ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ «НАУЧНЫЙ ЦЕНТР НЕВРОЛОГИИ»

На правах рукописи

БЕРШАДСКИЙ АРТЕМ ВАЛЕРЬЕВИЧ

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СИНДРОМА ГИПЕРАКТИВНОГО МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ И ВОЗМОЖНОСТИ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ КОРРЕКЦИИ У БОЛЬНЫХ С СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

14.01.11 – Нервные болезни

14.01.23 – Урология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:

проф., доктор медицинских наук

Кадыков Альберт Серафимович

доктор медицинских наук

Шварц Павел Геннадьевич

Москва – 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ 5

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ 11

1.1. Гиперактивный мочевой пузырь (определение, эпидемиология, этиология) 11

1.2. Центры мочеиспускания головного мозга, участвующие в регуляции удержания и опорожнения мочи 17

1.3. Нейрогенный ГАМП у больных, перенесших ишемический инсульт (модель острого развития ГАМП) 24

1.4. Нейрогенный ГАМП у больных с дисциркуляторной энцефалопатией (модель хронического развития ГАМП) 26

1.5. Обследование больных с нейрогенным ГАМП 29

ГЛАВА 2. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ, МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ 37

2.1. Клиническая характеристика обследуемых больных 38

2.2. Характеристика методов исследования 40

2.2.1. Методы неврологического обследования 40

2.2.2. Методы урологического обследования 42

2.2.3. Ультразвуковые методы обследования сосудов головы и шеи 48

2.2.4. Методы нейровизуализации (МРТ и КТ) 49

2.2.5. Методы нейрофизиологического обследования (ССВП и АСВП) 51

2.3. Методы лечения 53

2.3.1. Основные характеристики антихолинергических средств, применяемых в терапии синдрома ГАМП 55

2.4. Анализ эффективности лечения 56

2.5. Статистическая обработка данных 57

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКИХ, ЛАБОРАТОРНЫХ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ У БОЛЬНЫХ С НЕЙРОГЕННЫМ ГАМП 58

3.1. Феноменология синдрома ГАМП при СЗГМ 58

3.1.1. Оценка клинических проявления нарушений акта мочеиспускания у больных, перенесших ИИ по данным вопросника ФГБНУ НЦН, дневника мочеиспусканий и шкал IPSS, LISS, Боярского и Madsen-Iversen..... 61
3.1.2. Оценка клинических проявления нарушений акта мочеиспускания у больных ХСЗГМ по данным вопросника ФГБНУ Г, дневника мочеиспусканий и шкал IPSS, LISS, Боярского и Madsen-Iversen 65
3.1.3. Оценка клинических проявления нарушений акта мочеиспускания у больных, страдающих ДГПЖ на фоне ХСЗГМ по данным вопросника ФГБНУ НЦН, дневника мочеиспусканий и шкал IPSS, LISS, Боярского и Madsen-Iversen 67
3.1.4. Влияние клинических проявлений нарушений акта мочеиспускания у больных с СЗГМ на качество жизни по данным шкалы QOL..... 67
3.2. Динамика клинических проявлений нарушений акта мочеиспускания у больных, перенесших ИИ..... 70
3.3 Динамика клинических проявления нарушений акта мочеиспускания у больных, страдающих ДЭ 74
ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛАБОРАТОРНЫХ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ У БОЛЬНЫХ С ФУНКЦИОНАЛЬНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ МОЧЕИСПУСКАНИЯ НА ФОНЕ СЗГМ 78
4.1. Результаты клинических анализов (биохимический анализ крови, клинических анализ крови и мочи, посев мочи 79
4.2. Результаты нейрофизиологических тестов (АСВП, ССВП с большеберцового и срамного нервов (nn. tibialis, pudendus dexter et sinister)) 80
4.3. Результаты ультразвуковых тестов 86
4.4. Результаты уродинамических тестов (урофлоуметрия, цистометрия)..... 88
4.5. Результаты методов нейровизуализации (КТ и МРТ головного мозга)..... 93
ГЛАВА 5. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ СЗГМ С СИНДРОМОМ НЕЙРОГЕННОГО ГАМП 103
5.1. Результаты симптоматического лечения нарушений мочеиспускания у больных СЗГМ с синдромом ГАМП 103

5.1.1. Сравнительный анализ эффективности и переносимости конкурентных антагонистов мускариновых рецепторов (М2, М3 подтипов) (троспимума хлорид, толтеродина тартрат, солифенацина сукцинат, оксибутинина хлорид 104
5.1.2. Сравнительный анализ эффективности и переносимости десмопрессина у пациентов с ночной полиурией на фоне СЗГМ 115
5.1.3. Сравнительный анализ эффективности и переносимости мелатонина у пациентов с изолированной ноктурией на фоне СЗГМ 116
ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ 119
ЗАКЛЮЧЕНИЕ 125
ВЫВОДЫ 125
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 127
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ 128
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 130
ПРИЛОЖЕНИЯ 144

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности.

Гиперактивный мочевой пузырь (ГАМП) – клинический синдром, с симптомами учащенного и ургентного мочеиспускания с (или без) императивным недержанием мочи и ноктурией (мочеиспускание в период от засыпания до пробуждения). По данным Международного общества по удержанию мочи (ICS), ГАМП выявлен примерно у 100 млн. человек в мире. В США ГАМП выявляется чаще таких наиболее распространенных заболеваний как сахарный диабет, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки и включен в 10 самых распространенных заболеваний и синдромов. Milsom I., и соавт., 2006 указывают на то, что 17% взрослого населения Европы имеют симптомы ГАМП [110]. Пушкарь Д.Ю., 2003 описывает императивное мочеиспускание у 16% женщин России. Abrams P. и соавт., 2002 показали, что в основе ГАМП лежит нейрогенная гиперактивность детрузора или гиперактивность неясного (идиопатического) характера [41]. Нейрогенная детрузорная гиперактивность является следствием неврологических заболеваний. Несмотря на тот факт, что ГАМП чаще отмечают в пожилом возрасте, достаточно часто симптомы ГАМП встречаются и в других возрастных группах. По данным Е.Б. Мазо и Г.Г. Кривобородова, 2003, наибольшее количество больных отмечено в возрасте старше 40 лет, при этом у мужчин старше 60 лет четко прослеживается тенденция к увеличению заболеваемости, в то время как у женщин, напротив, к снижению[24]. Приведенные данные наглядно демонстрируют, что ГАМП – весьма распространенный клинический синдром, встречающийся в различных

возрастных группах и приводящий к физической и социальной дезадаптации таких больных.

По мнению Мазо Е.Б. и Кривобородова Г.Г., 2003 клинически (в общей популяции) у больных ГАМП чаще имеет место идиопатическая детрузорная гиперактивность, реже нейрогенная, и еще реже ГАМП без детрузорной гиперактивности (64%, 23,5% и 12,5% соответственно) [24]. Заболевания головного мозга являются основной причиной развития ГАМП у неврологических больных (при инсульте – 15-45 %, болезнь Паркинсона – 56%) и это обусловлено, по-видимому, ведущей ролью различных отделов ЦНС в регуляции акта мочеиспускания [25,32,35,140,141].

Нарушение мочеиспускания является весьма распространенным осложнением ДЭ и у 9 % больных отмечается на ранних стадиях заболевания. По мнению Sakakibara R., и соавт. (1999), еще до появления нейровизуализационных признаков заболевания (лейкоареоза) частота встречаемости нейрогенной детрузорной гиперактивности (НДГ) (20%) преобладает над двигательными (16 %) и когнитивными (10 %) нарушениями. Автор предлагает исследовать симптомы нижних мочевых путей (СНМП) как одни из ранних маркеров ДЭ у лиц пожилого возраста. По мере нарастания явлений лейкоареоза отмечается и увеличение частоты встречаемости СНМП. Максимальное значение этого показателя отмечено при распространенном лейкоареозе (передний, средний и задний) и достигает 93 % [37,49,142].

Такие симптомы ГАМП как поллакиурия, ноктурия, наличие императивных позывов на мочеиспускание и эпизоды императивного недержания мочи встречаются у больных перенесших ишемический инсульт и ДЭ. При некоторых заболеваниях отмечаются единичные симптомы ГАМП (ноктурия при ДЭ), в некоторых случаях больные жалуются на сочетание тех или иных признаков (учащенное мочеиспускание и императивное недержание мочи при ишемическом инсульте). Полиморфизм клинических проявлений ГАМП у больных с неврологическими заболеваниями, вероятно, обусловлен разнообразием патогенетических механизмов, формирующих этот синдром.

Во многих работах последних 5 лет дискутируется вопрос о целесообразности проведения комплексного уродинамического исследования при диагностике ГАМП [118,100]. Авторы рекомендуют ограничиваться использовать шкалы IPSS, LISS и дневника мочеиспускания. В работах Шварца П.Г. и соавт, 2010, напротив, обосновывается необходимость проведения уродинамических исследований при диагностике ГАМП у больных с заболеваниями головного мозга. Подобные выводы авторы делают на основании результатов фармакологического анализа основных и побочных эффектов от применения конкурентных антагонистов мускариновых рецепторов. Неэффективность этих средств у определенных категорий больных связывают с отличиями в патогенетических механизмах, формирующих синдром ГАМП при различных видах поражения ЦНС, а также в динамике развития каждого заболевания [35,37,140,142].

Все вышесказанное определяет необходимость дальнейших исследований в области изучения патогенеза синдрома ГАМП при сосудистой демиелинизации, нейродегенеративном и ишемическом поражении головного мозга.

Цель исследования: изучить клинические особенности синдрома гиперактивного мочевого пузыря и оптимизировать медикаментозную коррекцию у больных с сосудистыми заболеваниями головного мозга.

Задачи работы:

1. Сопоставить особенности клинических проявлений синдрома ГАМП при ишемическом инсульте, ДЭ в сравнении ирритативной симптоматикой при доброкачественной гиперплазии простаты (ДГПЖ).
2. Определить последовательность формирования и/или регресса изолированных симптомов ГАМП в динамике развития ишемического инсульта (ИИ) и ДЭ.
3. Оценить возможную корреляцию между локализацией очагов поражения, их размерами и симметричностью с помощью нейровизуализационных методов исследования (КТ и МРТ) и симптомами ГАМП при инсульте и ДЭ.

4. Определить роль моторного и сенсорного компонентов в развитии синдрома ГАМП при ишемическом инсульте и ДЭ с помощью прямой цистометрии.
5. Оценить эффективность и переносимость антихолинергической и симпатолитической терапии, применяемой для симптоматического лечения ГАМП у больных страдающих ДЭ, перенесших ИИ и ДГПЖ.

Научная новизна:

1. Уточнены особенности синдрома ГАМП при ишемическом инсульте и ДЭ.
2. Впервые проведено сравнение клинических проявлений синдрома ГАМП при СЗГМ и ДГПЖ.
3. Уточнены отделы головного мозга, поражение которых в большинстве случаев приводит к формированию отдельных симптомов в структуре ГАМП при ИИ и ДЭ.
4. Методом фармакологического анализа оценена роль центральных и периферических механизмов формирования отдельных симптомов в структуре ГАМП при ИИ и ДЭ.
5. Установлена роль отдельных симптомов ГАМП в снижении качества жизни больных, перенесших ИИ и ДЭ, что позволило уточнить вклад расстройств мочеиспускания в психологическую дезадаптацию больных.

Теоретическая и практическая значимость:

1. Разработанный алгоритм диагностики и лечения ГАМП при ИИ и ДЭ позволит улучшить качество оказываемой медицинской помощи населению.
2. Оценка причин отказа больных с ГАМП от лечения может помочь преодолеть низкий уровень комплаентности.
3. Анализ симптомов ГАМП при СЗГМ по разработанному диагностическому алгоритму позволит в ранние сроки начать симптоматическое лечение с более высокой результативностью, что улучшит качество жизни пациента.

Методология и методы исследования.

Объектом исследования были пациенты с последствиями перенесенного ишемического инсульта и пациенты с дисциркуляторной энцефалопатией. Пациентам проводились сбор анамнеза, неврологический осмотр, забор крови, МРТ и КТ головного мозга, урологическое обследование, ультразвуковая диагностика.

Для оценки функционального состояния нижних мочевых путей и тазового дна пациентам проводилось комплексное уродинамическое исследование в объеме: урофлоуметрия, цистометрия, электромиография. Для исследования путей передачи нервных импульсов от структур, участвующих в акте мочеиспускания пациентам проводилось нейрофизиологическое исследование (ССВП и АСВП).

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Симптомы ГАМП являются одним из проявлений течения сосудистых заболеваний головного мозга, таких как ишемический инсульт и дисциркуляторная энцефалопатия
2. В головном мозге существуют области, ассоциированные с актом мочеиспускания, при поражении которых, возникают определенные симптомы ГАМП.
3. Уродинамическое исследование позволяет дифференцировать симптомы ГАМП при ХСЗГМ и ДГПЖ.
4. Длительность терапии антихолинергическими средствами при ГАМП зависит от течения основного заболевания, от локализации и объема ишемического поражения головного мозга.

Степень достоверности и апробация работы. Достоверность полученных результатов определяется количеством наблюдений, постановкой цели и задач, критериями включения пациентов в исследование, использованием в работе

современных методов обследования, применением адекватного задачам исследования статистического анализа. Диссертация апробирована и рекомендована к защите на совместном заседании сотрудников отделения анестезиологии и реанимации с палатами интенсивной терапии, первого, второго, третьего, пятого, шестого неврологических отделений, научно-консультативного отделения с лабораторией уродинамики, отделения лучевой диагностики, отделения ультразвуковой диагностики, лаборатории клинической нейрофизиологии, лаборатории клинической и экспериментальной химии ФГБНУ НЦН от 07 ноября 2017 года.

Материалы диссертации были представлены и обсуждены на Научно-практической конференции «Актуальные вопросы Нейроурологии» (2016,2017, Екатеринбург), Конференции «Пожилой больной. Качество жизни» (2016, Москва), Международном конгрессе «Реабилитация и санаторно-курортное лечение» (2017, Москва), Всероссийской научно-практической конференции по урогенитальным заболеваниям (2017, Новосибирск), Евразийском конгрессе «Инновации в медицине: образование, наука, практика» (2017, Екатеринбург), 23-ей Специализированной выставке «Медицина и Здоровье» (2017, Пермь).

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 151 странице машинописного текста, содержит 23 таблицы и иллюстрирована 11 рисунками. Работа состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, глав, отражающих результаты собственных исследований, главы обсуждения результатов, выводов и практических рекомендаций, списка цитируемой литературы. Библиографический указатель содержит 142 источников литературы, из которых 43 отечественных и 99 иностранных. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБНУ «НЦН». Протокол № 6 от 07.11.2017г.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Гиперактивный мочевой пузырь (определение, эпидемиология, этиология)

Нарушения акта мочеиспускания являются частым осложнением заболеваний головного мозга, что объясняется высокой концентрацией корковых, подкорковых и стволовых центров, регулирующих сократительную активность мочевого пузыря и уретры, а также «мочевое поведение». Поражение одного или нескольких центров мочеиспускания, проводящих путей между центрами, дисбаланс нейромедиаторных систем – всё это может стать самостоятельной причиной дискоординированной работы детрузора и сфинктеров уретры. Кроме того, прием ряда лекарственных средств, применяемых в неврологической практике, могут самостоятельно изменять сократительную активность НМП.

Наиболее часто встречающейся формой нарушения акта мочеиспускания, наблюдающееся у больных, перенесших инсульт, является императивное недержание мочи, в значительной степени снижающее качество жизни и социальную адаптацию, а по данным ряда авторов, являющееся предиктором смертности больных и суицидальных попыток [Шварц П.Г., 2007]. Данное состояние входит в состав более широкого понятия – гиперактивный мочевой пузырь (ГАМП) [24,19].

ГАМП – клинический синдром, проявляющийся симптомами учащенного и неотложного мочеиспускания с (или без) императивным недержанием мочи и ноктурией (мочеиспускание в период от засыпания до пробуждения) [24,44,60]. По данным Международного общества по удержанию мочи (ICS), ГАМП выявлен примерно у 100 млн. человек в мире [33]. В США ГАМП выявляется чаще таких наиболее распространенных заболеваний как сахарный диабет, язвенная

болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки и включен в 10 самых распространенных заболеваний и синдромов. Milsom I., и соавт., (2001) указывают на то, что 17 % взрослого населения Европы имеют симптомы ГАМП [110]. Пушкарь Д.Ю., (2003) описывает императивное мочеиспускание у 16% женщин России [29]. Abrams P. и соавт., (2003) показали, что в основе ГАМП лежит нейрогенная гиперактивность детрузора или гиперактивность неясного характера (идиопатическая ГАМП) [40]. Нейрогенная детрузорная гиперактивность (НДГ), в значительной части случаев, является следствием неврологических заболеваний (Таблица 1).

Несмотря на то, что ГАМП обычно наблюдают в пожилом возрасте, достаточно часто симптомы ГАМП встречаются и в других возрастных группах. По данным Мазо Е.Б. и Кривобородова Г.Г., (2003), наибольшее количество больных отмечено в возрасте старше 40 лет, при этом у мужчин старше 60 лет четко прослеживается тенденция к увеличению заболеваемости, в то время как у женщин, напротив, к снижению [24].

Таблица 1. Частота ГАМП при наиболее часто встречающихся заболеваниях головного мозга

Заболевание головного мозга (частота встречаемости заболевания в России)		Частота встречаемости расстройств мочеиспускания, (%)	Авторы
Дисциркуляторная энцефалопатия (700 на 100 000 населения)		67	*Минатуллаев Ш.А., 2009 [ ]*
Ишемический инсульт (400 000 случаев в год)	Острый период	30-80 (острая фаза)	*Eldar R., et al, 2001[ ]*
	Восстановительный период	42 (через 1 мес)	
	Резидуальный период	20 (через 12 мес)	
Рассеянный склероз (45 на 100 000)		28	*Шварц П.Г. и соавт., 2008 [ ]*
Болезнь Паркинсона (20 на 100 000)		25	*Yoshimura N. et al., 2003 [ ]*

Выделяют ГАМП с детрузорной гиперактивностью, выявляемую при цистометрии и аналогичный клинический синдром без детрузорной гиперактивности. Шварц П.Г. и соавт, 2014 полагают, что в первом случае речь идет о преобладании моторного компонента (повышенной активации детрузора), в то время как во втором случае речь идет о понижении порога восприятия реципрокных импульсов, поступающих от рецепторов мочевого пузыря к центрам мочеиспускания, расположенным в лобной доле (гиперсенсорная форма). При этом авторы не указывают на нарушение какого вида чувствительности мочевого пузыря преобладает (рецепторы давления, растяжения или ванилоидные рецепторы) [35,36,140,141]. По мнению Кривобородова Г.Г., 2001, клинически (в общей популяции) у больных ГАМП чаще имеет место идиопатическая детрузорная гиперактивность, реже нейрогенная, и еще реже ГАМП без детрузорной гиперактивности 64%, 23,5% и 12,5% соответственно) [24].

Эксперты Международного общества по удержанию мочи (ICS) в 2016 году в своем протоколе стандартизации предложили следующее определение синдрому гиперактивного мочевого пузыря – «ургентность, сопровождающаяся или нет ургентным недержанием мочи, обычно с поллакиурией и никтурией» (синонимы – синдром ургентности, синдром ургентности - частого мочеиспускания). Данный синдром, согласно рекомендациям ICS, применим при отсутствии подтвержденной инфекции или какой-либо другой патологии [78].

В свою очередь, ургентность, являясь ключевым симптомом ГАМП, с 2002 года определяется ICS как «жалоба пациента на непреодолимое желание опорожнить мочевой пузырь, которое трудно отложить» [40].

Учитывая то, что поллакиурия, ургентность и ургентное недержание мочи в совокупности не могут определять какое-то конкретное заболевание, напротив, могут присутствовать в клинической картине различных заболеваний (например, гиперактивность детрузора, гиперчувствительность детрузора,

инфравезикальная обструкция, недостаточность сфинктера мочевого пузыря, полиурия), понятие гиперактивный мочевой пузырь является синдромальным [22,62].

