Статья опубликована: Урология, 2010, № 4, стр. 15-20.

КЛИНИКО-УРОДИНАМИЧЕСКОЕ ПОДТВЕРЖДЕНИЕ НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ ГИПЕРАКТИВНОГО МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ.

Данилов В.В., Данилова Т.И., Данилов В.В.
Курс урологии Владивостокского государственного медицинского университета (ректор проф. Шуматов В.Б.)
Отделенческая больница, г. Владивосток (гл. врач Нидзельский П.Д.).

Ключевые слова: гиперактивный мочевой пузырь, детрузорная активность, цистометрия, патофизиологическая модель.

Актуальность. Проблема гиперактивного мочевого пузыря (ГАМП) касается одной из наиболее сложных областей нейроурологии. Низкая эффективность лечения как нельзя лучше отражает объективно существующие сложности этого клинического состояния, сопровождающего урологические заболевания (аденома предстательной железы, стрессовое недержание мочи, пузырно-мочеточниковый рефлюкс). [1]. Вместе с этим, клинические эффекты, проявляющиеся при консервативном лечении как М-холинолитиками, так и альфа1-адреноблокаторами, трудно объяснить с позиции современных патогенетических представлений. Как нейрогенная, так и миогенная теории, не оказывают существенного влияния в плане изучения патогенеза расстройств мочеиспускания [1-3]. Но вместе с этим проблему вегетативных нарушений продолжают изучать как урологи, так и неврологи, порой рассматривая ГАМП с несколько различных точек зрения, что обусловлено объективно существующим междисциплинарным барьером. Весьма перспективным направлением оказывается изучение патогенеза императивного мочеиспускания и составляющих его звеньев с позиции классической неврологии. В этом случае становится проще создать нейрофизиологическую модель, более или менее приближенную к действительному состоянию дел. Предположение о том, что причина ГАМП может располагаться не только и не столько в головном мозге, а равнозначно и в структурах спинного мозга или более определенно поясничного утолщения, открывает возможность принципиально по-новому взглянуть на вопросы консервативного лечения и в частности на роль вегетотропной и сосудистой терапии, а также их комбинации. В этом плане детрузору, как исполнительному звену, закономерно не отводится первая роль в патогенетической цепи ГАМП. Вместе с этим уродинамические методики вполне могут быть оптимальными для демонстрации патогенетических звеньев синдрома императивного мочеиспускания, при условии представления получаемых данных в соответствующем объяснении.

Ввиду этого, нами предпринята попытка анализа данных уродинамического обследования и создание соответствующей нейрофизиологической модели гиперактивного мочевого пузыря, которая может объяснить не только существующую клиническую картину синдрома

императивного мочеиспускания, но и обосновать патогенетическую терапию современными лекарственными средствами.

Цель исследования. Оценка встречаемости и выраженности детрузорной активности у женщин с императивным мочеиспусканием и недержанием мочи с позиции нейрофизиологической модели гиперактивного мочевого пузыря.

Материал и методы. Под нашим наблюдением находились 58 женщин в возрасте от 18 до 75 лет (средний возраст 52 года), имевших императивное мочеиспускание и проходивших обследование, а в дальнейшем и лечение в связи с недержанием мочи в краевом клиническом центре «Патология мочеиспускания» (г. Владивосток). Ведущими симптомами являлись императивные позывы, ургентное и смешанное недержание мочи в сочетании с поллакиурией. Объем обследования группы был следующим: оценка симптоматики расстройств мочеиспускания с помощью баллированных таблиц [2], уродинамические инвазивные исследования (ретроградная жидкостная цистометрия в положении лежа и стоя), неинвазивный урофлоуметрический мониторинг в домашних условиях[4], ультразвуковые исследования мочевой системы, лабораторная диагностика. Обязательным был осмотр неврологом и выполнение Rg-обследования позвоночника.

Оценка полученных данных обследования проводилась с применением программного обеспечения, входящего в комплект уродинамической диагностической системы СУРД-02 «УроВест», вычислялись структура мочеиспускания (объемный и скоростной профиль), а также показатели удельного давления и тонометрических индексов, согласно методических рекомендаций МЗ РФ (1995 г). Полученные данные статистически обрабатывались с определением критерия независимости в подгруппах χ^2 (хи-квадрат).

