

УРОЛОГИЯ

УДК 616.62-008.6-08

*Г.М. Зиятдинова, Д.А. Нияури, О.В. Седнев, А.В. Иванов***ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ТРАНСКРАНИАЛЬНОЙ
ЭЛЕКТРОСТИМУЛЯЦИИ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ДИСФУНКЦИЙ
МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ У ЖЕНЩИН**

В настоящее время благодаря достижениям нейрофармакологии в широкую практику внедрены эффективные препараты, обладающие избирательным действием в отношении рецепторов гладкой мускулатуры мочевого пузыря и уретры, с целью лечения дисфункций нижних мочевых путей [1, 2]. Однако при непрерывном достаточно длительном приеме лекарственных средств увеличивается риск проявления их побочного эффекта даже при индивидуальном выборе препарата. Кроме того, у части больных обнаруживаются противопоказания к применению рекомендуемых лекарственных средств. Такие ситуации диктуют необходимость поиска альтернативных подходов к восстановлению синергизма механизмов, участвующих в осуществлении рефлексов мочеиспускания и удержания мочи.

Результаты экспериментальных и клинических исследований нейроанатомии и нейрофизиологии мочеиспускания стали основой для применения различных способов электрической стимуляции в лечении дисфункций мочевого пузыря. В настоящее время используют следующие виды нейромодуляции: аногенитальная электрическая стимуляция, транскутанная электрическая нервная стимуляция, сакральная нейромодуляция, афферентная нервная стимуляция заднего тиббиального нерва, магнитная стимуляция [3]. Воздействие слабым электрическим током способствует активации рефлекторных кругов, участвующих в процессе накопления мочи в мочевом пузыре. Немаловажная роль принадлежит и центральным регулирующим механизмам. После проведения экспериментальных исследований доказано, что при активации центральной серотонинергической системы усиливается эфферентный контроль над уретральным сфинктером и ингибируются парасимпатические стимулирующие влияния на детрузор, тем самым подавляется рефлекс мочеиспускания. Данный факт подтверждается эффективностью ингибиторов обратного захвата серотонина в лечении детрузорной гиперактивности и недержания мочи [4, 5]. Кроме того, развитие сенсорных дисфункций мочевого пузыря связывают с повышенным высвобождением сенсорных нейротрансмиттеров, например субстанции P, C-афферентными нервными волокнами, осуществляющими передачу болевой чувствительности от мочевого пузыря к спинальному центру мочеиспускания [6,

7]. Однако в развитии гиперсенсорности как психосоматической патологии нельзя исключить и влияние психологических факторов. Для таких больных характерны невротические расстройства, высокий уровень тревожности, склонность к депрессии и патологической трансформации позыва на мочеиспускание в болевые ощущения [8].

Транскраниальная электростимуляция (ТЭС), изначально используемая как метод электроанальгезии, в настоящее время находит применение во многих областях медицины. Под воздействием ТЭС активизируются эндорфинные структуры, подавляется экспрессия субстанции *P*, увеличивается концентрация серотонина в ликворе [9, 10]. Предположение о возможности воздействия методом ТЭС на патогенетические механизмы дисфункций мочевого пузыря стало основой для проведения настоящей работы с целью изучения влияния ТЭС — терапии на выраженность симптомов гиперактивного мочевого пузыря у женщин. Ближайшим прототипом ТЭС, применяемым в терапии гиперактивности детрузора, является метод сакральной электростимуляции. Однако он сложен и травматичен, так как требует имплантации электрода на уровне *S*₃. Преимущества предлагаемого метода состоят в выполнении электростимуляции транскраниальным доступом.

Методы исследования. Проведено обследование и лечение 30 больных с расстройствами мочеиспускания. Средний возраст их составил $39,5 \pm 4,7$ лет. Клинически у всех обследованных женщин заболевание проявлялось поллакиурией, у каждой второй ноктурией и urgenностью, у 10 % — ургентным недержанием мочи. Данные симптомы наблюдались в среднем в течение $2,65 \pm 1,55$ лет.

