузырем в течение 5 мин. Затем предлагали стандартную ортостатическую нагрузку, в ходе которой также оценивали показатели CA VPC. Разработанные нами пробы с пероральной водной нагрузкой и прессорным воздействием на область мочевого пузыря позволили выявить закономерности изменения деятельности ВНС в условиях формирования позыва к мочеиспусканию, при его стимуляции внешним давлением и созданием условий эмоционального стресса.

Исследования CA VPC в ходе ретроградной цистометрии до и на фоне функциональных проб в группе ГАМП показали снижение активности сегментарных механизмов регуляции тонуса с компенсаторным напряжением надсегментарных, что соответствует психовегетативному синдрому. Обеспечение адаптации к нагрузке при наполнении мочевого пузыря происходило путем активации симпатического сегментарного звена при сохраняющемся повышении надсегментарных симпатических влияний. При ГАМП повышение симпатической активации возникало уже при незначительном наполнении мочевого пузыря в сравнении с группой СНМ, где наблюдалось преобладание сегментарных парасимпатических влияний. При ГАМП на фоне психовегетативного синдрома, при котором исходные механизмы обеспечения тонуса реализуются за счет напряжения центральных симпатических влияний, даже незначительная водная нагрузка на мочевой пузырь воспринимается как значимый физиологический стресс, сопровождающийся увеличением симпатических влияний.

Симптомы ГАМП (поллакиурия, ночное мочеиспускание, императивные позывы, ургентное недержание мочи) могут быть ирритативными клиническими проявлениями инфравезикальной обструкции, чаще всего

обусловленной аденомой и раком простаты. В их основе ишемия тазовых органов вследствие артериоспазма и венозной конгестии, увеличение уретрального сопротивления вследствие деформации пузырно-уретрального сегмента, стремление детрузора работать с наименьшими энергозатратами при минимальном объеме, учащенное, нередко императивное опорожнение мочевого пузыря при наличии остаточной мочи, рефлекторное раздражение слизистой пузыря вторичными камнями [17]. Повышенная активность парасимпатических холинергических структур, ответственных за учащенное опорожнение пузыря на фоне повышенной возбудимости, тонуса и сократительной способности, хоть и реализует клинические проявления, но является патогенетическим звеном, которое на фоне выраженной инфравезикальной обструкции на пределе обеспечивает пассаж мочи из мочевого пузыря и преодоление обструктивного препятствия. Именно поэтому заманчивое стремление подавить клинические симптомы с помощью М-холиноблокаторов у этих больных должно быть осторожным. Их эффективное применение возможно при минимальной инфравезикальной обструкции и под постоянным контролем данных частоты спонтанного мочеиспускания, урофлоуметрического мониторинга и объема остаточной мочи. В условиях выраженной инфравезикальной обструкции без ее предварительной ликвидации снижение возбудимости, тонуса и сократительной активности пузыря приведет не к оптимизации опорожнения, а наоборот, к его ухудшению, появлению и/или прогрессирующему увеличению объема остаточной мочи со всеми возможными неблагоприятными последствиями в виде ретенционных изменений верхних мочевых путей, хронического воспаления и почечной недостаточности. Именно такой подход мы считаем обоснованным.