Основным условием включения в группу наблюдения являлось отсутствие ранее проводимой терапии расстройств мочеиспускания, а также отмена препаратов, влияющих на диурез или на функциональное состояние нижних мочевых путей на период обследования. Использовалась методика медленной жидкостной цистометрии, с заполнением полости мочевого пузыря физиологическим раствором с температурой 37-38С с отметкой первого и затем второго позывов. Урофлоуметрический трехсуточный мониторинг в естественных для пациента условиях (домашняя урофлоуметрия) выполнялась с помощью автономного измерителя потока мочи, входящего в состав уродинамической системы «УроВест». Для этого пациентку предварительно знакомили с задачами предстоящего обследования в лаборатории уродинамики, и после этого последовательно осуществляли автоматическую запись всех мочеиспусканий при обычном питьевом режиме в домашних условиях. Полученные таким образом результаты урофлоуметрии и цистометрии сохраняли в базе данных «УроВест» для последующей обработки и статистического анализа. Неинвазивные обследования всегда предшествовали проведению записи инвазивной уродинамики, а регистрация клинической картины проводилась в

первые сутки после урофлоуметрического мониторинга перед проведением ретроградной цистометрии. В перечень критериев исключения входили онкологические заболевания и воспалительные процессы в мочевой системе, выраженные нарушения эндокринного статуса, а также демиелинизирующие заболевания нервной системы и врожденная урологическая патология.

Вся группа пациенток была разделена на три подгруппы по возрастному критерию: от 18 до 30, от 31 до 50 и старше 51 года. Оценка результатов уродинамического обследования проводилась относительно нормальных возрастных значений структуры мочеиспускания для женщин (Данилов В.В., Лоран О.Б., 2007).

Консервативная терапия расстройств мочеиспускания назначалась после проведения обследования на сроки от 8 до 16 недель. Комбинированное лечение проводилось с применением М-холинолитика (троспия хлорид, СПАЗМЕКС) и альфа1-адреноблокатора.

Результаты. Пациентки в возрасте до 31 года составили (5 случаев), средняя по численности была подгруппа от 31 до 50 лет (17 случаев), а более значимая была подгруппа в возрасте старше 51 года – 36 случаев. Нелишне будет указать, что инвазивные уродинамические исследования выполнялись у пациенток, которые имели выраженную клиническую картину императивного мочеиспускания. Императивные позывы, ургентное недержание мочи или оба симптома сразу были зафиксированы у всех больных еще перед инвазивными обследованиями. Следовательно, логично было бы предполагать, что детрузорная активность должна проявляться при ретроградной жидкостной цистометрии, являясь тем самым фактором, который и формирует характер императивного мочеиспускания.

Результаты обработки данных ретроградной цистометрии показывают, что наличие неадаптированных сокращений во всей группе наблюдения, не учитывая возраста, встречается в среднем в 28% случаев. При отсутствии детрузорной активности уровень внутрипузырного давления у всех пациенток составлял 40-50 мм вод.ст., что эквивалентно величине удельного давления от 1 до 2 единиц, тогда как при появлении неадаптированных сокращений уровень внутрипузырного давления при нестабильном детрузоре повышается до значений от 100 до 200 мм вод. ст., что отражает рост удельного давления уже до нескольких десятков единиц (см. таблицы 1 и 2).

Таблица 1.

Результаты обработки данных у пациентов без детрузорной активности.

Возраст	Максимальное внутрипузырное давление, мм H2O *	Максимальный Объем, мл *	Тонус Детрузора, мм H2O/мл *
18-30 лет	98,3 ± 33,5	263 ± 63	0,11 ± 0,06
31-50 лет	105,8 ± 33,3	276 ± 25,7	0,1 ± 0,02
Старше 50 лет	88,5 ± 20,6	297 ± 12,7	0,08 ± 0,02

* Приведены данные по значению среднего и стандартной ошибки.

Таблица 2.

Результаты обработки данных у пациентов с детрузорной активностью.