Для всех больных были характерны изменения психоэмоционального статуса в виде эмоциональной лабильности, нарушения сна, состояния психологической дезадаптации. У каждой четвертой женщины развитие ургентных симптомов было взаимосвязано с предшествующей стрессовой ситуацией. У 18 больных имелись сопутствующие гинекологические заболевания: миома матки (5), хроническое воспаление придатков (8), генитальный эндометриоз (5). При сборе анамнеза было обнаружено, что всем больным неоднократно проводилась противовоспалительная терапия по поводу хронического цистита, которая приводила лишь к кратковременной ремиссии. Пяти женщинам на основании клинических симптомов ранее проводилась фармакотерапия *M*-холинолитиком со спазмолитическим действием («Дриптан», Laboratoires FOURNIER), однако проявление его побочных действий стало причиной отмены фармакотерапии. При бактериоскопическом и бактериологическом исследовании мочи, влагалищного секрета и цервикальной слизи не было выявлено персистирующей урогенитальной инфекции ни у одной из обследуемых больных. Органические причины расстройств мочеиспускания были исключены при уретроцистоскопии. С целью диагностики дисфункциональных причин нарушений мочеиспускания всем больным было проведено комплексное уродинамическое исследование, включающее цистометрию наполнения, профилометрию уретры и урофлоуметрию. При цистометрии оценивали детрузорную активность по величине спонтанных колебаний детрузорного давления, чувствительность мочевого пузыря по объему введенной в мочевой пузырь жидкости при возникновении у пациентки легкого, естественного и непреодолимого позывов на мочеиспускание и максимальной цистометрической емкости мочевого пузыря. По данным профилометрии и урофлоуметрии у всех пациенток были исключены анатомо-функциональные причины эпизодов недержания мочи и признаки инфравезикальной обструкции. Проводилось консультирование неврологом с целью исключения нейрогенных расстройств мочеиспускания.

В зависимости от уродинамического диагноза применяли следующие методы лечения:

1) монотерапию препаратом первой линии в лечении детрузорной гиперактивности — *M*-холинолитиком со спазмолитическим действием («Дриптан», Laboratoires FOURNIER) по 2,5 мг два раза в день в течение трех месяцев;

2) ТЭС; для этого использовали аппарат «Трансаир-01»; электростимуляцию осуществляли транскраниально через поверхностные электроды, расположенные в области лба и за ушными раковинами, прямоугольным импульсным током с частотой 77 Гц, длительностью импульсов 3,5 мс; силу тока плавно увеличивали в течение 1–2 мин до 1,5–2,0 мА; курс лечения состоял из 10–15 сеансов длительностью по 40 мин, проводимых ежедневно или через день;

3) сочетанное лечение с использованием обоих методов.

В процессе лечения не возникло показаний для его прерывания ни у одной больной. Все женщины полностью прошли рекомендованный курс терапии.

Эффективность лечения оценивали путем сравнительного анализа значений показателей по дневнику мочеиспусканий в течение трех дней до лечения, непосредственно после курса терапии и через один, три и шесть месяцев после окончания лечения. Ургентность определяли по пятибалльной шкале: от минимально (1 балл) до максимально (5 баллов) выраженной. Кроме того, оценивали динамику значений уродинамических показателей до и после лечения.

Сравнение значений показателей до и после лечения проводили с помощью пакета прикладных статистических программ Statistica 6.0 по критерию Манна–Уитни.

Результаты исследования. В результате лечения было достигнуто улучшение клинических и уродинамических показателей у всех женщин (таблица).