Temml C. и соавт. (2005) используют следующие критерии для ГАМП, которые оправданы с позиций классификации симптомов ICS (Таблица 2):

Таблица 2. Характеристика синдрома ГАМП, сопровождающегося или нет ургентным недержанием мочи (Temml C. et al., 2005)

ГАМП БЕЗ ПОТЕРИ МОЧИ	ГАМП С ПОТЕРЕЙ МОЧИ
- Ургентность+поллакиурия - Ургентность+никтурия - Ургентность+поллакиурия+никтурия	- Ургентность + ургентное недержание мочи - Ургентность + поллакиурия + никтурия + ургентное недержание мочи - Ургентность + поллакиурия + ургентное недержание мочи - Ургентность + никтурия + ургентное недержание мочи - Ургентность + поллакиурия + никтурия + смешанное недержание мочи - Ургентность + поллакиурия + смешанное недержание мочи - Ургнетность + никтурия + смешанное недержание мочи

Одно из последних исследований, целью которого являлось определение распространенности синдрома ГАМП в популяции в соответствии с терминологией, установленной Международным обществом по удержанию мочи, было проведено в Австрии. В исследование были включены почти 2500 мужчин и

женщин в возрасте от 21 до 90 лет, был проведен детальный анализ анамнестических, физикальных, социо-дермографических и лабораторных параметров, которые могли иметь отношение к исследуемому синдрому (Temml C. et al., 2005), также было проведено сравнение с другими широкомасштабными эпидемиологическими исследованиями, проведенными в США, европейских и азиатских странах.

По данным исследований частота ГАМП составила 13,5% (ГАМП$_{без\ потери\ мочи}$ – 9,4%, ГАМП$_{с\ потерей\ мочи}$ – 4,1%). Распределение по гендерному составу свидетельствовало о значительных различиях в распространенности синдрома ГАМП у мужчин и женщин [78,49].

Таблица 3. Распространность синдрома ГАМП у мужчин и женщин (Temml C. et al., 2005)

	ГАМП общ., %	ГАМП+, %	ГАМП-, %
Мужчины	10,2	1,8	8,4
Женщины	16,8	6,5	10,3

Примечание: ГАМП+ - ГАМП$_{с\ потерей\ мочи}$, ГАМП- - ГАМП$_{без\ потери\ мочи}$.

В целом, можно говорить об увеличении общей частоты синдрома ГАМП с возрастом независимо от пола. При этом увеличение частоты ГАМП у женщин происходит за счет плавного нарастания частоты ГАМП, сопровождающегося потерей мочи, тогда как частота ГАМП без потери мочи находится на одном, не зависимом от возраста, уровне порядка 10,3%. У мужчин же отмечается значительный подъем частоты ГАМП за счет обоих вариантов этого синдрома, начиная с возраста в 50 лет. До 50-летнего возраста у мужчин частота ГАМП, сопровождающегося потерей мочи, крайне незначительна (<1%). Это подтверждается и результатами проведенного в США исследования NOBLE (National Overactive Bladder Evaluation): авторы отмечают увеличение с возрастом частоты ГАМП$_{с\ потерей\ мочи}$ у женщин с 2% до 19%, причем наиболее

значительное увеличение имеет место после 44 лет. У мужчин же частота этого варианта синдрома ГАМП нарастала с 0,3% до 8,9% с максимальным увеличением после 64 лет. В целом, по данным NOBLE ГАМП без потери мочи более распространен у мужчин, нежели у женщин [54,67,60].

Говоря о распределении симптомов внутри синдрома гиперактивного мочевого пузыря без потери мочи, следует отметить, что наиболее частым сочетанием симптомов как у мужчин, так и у женщин являются ургентность+поллакиурия+никтурия (Таблица 4), в целом в составе ГАМП преобладает сочетание симптомов ургентность+поллакиурия (Milsom I. et al, 2001).

Таблица 4. Частота сочетаний симптомов при синдроме ГАМП $_{\text{без потери мочи}}$ **У мужчин и женщин, % (Temml C. et al, 2005)**

	Ургентность+ поллакиурия	Ургентность+ никтурия	Ургентность+ поллакиурия+ никтурия
Женщины	19,8	4	76,2
Мужчины	26,7	4	69,3

В целом, учитывая результаты перечисленных выше широкомасштабных исследований, можно сделать вывод, что ГАМП страдают от 10 до 15% (в зависимости от возраста) людей из общей популяции с неизменным преобладанием женщин независимо от возраста, и примерно у трети из них ГАМП сочетается с недержанием мочи. При этом, не считая ГАМП $_{\text{без потери мочи}}$ у женщин, частота ГАМП имеет тенденцию к увеличению с возрастом [35,140].

Abrams P. и соавт., 2002 показали, что в основе ГАМП лежит нейрогенная гиперактивность детрузора или гиперактивность неясного (идиопатического) характера [70,78].

В своих работах Sakakibara R., и соавт. (1999), Минатуллаев Ш.А. (2009) и Мулач А.Н. (2011) показали ведущую роль сосудистых поражений головного мозга в патогенезе развития синдрома ГАМП у неврологических больных [122,27,28].

Для понимания механизмов, лежащих в основе формирования синдрома ГАМП у неврологического больного необходимо остановиться на центральной регуляции акта мочеиспускания (нормальных механизмах удержания мочи и опорожнения мочевого пузыря).

1.2. Центры мочеиспускания головного мозга, участвующие в регуляции удержания и опорожнения мочи

Первые работы, посвященные изучению механизмов регуляции мочеиспускания, появляются в 1900 и 1914 годах. Их авторы Guyon F.C. и Barrington F.D.F., показали в опытах на кошках роль спинномозговых центров и подчревного нерва в регуляции мочеиспускания [46]. Баррингтона не удовлетворили результаты исследования и в 1925 году появляется его работа, посвященная открытию центра мочеиспускания, расположенного у кошек в области Варолиевого моста. Barrington F.D.F. станет первым хирургом-физиологом, который поймет важность ассоциации между «центрами мочеиспускания» головного мозга и функционированием нижних мочевых путей (НМП) [47,120].

Одна из областей, поражение которых приводит к увеличению частоты мочеиспускания и дефекации впоследствии назвалась «ядром Баррингтона», «pontine micturition center» (PMC), «M» регион (от лат. medial) или медиальный центр мочеиспускания (МЦМ) (De Groat W.C., 1975; Loewy A.D., 1979) [71,107]. Как выяснили Blok B.F. и Holstege G., 1997, нейроны «ядра Баррингтона» связаны прямыми синаптическими сообщениями с сакральными парасимпатическими преганглионарными нейронами и нейронами задних комиссур на сакральном уровне (спинальные представительства тазового нерва) [52].

По мнению Blok B.F. et al., (1997), первые нейроны возбуждают мочевой пузырь (через тазовые ганглии), в то время как последние оказывают тормозное действие на мотонейроны, регулирующие наружный сфинктер уретры [51,52]. В результате этих связей, по современным представлениям, стволовой центр мочеиспускания координирует синергию мочевого пузыря и сфинктера уретры. Roppolo J.R. и et al., (1985) выяснили, что афферентные импульсы по чувствительным волокнам, идущим от ванилоидных рецепторов слизистой мочевого пузыря, минуя стволовой центр мочеиспускания, поднимаются до паравентрикулярных ядер, где происходит первичная их обработка (Рис.1) [119]. Сходные данные получены в работах Liu R.P.C., (1983); Blok B.F. и Holstege G., (1994. 1995)[51,52]. Подобная картина регуляции мочеиспускания была описана на кошках и приматах. Изучение центров мочеиспускания у человека впервые стало возможно с появлением методов прижизненной нейровизуализации, в частности позитронно-эмиссионной томографии. В работах, руководимых Blok B.F. (1997, 1998) показано, что при мочеиспускании в головном мозге человека увеличивается кровоток в области dorsomedial pontine tegmentum близкого к четвертому желудочку, и это, как предположили авторы, и есть местоположение МЦМ у человека [51,52].

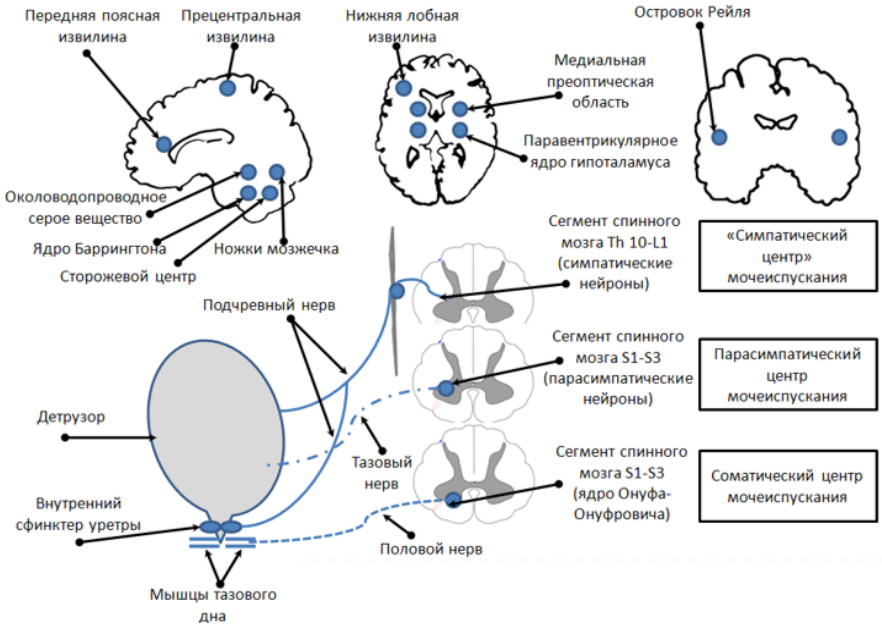


Рис. 1 Центры головного и спинного мозга, регулирующие мочеиспускание [по Шварцу П.Г., 2014]

Впоследствии был выделен сторожевой центр мочеиспускания (СЦМ) Holstege G. et al., (1979, 1986). Двусторонние повреждения СЦМ у кошек приводили к развитию гиперрефлексии и ургентному недержанию мочи [91,92,95,127]. Описанная еще Barrington F.D.F., 1925, картина «высокого тонуса мочевого пузыря и спастического состояния сфинктера» позже получила название «детрузорно-сфинктерной диссинергии» (ДСД). Современные концепции механизмов формирования стрессового недержания мочи (недержании мочи при повышении внутрибрюшного давления на фоне глубокого дыхания, кашле, чихании, смехе или сексуальной деятельности), по мнению Griffiths D.J., 2002, также связывают с поражением СЦМ [80,87]. Схожие данные представлены в работе Минатуллаева Ш.А., 2009 у больных с вертебрально-базиллярной недостаточностью [27]. Более поздние работы, в которых описана физиология ядра Онуфа - Онуфровича показывают ведущую роль дегенерации этого центра мочеиспускания в развитии стрессового недержания мочи.

Другими важными «центрами мочеиспускания» являются ядра, расположенные в области лобных и височных долей, а также в паравентрикулярном ядре гипоталамуса (Рис. 1). Центры лобной коры отвечают за анализ, постоянно поступающих через паравентрикулярное ядро гипоталамуса, афферентных импульсов из непрерывно наполняющегося мочой мочевого пузыря. Большинство этих импульсов суммируются и в результате осознаются человеком как позыв на мочеиспускание при наполнении мочевого пузыря до 250-300 мл. За этим следуют поведенческие реакции, связанные с поиском удобной для мочеиспускания территории (вероятно, за это отвечают базальные ганглии) [36,51,57,141].

Поиск удобного места для мочеиспускания у человека программируется социальными нормами поведения. Изменение мочевого поведения, снятия табу, может косвенно свидетельствовать о нарушении скоординированной работы лобных и подкорковых центров мочеиспускания (это относится к мочеиспусканию больных в не отведенных для этого местах и к ограничению больными питьевого режима).

Подобные расстройства мочеиспускания наблюдаются при выраженных когнитивных нарушениях и могут отражать динамику изменения ядра личности [58,75,111].

В иерархическом подчинении находятся подкорковые ганглии, связанные с гипоталамическими центрами, регулирующими суточный ритм мочеиспускания. По данным МРТ, наличие поражения паравентрикулярных и подкорковых областей (как воспалительная, так и сосудистая демиелинизация) может приводить к появлению дизурических расстройств и смещению биологических ритмов в сторону ночных мочеиспусканий (при нормальном или уреженном дневном мочеиспускании) [81,86]. В МЦМ происходит суммация и перераспределение восходящих спинальных импульсов с мочевого пузыря. МЦМ и СЦМ работают синхронно и антагонистично. При активации МЦМ, имеющего влияния на парасимпатические центры спинного мозга, происходит сокращение мочевого пузыря, а при активации сторожевого центра, связанного с симпатическими центрами спинного мозга (и, по-видимому, соматическими), происходит сокращение непроизвольного сфинктера уретры [87].

Таким образом, работы Barrington F.J.F. (1925) и Holstage G. (1993) являются и остаются основополагающими для современного понимания центрального контроля над мочеиспусканием животных и человека. Во многом, работа этих центров связана с областями серого вещества, расположенного вокруг сильвиева водопровода, называемыми также periaqueductal gray [46,91,92].

Спинальные и периферические представительства нижних мочевых путей

Как уже указывалось выше, в спинном мозге имеется ряд парных центров мочеиспускания, которые с одной стороны являются более древними по происхождению и при некоторых условиях (спинальный инсульт, травма спинного мозга) могут автономно регулировать мочеиспускание, с другой стороны их нормальное функционирование у млекопитающих (и у человека в частности) возможно лишь под контролем головного мозга. Сочетанное поражение нервных проводников и разобщение центров мочеиспускания

головного и спинного мозга при цереброспинальной форме РС, спинальном инсульте и др. проявляется тем множеством клинико-уродинамических форм и СМНП, которое не встречается больше ни при одном другом заболевании нервной системы [17,34,108,139].

Описанные к настоящему времени спинальные центры мочеиспускания можно разделить на 3 пары. Первая из них расположена в нижнегрудных (Th 11 - Th 12) и первых двух поясничных (L1-L2) сегментах спинного мозга – это ассоциативные нейроны симпатического отдела нервной системы. Афферентные импульсы от рецепторов уретры и шейки мочевого пузыря поступают к спинальным нейронам по чувствительным нейронам, тела которых расположены в спинальных ганглиях (ganglion spinale), откуда поступают в задние рога спинного мозга.

В спинном мозге на указанных выше уровнях эти нейроны в боковых рогах передают импульсы на ядра ассоциативных нейронов, откуда посредством эфферентных клеток паравертебральных узлов по подчревному нерву (n. hypogastricus) поступают к моторным окончаниям уретры и шейки мочевого пузыря, вызывая сокращение последних при стимуляции α1- адренорецепторов и расслабление детрузора при стимуляции β- адренорецепторов, расположенных в его толще. Бессознательное сокращение сфинктера уретры позволяет непроизвольно удерживать мочу.

Нарушение этой функции наблюдается при поражении шейных сегментов спинного мозга (например, при позвоночно-спиномозговой травме, спинальном инсульте, миелите, рассеянном склерозе).

Сторожевой центр мочеиспускания, расположенный в варолиевом мосту, обеспечивает расслабление уретры при мочеиспускании. Его разрушение приводит к сфинктерной задержке мочи стволового происхождения. Подробно эти центры описаны в работах Ch. S. Sherrington [93,109].

В тесной связи с симпатическими центрами мочеиспускания находятся соматические, представленные ядром Онуфа описанным в 1899 г. и, позже, изученного Sherrington C.S. и Holstege G., (1999) [93]. Работа этого парного центра обеспечивает произвольное удержание мочи и начало мочеиспускания. Фактором роста нервных клеток в этом центре (S1-S3 сегменты спинного мозга) является тестостерон, что определяет выраженный половой диморфизм этих ядер у мужчин и женщин. Вероятно, более крупные ядра у мужчин (около 600 тел нейронов) необходимы для мочеиспускания в положении стоя, а также сложными механизмами поддержания положения тела при половом акте (регуляция мышц промежности) [43,92].

Нейротрансмиттерами в этих ядрах служат серотонин и норадреналин, что, в известной степени, объясняет назначение селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина у пациенток со стрессовым недержанием мочи. Скоординированное центром Баррингтона и мозжечковыми представительствами ядро Онуфа обеспечивает соматическую регуляцию различных мышц тазового дна, в частности мышц промежности, анальный сфинктер, наружный уретральный сфинктер и мышцы наружных половых органов (mm. ishiocavernosum et bulbocavernosum).

Ядро Онуфа расположено на уровне первых сакральных сегментов (S1, S2) в передних рогах серого вещества спинного мозга и, по мнению Holstege G., (1983), в функциональном смысле тесно связано с «L» регионом центра Баррингтона, описанного выше. Скоординированная работа этих центров позволяет избирательно осуществлять акты мочеиспускания и дефекации, а также участвует в формировании некоторых стадий эрекции [43,50].

Тесная функциональная связь соматической и симпатической систем обеспечивает произвольное удержание мочи и кала при сильном позыве на мочеиспускание и дефекацию, а также осуществление эякуляции при половом акте.

Нарушение функционирования этого центра может проявляться в виде псевдодиссинергии (вплоть до задержки мочи),

недержании кала I-II стадии (по Федорову В.Д.), расстройствам эякуляции. Ядро Онуфа является спинальным центром срамного нерва (n. pudendus), имеющего веточки иннервирующие анус (n. analis inferior), промежность (n. perineus superficialis), мошонку (n. scrotalis posterior) и половой член (n. dorsalis penis). Все эти ветви срамного нерва находятся в непосредственной близости к поверхности кожи, что делает их доступными для нейрофизиологических исследований (ССВП, бульбокавернозный рефлекс и др.), а также для электрических (пудендальная электростимуляция) и магнитных (ритмическая магнитная стимуляция) лечебных процедур.

Нервная регуляция функции опорожнения мочевого пузыря осуществляется благодаря парасимпатическим центрам мочеиспускания, расположенным на уровне первых сакральных сегментов (S2 – S4) в передних рогах серого вещества спинного мозга.

В составе тазового нерва (n. pelvicus) афферентные импульсы достигают парасимпатического центра мочеиспускания, откуда поднимаются к СЦМ (центр Баррингтона), затем, пройдя обработку в паравентрикулярных ядрах, поступают к коре лобных долей. По нисходящим путям спинного мозга эфферентные импульсы достигают центра мочеиспускания и направляются в составе тазового нерва к парасимпатическим ганглиям, расположенным в непосредственной близости от мочевого пузыря. Стимуляция последних приводит к сокращению мочевого пузыря.

Сокращение детрузора осуществляется в основном при стимуляции M3 и M2 подтипов мускариновых рецепторов. Поражение парасимпатических центров и их координаторов, расположенных в стволе головного мозга приводит к снижению сократительной активности мочевого пузыря, появлению остаточной мочи вплоть до полной (острой) её задержки. За последнее столетие разными авторами было описано 12 рефлексов, участвующих в удержании мочи и мочеиспускании (Mahony D. и соавт., 1977) [109].

Помимо вышеописанных систем на периферическом уровне в регуляции мочеиспускания определенную роль играют нехолинергические

ненорадренергические универсальные системы, медиаторами которых являются вазоинтестинальный пептид (VIP), пуриновые основания (цГМФ), гамааминомаслянная кислота (ГАМК), оксид азота (NO) и некоторые другие, однако роль этих систем в регуляции мочеиспускания находится в стадии активного изучения.

1.3. Нейрогенный ГАМП у больных, перенесших ишемический инсульт

Частота встречаемости урологических осложнений НМК варьирует в зависимости от фазы нарушения мозгового кровообращения, пола и возраста больных, характера поражения головного мозга (ишемический или геморагический), локализации очага поражения и тактики ведения больных и по данным Langhorne P. et al., (2000) и Brittain K. R. et al., (1998) составляет от 24 до 87 % [57,104].

В исследованиях Шварца П.Г. и соавт., (2009) было показано, что у 91 % больных, перенесших инсульт в остром периоде отмечаются СНМП, из них ирритативная симптоматика отмечалась у 54 %, обструктивная симптоматика у - 23 %, смешанная симптоматика - 14 % больных [3,35,140,141].

По мнению Lee A.H. et al., (2003), на частоту встречаемости императивного недержания мочи в резидуальном периоде инсульта влияет и характер инсульта. При субарахноидальном кровоизлиянии (n=322) авторы отметили недержание мочи у 3,1 %, при внутримозговом кровоизлиянии (n=807) – 5,2 %, при ишемическом инсульте (n=4681) – 6,7 %, а при транзиторных ишемических атаках (n=1974) – 2,0 % [105,135].