Возраст	Максимальное внутрипузырное давление, мм Н2О *	Максимальный Объем, мл *	Тонус Детрузора, мм Н2О/мл *
18-30 лет	91,5 ± 12,5	181 ± 11	0,05 ± 0,03
31-50 лет	111,3 ± 22,9	189,3 ± 38,9	0,47 ± 0,25
Старше 50 лет	213,3 ± 41,5	172,1 ± 30,1	21,2 ± 19,9

* Приведены данные по значению среднего и стандартной ошибки.

Из всех показателей цистометрии, доступных обработке, нами были выбраны всего 3: максимальное внутрипузырное давление Pmax, объем заполнения на втором позыве (максимальная емкость Vmax) и тонометрический индекс, как эквивалент жесткости мочевого пузыря на участке от первого до второго позыва. У пациентов с детрузорной активностью существенно то, что в более старших возрастных подгруппах отмечается рост внутрипузырного давления и увеличение значений тонометрического индекса ($P<0,05$). При этом у пациентов без детрузорной активности достоверных статистических отличий между показателями, указывающими на внутрипузырную гипертензию, нами не обнаружено ($P<0,5$). Значения удельного давления (переменного давления на каждый мл введенной жидкости) также статистически неразличимы.

Примечательно, что вероятность проявления и уровень внутрипузырной гипертензии существенно отличался в различных возрастных подгруппах: с годами все чаще встречалось уменьшение функциональной емкости мочевого пузыря и относительное увеличение тонометрического индекса, как в горизонтальном, так и в вертикальном положении. Также менялся и сам характер детрузорной активности, что вполне естественно. Но даже в зрелом и пожилом возрасте, гиперактивный детрузор встречался менее чем в половине случаев.

Вместе с этим, следует отдельно указать, что цистометрические показатели у пациенток без детрузорной активности оказались достоверно неотличимы во всех возрастных подгруппах, вне зависимости от величины среднеэффективной емкости, полученной в результате домашней урофлоуметрии ($P<0,2$). Есть основание полагать, что связи между симптомами императивного мочеиспускания и детрузорной активностью нет, поскольку критерии χ^2 равен 0,61 ($P < 0,05$), вопреки мнению, изложенному в работе [1]. Императивные позывы, ургентное недержание мочи и даже выраженная поллакиурия, никак не были связаны с нестабильностью детрузора, соответственно не являлись клиническими маркерами и тем более эквивалентами этого состояния. Этот вывод подтверждается рядом зарубежных авторов, проводивших аналогичные исследования [5,6].

Но с другой стороны, нами четко выявлена связь между детрузорной активностью и неврологической патологией, которая затрагивает такие структуры, как головной мозг, его ствол, или непосредственно приводит к

нарушению его кровоснабжения. Критерий независимости χ^2 в этом случае равен 15,55 ($P < 0,001$). В нашей группе такие пациенты имели в анамнезе острые нарушения мозгового кровообращения, черепно-мозговые травмы, травмы шейного отдела позвоночника, вертебро-бизиллярную недостаточность, дисциркуляторную энцефалопатию и остеохондроз шейного отдела позвоночника. Влияния на детрузорную активность вследствие поражения пояснично-крестцового отдела позвоночника, равно как травмы тазового дна и последствия родов нами не обнаружено.

Обсуждение. Анализ литературы, посвященной обсуждаемой проблеме, показывает, что основное внимание специалистов, занимающихся вопросами расстройств мочеиспускания, сосредоточено либо на самом детрузоре и его рецепторном аппарате, либо на управляющих структурах головного мозга, удивительным образом обходя промежуточные сегментарные уровни центральной нервной системы (спинной мозг). Считается, что в этом месте передачи информации и контроля все обстоит благополучно. Отсутствие видимой причины заставляет применять такие термины, как «идиопатический гиперактивный мочевой пузырь». Соответственно, внимание переключается на рецепторный аппарат, как якобы «наиболее важное звено патогенеза»[1]. Вместе с этим, как известно, рецепторный аппарат напрямую зависит от трофической функции периферического нейрона, а не наоборот [7,8]. Следовательно, необходимо искать причину нарушения деятельности вегетативных ядер, от которых зависит и функциональная активность ганглионарного аппарата органа и соответственно его рецепторов.