Значения показателей ($M \pm m$) суточного ритма мочеиспусканий до и после лечения

Типы гиперактивного мочевого пузыря по уродинамической характеристике	Виды лечения и число больных	Количество мочеиспусканий			
		За сутки		Ночью	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
С детрузорной гиперактивностью	Дриптан ($n = 10$)	$12,0 \pm 0,8$	$8,0 \pm 1,1^*$	$1,0 \pm 0,8$	$1,0 \pm 0,7$
С детрузорной гиперактивностью, случаи непереносимости больными холинолитиков	ТЭС ($n = 5$)	$13,0 \pm 0,8$	$9,0 \pm 0,7^*$	$1,0 \pm 0,8$	0*
Без детрузорной гиперактивности	ТЭС и Дриптан ($n = 15$)	$12,0 \pm 0,9$	$8,0 \pm 0,8^*$	$2,0 \pm 0,8$	0*

Примечание. Звездочкой отмечены достоверные различающиеся значения, $p < 0,05$.

У 10 больных гиперактивный мочевой пузырь уродинамически проявлялся моторной гиперактивностью детрузора. При цистометрии у них регистрировались произвольные колебания детрузорного давления более 5 см H_2O , максимальная величина которых в среднем составила $18,2 \pm 1,5$ см H_2O . В данной группе была проведена фармакотерапия М-холинолитиком со спазмолитическим действием. В результате лечения у всех женщин отмечено достоверное снижение числа мочеиспусканий за сутки с $12 \pm 0,8$ до $8 \pm 1,1$ раз ($p < 0,05$). Нормализация ритма мочеиспусканий до 8 раз в сутки была достигнута у четырех из них. У одной больной сохранилась ноктурия (2 мочеиспускания за ночь). Однако при сравнении выраженности ургентности до и после фармакотерапии не было выявлено достоверных различий. Уродинамический контроль после ле-

чения проведен у шести женщин данной группы. По данным цистометрии было выявлено достоверное увеличение объема мочевого пузыря к моменту появления первого нестабильного сокращения ($190 \pm 15,6$ мл по сравнению с $112 \pm 16,2$ мл до лечения, $p < 0,001$) и максимальной цистометрической емкости мочевого пузыря ($288 \pm 5,6$ мл по сравнению с $165 \pm 16,2$ мл до лечения, $p < 0,001$). После лечения нестабильные сокращения детрузора более 5 см H_2O не регистрировались у четырех из них.

Пяти больным с уродинамически диагностированной детрузорной гиперактивностью в связи с выявленной в анамнезе непереносимостью *M*-холинолитиков была проведена ТЭС-терапия в моноварианте. Количество мочеиспусканий достоверно снизилось с $13 \pm 0,8$ до $9 \pm 0,7$ раз ($p < 0,01$), но только у одной больной до 8 раз в сутки. В то же время, у всех больных данной группы выраженность ургентности после сеансов транскраниальной электростимуляции снизилась в два раза.

По данным цистометрии после ТЭС-терапии отмечено достоверное увеличение объема мочевого пузыря к моменту появления первого нестабильного сокращения детрузора ($210 \pm 10,2$ мл по сравнению с $145 \pm 12,6$ мл до лечения, $p < 0,01$) и максимальной цистометрической емкости мочевого пузыря ($288 \pm 5,6$ мл по сравнению с $165 \pm 16,2$ мл до лечения, $p < 0,001$).

Нестабильные сокращения детрузора после лечения регистрировались у четырех женщин данной группы, однако величина детрузорного давления при максимальном нестабильном сокращении снизилась с $17,5 \pm 1,7$ до $9,5 \pm 1,2$ см H_2O .

У 15 больных уродинамически были зарегистрированы признаки гиперсенсорности мочевого пузыря (гиперактивный мочевой пузырь без детрузорной гиперактивности). С учетом известных патогенетических механизмов действия транскраниальной электростимуляции им была проведена терапия сочетанием сеансов ТЭС-терапии и фармакотерапии. Проведенное лечение привело к достоверному снижению всех показателей суточного ритма мочеиспусканий. У 13 больных отмечалось не более восьми мочеиспусканий за сутки. Выраженность ургентности у женщин данной группы также достоверно снизилась. Контрольное уродинамическое исследование выполнено восьми больным данной группы. Значения объема мочевого пузыря при возникновении первого и естественного позывов на мочеиспускание, а также максимальная цистометрическая емкость мочевого пузыря после проведенного комплексного лечения достоверно увеличились ($138 \pm 5,6$; $175 \pm 10,2$ и $335 \pm 12,5$ мл соответственно по сравнению с $56 \pm 7,2$; $102 \pm 9,5$ и $225 \pm 7,3$ мл до лечения, $p < 0,01$). Все женщины после ТЭС-терапии отмечали значительное улучшение психоэмоционального состояния, что выражалось в улучшении сна, настроения и снижении степени тревожности. Длительность наблюдения после лечения составила шесть месяцев.