Daviet J.C. et al, (2004), отмечают, что в период первых суток после инсульта СНМП наблюдаются у 40 % больных, на 15-е сутки у 32 %, а на 90 сутки лишь у 19 %, то есть в два раза реже, чем в начале заболевания [70]. Doshi V.S. et al., (2003) указывают, что нарушения акта мочеиспускания, наряду с инфекцией НМП и депрессией чаще встречаются у женщин, перенесших инсульт, по сравнению с мужчинами [5,75].

Наряду с синдромом ГАМП у больных, перенесших инсульт может отмечаться хроническая задержка мочи, которая характеризуется наличием в мочевом пузыре остаточной мочи. Удобным, достоверным и малоинвазивным методом определения остаточной мочи является ультразвуковое исследование объема мочевого пузыря после мочеиспускания. Daviet J.C. et al., (2004), исследуя остаточную мочу у 123 больных, перенесших инсульт показали наличие её в объеме более 50 мл у 34 больных: из них 18 больным исследование проводилось в первые 3 мес после инсульта, 16-ти в более отдаленном периоде. По данным Daviet J.C. et al., (2004), наличие остаточной мочи более 150 мл (в норме остаточной мочи не определяется) в первые сутки после инсульта отмечается у 36% больных, а на 90 - день только у 19%. При выявлении остаточной мочи на 90-й день после инсульта случаи смертности больных учащаются с 16 до 22 % [70]. Dromerick A.W. et al., (2003), выявили наличие остаточной мочи более 150 мл у 28 из 101 пациента [76].

Важно отметить, что невозможность самостоятельного мочеиспускания в острый период инсульта может быть так же обусловлена вынужденным положением (лежа на спине), наличием других больных в палате и непривычной больничной обстановкой. Создание комфортных условий для мочеиспускания для этой категории больных позволяет избегать неоправданных катетеризаций мочевого пузыря. Использование весов при взвешивании памперсов и перкуторное определение наполнения мочевого пузыря позволяет максимально сократить использование уретрального катетера для определения диуреза, а, следовательно, сводит к минимуму риск развития инфекционных осложнений.

Nitti V.W., at al., (1996), указывают в своей работе на необходимость проведения комплексного уродинамического исследования (КУДИ) больным, перенесшим инсульт, имеющим СНМП. При проведении КУДИ 34 больным были выявлены 3 уродинамических варианта (формы) нарушения акта мочеиспускания: нейрогенная детрузорная гиперактивность (НДГ) – у 17 (50%), нарушение сократительной способности детрузора – у 13 больных (38%) и

нарушение произвольного расслабления поперечнополосатого сфинктера уретры у 4 (12%) больных [97].

При сравнении данных шкалы IPSS с показателями МРТ головного мозга C. Fowler et al., (1992), выявили корреляцию между наличием нарушений акта мочеиспускания и локализацией повреждений головного мозга в лобной и височной областях, гипоталамусе и области варолиевого моста, что совпадает с данными [83].

В исследовании Griffiths D.J. и соавт, (1994), показана роль асимметричности поражения корковых представительств и ее влияние на характер расстройств мочеиспускания у больных с ИИ. При поражении правых передних отделов лобной коры отмечалось преобладание императивного недержания мочи со снижением чувствительности мочевого пузыря, при поражении левого полушария указанные нарушения отмечались реже [86].

Таким образом, существует определенная топическая семиотика нейрогенных нарушений мочеиспускания при ИИ. Наблюдая за характером СНМП можно предположить уровень поражения головного мозга, а оценивая динамику их развития в различные периоды инсульта оценить нейропластичность предполагаемых структур мозга, отвечающих за контроль над мочеиспусканием в различные периоды ИИ. Первое и второе предположение подтверждается или опровергается методами нейровизуализации (МРТ).

Сложности языковой коммуникации, связанные с описанием мочевых симптомов, с которыми сталкивается как врач невролог (или уролог), так и пациент преодолимы при использовании специальных шкал, оценивающих СНМП.

1.4. Нейрогенный ГАМП у больных с дисциркуляторной энцефалопатией.

Нарушение мочеиспускания является весьма распространенным осложнением ДЭ и у 9 % больных отмечается на ранних стадиях заболевания. По мнению Sakakibara R., и соавт. (1999), еще до появления нейровизуализационных признаков заболевания (лейкоареоза) частота встречаемости

нейрогенной детрузорной гиперактивности (НДГ) (20%) преобладает над двигательными (16 %) и когнитивными (10 %) нарушениями. Автор предлагает исследовать СНМП как одни из ранних маркеров ДЭ у лиц пожилого возраста. По мере нарастания явлений лейкоареоза отмечается и увеличение частоты встречаемости СНМП. Максимальное значение этого показателя отмечено при распространенном лейкоареозе (передний, средний и задний) и достигает 93 %. В тоже время нарастает когнитивный (до 73%, при MMSE‹24 и 45% при MMSE‹19) и двигательный дефицит [15,121,122].

Обращает на себя внимание, что в поздние стадии заболевания отмечается наиболее тяжелая степень расстройств мочеиспускания, частота которых на всех стадиях выше по сравнению с нарушениями психических и двигательных функций [4]. При распределении отдельных симптомов можно выявить относительно раннее появление ночных мочеиспусканий (ноктурии) и более позднее присоединение императивного недержания мочи.

В исследовании Griffiths D.J. и соавт, (1994) [86], показана роль асимметричности поражения корковых представительств и ее влияние на характер расстройств мочеиспускания у больных с ДЭ. При поражении правых передних отделов лобной коры отмечалось преобладание императивного недержания мочи со снижением чувствительности мочевого пузыря, а при поражении левого полушария указанные нарушения отмечались реже [99,136].

Таким образом, существует некая топическая семиотика нейрогенных нарушений мочеиспускания при ДЭ. Наблюдая за характером СНМП можно предположить уровень поражения головного мозга, а оценивая динамику их развития – клинический вариант ДЭ. Первое и второе предположение подтверждается или опровергается методами нейровизуализации (магнитно-резонансной томографией).

Раннее развитие СНМП при относительно сохранных когнитивных и двигательных функциях, характерное для некоторых случаев ДЭ, может служить одним из критериев при дифференциальной диагностике различных деменций

(в частности Альцгеймеровского типа, когда указанные расстройства появляются при выраженном когнитивном дефиците).

Можно предположить, что раннее выявление СНМП у пожилых пациентов может облегчить выявление ДЭ на ранних стадиях заболевания. Сложности языковой коммуникации, связанные с описанием мочевых симптомов, с которыми сталкивается как врач невролог, так и пациент преодолимы при использовании специальных шкал, оценивающих СНМП.

Минатуллаев Ш.А. (2009), изучая нейрогенные нарушения мочеиспускания при ДЭ приходит к следующим выводам:

- В клинической картине функциональных нарушений мочеиспускания при хронических сосудистых заболеваниях головного мозга преобладают ирритативные симптомы (поллакиурия, наличие императивных позывов на мочеиспускание, ноктурия, недержание мочи), которые часто появляются на ранних этапах заболевания и сохраняются неизменными на всем его протяжении.
- Функциональные нарушения мочеиспускания, наблюдающиеся при хронических сосудистых заболеваниях головного мозга, возникают уже на этапе начальных проявлений когнитивных расстройств и нарушений ходьбы, частота их встречаемости неуклонно прогрессирует по мере нарастания неврологического дефицита.
- Поражение лобных долей головного мозга, выявляемое методами нейровизуализации (передний лейкоареоз) наиболее часто сочетается с поллакиурией, наличие лакунарных инфарктов в паравентрикулярных областях коррелирует с ноктурией, а ишемические поражения Варолиева моста сочетаются с императивным недержанием мочи.
- При проведении уродинамического исследования больным с хроническими сосудистыми заболеваниями головного мозга нейрогенная детрузорная гиперактивность выявляется у 60% больных, гиперактивный мочевой пузырь без детрузорной гиперактивности у 25%, стрессовое

недержание мочи у 9% и нарушение произвольного расслабления произвольного сфинктера уретры у 6%.

- Лекарственные средства, применяемые для лечения хронических сосудистых заболеваниях головного мозга (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и нейропротекторы) не оказывают влияния на функции нижних мочевых путей.
- Конкурентные антагонисты мускариновых рецепторов (троспиума хлорид и солифенацина сукцинат) являются высокоэффективными и хорошо переносимыми средствами при лечении нейрогенной детрузорной гиперактивности и гиперактивного мочевого пузыря без детрузорной гиперактивности у больных с хроническими сосудистыми заболеваниями головного мозга и обладают дозазависимым эффектом.

При неврологическом обследовании больных хроническими сосудистыми заболеваниями головного мозга на любой стадии заболевания автор рекомендует обращать внимание на состояние функции мочеиспускания, используя специальные опросники (IPSS и LISS). Больных с выраженными нарушениями мочеиспускания необходимо направлять на консультацию к урологу для исключения урологического заболевания (аденома предстательной железы, простатит и др.). А при отсутствии урологического заболевания средствами выбора лечения ирритативных функциональных нарушений мочеиспускания при хронических сосудистых заболеваниях головного мозга являются конкурентные антагонисты мускариновых рецепторов: троспиума хлорид (Спазмекс®) и солифенацина сукцинат (Везикар®).

1.5. Лечение больных с нейрогенным ГАМП

Полиморфизм центральных и периферических механизмов регуляции акта мочеиспускания обусловлен сложными взаимоотношениями разнообразных структур головного и спинного мозга, а также их ганглионарными и рецепторными представительствами, координирующими

сократительную активность детрузора и сфинктерного аппарата, ритмы микции и её эмоциональную составляющую (ощущение позыва на мочеиспускание, удовлетворение после мочеиспускания, качество жизни) (Шварц П.Г., 2011) [37,142]. Индивидуальные особенности нейромедиаторных систем каждой из этих структур с одной стороны позволяют обеспечить синхронность работы нижних мочевых путей, а с другой стороны определяют многообразие дисфункций мочевого пузыря и уретры, наблюдаемое при различных неврологических заболеваниях. Это, в определенной мере, объясняет многофакторность развития сходных на первый взгляд клинических синдромов, и сложности, возникающие при выборе лекарственного средства для их коррекции. Наиболее изученной группой лекарственных средств, применяемых для терапии нейрогенных нарушений мочеиспускания, являются конкурентные антагонисты мускариновых рецепторов. Отличие в химическом строении отдельных представителей этой группы лекарств объясняет их преимущественно центральные и/или периферические механизмы действия, а также позволяет предположить принципы формирования синдрома гиперактивного мочевого пузыря при различных заболеваниях нервной системы [66,132,137].

Во многих работах последних 5 лет дискутируется вопрос о целесообразности проведения комплексного уродинамического исследования при диагностике ГАМП [63,65]. Авторы рекомендуют ограничиваться использовать шкалы IPSS, LISS и дневника мочеиспускания. В работе Шварца П.Г. и соавт, (2014), напротив, обосновывается необходимость проведения уродинамических исследований при диагностике ГАМП у больных с заболеваниями головного мозга [34,139].

Подобные выводы авторы делают на основании результатов фармакологического анализа основных и побочных эффектов от применения конкурентных антагонистов мускариновых рецепторов. Неэффективность этих средств у определенных категорий больных связывают с отличиями в патогенетических механизмах, формирующих синдром ГАМП при различных видах поражения ЦНС, а также в динамике развития каждого заболевания.

Все вышесказанное определяет необходимость дальнейших исследований в области изучения патогенеза синдрома ГАМП при демиелинизирующем, нейродегенеративном и ишемическом поражении головного мозга, в том числе методом фармакологического анализа.

На периферическом уровне регуляции мочеиспускания ведущая роль в инициации сокращения детрузора отводится парасимпатической системе, представленной нервными окончаниями, ведущими своё начало от сакрального центра мочеиспускания посредствам тазового нерва. В самом мочевом пузыре имеются различные подтипы мускариновых рецепторов. Blok B.F.M. и соавт. (1997) и Chapple C.R. (2000) в своих работах показали, что мочевой пузырь содержит M2 и M3 подтипы мускариновых холинорецепторов [50,64].

Хотя в тканях мочевого пузыря преобладают M2 рецепторы (около 80% всей популяции мускариновых холинорецепторов в мочевом пузыре), его сокращения осуществляются благодаря активации относительно небольшой популяции M3 мускариновых холинорецепторов [55,72,65].

Основными мишенями фармакотерапии ГАМП являются мускариновые рецепторы мочевого пузыря, преимущественно M3 подтипа. Антихолинергические средства, применяемые с этой целью, являются антагонистами мускариновых рецепторов и конкурируют с ацетилхолином за постсинаптические мускариновые рецепторы.

Антимускариновые средства имеют неодинаковое сродство к разным подтипам мускариновых рецепторов. Это обусловлено отличиями в химическом строении. Различие в строении АХС объясняет их отличительные основные и побочные эффекты.

Первый представитель данной группы оксибутинина хлорид –помимо основного антихолинергического эффекта, обладает ещё и папавериноподобным эффектом, что при приеме внутрь проявляется выраженными атоническими запорами и сухостью во рту. Для уменьшения подобных побочных эффектов был разработан толтеродина тартрат, обладающий лучшей эффективностью

и переносимостью по сравнению с оксибутинином, однако не лишенного собственных побочных эффектов (нарушения аккомодации, зрительные галлюцинации и сухость во рту).

Следующим этапом был разработан суперселективный препарат солифенацина сукцинат, избирательно блокирующий М3 подтип мускариновых рецепторов. Однако при сравнении с толтеродином он не превзошел это средство ни в эффективности, ни со стороны выраженности побочных эффектов. Принципиально новый подход к разработке новых АХС, применяемых для лечения ГАМП заключался в ограничении центральных эффектов, что осуществилось благодаря применению четвертичного аммониевого соединения троспиума хлорида.

Антихолинергические средства имеют различную фармакокинетику, биодоступность, при пероральном приеме, и различный метаболизм. Значительная вариабельность фармакологических и фармакокинетических характеристик этой обширной группы лекарственных средств определяет с одной стороны индивидуализированный подход к назначению этих средств, а с другой стороны может объяснить многообразие и специфичность побочных эффектов, встречающихся в клинической практике.

Задача усложняется, когда назначаемые АХС (будучи нейротропными средствами) вступают во взаимодействия с другими лекарственными средствами, применяемыми в неврологической практике.

Если происходит потенцирование действия ранее назначенных нейротропных средств, то возникает необходимость в снижении доз одного или обоих лекарств (предпочтение троспиума хлорида, не проникающего через ГЭБ, у пациентов, принимающих лекарственные препараты, влияющие на центральные холинергические системы мозга).

Сложнее избежать антагонистических взаимодействий (применение АХС у больных с ГАМП на фоне болезни Альцгеймера или ДЭ с выраженными когнитивными нарушениями, принимающих ингибиторы ацетилхолинэстеразы).

Представленные в таблице 4 показатели относятся к исследованиям идиопатического ГАМП, т.е. предположительно не нейрогенной природы. Задача оценки побочных эффектов у пациентов с заболеваниями головного мозга значительно усложняется. Это связано, в первую очередь, с тем, что нервная система – мишень АХС – повреждена, причем механизм формирования ГАМП при каждом виде повреждения различный:

- Инсульт – *разрушение лобных, подкорковых и стволовых центров мочеиспускания;*
- Дисциркуляторная энцефалопатия – *разобщение центров головного мозга;*

В условиях нарушения проницаемости гематоэнцефалического барьера (инсульт), приема нейротропных средств (базовая терапия основного неврологического заболевания), среди которых могут быть средства с различной степенью выраженности антихолинергическим эффектом, применение АХС, влияющих на симптомы ГАМП практически не предсказуемо. Тем не менее, описанные выше препараты успешно используются в клинической практике неврологами и урологами. АХС, применяемые в нейроурологической практике потенцируют действия других антипсихотиков (респиридон и др.) холинолитиков (циклодол) фенотиазинов, амантадина, бутирофенонов, леводопы, препаратов наперстянки, трициклических антидепрессантов. Совместное применение с флуоксетином приводит к значительному ингибированию метаболизма АХС (толтеродина) у экстенсивных метаболизантов, однако изменения режима дозирования не требуется. Троспиума хлорид усиливает действие амантадина, трициклических антидепрессантов, хинидина, антигистаминных лекарственных средств, дизопирамида, бета-адреностимуляторов. Агонисты холинорецепторов снижают терапевтический эффект Солифенацина и других АХС. Применение М-холинолитиков может снизить эффект лекарственных препаратов, стимулирующих моторику ЖКТ, например, метоклопрамида и цизаприда. Таковы фармакологические взаимодействия АХС.

В исследовании, проведенном Шварцем П.Г. и соавт., (2011) наблюдались 319 больных обоих полов (145 мужчин и 179 женщин) с рассеянным склерозом (n=215), перенесших ишемический инсульт (n=76), страдающих болезнью Паркинсона (n=41) и дисциркуляторной энцефалопатией (n=15). Учитывали различие в патогенетических механизмах формирования ГАМП при этих заболеваниях.

Для купирования симптомов ГАМП использовали тольтеродина L – тартрат (Детрузитол®) 4 мг/сут (n=131), оксибутинина гидрохлорид (Дриптан®) 15 мг/сут (n=45), троспиума хлорид (Спазмекс®) 15 мг/сут (n=107), и дифенилтропина хлорид (Тропацин®) 6-20 мг/сут (n=36). Повторное обследование, включая опросники IPSS, LISS, дневник мочеиспускания (по 5 дней), ультразвуковое сканирование мочевого пузыря с определением объема остаточной мочи и цистометрию средней скорости наполнения проводили через 1 и 6 месяцев от начала лечения. Максимальные сроки наблюдения составили 4 года непрерывного приема Детрузитола и 3,5 года приема Спазмекса [31,117].

Основные лечебные эффекты отмечались к концу 2-ой, началу 3-й недели постоянного приема препаратов, вне зависимости от их химического строения и характера неврологического заболевания.

К основным клиническим эффектам следует отнести урежение дневных и ночных мочеиспусканий, уменьшение выраженности позыва на мочеиспускания и урежении эпизодов императивного недержания мочи.

Связь регресса этих симптомов с уменьшением детрузорной активности была подтверждена цистометрическими исследованиями.

Среди ожидаемых побочных эффектов особое внимание обращали на нарушение аккомодации, запоры, сухость во рту, тахиаритмию и, конечно же, появление остаточной мочи.

Побочные эффекты проявлялись уже в 1-2 недели приема, иногда раньше основных, что, по-видимому, было обусловлено высокой дозой препаратов (титруется только троспиума хлорид и тропацин) и/или потенцированием основной терапии (противопаркинсонические препараты).

Некоторые из выявленных побочных эффектов антихолинергических препаратов Шварц П.Г. и соавт., 2011 определили как «положительные». Они и определили потенциал к возникновению новых показаний к применению АХС у неврологических больных. Наиболее интересными из них стали купирование сиалореи и спастического запора при болезни Паркинсона и анального недержания при рассеянном склерозе [98].

При сравнении эффективности и переносимости антихолинергических средств у пациентов с различными заболеваниями нервной системы, были выявлены некоторые отличия. В частности, пациенты с рассеянным склерозом и ишемическим инсультом отмечали урежение мочеиспускания и уменьшение эпизодов императивного недержания мочи уже к концу 1-й, началу второй недели, в то время как терапевтический эффект у пациентов с болезнью Паркинсона и дисциркуляторной энцефалопатией развивался в среднем к началу третьей недели. Подобные различия во времени наступления лечебного эффекта, вероятно, связаны с длительностью развития патологического процесса, приводящего к денервации нижних мочевых путей и формированием стойких патологических рефлексов, воздействие на которые требует более длительных сроков терапии.