Предположение о том, что нарушение кровоснабжения поясничного утолщения закономерно должно приводить к нарушению функции спинальных вегетативных ядер, содержащих вставочные нейроны, не лишено смысла. Работы (Лазорт и соавт., 1974) определенно указывают на уязвимость сосудистого бассейна пояснично-крестцового отдела спинного мозга. Здесь мы абсолютно не рассматриваем причин острой ишемии, полагая что возрастные изменения радикулярных и спинномозговых артерий «гарантированно» обеспечат со временем недостаточность кровообращения и циркуляторную гипоксию нервных клеток. Хроническая ишемия спинного мозга, вследствие длительно существующего фактора (сдавление питающих артерий) может и должна вызывать деструктивные изменения мозаичного или столбикового («карандашного») типа, при этом сам характер клинических проявлений будет определяться анатомическими особенностями архитектоники и вариантами коллатерального кровообращения. Примечательно, что при этом формируются совершенно различные по симптоматике формы дисфункций органов, управляемых из затронутых ишемизацией областей поясничного утолщения (вегетативные ядра, боковые рога спинного мозга).

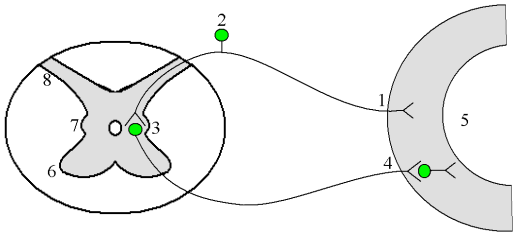

Рис. 1. Вегетативная парасимпатическая рефлекторная дуга. На рисунке обозначены: 1 – рецептор, 2 - афферентный нейрон, 3 – вставочный (ассоциативный) нейрон бокового рога спинного мозга, сегмент S2-S4, 4 – моторный нейрон интрамурального ганглия III порядка, 5 – детрузор, 6, 7, 8 – соответственно передний, боковой и задний рог спинного мозга.

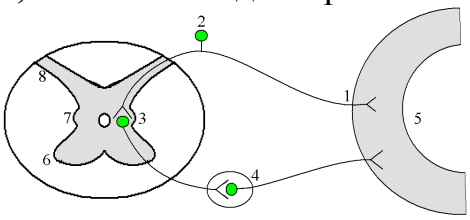

Рис. 2. Вегетативная симпатическая рефлекторная дуга. На рисунке обозначены: 1 – рецептор, 2 - афферентный нейрон, 3 – вставочный (ассоциативный) нейрон бокового рога спинного мозга, сегмент Th1-L3, 4 – моторный нейрон ганглия I-II порядка, 5 – детрузор, 6, 7, 8 – соответственно передний, боковой и задний рог спинного мозга.

Выпадение вставочного нейрона из рефлекторной дуги (см. рис. 1.) влечет за собой разобщение двигательного и чувствительного звеньев. Это приводит к тому, что нижележащее звено в цепи, согласно закону Кеннона-Розенблюта (К-Р), активируется. В данном случае мы получаем повышенную чувствительность парасимпатического интрамурального ганглия и гладкой мускулатуры детрузора к ацетилхолину. Денервация метасимпатического отдела вегетативной нервной системы тем не менее не приводит к полной потере накопительной функции детрузора, поскольку сохраняются собственные внутриорганные рефлекторные дуги, как своеобразный противовес.