Возобновление симптомов в виде учащения мочеиспускания и появления ургентных позывов к мочеиспусканию отмечено у семи женщин в среднем через $6,5 \pm 1,8$ недель: у трех после монотерапии *M*-холинолитиком со спазмолитическим действием («Дриптан», Laboratoires FOURNIER), у двух после ТЭС-терапии и у двух после сочетанного лечения, что потребовало проведения повторного курса терапии.

Обсуждение результатов. Рефлексы удержания мочи и мочеиспускания представляют собой комплекс сложных координированных афферентных и эфферентных взаимодействий центрального, периферического автономного и соматического отделов нервной системы. Физиологический смысл этих процессов сводится к подавлению произвольных сокращений детрузора, поддержанию низкого детрузорного и высокого

уретрального давлений в фазу накопления мочи, а также к повышению детрузорного давления и реципрокному снижению уретрального сопротивления в фазу опорожнения [6].

Нарушение регуляции на любом уровне нервной системы вследствие неврологических заболеваний, травматических повреждений или возрастных изменений может стать причиной возникновения дисфункций нижних мочевых путей, в том числе детрузорной гиперактивности и гиперчувствительности мочевого пузыря, клинически проявляющихся учащением мочеиспускания, urgenностью, недержанием или неудержанием мочи.

Восстановление утраченного контроля над накопительной способностью мочевого пузыря — основная цель лечения гиперактивного мочевого пузыря. В настоящее время медикаментозное лечение признано основным методом терапии дисфункций мочевого пузыря. Однако продолжаются поиски альтернативных методов консервативного лечения в случаях выявленной непереносимости или противопоказаний к фармакотерапии. К ним относятся поведенческая терапия, метод биологической обратной связи, электростимуляция и нейромодуляция. Среди способов электростимуляции высокоэффективными признаны электростимуляция тиббиального нерва и сакральная электростимуляция [3, 11].

В нашем исследовании пяти больным с детрузорной гиперактивностью и поливалентной лекарственной аллергией в анамнезе было проведено лечение методом ТЭС, механизм действия которого заключается в активизации эндорфинных структур, подавлении экспрессии субстанции *P* и увеличении концентрации серотонина в ликворе [8, 9]. Группе больных с гиперактивным мочевым пузырем без детрузорной гиперактивности было проведено сочетанное лечение методом транскраниальной электростимуляции и фармакотерапии.

На основании результатов исследования установлено снижение urgenности у всех больных после ТЭС, а также достоверное увеличение максимальной емкости мочевого пузыря по данным цистометрии ($288 \pm 5,6$ мл по сравнению с $165 \pm 16,2$ мл до лечения, $p < 0,001$). Однако не получено достоверных данных влияния ТЭС-терапии на моторную активность детрузора. Е.Б. Мазо и соавторы (2003) указывают, что у большинства больных при обследовании через три месяца после электростимуляции отмечается возвращение симптомов гиперактивного мочевого пузыря.

Возобновление симптомов в виде учащения мочеиспускания и появления urgenтных позывов к мочеиспусканию наблюдалось нами у двух женщин с детрузорной гиперактивностью, а также у двух женщин с гиперактивным мочевым пузырем без детрузорной гиперактивности (20 %) в среднем через $6,5 \pm 1,8$ недель, что потребовало проведения повторного курса ТЭС-терапии. Сохранение клинического эффекта более чем у половины больных после лечения, возможно, связано с непродолжительным анамнезом заболевания, в среднем не более 2,5 лет, и преобладающей легкой степенью urgenтных расстройств.