Заключение

Синдром ГАМП является распространенным проявлением сосудистых (острых и хронических) и нейродегенеративных заболеваний головного мозга, встречаясь у 15-85 % больных в зависимости от степени выраженности неврологического дефицита. При этом повреждение различных отделов головного мозга ишемического и/или дегенеративного характера имеет специфические феноменологические проявления. В сумме – эти проявления (симптомы) составляют полиморфный синдром ГАМП, а его отдельные составляющие вариабельны в зависимости от заболевания головного мозга и могут служить важным диагностическим признаком на этапе установления основного неврологического диагноза. Связь между выраженностью ГАМП, стадией

и скоростью развития нейродегенеративного процесса может служить важным критерием при прогнозировании течения основного заболевания. А разнообразие основных и побочных эффектов от стандартной антихолинергической терапии указывает на патогенетическое разнообразие сходного, на первый взгляд, синдрома ГАМП, на его холинергическое и нехолинергическое происхождение у различных категорий неврологических больных. Все вышесказанное определяет необходимость дальнейших исследований в области изучения патогенеза синдрома ГАМП при остром и хроническом ишемическом поражении головного мозга.

ГЛАВА 2. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

В настоящей работе представлены данные комплексного клинико-лабораторного, инструментального обследования и лечения 140 больных с последствиями ишемического инсульта (50) и с ДЭ (70), имеющих синдром ГАМП нейрогенного происхождения. В качестве группы сравнения обследовано 20 больных с верифицированной ДЭ в сочетании с ДГПЖ, клиническая картина болезни которых представлена преимущественно ирритативной симптоматикой.

Работа выполнена на базе 3 сосудистого отделения и лаборатории нейроурологии и уродинамики ФГБНУ «НЦН» в период с 2015 по 2017 годы.

В ходе исследования были выделены три этапа. На первом этапе изучались клинические проявления ГАМП у больных с последствиями ишемического инсульта, ДЭ и ДГПЖ. Проводилась сравнительная оценка диагностических возможностей и чувствительности различных шкал и дневника мочеиспусканий в выявлении этих нарушений. Оценивали частоту, характер и время наступления синдрома ГАМП у больных с последствиями ишемического инсульта, ДЭ и сочетании ДЭ и ДГПЖ.

На втором этапе проводили клиническое обследование больных с последствиями ишемического инсульта, ДЭ и ДГПЖ. Определяли группу больных, у которых можно отказаться от проведения уродинамического обследования. Сравнивали данные уродинамического обследования с клиническими симптомами для описания клинической картины отдельных вариантов ГАМП. Проводили корреляционный анализ между изменениями показателями соматосенсорных потенциалов с большеберцового и срамного нервов, степени выраженности лейкоареоза и локализацией ишемических очагов

(МРТ, КТ головного мозга) и клиническими проявлениями расстройств мочеиспускания.

Анализ ирритативных симптомов у пациентов с ДГПЖ позволили заподозрить нейрогенное происхождение расстройств мочеиспускания у этой категории больных, подтвержденный при проведении уродинамического исследования, комплексного неврологического обследования, включающего методы нейровизуализации.

На третьем этапе методом фармакологического анализа проводилась оценка вклада нарушения холинергической и адренергической регуляции НМП и вероятный вклад этих расстройств в формировании ГАМП у пациентов, перенесших ИИ, страдающих ДЭ, а также пациентов с ДГПЖ на фоне ДЭ. С этой целью оценивали влияние специфических антихолинергических препаратов (толтеродина тартрат (Уротол®), оксибутинин хлорид (Дриптан®), троспиума хлорид (Спазмекс®) и солифенацина сукцинат (Везикар®)) и альфа 1 адреноблокаторов (доксазозина мезилат, тамсулозин) на параметры нарушенного мочеиспускания.

2.1. Клиническая характеристика обследуемых больных.

Диагнозы ИИ и ДЭ, у обследованных больных, устанавливались в условиях неврологического стационара (ФГБНУ «НЦН») на основании данных клинических и параклинических методов обследования. Основными методами диагностики ИИ и ДЭ являлись нейровизуализационные (МРТ и КТ головного мозга) и нейропсихологические методы исследования. Всем больным проводилось ультразвуковое исследование (УЗИ) магистральных артерий головы (МАГ), при необходимости транскраниальное доплерографическое (ТДК) или ангиографическое (магнитно-резонансная ангиография) исследование внутричерепных и мозговых сосудов. Диагноз ДГПЖ устанавливали при проведении урологического обследования, включающего пальцевое ректальное обследование простаты, УЗИ предстательной железы (трансабдоминальное

и трансректальное), анализ крови на простатоспецифический антиген (ПСА) – общий, свободный и их отношений. В 3-х случаях в связи с пограничными значениями ПСА выполнялась биопсия простаты, подтвердившая гистологически диагноз ДГПЖ.

Характеристика больных с синдромом ГАМП, включенных в исследование представлена в таблице 5.

Как видно из таблицы 5, большинство обследуемых больных относятся к пожилому и старческому возрасту.

Таблица 5. Характеристика больных СЗГМ с нарушением акта мочеиспускания

Параметры			Данные
Количество больных			140
Пол			Мужчин 67 (47,9%) Женщин 73 (52,1%)
Средний возраст, годы			64 (53-82)
Средняя продолжительность заболевания, годы (предположительно с начала клинических проявлений)			8,3 (1-15)
ГРУППЫ	**1 ГРУППА** ИИ (n=50)	1а - Полушарные инфаркты (большие и средние)	23 (46%)
		1б - Лакунарные инфаркты	15 (30%)
		1в - Стволовые инфаркты	12 (24%)
	2 ГРУППА ДЭ (n=70)	Субкортикальная артериосклеротическая энцефалопатия	70 (100%)
	3 ГРУППА ДЭ + ДГПЖ (n=20)		20 (100%)

В таблице 6 приведены данные о характере и частоте встречаемости сопутствующих заболеваний у обследованных больных.

Таблица 6. Характер и частота встречаемости сопутствующих заболеваний у больных с синдромом ГАМП (n=140)

Система органов	Название заболевания	Больные, n (%)
Желудочно-кишечный тракт	Хронический гастрит Язвенная болезнь желудка Атонический запор Спастический запор	10 (7,1%) 6 (4,3%) 6 (4,3%) 13 (9,35%)
Дыхательная система	Хронический бронхит	7 (5%)
Сердечно-сосудистая система	Артериальная гипертония Ишемическая болезнь сердца Ортостатическая гипотензия	87 (62,1%) 11 (7,9%) 8 (5,7%)
Мочевая система	Мочекаменная болезнь ДГПЖ	5 (3,6%) 20 (14,3%)

Представленные в таблице 6 данные, указывают на то, что ведущим сопутствующим заболеванием является артериальная гипертония (АГ) – у 87(62,1%) больных, которая часто является причиной развития ИИ и ДЭ. Спастические запоры отмечали больные, перенесшие НМК (n=11;7,9%).

2.2. Характеристика методов обследования.

2.2.1. Методы неврологического обследования.

Неврологический осмотр. Первым этапом неврологического обследования явился анализ неврологических симптомов. Во-первых, он позволил выявить основные неврологические симптомы заболевания и когнитивные нарушения. Во-вторых, при сопоставлении с СНМП появилась возможность предположить механизм формирования ГАМП и связь с поражением конкретного отдела ЦНС или нервного тракта.

Особое внимание при неврологическом обследовании обращалось на состояние функции равновесия и ходьбы (оцениваемые по шкале Tinetti M. 1970.), наиболее часто страдающих при некоторых формах ДЭ, для оценки нарушений

жизнедеятельности использовали модифицированную шкалу Рэнкина (Приложение 1).

Оценка общего психического состояния пациента включала в себя клиническую беседу и наблюдение за больным во время обследования. Анализ эмоционального состояния и поведения в клинических условиях осуществлялся методом наблюдения. Обращалось внимание на адекватность поведения больного, степень его критичности, особенности эмоционального состояния и эмоциональных реакций во время обследования [111]. При этом регистрировалось наличие таких симптомов, как: расторможенность, нарушение чувства дистанции, отсутствие активных жалоб, снижение переживания своих дефектов, эйфория; эмоциональная лабильность; эмоциональная притупленность, безразличие; напряженность, тревожность; негативизм (отказ от выполнения задания). В ходе беседы с пациентом выяснялось его социальное и семейное положение, анамнестические данные. Нейропсихологическое обследование включало пробы, направленные на оценку состояния слухо-речевой, умственной работоспособности, внимания, а также нейродинамической составляющей психической деятельности.

Обработка полученных данных включала количественный и качественный анализ полученных результатов. Анализировались качественные особенности нарушений, определялись типы ошибок. Оценивались степень выраженности нарушений, возможность коррекции больным допущенных ошибок [8]. Для оценки состояния когнитивных функций использовалась Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA) (Левин О.С., 2011).

Оценка психоэмоционального состояния пациента проводилась при помощи. Шкалы личностной и реактивной тревожности Спилбергера (C. D. Spielberger), адаптированная Ю. Л. Ханиным. (Приложение 2).

2.2.2. Методы урологического обследования.

Всем больным было проведено урологическое обследование, которое включало сбор анамнеза и жалоб, общий осмотр, проведение клинического анализа мочи, общего анализа крови, бактериологического исследования мочи.

Дополнительные методы обследования включали: УЗИ органов мочевой системы, комплексное уродинамическое исследование и соматосенсорные вызванные потенциалы с срамного нерва (nn. pudendi dexter et sinister).

Анамнез, оценка жалоб и дневник мочеиспусканий. Урологический анамнез у больных ИИ и ДЭ выясняли с учетом появления двигательных и когнитивных нарушений, времени появления дебюта урологических симптомов и клинической формой основного заболевания. Оценивали характер первичных жалоб и их последующую динамику. Особое внимание уделяли вопросам ранее проводимого лечения нарушений мочеиспускания и возможного влияния патогенетической и симптоматической терапии основного заболевания на её урологические осложнения. Учитывали также факторы, влияющие на частоту и качество мочеиспускания (физическая нагрузка, водная нагрузка и эмоциональный фактор, а также прием алкоголя и медикаментов, в частности альфа 1 адреноблокаторов). Кроме того, при сборе анамнеза отмечали наличие катетеризаций мочевого пузыря, основных характеристик мочи, наличие ограничения потребления жидкости, сопутствующих заболеваний и перенесенных оперативных пособий.

На начальном этапе обследования неврологических больных с жалобами ирритативного характера обязательным считали заполнение дневника мочеиспусканий и оценку СНМП на основании вопросников I-PSS (International Prostate Symptom Score), LISS (Lesley Incontinence Symptom Score), вопросника ФГБНУ НЦН, шкал Боярского и Medsen-Iversen (Приложения 3, 4, 5, 6, 7).

Вопросник I-PSS был предложен для оценки нарушений акта мочеиспускания вследствие заболеваний предстательной железы, однако в настоящее время он нашел применение для оценки СНМП, вызванных различными заболеваниями, в том числе и неврологическими.

Шкала I-PSS включает 7 вопросов, три из которых - количество дневных и ночных мочеиспусканий и количество императивных позывов относятся к симптомам раздражения (ирритации) и могут свидетельствовать о нарушении функции накопления мочевого пузыря. Напротив, обструктивные симптомы (другие четыре вопроса вопросника), такие, как слабая струя мочи, использование брюшного давления при мочеиспускании, наличие прерывистого мочеиспускания и ощущение неполного опорожнение мочевого пузыря, могут свидетельствовать об обструктивном типе мочеиспускания и нарушении функции опорожнения, в частности о нарушении сократительной активности детрузора. Этот же вопросник повторно заполнялся на фоне специфического лечения описанных ранее нарушений. Качество жизни вследствие расстройств мочеиспускания оценивались по шкале QOL (Приложение 3).

Нормальным считали мочеиспускание до 8 раз в сутки, в среднем объеме 250 мл (200-300), при отсутствии ирритативной и обструктивной симптоматики.

Дневник мочеиспусканий

Дата:

Время подъёма:

Время отхода ко сну:

Время (чч:мм)	Мочеиспускание (х)	Объём (мл)	Недержание (х)	Неудержимый позыв (х)	Смена подгузника (х)	Нарушение сна (х)

Рис. 2. Дневник мочеиспусканий

Суточный режим мочеиспусканий оценивали на основании ежедневного дневника, который самостоятельно велся больными под контролем врача. Дневник мочеиспусканий отражал количество и, по возможности, объем мочеиспусканий в дневное и ночное время. В него также были включены жалобы и возможные побочные эффекты, которые могли возникнуть в ходе лечения. На рис. 2 представлен бланк дневника мочеиспусканий.

Пальцевое ректальное исследование простаты.

Пальцевое ректальное исследование (ПРИ) предстательной железы до сегодняшнего дня является обязательным диагностическим приемом при проведении диспансерных осмотров мужчин старше 40 лет и обследовании больных с подозрениями на какие-либо заболевания простаты. ПРИ проводилось в положении пациента лежа на боку, согнув ноги в коленях и приведя их к животу. ПРИ простаты позволяет определить размеры, форму и четкость контуров, плотность, эластичность и консистенцию железы, симметричность долей, состояние поверхности и выраженность срединной бороздки, болезненность, наличие в простате узловых и кистозных образований, рубцов, камней, оценить состояние семенных пузырьков, регионарных лимфатических узлов и прилежащих тканей, исследовать подвижность предстательной железы относительно стенки прямой кишки. Визуально оценивается и характер выделившегося простатического секрета. В норме предстательная железа округлой формы с двумя примерно одинаковыми долями и умеренно выраженной бороздкой между ними, размер поперечника простаты от 2,5 до 3,5 см, продольные размеры – 2,5-3 см. Тем не менее, точно ориентироваться на приведенные стандарты нельзя, следует учитывать возможные индивидуальные вариации по форме и размерам предстательной железы. Здоровая железа безболезненна при пальпации, имеет четкие контуры и равномерную плотноэластическую консистенцию, гладкую поверхность, подвижна относительно слизистой прямой кишки. Семенные пузырьки в норме не прощупываются.

Определение в ходе ПРИ степени выстояния долей предстательной железы в просвет прямой кишки помогает в диагностике ДГПЖ и некоторых других заболеваниях простаты – в этом случае отмечается симметричное увеличение обеих долей с сохранением однородности консистенции. Бактериологическое исследование мочи.

С целью возможного наличия инфекции НМП больным производилось бактериологическое исследование мочи.

Пробы мочи (самостоятельное мочеиспускание, средняя порция) брали с помощью стерильных ватных тампонов с соблюдением правил асептики.

Бактериологические исследования проводили с использованием стандартных методов посева на питательные среды, применяемые для роста факультативно-анаэробных грампозитивных и грамнегативных организмов и патогенных грибов с последующей идентификацией культур на полуавтоматических микробиологических анализаторах “Sceptor” и “Crystal”, производства компании Becton Dickinson, USA.

Ультразвуковые методы исследования.

Наиболее точным, среди неинвазивных методов исследования, позволяющих, вместе с тем, с большой точностью оценить анатомическую структуру мочевой системы, в том числе наличие и объем остаточной мочи и среднеэффективный объем мочевого пузыря (СОМП), является УЗИ [12].

УЗИ мочевой системы производилось на аппаратах ALOKA SSD 210 и 5500, конвексным или линейным датчиком 3,5 mHz. С помощью этого метода определяли анатомическое состояние верхних (почки и мочеточники) и нижних (мочевой пузырь и простата у больных мужского пола) мочевых путей. Оценивали четкость и ровность контуров почек, их размеры, толщину паренхимы (см), состояние чашечно-лоханочной системы (ЧЛС) и верхней трети мочеточников. Исключалось наличие конкрементов и образований почек. В мочевом пузыре определяли ровность контуров, толщину стенок (см), однородность содержимого и наличие конкрементов и образований, а также

наличие расширения нижней трети мочеточников и остаточную мочу (после мочеиспускания). Остаточную мочу и среднеэффективный объем мочевого пузыря (мл) определяли в динамике на фоне лечения. При исследованиии простаты определяли четкость контуров железы, однородность структуры, её объем (см³), размеры: переднезадний, верхне-нижний, боковой (в см).

Уродинамические методы обследования.

Акт мочеиспускания является окончательным результатом мочевыделения, состоящим из сократительной функции мочевого пузыря, открытия шейки мочевого пузыря и проведения мочи по уретре. Для объективной оценки функционального состояния НМП и мышц тазового дна больным проводились уродинамические исследования на аппарате MMS Alfa и Solar, Голандия.

В рамках уродинамического исследования проводили урофлоуметрию. Чтобы свести к минимуму психологический дискомфорт во время акта мочеиспускания, пациента оставляли одного в изолированном помещении на весь период исследования. Больной проводил мочеиспускание в воронку урофлоуметра. Запись параметров производилась автоматически регистрирующим устройством. В ходе исследования регистрировали время мочеиспускания (t, сек), максимальную объемную скорость потока мочи (Q max, мл/сек), среднюю скорость потока мочи (Q ave, мл/сек), объем выделенной мочи (мл), оценивали подъем кривой и время достижения максимальной скорости потока мочи и характер кривой мочеиспускания.

После мочеиспускания в мочевой пузырь вводили катетер и с его помощью эвакуировали остаточную мочу и измеряли ее объем. Затем мочевой пузырь наполняли по катетеру до объема 100-150 мл изотоническим раствором при температуре 37ºС. Один канал катетера присоединяли к инфузионному насосу, а другой к регистрирующему устройству. После подачи жидкости и включения регистрирующего устройства начинали извлекать катетер. Регистрацию давления осуществляли непрерывно до тех пор, пока боковые отверстия катетера не появлялись у наружного отверстия уретры.

Во время исследования определяли следующие параметры: максимальное уретральное давление (P, см.вод.ст.), максимальное уретральное давление закрытия, функциональную длину уретры. Скорость перфузии составляла 8 мл/мин, а скорость протяжки - 0,25 мм/сек. Данное исследование проводили больным с подозрением на функциональную или органическую инфравезикальную обструкцию.

Другим методом оценки состояния НМП было комплексное уродинамическое исследование, включающее в себя ретроградную водную цистометрию умеренного наполнения (50 мл/мин), исследование давление-поток (P|Q). Перед исследованием больной мочился в воронку урофлоуметра, после чего в мочевой пузырь вводили тонкий стерильный 2-х ходовой катетер №7 по Шарьеру и фиксировали его к головке полового члена или внутренней поверхности бедра у женщин. Эвакуированная при этом моча отправлялась на бактериологический посев. После полного опорожнения мочевого пузыря катетер подключали к измерительной системе и системе наполнения. Датчик-катетер абдоминального давления (№ 10 по Шарьеру) устанавливали в прямую кишку. После установки пузырный и абдоминальный датчики подсоединяли к уродинамической системе. Предварительно система проверялась на отсутствие пузырьков воздуха. Кашлевой пробой отмечали работу всех элементов системы, затем все значения «обнуляли». Устанавливали скорость протяжки самописца и приступали к исследованию. При наполнении мочевого пузыря одновременно измеряли внутрипузырное давление, абдоминальное давление и детрузорное давление. Со слов больного регистрировали первое и последующие ощущения позыва. Введение каждых 70-100 мл инфузии жидкости отмечали кашлевой пробой. Инфузию прекращали в случае сильного позыва, беспокоящего больного или объема инфузии 300 мл. После этого больного просили помочиться в воронку урофлоуметра, не останавливая работы регистрирующего устройства и самописца. После окончания мочеиспускания больного освобождали от датчиков.

Перед удалением уретрального катетера удаляли остаток мочи. За один день до и в течение 3-х дней после исследования больные получали курс антибиотиотика широкого спектра действия с целью профилактики инфекции мочевого тракта.

В ходе исследования регистрировали: объем остаточной мочи, внутрипузырное давление покоя, первое ощущение позыва, максимальный цистометрический объем мочевого пузыря, эффективный объем мочевого пузыря, внутрипузырное давление при наполнении, комплианс мочевого пузыря, подавление произвольного сокращения детрузора, абдоминальное давление, адаптационную способность детрузора, резистентность уретры, урофлоуметрические показатели.

За нормальную уродинамическую картину принимали: постепенное нарастание внутрипузырного давления (Pves), цистометрическую емкость (Vinf) 300 мл, среднюю скорость мочеиспускания (Qave) – 8 мл/сек, максимальную (Qmax) – 16 мл/сек [6,106]. Объем введенной жидкости равен объему выделенной. ЭМГ сфинктера уретры не проводилось ввиду отсутствия соответствующего блока в приборе.

2.2.3. Ультразвуковые методы обследования сосудов головы и шеи.