Адаптационная функция мочевого пузыря обусловлена деятельностью внутриорганного (метасимпатического) отдела вегетативной нервной системы. Основная ее роль в нормальных условиях заключается в поддержании постоянного тонуса стенки мочевого пузыря по мере его наполнения. Можно сказать, что именно эта функция является своеобразным «амортизатором» детрузора, нивелируя воздействия внешних факторов на внутрипузырное давление. Известно, что данная функция обеспечивается работой интраорганного рефлекса, компонентами которого являются клетки Догеля I (моторные) и Догеля II (сенсорные)[9,10]. При растяжении стенки мочевого пузыря происходит активация рецепторов, что приводит к афферентной импульсации по нейронам Догеля II. Ответная эфферентная импульсация по клеткам Догеля I рефлекторно вызывает релаксацию гладких миоцитов детрузора, благодаря чему адекватно увеличивается резервуарная емкость. При цистометрии в этом случае мы отмечаем маломеняющийся

уровень внутрипузырного давления. Вышеуказанный внутриорганный рефлекс не является уникальным для мочевого пузыря и присущ любому внутреннему гладкомышечному органу[9,10].

Главный парадокс ГАМП заключается в одновременном сосуществовании центральной денервации при сохраненной внутриорганной вегетативной сети. Именно этот момент объясняет редкую детрузорную активность во время цистометрии при имеющем место снижении функциональной емкости мочевого пузыря, получаемой при домашней урофлоуметрии. Вполне обоснованно такое положение вещей определяется как предганглионарная парасимпатическая денервация. Получаемая вследствие такого сценария автономизация интраорганных вегетативных ганглиев, вполне типична для любого процесса децентрализации вегетативной нервной системы[7,11].

Ключевой момент, формирующий клиническую картину ГАМП, обеспечивается в действительности сенсорной функцией соматического нейрона, поражение которого маловероятно ввиду его анатомической особенности. Его ганглий расположен вне спинного мозга, а восходящий отросток размещен в малопоражаемой области, в пучке Голля. Повышенная афферентация вследствие патологической активности вегетативного ганглия как раз и приводит к клинической манифестации состояния, определяемого как синдром императивного мочеиспускания, а именно поллакиурии, императивным позывам, а далее при вовлечении надсегментарных структур и к непроизвольной потере мочи (ургентная инконтиненция).

Все вышесказанное касается не только парасимпатической ветви вегетативной нервной системы, но и симпатической ее части (см. рис. 2). Как показывают недавно проведенные исследования Е.Л.Вишневского, при ГАМП имеет место не только уменьшение среднеэффективного объема мочевого пузыря, но и ухудшение его кровообращения. Это рассматривается как проявление гиперактивности симпатических ганглиев, приводящих в итоге к вазоконстрикции детрузора. Поражение симпатического нейрона в поясничном утолщении вследствие ишемии спинного мозга обеспечивает вышеуказанный механизм согласно предлагаемой патофизиологической модели. Однако следует сделать уточнение, что со стороны симпатической ветви, дополнительно создается фон повышенной «сенсорной» афферентации, характерной для синдрома императивного мочеиспускания. Таким образом, становится понятно, почему альфа1-адреноблокаторы прекрасно дополняют действие М-холинолитиков и повышают клиническую эффективность комбинированной терапии [2]. Наши данные [12], полученные в ходе проводимого исследования с группой препаратов класса адренолитиков показывают, что точка приложения альфа1-адреноблокаторов может находиться в структурах спинного мозга. Наиболее вероятно, что вышеуказанный механизм напрямую связан с ретикулярной формацией, отвечающей за регуляцию вегетативных функций и в частности за контроль над мочевым пузырем. На метод лечения ишемии спинного мозга получен патент Российской Федерации № 2375062.

Было бы неполным изложение патогенетического механизма ГАМП без приведения схемы нейрофизиологической модели, которая предусматривает основные варианты возможного клинического проявления синдрома императивного мочеиспускания.