У больных рассеянным склерозом нарушения функции нижних мочевых путей наблюдаются в 60–96% случаев и могут проявляться симптомами ГАМП (учащенным, ночным мочеиспусканием, императивными позывами, ургентным недержанием мочи), что обусловлено надсегментарными демиелинизирующими поражениями проводящих путей ЦНС [18]. Клинические проявления тягостны для больных, препятствуют их нормальной жизни, являются одной из причин утраты трудоспособности, лежат в основе развития осложнений. Многие больные становятся узниками своей квартиры и ее туалета, боятся выходить из дома, не будучи уверенными в достижимости туалета. На основе наблюдений 181 больного рассеянным склерозом с уродинамическими расстройствами и проявлениями ГАМП мы рекомендуем для обследования анализ клинических проявлений, результатов анкетирования IPSS и QoL, а также сведений дневника спонтанного мочеиспускания. Сопоставления повышенной частоты опорожнения пузыря и выделенного объема, эпизодов ургентного недержания мочи отражают повышенные возбудимость, тонус и сократительную способность детрузора. Сведения об объеме и продолжительности мочеиспускания позволяют вычислять среднюю объемную скорость мочеиспускания, осуществлять ее мониторинг на протяжении суток и более, построить профиль мочеиспускания по средней скорости, выделив признаки или отсутствие инфравезикальной обструкции. Обструктивные расстройства подтверждает остаточная моча при ультразвуковом исследовании. На основе данного алгоритма мы выделили 76 (42%) больных детрузорной гиперактивностью, 91 (50,3%) пациента с проявлениями детрузор-сфинктерной диссинергии, остальные имели обструктивные нарушения. При детрузорной гиперактивности в 96% мы наблюдали положительный результат терапии М-холиноблокаторами, при наличии диссинергии он имел место в 44% слу-

чаев на фоне монотерапии  $\alpha_1$ -АБ, в 24% – при его сочетании с М-холиноблокатором [19].

При оценке современного арсенала М-холиноблокаторов следует учитывать их химическую структуру (третичные, четвертичные амины), их гидрофильность и липофильность (способность проникать через гематоэнцефалический барьер), а также сродство к  $M_3$ -холинорецепторам. Четвертичным амином в отличие от оксибутина, толтеролина и солифенацина является тропсия хлорид (Спазмекс). Он обладает максимальной водорастворимостью (500 мг/мл); оксибутинин, толтеродин и солифенацин – соответственно 0,8, 12 и 6,03 мг/мл. Жирорастворимость, прямо пропорциональная степени проникновения через гематоэнцефалический барьер, по степени липофильности – показателю коэффициента распределения  $n$ -Octanol/puffer – имеет отрицательное значение, тогда как названные препараты, особенно оксибутинин, положительные. Липофильность тесно связана с нежелательными побочными эффектами, обусловленными воздействием на ЦНС (спутанность сознания, головокружение, сонливость, головная боль, повышенная возбудимость, парестезии, галлюцинации), в той или иной степени присущими этим препаратам. У Спазмекса они отсутствуют.

Спазмекс (тропия хлорид) имеет существенно лучший профиль безопасности относительно всех третичных аминов (оксибутинин, толтеродин, солифенацин). Он гидрофилен – не проникает через гематоэнцефалический барьер, обладает самым высоким сродством к  $M_3$ - и  $M_2$ -рецепторам по сравнению с другими М-холинолитиками, не метаболизируется в печени, обладает двойным действием, реализуемым при циркуляции препарата в крови и накоплении его в мочевом пузыре, обладает наилучшим соотношением цена–качество. Его терапевтическая наиболее распространенная суточная доза составляет 45 мг/сут (15 мг 3 раза) с быстрым (3–7 дней) наступлением эффекта, высокой эффективностью, хорошей переносимостью, уникальными особенностями, позволяющими считать его препаратом выбора у детей от 14 лет и больных пожилого возраста, поскольку дозу можно увеличивать без ущерба его безопасности при недостаточной эффективности как более низких доз самого Спазмекса, так и других М-холинолитиков. Таблетка, содержащая 30 мг препарата, позволяет рационально уменьшить кратность приема и существенно улучшить качество жизни. Благодаря лучшему относительно третичных аминов профилю безопасности Спазмекс – препарат, находящий все большее применение как у детей, так и у взрослых. Динамика его плазматической концентрации при пероральном приеме не требует создания специальной медленно освобождающейся формы. Сегодня при обследовании и в процессе лечения вполне реально подобрать эффективную и безопасную индивидуальную суточную дозу в диапазоне 30–90 мг для адекватной терапии. Ее совершенствование требует дальнейших клинических исследований у больных идиопатическим, нейрогенным ГАМП и у пациентов с проявлениями детрузорной гиперактивности при аденоме простаты. Это позволит более эффективно оказывать помощь нашим больным.