Дуплексное сканирование магистральных артерий головы (ДС МАГ). Дуплексное сканирование МАГ проводилось на ультразвуковых системах “Acuson-128” и “Acuson Aspen” (фирмы “Acuson”, США) с линейным датчиком L738 с частотой 7 МГц. во взаимно перпендикулярных плоскостях с использованием цветового кодирования доплеровского сдвига частот и коррекцией угла наклона ультразвуковых лучей к продольной оси сосуда. При исследовании проводилась оценка следующих параметров: состояние просвета сосуда, состояние комплекса интима-медиа, наличие деформаций сосудов, наличие атеросклеротической бляшки, тромбов с оценкой их структуры и размеров. Метод ДС МАГ позволяет также оценить эхоструктуру стеноза, отражающую потенциальный «эмбологенный» механизм. Описание выявленных бляшек проводилось в соответствии с общепринятой в литературе

классификацией характеристик атеросклеротических бляшек (классификация Gray-Weale) [Шварц П.Г., 2013].

Особое внимание уделялось оценке поверхности бляшки, наличию неровностей и состоянию покрышки.

Исследование МАГ проводилось с целью определить значение атеросклеротического поражения МАГ в развитии ИИ [2,16].

2.2.4. Методы нейровизуализации (МРТ и КТ)

Компьютерная и/или магнитно-резонансная томография головного мозга (КТ/МРТ). Нейровизуализационное исследование головного мозга было проведено 90 больным ДЭ и 50 больным, перенесшим ИИ. В качестве нейровизуализационного метода использовались магнитно-резонансная и компьютерная томографии.

Исследования проводилось на магнитно-резонансном томографе «Magnetom Open» фирмы Siemens с резистивным магнитом и напряженностью магнитного поля 0,2 Тесла и компьютерном томографе «Somatom CR» фирмы Siemens (толщина среза 5,0 мм, матрица – 256x256). При получении изображения на магнитно-резонансном томографе применялись стандартные импульсные последовательности многократного и спинового эхо (толщина среза 6 мм, TE 15.0/1 и 117.0/1, TR 450.0 и 6000.0 мс).

На КТ лейкоареоз (ЛА) определялся как зоны без четких контуров диффузного снижения плотности белого вещества по отношению к неизмененному веществу мозга [18,21,129].

МРТ головного мозга. Оценивалось состояние вещества головного мозга и его ликворной системы.

ЛА определялся как зона диффузного изменения интенсивности сигнала от белого вещества полушарий большого мозга. На Т2-взвешенных изображениях - сигнал повышенной интенсивности. По локализации ЛА выделялся как: передний (вокруг передних отделов тел и передних рогов боковых желудочков); боковой (вокруг средних отделов тел боковых желудочков); задний (вокруг задних рогов

боковых желудочков). На Т1 – взвешенных изображениях ЛА не оценивался ввиду худшей его дифференцировки от неизмененного белого вещества. Лакунарные инфаркты определялись как очаги с четкими контурами измененной интенсивности сигнала, имеющие различную форму (чаще овальную или круглую) и размеры от 0,1 см до 1,5 см в диаметре [45,130]. На Т2-взвешенных изображениях - сигнал повышенной интенсивности, на Т1-взвешенных изображениях – сигнал пониженной интенсивности. По локализации выделялись очаги в глубоких отделах белого вещества полушарий большого мозга, зрительном бугре, головке хвостатого ядра, лентикулярном ядре, варолиевом мосту. *На втором этапе* исследования, проводилась количественная оценка выделенных для анализа областей диффузного и очагового поражения головного мозга. Определялись объем диффузного поражения белого вещества головного мозга (ЛА), количество и суммарный объем очагового поражения вещества головного мозга (ЛИ) на различных анатомических уровнях. Количество и объем отдельных очагов поражения в указанных выше зонах мозга рассчитывались на отдельных МРТ срезах при помощи специальной программы, написанной на языке С++ в операционной системе Windows XP. Полученные значения автоматически вносились в протокол, который составлял первичный документ для дальнейшей обработки полученных данных.

Особое внимание уделяли повреждению зон коры головного мозга, отвечающих за контроль над мочеиспусканием, результаты анализа нейровизуализационной картины заносили в таблицу (Таблица 7).

Таблица 7. Зоны коры головного мозга, ишемическое поражение которых приводит к развитию симптомов ГАМП

Зоны Бродмана, Brodman area, BA		Императивный позыв			Учащенное мочеиспускание			Императивное недержание мочи		
Название	№	ПП *	ЛП	ДП	ПП	ЛП	ДП	ПП	ЛП	ДП
Superior Frontal Gyrus	6									
Superior Frontal Gyrus	8									
Middle Frontal Gyrus	9									
Superior Frontal Gyrus	10									
Insula	13									
Fusiform Gyrus	19									
Middle Temporal Gyrus	21									
Parahippocampal Gyrus	34									
Inferior Parietal Lobe	40									
Transverse Temporal Gyrus	41									
Precentral Gyrus	44									
Inferior Frontal Gyrus	47									

*ПП – правое полушарие, ЛП – левое полушарие, ДП – двустороннее поражение.

2.2.5. Методы нейрофизиологического обследования (ССВП, АСВП).

Акустические стволовые вызванные потенциалы (АСВП) представляют собой коротколатентные вызванные потенциалы в ответ на слуховые стимулы и проявляются биоэлектрической активностью структур слуховых путей ствола головного мозга.

По данным Шварца П.Г. (2014), АСВП позволяют оценить состояние слухового нерва и стволовых слуховых ядер и судить о заинтересованности в патологическом процессе различных уровней мозгового ствола. Обычно анализируют амплитудно-временные характеристики I-V пиков АСВП. Происхождение I пика АСВП связывают с генерацией ответов в улитке и нерве, II пика в кохлеарном ядре, III пика в трапециевидном теле, ядрах верхней оливы, IV пика в ядрах латеральной петли, верхнеоливарного комплекса, V пика в нижних бугорках четверохолмия, VI пика в медиальном коленчатом теле и VII пика в

дистальной части слуховой радиации. Анализ VI и VII пиков АСВП редко используют в клинической практике в связи с их выраженной вариабельностью.

Анализ величины межпиковых интервалов I-V, I-III и III-V и их изменений могут указывать на поражение проводников слухового пути: кохлеарный нерв - нижнее двухолмие при демиелинизации, ишемии, опухоли и т.д. Межпиковый интервал III-V в норме около 2,4 мс, различия с правой и левой стороны должны быть менее 0,5 мс. Данный интервал характеризует прохождение нервных импульсов от моста к среднему мозгу (до нижних двухолмий). АСВП - длиннолатентные вызванные потенциалы в ответ на слуховые стимулы. Ответы являются потенциалами ближнего поля от зон первичной слуховой коры – поля 22, 41.

Установление нейрогенной этиологии ГАМП является важным этапом дифференциальной диагностики неврологических больных. Актуальность исследований, ведущихся, в этом направлении обусловлена с одной стороны частым сочетанием функциональных нарушений мочеиспускания с выявленными органическими заболеваниями НМП (аденома простаты и др.), которые проявляются сходной симптоматикой, но требуют других специализированных урологических подходов к лечению. Для анализа механизмов формирования расстройств мочеиспускания у пациентов пожилого возраста были выбраны пациенты (3 группа) имеющее сочетание ДГПЖ и САЭ.

Среди параклинических исследований, позволяющих установить нейрогенную природу расстройств мочеиспускания, наиболее объективным является метод исследования афферентных нервных импульсов (ССВП) с n. pudendus. ССВП позволяет регистрировать сенсорные ответы на периферическом, спинальном и церебральном уровнях (ствол, кора больших полушарий мозга) представительства срамного нерва и ядра Онуфровича. Ниже перечислены основные рефлексы, обеспечивающие мочеиспускание человека по Mahony D. et al., (1977) [109]. Курсивом выделены те рефлексы, в реализации которых принимает участие срамной нерв. В скобках показано участие этого нерва в передаче афферентных и/или эфферентных импульсов интегральных мочепузырных рефлексов:

Интегральные мочепузырные рефлексы по Mahony D. et al., (1977) с указанием участия срамного нерва в реализации рефлекса [109]:

1. Симпатический детрузорнотормозящий;
2. Симпатический сфинктеросжимающий;
3. *Перинеодетрузорный тормозящий (Афферентное звено);*
4. *Уретросфинктерный защитный (Афферентное и эфферентные звенья);*
5. *Перинеобульбарнодетрузорный расслабляющий (Афферентное звено);*
6. Детрузорнодетрузорный расслабляющий;
7. Детрузорноуретральный тормозящий;
8. *Детрузорносфинктерный тормозящий (Эфферентное звено);*
9. *Уретродетрузорный расслабляющий (Афферентное звено);*
10. Уретродетрузорный тормозящий;
11. *Уретросфинктерный тормозящий (Афферентное и эфферентные звенья);*
12. *Перинеобульбарнодетрузорный тормозящий (Афферентное звено).*

Как видно из перечисленного списка рефлексов мочеиспускания срамной нерв участвует в том или ином качестве в 7 из 12 рефлексов связанных с сокращением и расслабление детрузора, сфинктера и мышц промежности.

Ранее, ССВП со срамного нерва описаны при рассеянном склерозе и некоторых дегенеративных заболеваниях ЦНС.

В своей работе мы сравнивали особенности проведения нервных импульсов при стимуляции срамного и большеберцового нервов у пациентов с односторонним (ИИ) и двусторонним (ДЭ или ИИ на фоне ДЭ) ишемическим поражением указанных проводящих путей.

2.3. Методы лечения.

Лечение ДЭ и ИИ, и в том числе его урологических проявлений, является одной из наиболее актуальных и сложных проблем современной неврологии. Весь комплекс лекарственных средств, применяемых при ДЭ и ИИ можно подразделить на две группы: средства патогенетической терапии и средства

симптоматической терапии. Патогенетическая терапия направлена на борьбу с артериальной гипертензией, нормализацию показателей свертывающей системы крови, предупреждение сосудистой демиелинизации головного мозга и профилактику лакунарных и полушарных инсультов. Симптоматическую терапию применяют для поддержания и коррекции функций поврежденной системы, компенсацию имеющихся нарушений. По мнению большинства авторов, патогенетическая терапия не может рассматриваться как средство влияния на параметры мочеиспускания (Минатуллаев Ш.А., 2009, Мулач А.Н., 2011) [27,28,39].

Поэтому, одной из задач настоящего исследования явилась оценка влияния средств симптоматической терапии на СНМП [20,125].

При этом учитывали следующие особенности:

- Характер основного заболевания (ИИ, ДЭ);
- Локализацию очагов поражения (поясная извилина, варолиев мост и др.);
- Патогенетические особенности очагов поражения (поражение белого вещества, базальных ганглиев и т.п.);
- Клинический синдром (гиперактивный мочевой пузырь и др.);
- Уродинамическую форму нарушения мочеиспускания (нейрогенная детрузорная гиперактивность и др.);
- Время наступления клинического эффекта от лечения;
- Последовательность купирования симптомов (ноктурия, недержание мочи и т.д.);
- Время наступления побочных эффектов;
- Влияние дозы лекарственного средства на развитие лечебного и побочного эффектов;
- Комплаентность;
- Эффекты, вызванные отменой симптоматического лечения;

- Возможность использования побочных эффектов с лечебной целью (купирование спастического запора антихолинергическими средствами и др.).

2.3.1. Основные характеристики антихолинергических средств применяемых в терапии синдрома ГАМП.

Основные характеристики лекарственных средств, использованных для симптоматического лечения СНМП у больных с СЗГМ и нарушением акта мочеиспускания представлены в таблице 8.

Конкурентные антагонисты мускариновых рецепторов. Как уже было отмечено в обзоре литературы, в настоящее время для лечения нарушений акта мочеиспускания ирритативного характера у больных СЗГМ широко применяются антихолинергические препараты.

В работе использовали препараты антихолинергического механизма действия троспиума хлорид (Спазмекс, Promed Praha, Чехия), оксибутинина гидрохлорид (Дриптан, Фурнье лабор., Франция), тольтеродина тартрат (Уротол, Zentiva, Чехия), солифенацина сукцинат (Везикар, Astelas, Япония). По окончанию 6 месячного курса лечения оценивали эффективность терапии и делали месячный перерыв в приеме лекарства. В случае возобновления симптомов учащенного мочеиспускания всем больным назначали повторные курсы по 3 - 6 мес. При неэффективности лечения увеличивали дозу препарата (Спазмекс) или производили замену препарата.

Таблица 8. Механизм действия, дозы и продолжительность курсов симптоматической терапии нарушений акта мочеиспускания у больных СЗГМ

Торговое (международное не патентованное) название препарата	Основной механизм действия	Суточная доза	Высшая суточная доза	Лекарст-венная форма	Продолжи-тельность курса терапии
Спазмекс (троспиума хлорид)	Блокатор периферических М2, М3- холинорецепторов	15 мг	45 мг	Таблетки	3 - 6 месяцев
Уротол (тольтеродина тартрат)	Блокатор периферических М2, М3- холинорецепторов	4 мг	4 мг	Таблетки	3 - 6 месяцев
Дриптан (оксибутинина гидрохлорид)	Блокатор периферических М2, М3- холинорецепторов	15 мг	15 мг	Таблетки	3 - 6 месяцев
Везикар (солифенацина сукцинат)	Блокатор периферических М2, М3- холинорецепторов	5 мг	5 мг	Таблетки	3 - 6 месяцев

2.4. Анализ эффективности лечения

Эффективность лечения оценивали по данным шкалы IPSS, дневника мочеиспусканий, определения наличия и количества остаточной мочи при проведении УЗИ мочевого пузыря и комплексного уродинамического исследования.

При анализе эффективности лечения помимо объективных методов исследования использовали специальную шкалу, аналогичную «шкале боли» (Рис. 3).

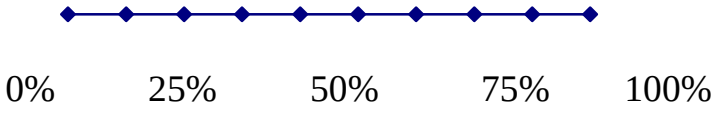


Рис. 3. Визуальная шкала эффективности симптоматического лечения

Шкала представляет собой градуированный отрезок, одно из крайних значений которого соответствует максимальному проявлению нарушений акта мочеиспускания, а противоположное свидетельствует об их отсутствии.

Больному предлагали отметить на таком отрезке степень выраженности симптомов нарушения акта мочеиспускания до и после лечения.

Результат лечения считали хорошим при исчезновении симптомов или их снижении на 75% от исходных данных, удовлетворительным – при снижении на 50—75% от исходных данных и неудовлетворительным – при отсутствии эффекта от лечения или исчезновении менее 50% симптомов.

2.5. Статистическая обработка данных

Для представления данных использовались методы описательной статистики – абсолютное количество и проценты для категориальных переменных. Для количественных переменных использовались среднее арифметическое, стандартное квадратическое отклонение, а также размах (минимальное и максимальное значение). При сравнении значений с нормальными использовался одновыборочный двусторонний T-test, для оценки значимости изменений внутри одной группы через определенный интервал времени – парный T-test. Различия признавались статистически значимыми при $p<0,05$. [8].

Накопление и статистическую обработку результатов исследования осуществляли на персональном компьютере с помощью программ Excel пакета Microsoft Office, а также с использованием программы Statistica 6.0. (StatSoft Inc.США).

ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И ДИАГНОСТИКА НЕЙРОГЕННОГО СИНДРОМА ГИПЕРАКТИВНОГО МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

В настоящем разделе рассмотрены клинические проявления функциональных расстройств мочеиспускания, причиной которых явились ИИ и ХСЗГМ. Описаны основные симптомы (феноменология) синдрома ГАМП и их частота встречаемости в различные периоды ишемического инсульта и стадии ДЭ. Определены наиболее часто встречающиеся корреляции между симптомами НМП и неврологическими синдромами, сопровождающими развитие ИИ и ДЭ. Предпринята попытка включения отдельных симптомов ГАМП в неврологические синдромы, наблюдающиеся при острой и хронической ишемии головного мозга.

У всех 140 больных, составляющих 3 группы, вошедших в исследование отмечались расстройства мочеиспускания (100%). Ниже представлены данные, полученные при оценке СНМП у больных с 1, 2 И 3 групп.

3.1. Феноменология синдрома ГАМП при СЗГМ

При изучении феноменологии функциональных нейрогенных нарушений мочеиспускания принятое в урологии разделение симптомов НМП на ирритативные и обструктивные не позволяет объяснить взаимосвязь между поражением отдельных структур головного мозга, его характером и длительностью и выявленными признаками. В частности, некоторые симптомы могут служить диагностическим дополнением при анализе неврологических

симптомов, указывая на поражение конкретных структур головного мозга. Например, ноктурия может быть маркером поражения паравентрикулярного ядра гипоталамуса (симптом) или быть проявлением псевдобульбарного синдрома (синдром), а в случае построения прогноза ИИ императивное недержание мочи является доказанным «плохим» прогностическим симптомом, т.к. указывает на повреждение ствола мозга (высокий риск летального исхода заболевания) [34,82,90,139].

Учитывая диагностическую важность СНМП при оценке неврологического статуса у больных, страдающих заболеваниями центральной нервной системы (в том числе сосудистыми заболеваниями головного мозга) нами была предпринята попытка разделения признаков нарушения функции мочевого пузыря и уретры на дизритмические, чувствительные, двигательные, координаторные (связанные с положением тела в момент мочеиспускания), эндокринные и поведенческие симптомы, описанные ранее в работах Минатуллаева Ш.А., (2009), Мулач А.Н., (2012), Шварца П.Г. Кадыкова А.С. и соавт, (2014) [27,28,34,139].

К дизритмическим симптомам ГАМП относили *учащенное* мочеиспускание (*поллакиурию*), мочеиспускание в ночное время (сопровождающееся пробуждением ото сна, *ноктурию*).

К чувствительным нарушениям относили *увеличение силы позыва* на мочеиспускание (*императивный характер*) и ощущения прохождения мочи по уретре.

Сократительная активность детрузора клинически оценивалась следующим симптомом: императивное недержание мочи (*активность увеличена*).

Эндокринные расстройства проявлялись *ночной полиурией*, и связывались с изменениями продукции антидиуретического гормона [123].

К поведенческим симптомам относили: невозможность мочеиспускания в присутствии посторонних (в т.ч. медперсонала), ограничение питьевого режима, использование гигиенических средств (прокладок, памперсов), контрольные мочеиспускания «на дорожку».

Данный подход к описанию феноменологии нарушения мочеиспускания при сосудистых заболеваниях головного мозга нашел свое подтверждение при анализе уродинамических и нейровизуализационных исследований, а также при выявлении корреляций с результатами клинических наблюдений.

Для анализа СНМП также использовали дневник мочеиспусканий и шкалы I-PSS, LISS.

При анализе симптомов, выявленных у больных трех групп, отмечено большое разнообразие дизритмических, чувствительных, двигательных, эндокринных и поведенческих симптомов.

Состав и частота СНМП составляющих синдром ГАМП существенно варьируют в зависимости от локализации ишемического поражения, распространенности процесса и распространенности лейкоареоза.

Данные наблюдения находятся в тесной связи с возрастными показателями (пожилой и старческий возраст) при которых встречаются эти 2 заболевания (ДЭ и ДГПЖ). Преобладание ирритативной симптоматики над когнитивными нарушениями и расстройствами ходьбы у пациентов с ДЭ (САЭ), зачастую наводит на мысль уролога о связи симптомов с наличием ДГПЖ, в большей мере, чем с САЭ. Однако малая эффективность дальнейших терапевтических назначений (альфа 1адреноблокаторы) приводит больных на операционный стол. По данным литературы высокая частота послеоперационных осложнений у пациентов с ИИ, болезнью Паркинсона и ДЭ, по сравнению с контролем (ДГПЖ), объясняется авторами ошибками диагностики нейрогенного ГАМП у пациентов с увеличенной предстательной железой и интраоперационной ишемией головного мозга на фоне управляемой гипотонии и ТУР-синдрома [122,123].