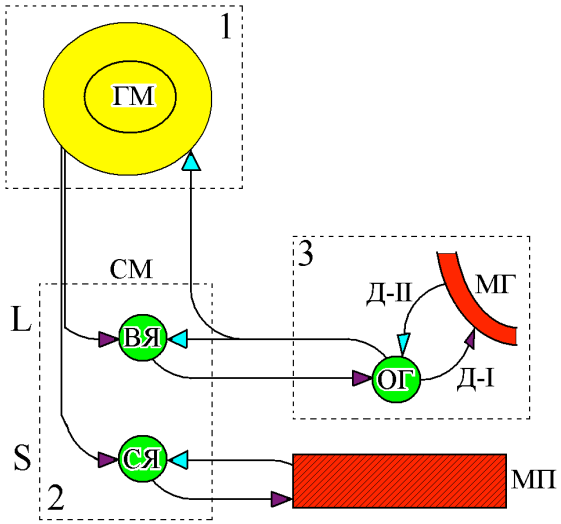

Рис. 3. Нейрофизиологическая регуляторная модель. На схеме обозначены: ГМ-головной мозг, СМ-спинной мозг, ОГ-органный ганглий, МГ-гладкомышечное волокно, МП-поперечнополосатая мышца, Д-I-клетки Догеля I типа (моторные), Д-II - клетки Догеля II типа (сенсорные), ВЯ-вегетативные ядра, СЯ - соматические ядра. 1 - Надсегментарные структуры, 2 - Сегментарные структуры, 3 - Интрамуральная рефлекторная дуга.

Следуя неврологическим законам, ГАМП может быть сенсорным (без гиперактивности детрузора), моторным (при вовлечении головного мозга) и смешанным, когда соотношение компонентов может варьировать и меняться со временем. В частности, закон К-Р действует в данной модели более чем точно, но касается это только нервной ткани, на каком бы уровне не происходила денервация. Активация мышц, в частности детрузора, не может быть обусловлена постганглионарным поражением, поскольку при такой периферической денервации прекращается выброс ацетилхолина в синаптическую щель, и мышца наоборот теряет тонус. Параллельно с этим развивается арефлексия и атрофия. Как пример, можно привести вариант аганглиоза мочевого пузыря (мегалоцист). Любая возможность доставки ацетилхолина через сосудистое русло исключена ввиду крайне непродолжительного существования медиатора[9,11].

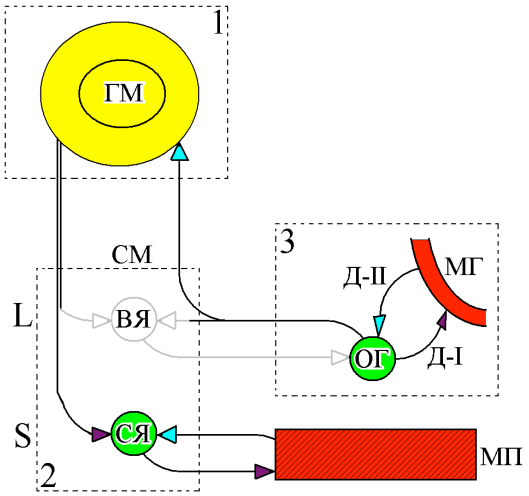

Рис. 4. Схема патофизиологической модели ГАМП (сенсорный вариант, без детрузорной активности). Обозначения на приведенной схеме аналогично указанным на рис. 3.

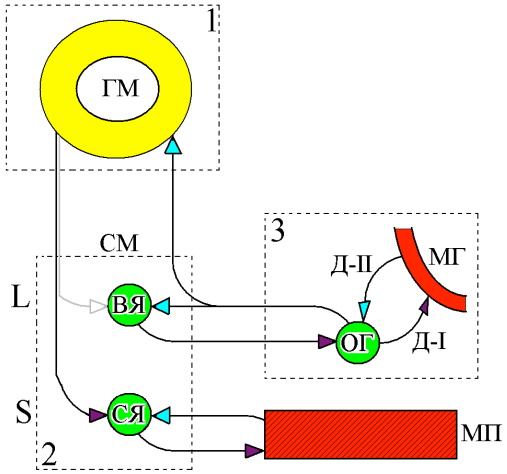

Рис. 5. Схема патофизиологической модели ГАМП (моторный вариант, детрузорная активность). Обозначения на приведенной схеме аналогично указанным на рис. 3.

Исходя из данной модели, нелишне будет указать, что постганглионарная денервация не имеет значения в патогенезе ГАМП, а назначение М-холинолитиков в действительности есть ни что иное, как фармакологическое подавление детрузора через его временную постганглионарную блокаду (воздействие на звено Д-I) .