#### Литература

1. Гушкарь Д.Ю. Гиперактивный мочевой пузырь у женщин. М.: МЕДпресс-информ, 2003.
2. Борисов В.В., Шварков С.Б., Акарачкова Е.С., Григоравили И.И. Симптомы дисфункции вегетативной нервной системы у больных ГАМП. IX Межрегиональная научно-практическая конференция урологов Сибири с международным участием «Современные аспекты урологии, онкоурологии». Красноярск, 2010.
3. Данилов В.В., Данилова Т.И., Данилов В.В. Клинико-уродинамическое подтверждение нейрофизиологической

- модели гиперактивного мочевого пузыря. *Урология*. 2010; 4: 15–20.
4. Griffiths D et al. Brain control of normal and overactive bladder. *J Urol* 2005; 174: 1862–7.
5. Zhang H, Reitz A, Kollias S et al. An fMRI study of the role of suprapontine brain structures in the voluntary voiding control induced by pelvic floor contraction. *Neuroimage* 2005; 24: 174–80.
6. Вейн АМ. Вегетативные расстройства: Клиника, диагностика, лечение. М.: Медицинское информационное агентство, 2003.
7. Melville JT, Walker E, Katon W et al. Prevalence of comorbid psychiatric illness and its impact on symptom perception, quality of life, and functional status in women with urinary incontinence. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187 (1): 80–7.
8. Мазо Е.Б., Кривобородов Г.Г. Гиперактивный мочевой пузырь. М.: Вече, 2003.
9. Nazareth I, King MB. The urethral syndrome: a controlled evaluation. *J Psychosom Res* 1993; 37 (7): 737–43.
10. Bodden-Heidrich R. Psychosomatic aspects of urogynaecology: model considerations on the pathogenesis, diagnosis and therapy. *Zentralbl Gynakol* 2004; 126 (4): 237–43.
11. Борисов В.В., Акарачкова Е.С., Шварков С.Б. и др. Значение дисфункции вегетативной нервной системы при идиопатическом гиперактивном мочевом пузыре у женщин. *Урология*. 2012; 1.
12. Вишневецкий Е.Л., Лоран О.Б., Вишневецкий А.Е. Клиническая оценка расстройств мочеиспускания. М.: Терра, 2001.
13. Лихтерман Л.Б. *Время и пациенты. Записки невропатолога. Горький*, 1985.
14. Пытель Ю.А., Борисов В.В., Найчук В.Г. Изменение функции мочевого пузыря при гормональных нарушениях. В кн.: *Эндокринология и эндокринопатии*. Ульяновск, 1984.
15. Михайлов В.М. *Вариабельность ритма сердца: опыт практического применения метода*. 2-е изд., перераб. и доп. Иваново: Иван. гос. мед. академия, 2002.
16. Task Force of European of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Heart Rate Variability: Standards of Measurements, Physiological Interpretation and Clinical Use*. *Circulation* 1996; 93: 1043–65.
17. Борисов В.В. *Заболевания, скрывающиеся за термином гиперактивный мочевой пузырь у взрослых*. Пленум Российского общества урологов. Тюмень, 2005.
18. Борисов В.В., Демина Т.Л., Станкович Е.Ю., Гаджиева З.К. *Диагностика нарушений функции нижних мочевых путей и симптоматическое лечение гиперрефлексии мочевого пузыря у больных рассеянным склерозом*. VIII Всероссийский съезд неврологов. Казань, 2001; с. 57.
19. Борисов В.В., Гаджиева З.К., Станкович Е.Ю., Алев Ю.Г. *Функциональное состояние нижних мочевых путей (НМП) у больных с рассеянным склерозом*. В кн.: Пленум Российского общества урологов. Материалы. Кисловодск 7–9 сентября 2011.
20. Milsom I, Abrams P, Cardozo L et al. How widespread are the symptoms of an overactive bladder and how are they managed? A population-based prevalence study. *BJU Int* 2001; 87: 760–6.