3.1.1. Оценка клинических проявлений нарушений акта мочеиспускания у больных, перенесших ИИ по данным вопросника ФГБНУ НЦН, дневника мочеиспусканий и шкал I-PSS, LISS, Боярского и Madsen-Iversen

В различные периоды ИИ (1 группа) симптомы ГАМП представляют собой сочетания чувствительных, двигательных, поведенческих и других признаков, указывая на вовлечение (как в органическом, так и в функциональном плане) в патологический процесс различных участков головного мозга, что приводит к растормаживанию спинальных центров или рассинхронизации церебральных. Динамика симптомов в сторону уменьшения обструктивных и увеличения ирритативных расстройств в течение всего периода реабилитации (вплоть до резидуального периода) указывает на различия в возможности к реорганизации различных структур головного мозга, отвечающих за функции НМП.

Подобная динамика симптомов иллюстрирует особенности процессов нейропластичности, происходящих в стволовых, подкорковых и корковых центрах мочеиспускания.

В связи с тем, что в острый период ИИ (по данным Шварца П.Г., 2014) преобладает острая задержка мочи (57%), требующая дренирования мочевого пузыря уретральным катетером, зачастую не удается проследить динамику СНМП, в том числе и у пациентов с ГАМП, которым установлен уретральный катетер с целью контроля диуреза и др. жизненно важных показателей [10,122].

Начиная со 2-3 месяца в раннем восстановительном периоде ИИ частота встречаемости ОЗМ заметно уменьшается и на первое место выходят императивные расстройства мочеиспускания в виде недержания мочи (n=12; 23%) и поллакиурии (дневной и ночной – n=24; 48%). В последующие периоды ИИ в клинической картине расстройств мочеиспускания преобладают поллакиурия и недержание мочи.

Анализируя природу ирритативных расстройств мочеиспускания, мы отметили разнообразие причин вызывающих эту симптоматику. Учитывая локализацию центров, регулирующих сторожевую (бессознательную) функцию внутреннего

сфинктера уретры и контролирующей функцией над сакральным парасимпатическим центром мочеиспускания, расположенных в латеральном и медиальном (соответственно) регионе центра Баррингтона, расположенного в варолиевом мосту, императивное недержание мочи, по нашему мнению, можно рассматривать как проявление поражения этого центра. Эта область головного мозга кровоснабжается вертебрально-базилярной системой. Императивное недержание мочи практически не встречалось у больных с ишемическими поражениями в каротидной системе.

Поллакиурия в одних случаях сопровождалась полиурией (наличие лакунарных инфарктов в гипоталамусе), в других нормальным диурезом, в одних случаях преобладала ноктурия, в других учащение мочеиспускания в дневное время. ИНМ не всегда сопровождалось поллакиурией. Это наблюдение потребовало дальнейшего анализа происхождения конкретных симптомов, их сравнения с данными нейровизуализации и уродинамическими исследованиями (Глава 4).

По аналогии с расстройствами мочеиспускания при ХСЗГМ ирритативная симптоматика возникает при ишемическом повреждении областей головного мозга с высокой концентрацией тормозных центров мочеиспускания в лобных отделах коры (нижнефронтальная извилина) и подкорковых структурах, с другой стороны активацией стимулирующих центров мочеиспускания, расположенных в медиобазальных отделах височной коры (островок Рейля) и медиальной порции центра Баррингтона, кровоснабжаемых артериями вертебрально-базилярной системы.

Состав и частота СНМП составляющих синдромы нарушения мочеиспускания существенно варьируют в различные периоды ИИ и представляют собой сочетания чувствительных, двигательных, поведенческих и других признаков, указывая на вовлечение (как в органическом, так и в функциональном плане) в патологический процесс различных участков головного мозга, растормаживая или подавляя последние.

Анализ сочетания симптомов в синдромах позволил нам составить клиническое описание наиболее часто встречающихся синдромов у больных, перенесших ИИ

(Таблица 9). Процентный состав основных симптомокомплексов нарушения мочеиспускания при СЗГМ и ДГПЖ дан в Рис. 4.

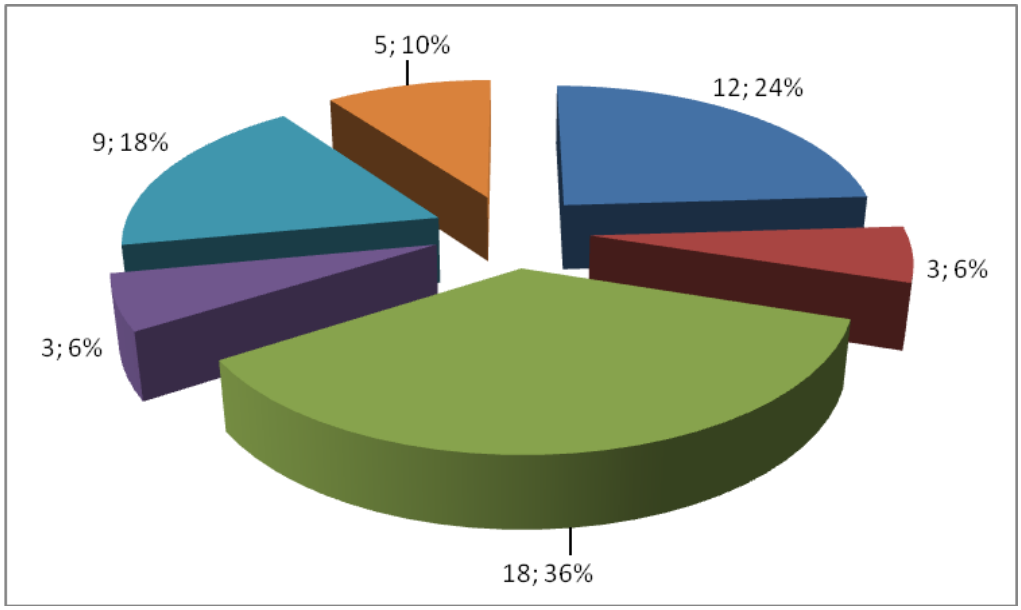
Таблица 9. Клиническое описание наиболее часто встречающихся вариантов синдрома ГАМП у больных с СЗГМ (перенесших ИИ, страдающих ДЭ и имеющих сочетание ДЭ и ДГПЖ)

Клинический вариант синдрома ГАМП	Группы				
	1 группа (n=50)			2 группа (n=70)	3 группа (n=20)
	а (n=23)	б (n=15)	в (n=12)		
Императивное недержание мочи	-	-	12 (100%)	4 (5,7%)	1 (5%)
Сочетание ночной и дневной поллакиурии	-	3 (20%)	-	26 (37,1%)	8 (40%)
Дневная поллакиурия	18 (78,3%)	3 (20%)	-	6 (8,6%)	2 (10%)
Ночная поллакиурия	-	6 (40%)	-	27 (38,6%)	7 (35%)
Сочетание императивного недержания мочи и поллакиурии	5 (21,7%)	1 (6,7%)	-	7 (10%)	2 (10%)
Ночная полиурия	-	5 (33,3%)	-	-	-

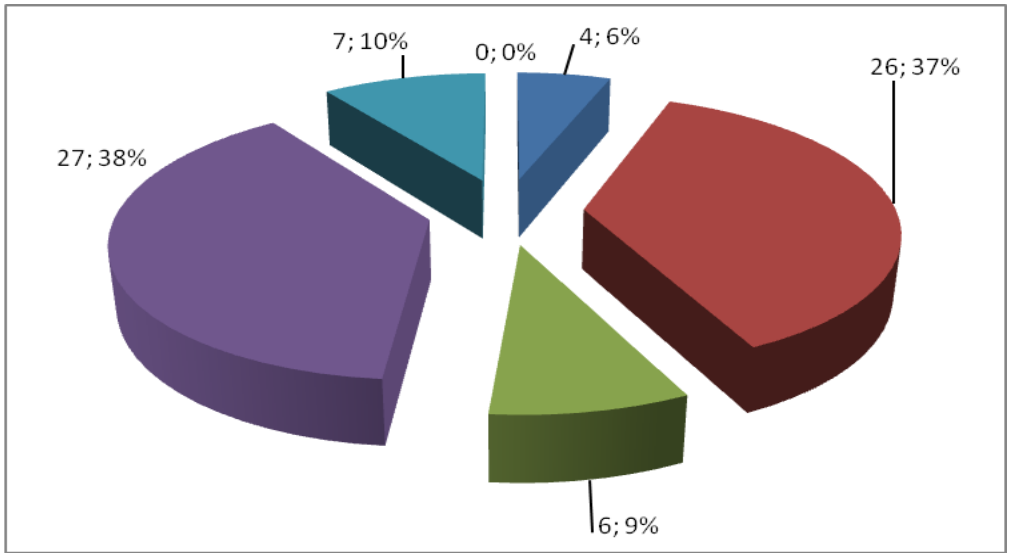
Как видно из таблицы 9., для определения у больного клинического синдрома требовалось выявить определенные симптомы, которые хотя и повторялись сразу в 2-х 3-х синдромах, в целом сохраняли свою индивидуальность. Так, ИНМ и дневная поллакиурия совпадали в том, что у пациента изменялся ритм мочеиспускания, появлялись чувствительные расстройства и отмечалась выраженная поведенческая реакция, эпизоды недержания мочи выявлялись лишь в случае ИНМ, а, следовательно, можно было предположить, что в патогенезе этих синдромов лежит принципиально различные механизмы: моторные расстройства (недержание мочи) и сенсорные нарушения (дневная полакиурия). Подобные наблюдения подтверждаются при клинико-нейровизуализационных сравнениях (Глава 4) и анализе эффективности терапии антихолинергическими средствами (Глава 5). Выраженные поведенческие реакции у пациентов с ирритативными расстройствами мочеиспускания заставляют их высказывать активные жалобы, т.о. эти симптомы значительно снижают качество жизни.

Изолированная ноктурия встречалась при поражениях ядер гипоталамуса (и системы аргинин-вазопрессина) и проявлялась в зависимости от локализации ночной полиурией (медиальная преоптическая область) или увеличением частоты мочеиспускания без увеличения объема мочи, выделяемой за ночь. В первом

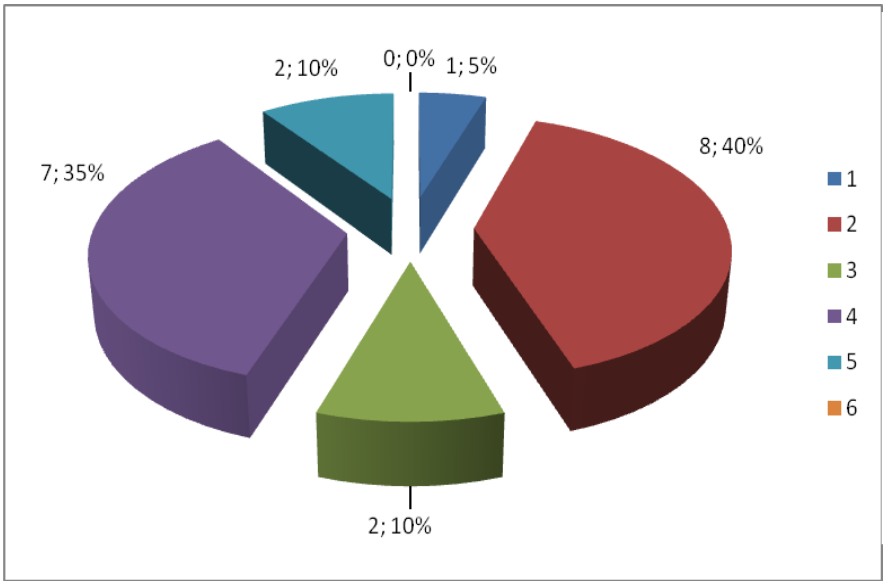
случае ноктурия представляет собой эндокринное расстройство, а во втором случае – дизритмию [23,36,74,141].



а



б



1. Императивное недержание мочи,
2. Сочетание ночной и дневной поллакиурии,
3. Дневная поллакиурия,
4. Ночная поллакиурия,
5. Сочетание императивного недержания мочи и поллакиурии,
6. Ночная полиурия.

в

Рисунок 4. Процентный состав основных симптомокомплексов нарушения мочеиспускания при СЗГМ и ДГПЖ (а – ИИ; б – САЭ; в – САЭ+ДГПЖ)

Высокая степень распространенности ирритативных симптомов по сравнению с обструктивными может быть объяснена с ишемическим поражением центров головного мозга и связующих их нервных волокон (белое вещество), роль которых заключается в подавлении сократительной активности детрузора, поведенческих реакций и суточных ритмов мочеиспускания.

Необходимо отметить, что среди ирритативных симптомов наиболее часто встречались жалобы на императивные позывы, возникающие, как правило, внезапно и независимо от наполнения мочевого пузыря и времени, прошедшего с последнего мочеиспускания.

3.1.2. Оценка клинических проявлений нарушений акта мочеиспускания у больных ХСЗГМ по данным вопросника ФГБНУ НЦН, дневника мочеиспусканий и шкал I-PSS, LISS, Боярского и Madsen-Iversen

При анализе симптомов, выявленных у больных 2 группы (ХСЗГМ), отмечено большое разнообразие ирритативных симптомов (Таблица 9.). Как уже упоминалось выше, в своей работе мы придерживались разделения симптомов на дизритмические, чувствительные, двигательные, координаторные (связанные с

положением тела в момент мочеиспускания), эндокринные и поведенческие симптомы (Рис. 4).

Как видно из таблицы 9., нарушения мочеиспускания у больных с ХСЗГМ представлены симптомами, указывающими на нарушение чувствительности, биологических ритмов, сократительной активности сфинктеров уретры и появления вторичных поведенческих реакций. По сравнению с больными 1группы у больных с ХСЗГМ (САЭ) отмечено преобладание ирритативных симптомов над обструктивными. Наиболее часто встречающимися синдромами являются ночная и дневная поллакиурия, или их сочетание. Реже отмечалась изолированная ноктурия. Этот симптом наиболее часто (в 65% случаев) ассоциировался с псевдобульбарными симптомами.

Анализ клинической картины нарушений мочеиспускания у больных САЭ показал преобладание сенсорного компонента на фоне поражения белого вещества.

СНМП носили постоянный характер, что косвенно указывало на необратимые изменения проводящих путей, ответственных за реализацию нормального мочеиспускания.

Анализ сочетания симптомов в синдромах позволил нам составить клиническое описание наиболее часто встречающихся синдромов у больных, с ХСЗГМ (Таблица 9.).

Для пациентов с САЭ было характерным постепенное начало с последующим нарастанием ирритативной симптоматики. ИНМ у больных САЭ всегда присоединялось к другим, ранее возникшим симптомам (полакиурия, ноктурия), в то время как у больных с лакунарными и стволовыми инфарктами недержание мочи чаще выступало в виде самостоятельного симптома и указывало на поражение ствола мозга.

Высокая степень распространенности ирритативных симптомов у больных 2 группы по сравнению с обструктивными может быть объяснена ишемическим поражением центров головного мозга и связующих их нервных волокон (белое вещество), роль которых заключается в подавлении сократительной активности

детрузора, поведенческих реакций и суточных ритмов мочеиспускания, что напоминает механизм формирования этих симптомов при ИИ [1,7,42,94].

3.1.3. Оценка клинических проявлений нарушений акта мочеиспускания у больных, страдающих ДГПЖ на фоне ХСЗГМ по данным вопросника ФГБНУ НЦН, дневника мочеиспусканий и шкал I-PSS, LISS, Боярского и Madsen-Iversen

При анализе симптомов, выявленных у больных 3 группы (САЭ в сочетании с ДГПЖ), отмечено большое разнообразие ирритативных симптомов. Симптомы появлялись и степень их выраженности нарастала постепенно. Они носили постоянный характер, что косвенно указывало на необратимые изменения проводящих путей и ядер, ответственных за реализацию нормального мочеиспускания. Обращало на себя внимание (таблица 9.), что частота отдельных форм расстройств мочеиспускания была похожа с таковыми во 2 группе, где САЭ было выявлено без сопутствующей ДГПЖ. Это наблюдение позволяет предположить значительный вклад поражения белого вещества головного мозга в клиническую картину расстройств мочеиспускания у пациентов пожилого возраста. В пользу этого предположения говорит совпадение клинической картины у пациенток (женского рода) с пациентами с ДГПЖ. К сожалению оценить роль заболевания простаты в этом случае не представлялось возможным.

3.1.4 Влияние клинических проявлений нарушений акта мочеиспускания у больных с СЗГМ на качество жизни по данным шкалы QOL

Определение качества жизни больного является субъективным, поскольку оценивается с двух позиций: ощущений больного и знаний о болезни врача [48]. В ранее проведенных работах (Миннатуллаев Ш.А., 2009; Мулач А.Н., 2012, Шварц П.Г., 2014) оценивалось качество жизни больных с СЗГМ исходя из разделения жалоб на ирритативные и обструктивные [27,28,34,139]. Однако дальнейшие исследования показали, что отдельные ирритативные симптомы (как и

обструктивные) указывают на различную локализацию ишемического повреждения головного мозга и не позволяют объяснить, почему конкретная жалоба вызывает снижение качества жизни. Поэтому нами было исследовано качество жизни больных в зависимости от характера симптома и уровня поражения головного мозга (чувствительная, двигательная сфера, сфинктерные и детрузорные симптомы) [114,115].

Качество жизни вследствие нарушения мочеиспускания мы оценивали с помощью индекса QOL, применяемого у больных с урологическими заболеваниями [116]. Результаты исследования качества жизни представлены в Таблице 10.

Как видно из Таблицы 10., жалобы связанные с нарушением чувствительности и поведенческие симптомы вызывали наибольший дискомфорт. Нарушения ритма мочеиспускания у 49% больных значительно снижали качество жизни. В частности, ноктурия нарушала сон у 28% больных, что негативно сказывалось на их дневной активности. Дневная поллакиурия ограничивала способность 17% больных к активным передвижениям и определяла их обычные маршруты, а в отдельных случаях (8%) приводила к увольнению с работы ввиду того, что больные были «привязаны» к туалету. Со временем у этих пациентов развивались тревожные расстройства, в редких случаях приводящие к паническим атакам (при присоединении императивного недержания мочи). Вероятно, именно это сочетание психологических и урологических симптомов заставило ряд исследователей (Hachinski V.C. et al., 1974 г.) назвать недержание мочи при ДЭ «эмоциональным» [88,89]. Взаимосвязь ирритативной симптоматики с психологическими расстройствами можно объяснить и с нейрофизиологической точки зрения, поскольку поясная извилина, отвечающая в норме за эмоциональный фон человека, также регулирует и воспроизводит ощущение позыва на мочеиспускание [73,111].

Таблица 10. Качество жизни больных СЗГМ, в зависимости от наличия жалоб со стороны нарушения акта мочеиспускания (n=140*)

Параметры мочеиспускания[1]	Жалоба	Балл индекса QOL, M(SD)*				
		1 группа (n=50)			2 группа (n=70)	3 группа (n=20)
		а (n=23)	б (n=15)	в (n=12)		
Ритм мочеиспускания	Полакиурия	6,1 (1,2)	4,2 (0,8)	-	5,3 (1,1)	4,8 (1,2)
	Ноктурия	-	5,9 (1,1)	-	6,4 (0,9)	6,0 (1,4)
Симптомы нарушения чувствительности	Позыв на мочеиспускание носит императивный характер	5,5 (1,4)	5,0 (1,2)	-	6,2 (1,1)	6,0 (1,3)
	Ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря при отсутствии остаточной мочи.	-	-	-	4,6 (1,2)	4,7 (0,7)
Симптомы нарушения сократительной активности детрузора	Императивное недержание мочи	6,2 (1,1)	-	6	-	-
Поведенческие симптомы	Ограничение питьевого режима	4,5 (1,3)	4,8 (1,0)	-	5,1 (0,8)	5,0 (1,1)
	Использование гигиенических средств	5,3 (1,2)	-	6,2 (1,5)	-	-
	Контрольные мочеиспускания «на дорожку».	5,4 (1,1)	-	5,4 (1,6)	4,7 (0,8)	5,3 (1,5)
Эндокринологические симптомы	Ночная полиурия	-	6,0 (1,0)	-	-	-

* M (SD) для подгрупп пациентов с наличием соответствующих жалоб.

Работа поясной извилины тесно связана с функционированием нижней фронтальной извилины, анализирующей и суммирующей афферентные импульсы, поступающие с ванилоидных чувствительных рецепторов мочевого пузыря.