Таким образом, результаты данного исследования свидетельствуют, что ТЭС-терапия патогенетически ориентирована и клинически эффективна при сенсорной форме гиперактивности мочевого пузыря. У больных с гиперактивностью детрузора она дополняет клиническое действие *M*-холинолитиков («Дриптан», Laboratoires FOURNIER), оказывая влияние на центральные механизмы регуляции функции нижних мочевых путей. Перспективность ТЭС-терапии обусловлена эффективностью в отношении симптомов гиперактивного мочевого пузыря, отсутствием побочных эффектов и возможностью проведения лечения в домашних условиях с использованием индивидуальных портативных приборов.

Summary

Ziyatdinova G.M., Niauri D.A., Sednev O.V., Ivanov A.V. Pathogenic role of the transcranial electric stimulation in the complex treatment of the bladder dysfunction in women.

The objective was to determine the effect of transcranial electric stimulation (TES) on symptoms of the overactive bladder in women. A total of 30 women with symptoms of the overactive bladder were studied. The treatment was chosen in relation with urodynamic type of the overactive bladder. 10 patients with overactive detrusor were treated with antimuscarinic drug Driptan. Five women with overactive detrusor and allergy to antimuscarinic drugs were treated with TES. 15 patients with hypersensory bladder were treated with TES and Driptan. A total of 30 women have significant clinical and urodynamic improvement. There is significant decrease of the urgency and improvement of the psycho-emotional status of the women after TES in comparing with Driptan- monotherapy. TES-therapy is a pathogenic and affective method in the treatment of the overactive bladder.

Keywords: overactive bladder, antimuscarinic drugs, electrical stimulation.

Литература

1. Аль-Шукри С.Х., Кузьмин И.В. Гиперактивность детрузора и urgentное недержание мочи. СПб., 1999. 48 с.
2. Wein A.J. Pharmacological agents for the treatment of urinary incontinence due to overactive bladder // *Expert. Opin. Investig. Drugs*. 2001. Vol. 10. № 1. P. 65–83.
3. Bristow S.E., Hasan S.T., Neal D.E. TENS: A treatment option for bladder dysfunction // *Int. Urogynecol. J.* 1996. Vol. 7. № 4. P. 185–190.
4. de Groat W.C. Influence of central serotonergic mechanisms on lower urinary tract function // *Urology*. 2002. Vol. 59. № 5. Suppl. 1. P. 30–36.
5. Andersson K.E., Chapple C., Wein A. The basis for drug treatment of the overactive bladder // *World. J. Urol.* 2001. Vol. 19. P. 294–298.
6. Chai T.C., Steers W.D. Neurophysiology of micturition and continence in women // *Int. Urogynecol. J.* 1997. Vol. 8. № 2. P. 85–97.
7. de Seze M., Wiart L., Ferrier J. et al. Intravesical instillation of Capsaicin in urology: a review of the literature // *Eur. Urology*. 1999. Vol. 36. № 4. P. 267–277.
8. Hunt J. Psychological approaches to the management of sensory urgency and idiopathic detrusor instability // *Brit. J. Urol.* 1996. Vol. 77. № 3. P. 339–341.
9. Лебедев В.П., Савченко Ф.Б., Отеллин В.А., Кучеренко Р.П. Значение серотонинергической системы мозга для развития транскраниальной электроанальгезии // Транскраниальная электростимуляция: экспериментально-клинические исследования. СПб., 2001. С. 106–125.
10. Лебедев В.П., Савченко А.Б., Кацнельсон Я.С. и др. Об опииатном механизме транскраниальной электроанальгезии // Там же. СПб., 2001. С. 91–105.
11. Мазо Е.Б., Кривобородов Г.Г. Лечение гиперактивного мочевого пузыря // Гиперактивный мочевой пузырь. М., 2003. С. 73–139.

Статья поступила в редакцию 14 апреля 2006 г.