Отсюда следует, что комбинированная терапия альфа1-адреноблокатором и М-холинолитиком (спазмекс), патогенетически обоснована, а с позиции нейрофизиологической модели полностью объяснима. Наблюдение пациенток в катамнезе, через 1-3 года после проведенной терапии, показало что комбинированное консервативное лечение оказывается эффективным не только в плане устранения клинической симптоматики, но и также в длительности ремиссии. Точки приложения М-холинолитика, согласно нейрофизиологической модели, располагаются не только в детрузоре (интрамуральные ганглии), но и в

других линиях передачи информации (спинной мозг, проводящие пути, головной мозг), где ацетилхолин является активным медиатором.

Заключение. Детрузорная активность прямым образом не связана с клинической симптоматикой императивного мочеиспускания и всегда зависит от поражения надсегментарных структур. Императивное мочеиспускание, императивные позывы и ургентное недержание мочи формируется вследствие подключения обходной рефлекторной дуги, замыкающейся в микционных центрах головного мозга. Комбинированное лечение с одновременным назначением М-холинолитика и альфа1-адреноблокатора предполагает двойной эффект за счет устранения или нивелирования частичной предганглионарной денервации обоих ветвей вегетативной нервной системы.

Указатель литературы.

1. Мазо Е.Б., Кривобородов Г.Г. Гиперактивный мочевой пузырь. М: Вече 2003. 160 С.
2. Вишневский Е.Л., Данилов В.В. Комбинированная фармакотерапия гиперактивного мочевого пузыря у женщин. Врачебное сословие 2005; 6: С 9-15.
3. Данилов В.В. Вишневский Е.Л., Вольных И.Ю., Данилова Т.И. Консервативное лечение комбинированной формы недержания мочи у женщин а1-адреноблокаторами. Клиническая фармакология и терапия. 2005; №14(5), С 6-9.
4. Урофлоуметрия / Е.Л. Вишневский, Д.Ю. Пушкарь, О.Б. Лоран, В.В. Данилов, А.Е. Вишневский .-М.: Печатный город, 2004. -220 с.
5. Digesu G.A., Khullar V., Cardozo L., Salvatore S. Overactiv Bladder Symptoms: do we need urodynamics? Neurourol. Urodynam. 2003; 22:105-108.
6. Van Brummen H.J., Heintz A.P.M., van der Vaart C.H. The association between overactive bladder symptoms and objective parameters from bladder diary and filling cystometry. Neurourol. Urodynam. 2004; 23:38-42.
7. Никифоров А.С., Коновалов А.Н., Гусев Е.И. Клиническая неврология. Т1. М: Медицина 2002; С. 704.
8. Говырин В.А. Трофическая функция симпатических нервов сердца и скелетных мышц. Л: Наука 1967; 132 С.
9. Физиология вегетативной нервной системы. Руководство по физиологии. 1981. Наука, Л., С 752.
10. Лобко П.И., Мельман Е.П., Денисов С.Д., Пивченко П.Г. Вегетативная нервная система. Атлас. Минск: Вышейшая школа; 1988; 271 с.
11. Хауликэ И. Вегетативная нервная система. Анатомия и физиология. Бухарест; Медицинское издательство; 1978; 350 с.
12. Данилов В.В., Елисеева Е.В., Данилов В.В. К вопросу механизма действия альфа1-адреноблокаторов РМЖ, т 17, №2, 2009; С 109-113.

Резюме.
Анализ 58 случаев обследования больных с гиперактивным мочевым пузырем показал, что детрузорная активность не связана с клинической симптоматикой и обусловлена надсегментарными поражениями нервной системы. Известные варианты клинической картины гиперактивного мочевого пузыря объясняются с позиции предлагаемой нейрофизиологической модели, запускающим звеном расстройств мочеиспускания является ишемическое поражение вставочного нейрона, расположенного в поясничном утолщении спинного мозга, что в итоге приводит к предганглионарной денервации детрузора. Комбинированная терапия с одновременным назначением альфа1-адреноблокатора и М-холинолитика оптимальна с патогенетической точки зрения. Для длительной терапии обследованных пациенток использован препарат троспия хлорида (спазмекс) вследствие минимального числа побочных эффектов, а также возможности варьировать дозу и режим приема.