В свою очередь, ощущение позыва на мочеиспускание, формирующееся в поясной извилине служит сигналом для центра мочеиспускания, расположенного в околоводопроводном сером веществе, которое регулирует активность ядра Баррингтона с помощью кортикотропин – релизинг фактор гормона, известного также как «гормон страха». Конечным пунктом воздействия являются парасимпатические ядра сакрального центра мочеиспускания (спинной мозг), активация которых приводит к сокращению детрузора (в том числе непроизвольному).

Повышенная активация данной системы может приводить к ирритативным расстройствам мочеиспускания, вплоть до развития императивного недержания мочи. Поэтому вопрос о первичности и вторичности эмоциональной

составляющей ирритативных расстройств мочеиспускания остается открытым. По нашему мнению, в случае преимущественного поражения белого вещества полушарий мозга (лейкоареоз при САЭ) эмоциональная составляющая вторична, а при поражении серого вещества коры и подкорковых ганглиев (лакунарные подкорковые очаги и лобные инфаркты) она первична [7,133,68].

Аналогичный дискомфорт связан с вторичными поведенческими реакциями (ограничение водного режима и использование гигиенических прокладок). По нашим наблюдениям, поражение правой поясной извилины, приводящее к потере ощущения позыва не приводит к развитию подобного эмоционального расстройства, в то время как повреждение левой поясной извилины сопровождается выраженными ирритативными и эмоциональными расстройствами, что совпадает с мнением Шварца П.Г. (2014) и Sakakibara R. (1999) [34,122,139].

Подводя итоги анализу данных, полученных в этом разделе, следует отметить, что сенсорные расстройства у больных с СЗГМ, связанные с нарушением проявления позыва на мочеиспускание и анализом опорожнения мочевого пузыря являются основной причиной снижения качества жизни.

3.2. Динамика клинических проявлений нарушений акта мочеиспускания у больных, перенесших ИИ.

При сборе урологического анамнеза особое внимание уделяли выяснению времени появления первых признаков нарушения акта мочеиспускания в различные периоды ИИ (1а, 1б п/групп). У пациентов 1б и 2 группы определяли динамику развития нарушений мочеиспускания относительно появления расстройств ходьбы и признаков когнитивного дефицита.

1 а и 1 в п/группа (n=35). Впервые у 30(86%) больных СНМП возникли в первые сутки от начала развития инсульта, и как удалось выяснить при сборе анамнеза, носили обструктивный характер, вплоть до задержки мочи. 4(11 %) больных отмечали ирритативные симптомы, преимущественно изолированную ноктурию.

У 2(6 %) больных ирритативные симптомы предшествовали развитию инсульта за 2-3 дня до его начала. Из анамнеза было известно, что за период от момента наступления ИИ до включения пациентов в исследование для коррекции СНМП не использовались специфические лекарственные средства ни у одного больного (антихолинергические или альфа 1 адреноблокаторы).

Это позволило проследить динамику симптомов нарушения мочеиспускания в различные периоды ИИ.

Симптомы нарушения ритма мочеиспускания имели динамическое развитие в течение всего периода восстановления после инсульта. Поллакиурия встречалась чаще в 1а п/группе – 4 (17%) больных, однако, к началу резидуального периода, частота этого симптома преобладала и отмечалась у 17 (74%) больных. Развитие данного симптома во многом зависит от поражения белого вещества лобных долей, а также нижней фронтальной извилины, принимающей участие в анализе афферентных импульсов, поступающих от мочевого пузыря.

Ноктурия преобладала у пациентов 1б п/группы и к началу резидуального периода выявлялась у 8 (53%) пациентов. Данный симптом связан с поражением паравентрикулярного ядра гипоталамуса, отвечающего в норме за биологические ритмы. Поражение медиального преоптического ядра может приводить к нарушению выработки антидиуретического гормона и развитию ночной полиурии. Данный симптом преобладал у пациентов 1б п/группы и косвенно свидетельствовал о множественных лакунарных инфарктах в паравентрикулярной области, что подтвердилось при МРТ головного мозга у этих больных.

Далее исследовали динамику чувствительных симптомов, а именно наличие императивных позывов на мочеиспускание (гиперсенсорная форма).

Нарушения чувствительности преобладающие в остром периоде представлены гипосенсорными расстройствами и чаще встречаются у больных с ИИ на фоне длительной хронической ишемии головного мозга. Преобладают данные расстройства при поражении поясной извилины правого полушария и по

сравнению с поражениями левой поясной извилины составляют 5:1. Нивелирование данного симптома к началу резидуального периода указывает на парность данных зон головного мозга в функциональном плане, что является основой для реорганизации этих зон мозга и заменой их на соответствующие участки противоположного полушария. ОЗМ, вызванная поражением поясной извилины разрешается в период 1-2 недель в независимости от применения фармакологических средств.

Поражение левой лобной доли сопровождалось развитием императивных позывов на мочеиспускание (нижняя фронтальная извилина). Этот гиперсенсорный симптом прогрессировал по мере приближения к резидуальному периоду ИИ и преобладал в 1а группе.

Анализ встречаемости моторных расстройств (повышенного и пониженного тонуса мочевого пузыря) в различные периоды ИИ выявил значительное повышение частоты встречаемости повышенного тонуса мочевого пузыря ко второму месяцу от начала заболевания. Наличие лакунарных инфарктов в стволе мозга по данным литературы значительно повышает риск повторных ИИ и смертности больных. У пациентов 2в группы отмечено увеличение частоты ИНМ, что, по-видимому, связано с предшествовавшим нарушениям кровообращения в варолиевом мосту и низким уровнем нейропластичности данной области.

В ответ на развитие симптомов нарушенного мочеиспускания у пациентов вторично развивались поведенческие реакции. В первую очередь, больные, страдающие императивными расстройствами, использовали гигиенические прокладки. В 1в группе частота использования средств личной гигиены уменьшалась по мере снижения выраженности императивного недержания мочи. Однако, как правило, симптоматика сохранялась в течение 3-4 лет наблюдения.

Динамика нарушений мочеиспускания у пациентов 1б п/группы.

Нарушения мочеиспускания у пациентов с ЛИ (1б п/группа, n=15) проявлялись преимущественно ирритативными симптомами. Была отмечена закономерность развития отдельных симптомов, составляющих синдром ГАМП:

(1) Ноктурия → (2) Императивные позывы на мочеиспускание → (3) Ночная полиурия → (4) ИНМ → (5) Поллакиурия.

Описанная последовательность повторялась у 13 (87 %) больных, у 2 больных (13%) симптомы возникали в другой последовательности, что объяснялось, вероятно, ассиметрией поражения головного мозга лакунарными инфарктами.

Анализ зон локализации ишемического повреждения головного мозга у пациентов 1б п/группы позволил связать последовательность развития симптомов с конкретными центрами мочеиспускания:

Паравентрикулярное ядро гипоталамуса → Поясная извилина → Медиальная преоптическая область → Ядро Баррингтона → Нижняя фронтальная извилина (подробней в Главе 4).

Характерной особенностью возникновения СНМП является внезапное их появление на фоне нормального мочеиспускания и внезапного подъема артериального давления в вечерние или ночное время. В частности, ноктурия при паравентрикулярной локализации очага лакунарного инфаркта в виде 2 или 3-х мочеиспусканий за ночь появляется неожиданно для больного и в дальнейшем отмечается каждую ночь в строгом количественном эквиваленте. Подобное внезапное начало ноктурии у пациентов с ДГПЖ , по нашему мнению, является достоверным признаком лакунарных инфарктов головного мозга и требует назначения дополнительного мониторинга артериального давления и МРТ головного мозга. Это относится и к другим проявлениям синдрома ГАМП. Из поведенческих симптомов преобладает использование гигиенических прокладок и контрольное мочеиспускание «на дорожку». Преобладание поведенческих и

моторных симптомов указывало на повреждение преимущественно серого вещества коры больших полушарий и подкорковых ганглиев и ядра Баррингтона.

3.3. Динамика клинических проявлений нарушений акта мочеиспускания у больных, страдающих ДЭ.

При САЭ (2 группа, n=70 и 3 группа, n=20) СНМП появляются постепенно и неуклонно прогрессируют. Преобладают чувствительные расстройства, больные (чаще чем пациенты 1б п/группы) ограничивают питьевой режим.

Была отмечена закономерность развития отдельных симптомов, составляющих синдром ГАМП:

(1) Поллакиурия → (2) Императивные позывы на мочеиспускание → (3) Ноктурия → (4) Императивное недержание мочи.

Ночная полиурия при САЭ практически не отмечалась, что можно связать с интактностью медиальной преоптической области к сосудистой демиелинизации (лейкоареозу), а также отсутствию прямой физиологической связи между мочеобразованием и функционированием мочевого пузыря.

Описанная последовательность повторялась у 63 (90 %) больных 2 группы и 17 (85%) 3 группы. Анализ зон локализации лейкоареоза у пациентов 2и 3 групп позволил связать последовательность развития симптомов с десинхронизацией корковых, подкорковых и стволовых центров мочеиспускания:

Нижняя фронтальная извилина → Поясная извилина → Паравентрикулярное ядро гипоталамуса → Ядро Баррингтона (подробней в Главе 4).

Характерной особенностью возникновения СНМП при САЭ является постепенное их появление на фоне нарастающей ирритативной симптоматики. В частности, поллакиурия, наблюдаемая в начальных проявлениях заболевания (передний лейкоареоз) дополняется ноктурией при паравентрикулярной локализации сосудистой демиелинизации в виде 1-2-3-х мочеиспусканий за ночь, которые присоединяются последовательно и прогрессивно. Преобладание

поведенческих и сенсорных симптомов также указывает на повреждение преимущественно белого вещества больших полушарий и приводит к функциональной изоляции подкорковых ганглиев и ядра Баррингтона, что подтверждает работу Шварца П.Г. (2014) и Sakakibara R. (1999) [34,122,139]. Динамические многолетние наблюдения, проведенные сотрудниками лаборатории нейроурологии и уродинамики ФГБНУ «НЦН» показали, что нарушения акта мочеиспускания у большинства больных ДЭ клинически проявлялись до 3-4-го года заболевания и, следовательно, были одним из наиболее ранних проявлений ишемического процесса, наряду с нарушениями походки и когнитивным дефицитом. Полученные данные коррелируют с результатами работами Sakakibara R. et al. (1999), Минатуллаева Ш.А., (2009) в которых СМНП рассматриваются как наиболее ранние симптомы САЭ и ЛИ [27,122].

Клинический пример

Ишемический инсульт. Поражение варолиева моста. Императивное недержание мочи.

Больная М., 68 лет поступила на лечение в 3 неврологическое отделение ФГБНУ НЦН 10.02.2016 с жалобами на головокружение, слабость в конечностях, замедление речи, трудности при выговаривании сложных слов, поперхивание при глотании, императивное недержание мочи.

Анамнез заболевания: В октября 2015г. перенесла ОНМК с развитием инфаркта в области варолиева моста. На фоне лечение: уменьшение правостороннего гемипареза, нарушений глотания и речи. На вторые сутки ИИ появилось императивное недержание мочи. В последний месяц отметила усиление головокружения, слабости в конечностях, появились боли в проекции плечевых, коленных и тазобедренных суставов, периодически появляется поперхивание при глотании, трудности при выговаривании сложных слов. Настоящая госпитализация для обследования и лечения.

Объективно: ЧДД 18 в минуту, дыхание ритмичное, хрипов нет. Пульс 75-78 ударов в мин, ритм правильный. АД 120/80 мм рт.ст. Тоны сердца звучные, негрубый систолический шум на подключичной артерии справа. Живот при пальпации мягкий, безболезненный.

Неврологический статус: Объем движений глазных яблок полный. Мелкоразмашистый горизонтальный нистагма при крайнем отведении глазных яблок. Легкий парез лицевой мускулатуры слева по центральному типу. Легкая дизартрия, дисфагия. Язык при высовывании слегка отклоняется влево. Легкий тетрапарез, с преимущественным нарушением функции левых конечностей, умеренная мышечная гипотония. Сухожильные и периостальные рефлексы слева несколько оживлены D<S, ахилловы и подошвенные рефлексы практически не вызываются, непостоянный рефлекс Бабинского слева. Отмечаются рефлексы орального автоматизма с 2-х сторон. Грубых координаторных расстройств нет; в пробе Ромберга пошатывание. Снижены - память (особенно на текущие события), общий фон настроения.

Данные дополнительных методов исследования**:** Данные общего анализа крови, общего анализа мочи, биохимического анализа крови, коагулограммы без изменний.
ЭКГ: Ритм синусовый. ЧСС 72 в 1 мин.
Дуплексное сканирование МАГ**:** Доплерографические признаки выраженного стеноза в интракраниальном отделе правой ПА.
МРТ головного мозга**:** В проекции варолиева моста, определяется очаг пониженной плотности. Умеренно расширены 3 и правые желудочки. Заключение: Полученные МРТ-данные могут соответствовать ишемическому очагу в стволе мозга.

Лечение. Трентал 5.0 мл на физ. р-ре в/в кап №10, пирацетам 5.0 мл в/м №10, милдронат 10,0 мл на физ.р-ре в/в кап. №10, ницерголин 4мг в/м №10, диклофенак 3.0 мл в/м №4, ницерголин 5 мг 1 табл. 3 раза вдень, престариум 2мг утром, триампур 1 табл. 2 раза в неделю. тромбо-АСС 100мг утром, варфарин 2.5 мг ½ утром, реладорм 0.1г н/н, хлорид-калия (в порошке) 1г. 3 раза в день. **Спазмекс 7,5 мг 3 раза в сут, на фоне приема которого к концу второй недели приема отмечено уменьшение интенсивности позыва к мочеиспусканию до нормального. К концу 4-й недели приема Спазмекса отмечено исчезновение императивного недержания мочи, сохраняются единичные императивные позывы к мочеиспусканию, больная успевает дойти до туалета. Рекомендован длительный курс приема Спазмекса.**

Предварительный диагноз: Состояние после перенесенного ОНМК, резидуальный период. ГАМП, императивное недержание мочи (основан на данных анамнеза).

Дифференциальный диагноз: Нейрогенное или идиопатическое недержание мочи?

1. Уродинамическое исследование – моторная форма гиперрефлексии детрузора;

2. МРТ головного мозга – поражение ядра Баррингтона;

3. Соматосенсорные вызванные потенциалы (срамной нерв) – снижение амплитуды потенциалов на стволовом уровне слева (при стимуляции правого срамного нерва);

4. УЗИ органов малого таза – без отклонений;

Клинический диагноз: Состояние после ОНМК в варолиевом мосту. Артериальная гипертония. ГАМП, нейрогенное императивное недержание мочи.

Обоснование диагноза:

1. Внезапное появление симптомов указывает на острый процесс (стволовой инфаркт);

2. Поражение левого ядра Баррингтона, отвечающего за сократительную активность детрузора, проявляется отсутствием произвольного удержании мочи при наличии позыва (в том числе и императивного). Отсутствие прессорного влияния на ассоциированный с этой зоной сакральный центр мочеиспускания приводит к его автономной работе.

3. При уродинамическом исследовании выявлена моторная форма гипотонии детрузора, что указывает на поражение ядер Баррингтона (аналогичная картина наблюдается при поражении Островка Рейля и сакрального центра мочеиспускания) связанных со спинальными центрами;

4. Снижение амплитуды вызванных потенциалов со срамного нерва (пудендального) на церебральном уровне указывает на ишемический процесс в головном мозге, затронувший стволовой центр, регулирующие двигательную активность детрузора.

Выбор тактики лечения: Применение антихолинергических лекарственных средств.

Заключение: Недержание мочи у больной М., обусловлено, вероятно, поражением центра мочеиспускания, расположенного в варолиевом мосту, контролирующего сократительную активность сакрального центра мочеиспускания.

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛАБОРАТОРНЫХ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ У БОЛЬНЫХ С ФУНКЦИОНАЛЬНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ МОЧЕИСПУСКАНИЯ НА ФОНЕ СОСУДИСТОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА

В своей работе мы исследовали функциональные нарушения мочеиспускания у пациентов с СЗГМ, представленные синдромом ГАМП.

Для распределения больных, перенесших ИИ по тяжести заболевания, использовалась модифицированная шкала Рэнкина. Согласно проведенному обследованию, наблюдалось следующее распределение по выраженности нарушений:

2 - (нарушения легкой степени) – 36 (72%) пациентов

3 - (умеренные нарушения) – 12 (22%) пациентов

4 - (выраженные нарушения) – 2 (4%) пациента.

В качестве сопутствующей патологии у больных выявлялась ДГПЖ (группа 3) и ятрогенная бактериурия (катетер-ассоциированная инфекция у пациентов из 1 группы, которым в острый период ИИ устанавливался постоянный уретральный катетер, проводилась интермиттирующая катетеризация или производилась эпицистостомия. У этих же больных возрастал риск развития гематурии, поскольку при ИИ в качестве лечения и профилактики тромбозов церебральных сосудов назначались антикоагулянты (прямые и непрямые), отмена которых даже в случае кровотечения была нежелательна. Поэтому в первой части настоящей главы мы описываем результаты микробиологических и клинических анализов мочи. Далее идет описание результатов ультразвуковых тестов, необходимых для точного определения объема остаточной мочи (и исключения органических заболеваний мочевого тракта) и размеров ДГПЖ. Для определения формы нарушения мочеиспускания, а также для определения сенсорной и моторной

составляющей в формировании расстройства (ГАМП) проводили КУДИ. Анализ полученных результатов КУДИ, а также их сопоставление с данными клинического обследования (выявленные симптомы) и нейровизуализационных исследований (МРТ) позволило описать механизмы формирования отдельных синдромов, что легло в основу классификации нейрогенного ГАМП при СЗГМ. Подтверждение нейрогенной причины нарушения мочеиспускания на параклиническом этапе обследования проводили с помощью ССВП с nn. pudendus et tibialis. Изменение показателей амплитуды и латентностей вызванных потенциалов наблюдается при нарушении семи из двенадцати описанных в научной литературе рефлексов мочеиспускания [69,85,109].

4.1. Результаты клинических анализов (биохимический анализ крови, клинический анализ крови и мочи, посев мочи)

Выявление признаков воспаления НМП. У 50 больных, перенесших ИИ (1 группа) с жалобами на нарушение мочеиспускания, исследовали осадок мочи, с целью выявления воспаления мочевых путей. Лейкоцитурия от 5 до всех полей зрения выявлена у 27 (54%) больных. Этим больным выполняли посев мочи на питательные среды с определением чувствительности флоры к антимикробным препаратам разных групп. Распределение выявленных инфекционных агентов представлено на Рис. 5.

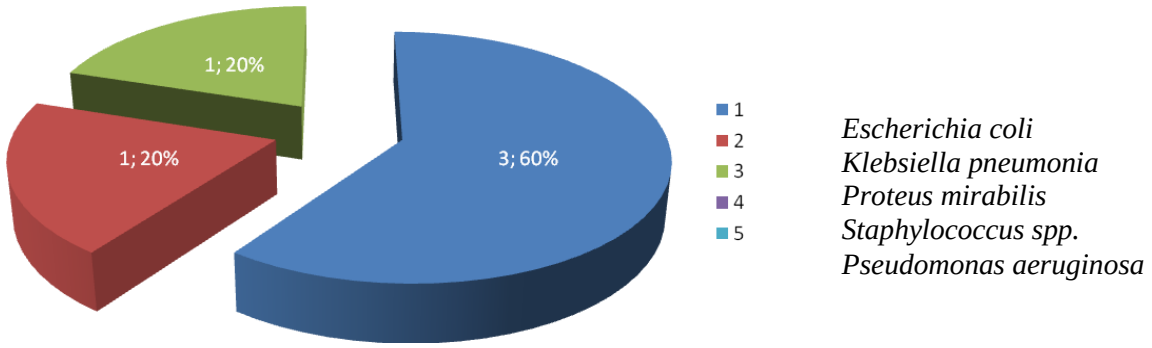


Рис. 5. Распространенность возбудителей катетер-ассоциированных инфекций НМП у больных, перенесших ИИ (n=27)

Как видно из Рис. 5. среди возбудителей катетер-ассоциированных инфекций НМП у больных, перенесших ИИ преобладала грамотрицательная микрофлора. Анализ чувствительности инфекционных агентов к антибактериальным средствам выявил поливалентную резистентность у 18 из 27 (67%) больных, что указывало на госпитальный характер инфекции даже у тех больных, которым не устанавливали дренажи. Больные получали антибактериальную терапию согласно определенной ранее чувствительности к антибиотикам. Предпочтение отдавали средствам из групп фторхинолонов (ципрофлоксацин, офлоксацин и др.) и аминогликозидов (амикацин, гентамицин и др.) [102,134].

4.2. Результаты нейрофизиологических тестов (АСВП, ССВП с большеберцового и срамного нервов (nn. tibialis, pudendus dexter et sinister))

Нейрогенные нарушения мочеиспускания проявляются СНМП, некоторые из этих симптомов встречаются и при органическом поражении мочевого пузыря и предстательной железы. Учитывая возможное сочетание нейрогенных и органических нарушений мочеиспускания (особенно в пожилом возрасте) у одного больного, необходимо дифференцировать причины возникновения СНМП на ранних этапах диагностики. Для подтверждения функционального характера нарушений мочеиспускания используют метод вызванных потенциалов различных модальностей.

Акустические стволовые вызванные потенциалы (АСВП). Как было сказано выше (Глава 1) в варолиевом мосту располагается ядро Баррингтона, выполняющее функцию координации спинальных центров мочеиспускания (симпатических, парасимпатических и соматических) и корковых представительств НМП (лобных, височных и теменных). Повреждение медиальной и/или латеральной порции ядра Баррингтона приводит к наиболее опасным нарушениям мочеиспускания (ИНМ и ОЗМ), следовательно, раннее выявление этих повреждений при ИИ и у больных с ДЭ является актуальной задачей нейроурологии [59,79,131].

В своей работе Шварц П.Г. (2014) показал, что данные, полученные с помощью метода АСВП, могут косвенно свидетельствовать о функциональном состоянии ядра Баррингтона. Анализ топографических зон локализации пиков АСВП в нервной системе позволил произвести некоторые соответствия, ввиду анатомической близости стволового центра мочеиспускания и околоводопроводного серого вещества с ядром верхней оливы (3 пик ВП) и нижними буграми четверохолмия (5 пик ВП) соответственно (Рис. 6.) [18].

С целью выявления диагностически ценных корреляций между показателями АСВП и поражением ядра Баррингтона исследование выполнили 12 пациентам со стволовой локализацией инфарктов (Группа 1б) и 10 больным с сосудистой демиелинизацией (Группа 2, САЭ). Полученные данные сравнивали с нейровизуализационной картиной (МРТ). Пациентов с ИИ разделили на две когорты в зависимости от стороны поражения (правостороннее, левостороннее). Пример подобного анализа приведен на Рис. 7. Определяли величины латентности (мс), межпиковых интервалов (мс), амплитуды пиков (мкВ) при стимуляции левого и правого уха (105 дБ). Результаты исследований приведены в таблице 11.

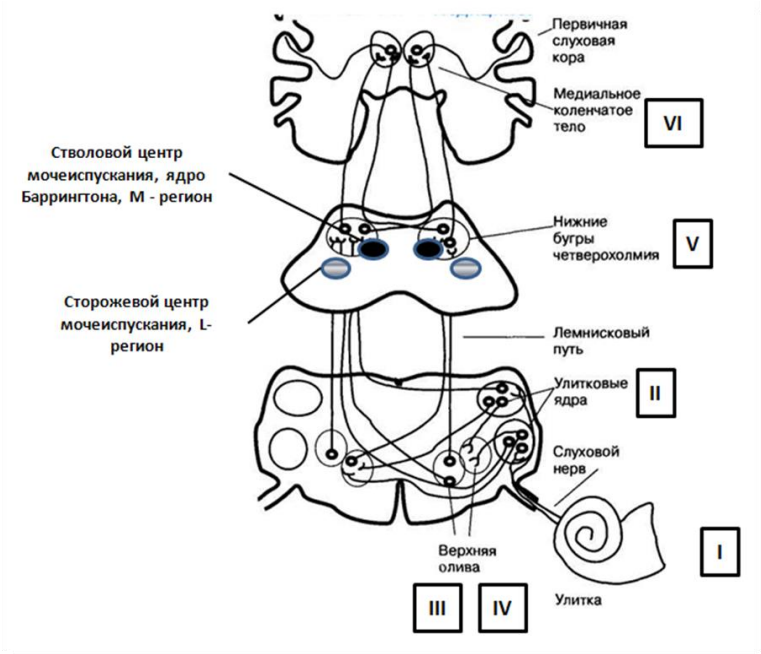


Рис. 6. Локализация пиков АСВП и ядра Баррингтона. Пики ВП отмечены римскими цифрами

Как видно из таблицы 11., у пациентов с ИНМ на фоне ИИ в области варолиевого моста, что соответствует интервалам III-V АСВП, отмечалось уменьшение амплитуды пиков вызванных потенциалов на противоположной стороне от стимуляции (например, левосторонний инфаркт давал снижение амплитуды пиков ВП при стимуляции правого уха).

Таблица 11. Результаты исследования АСВП у пациентов с ишемическим поражением ствола мозга (Группа 1б и Группа 2).

Компо-нент АСВП	Норма	**Ишемический инсульт в стволе мозга** Группа 1, n=12				**САЭ** группа 2, n=10	
		Левостороннее поражение, n=7		Правостороннее поражение, n=5			
		Левое ухо, M±σ	**Правое ухо**, M±σ	**Левое ухо,** M±σ	Правое ухо, M±σ	Левое ухо, M±σ	Правое ухо, M±σ
Латентности, мс							
I	1,6-1,8	1,8±0,1	1,7±0,2	1,5±0,1	1,6±0,1	1,7±0,2	1,7±0,1
II	2,7-3,0	2,7±0,1	2,9±0,1	3,1±0,2	2,7±0,1	2,6±0,2	2,9±0,1
III	3,7-4,1	3,9±0,1	4,1±0,1	4,0±0,1	3,7±0,1	**4,6±0,2↑***	**4,5±0,3↑***
IV	4,9-5,3	5,1±0,1	5,2±0,2	5,1±0,2	5,4±0,3	**5,7±0,3↑***	**5,6±0,2↑***
V	5,7-6,0	5,8±0,2	6,0±0,1	5,8±0,1	5,7±0,2	**6,3±0,3↑***	**6,4±0,3↑***
VI	7,3	7,2±0,2	7,4±0,2	7,4±0,2	7,2±0,3	7,2±0,2	7,2±0,2
Интервалы, мс							
I-III	2,1	2,1±0,1	2,2±0,2	2,2±0,1	2,1±0,1	2,2±0,3	2,3±0,3
III-IV	1,9	1,8±0,1	1,7±0,1	1,8±0,1	2,0±0,1	**2,3±0,2↑***	**2,2±0,2↑***
I-V	4	4,1±0,2	3,9±0,1	4,2±0,2	4,0±0,1	**5,7±0,4↑***	**5,9±0,4↑***
Амплитуды, мкВ							
I-Ia	0,28	0,28±0,1	0,27±0,2	0,29±0,2	0,29±0,2	0,29±0,2	0,29±0,1
III-IIIa	0,23	0,21±0,2	**0,18±0,3↓***	**0,20± 0,2↓***	0,24±0,1	0,23±0,1	0,24±0,2
IIIa-IV	0,25	0,25±0,1	**0,21± 0,2↓***	**0,18± 0,3↓***	0,26±0,2	0,26±0,1	0,27±0,2
IV-V	0,25	0,26±0,1	**0,19±0,3↓***	**0,17± 0,4↓***	0,24±0,2	0,25±0,1	0,27±0,2
V-Va	0,43	0,42±0,1	0,45±0,3	0,41±0,2	0,43±0,2	0,44±0,1	0,44±0,1
Va-VI	0,43	0,44±0,2	0,45±0,2	0,45±0,1	0,44±0,1	0,43±0,2	0,42±0,2

* - статистически значимые различия по сравнению с усредненным значением нормы, one sample T-test ($p < 0,05$)

Данное наблюдение связано с перекрестом слуховых путей на уровне верхних олив. У пациентов с САЭ отмечалось увеличение величины латентностей пиков, а также увеличение межпиковых интервалов с двух сторон, что указывало на симметричность сосудистого поражения (демиелинизации). Высокая корреляция между локализацией ядра Баррингтона и местом проекции III-Vпиков АСВП указывает на то, что данный метод может помочь в диагностике повреждения стволового центра мочеиспускания и должен использоваться в рутинной нейроурологической практике.

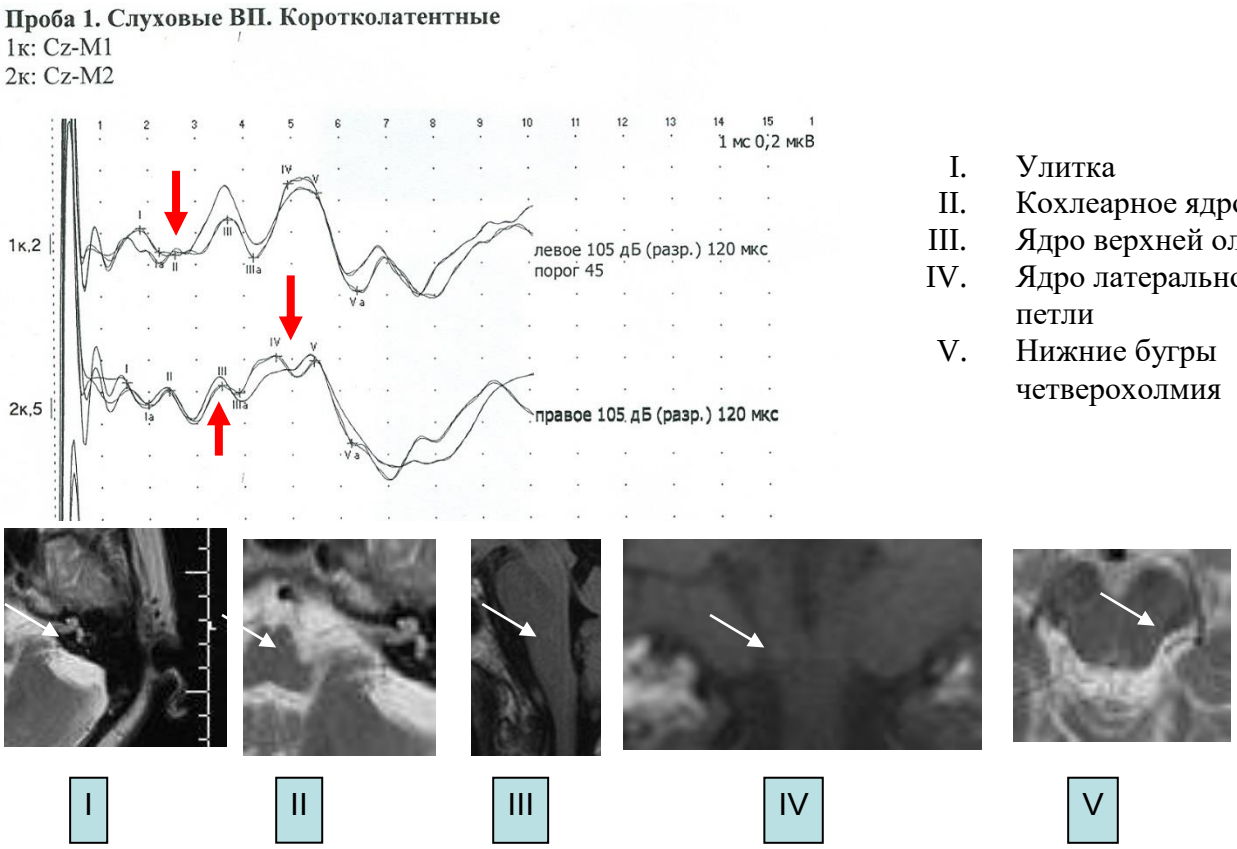


Рис. 7. Кривые АСВП (а) в сравнении с зонами головного мозга, представленными стрелочками на МРТ изображениях (б), соответствующими измененным пикам потенциалов (отмечены стрелочками на изображении а) у больной с сочетанием лейкоареоза и мелких ишемических очагов стволе мозга (Группа 2). *Отмечено снижение амплитуды пиков в области инфаркта и увеличение латентности в области демиелинизации. При стимуляции слева – II пик не выделяется, контрлатерально – слияние пиков, межпиковый интервал не изменен; при стимуляции справа – расширен комплекс IV-V, в основном за счет IV пика,*

амплитуда III пика снижена. Межпиковые интервалы не увеличены. Все эти признаки свидетельствует о нарушение функции слуховых структур на верхне-медулярном уровне слева и на уровне моста мозга справа.

Соматосенсорные вызванные потенциалы.

Для выявления особенностей проведения нервных импульсов по срамному нерву и его центральным представительствам в условиях острой хронической ишемии белого и серого вещества головного мозга обследовали 10 больных, перенесших ИИ (1 а и 1б подгруппы), 10 больных САЭ и 9 больных с САЭ в сочетании с ДГПЖ. Для сравнения исследовали проведение по большеберцовому нерву. Использование не кольцевых электродов, а пластинчатых позволило выделять корковые ответы и определять асимметричность проведения нервных импульсов. При стимуляции n. tibialis posterior выделялись ответы на периферическом (LIII) и центральном (Cz) уровнях - P37, N45. При исследовании ССВП n. pudendus регистрировались ответы центрального (Cz) – P42 и периферического уровня LI. Результаты исследования приведены в Таблице 12.

При стимуляции n. tibialis posterior и n. pudendus sinister et dexter корковый ответ выделялся. Было отмечено увеличение латентности и снижение амплитуды ответа. Периферические ответы не выделялись, следовательно, невозможно было определить и время ЦВП. Данные ССВП сравнивали с нейровизуализационными показателями (МРТ).

Таблица 12. Результаты исследования ССВП при стимуляции n. tibialis posterior sinister et dexter, n. pudendus sinister et dexter у больных СЗГМ

Компонент ССВП	Показатели ССВП	Нормальные показатели*	ИИ (n=10)	ЛИ (n=7)	САЭ (n=10)	САЭ+ДГПЖ (n=9)
Большеберцовый нерв, n. tibialis sinister						
Периферический ответ LIII	Латентность, мсек	22,1±2,2	21,3±1,3	22,9±1,6	**24,1±0,7****	**23,7±0,6****
Корковый ответ P 37	Латентность, мсек	38,3±3,3	38,1±4,2	38,6±5,9	**42,2±9,4** ↑**	**42,5±9,1** ↑**
	Амплитуда, мкВ	2,4±1,5	**1,2±0,3** ↓**	**1,4±0,2** ↓**	2,3±0,9	2,2±0,8
ЦВП	L III - P 37	16,1±1,5	16,4±3,2	16,8±4,9	**18,5±0,5** ↑**	**18,7±0,6** ↑**
Большеберцовый нерв, n. tibialis dexter						
Периферическ-ий ответ LIII	Латентность, мсек	22,1±2,2	21,7±1,5	22,2±1,3	**24,1±0,7** ↑**	**24,3±0,9** ↑**
Корковый ответ P 37	Латентность, мсек	38,3±3,3	38,2±4,1	38,3±5,1	**39,8±5,1** ↑**	**39,5±4,9** ↑**
	Амплитуда, мкВ	2,4±1,5	**1,2±0,4**↓**	**1,3±0,5** ↓**	2,4±2,1	2,5±2,3
ЦВП	L III - P 37	16,1±1,5	16,4±3,2	15,4±4,3	**18,3±0,4** ↑**	**18,6±0,5** ↑**
Срамной нерв, n. pudendus sinister						
Корковый ответ P 1	Латентность, мсек	42,3±1,9	39,7±1,8	44,5±3,1 ***	**43,7±1,3** ↑**	**43,2±1,1** ↑**
	Амплитуда, мкВ	0,5-2	**0,2±0,1**↓**	**0,3±0,1**↓**	1,0 ±0,3	1,0 ±0,3
Срамной нерв, n. pudendus dexter						
Корковый ответ P 1	Латентность, мсек	42,3±1,9	42,2±1,7	Отсутствует у 40% больных 42,1±2,5	43,8±2,7	43,6±2,8
	Амплитуда, мкВ	0,5-2	**0,3±0,09**↓**	0,3±4,9	2,5±0,3	2,5±0,4

* нормальные показатели по Young-Chul et al. 2001.

** статистически значимые различия по сравнению с усредненными нормальными значениями, one sample T-test ($p < 0,05$)

*** Отсутствует у 43% больных

Как видно из таблицы 12., у больных с 1 а и 1б подгрупп отмечались уменьшения значений амплитуд импульсов при сохранных значениях латентностей, в то время как в группе 2 и 3 (САЭ и САЭ+ДГПЖ) отмечалось удлинение латентностей и, следовательно, увеличение значений центрального времени проведения (ЦВП). Это объясняется преимущественно ишемическим поражением подкоркового серого вещества у больных ИИ и ЛИ и центральной сосудистой демиелинизацией у больных САЭ.

Схожесть полученных результатов в 2 и 3 группах указывала на ведущую роль изменений центральной регуляции мочеиспускания в патогенезе развития синдрома ГАМП у обследованных пациентов с ДГПЖ.

Выраженность изменений на ССВП у больных разных групп при стимуляции n.tibialis posterior sinister et dexter и n. pudendus sinister et dexter свидетельствует о различных механизмах нарушения проведения нервных импульсов при ИИ и САЭ. Разнородность изменений ССВП при стимуляции n. pudendus sinister et dexter в разных группах позволяет предположить различные механизмы формирования одних и тех же уродинамических нарушений при каждой конкретной форме заболевании. В этой связи роль ССВП при стимуляции n. pudendus sinister et dexter на ряду с уродинамическим исследованием можно использовать на диагностическом этапе обследования больных с подозрением на нейрогенные расстройства акта мочеиспускания, особенно когда речь идет об идиопатических нарушениях.

Таким образом, метод ССВП при стимуляции n. tibialis posterior sinister et dexter. и n. pudendus sinister et dexter вносит существенный вклад в объяснение механизмов формирования нарушения мочеиспускания при ИИ, ЛИ, САЭ и при её сочетании с ДГПЖ.

4.3. Результаты ультразвуковых тестов

При УЗИ почек у 140 больных СЗГМ, составивших 3 группы, с нарушениями акта мочеиспускания не было выявлено признаков, указывающих на нарушение структуры, размеров почек, наличия в них образований и конкрементов, а также на изменения со стороны чашечно-лоханочной системы.

Изменения со стороны стенки мочевого пузыря и структуры простаты (45 мужчин) были выявлены у 20 пациентов 3 группы. Объем простаты в среднем составлял 34,5 ± 12, 4 см³ (от 32,3 до 45,6 см³). Объем аденоматозных узлов в среднем составлял 12, 3 ± 7,3 см³ (от 11,5 до 16,4 см³). Структура узлов, расположенных в центральных отделах железы была изоэхогенна по отношению к неизмененной ткани простаты. Остаточная моча до 50 мл была выявлена у пациентов 3 группы.

Отсутствие ультразвуковых признаков органических изменений мочеполового тракта позволило предположить у пациентов 1 и 2 групп функциональный характер нарушений мочеиспускания.

Уменьшение частоты встречаемости пациентов, имеющих остаточную мочу в восстановительном и отсутствие таковых в резидуальном периодах ИИ (1 группа) указывает на выраженную адаптационную способность головного мозга человека к реализации мочеиспускания. Уже в раннем восстановительном периоде все обследованные пациенты (1-я и 2-я группы) осуществляли мочеиспускание без остаточной мочи.

У пациентов с САЭ остаточная моча не выявлялась. Отсутствие остаточной мочи у пациентов с САЭ вероятно обусловлено постепенной реорганизацией центров мочеиспускания на фоне нарастающего неврологического дефицита.

Другим важным ультразвуковым показателем, который определяли по методике Лорана О.Б. и Пушкаря Д.Ю., (2000) у больных ИИ и САЭ (с и без ДГПЖ), был средне-эффективный объем мочевого пузыря (СОМП). Этот показатель устанавливает объем мочевого пузыря в момент возникновения физиологического (естественно возникшего) позыва на мочеиспускание. В норме объем мочевого пузыря составляет 250-300 мл [1,12]. Уменьшение значений данного показателя при функциональных нарушениях мочеиспусканиях косвенно указывает на нарушение тормозного контроля над сократительной активностью детрузора (моторная форма ГАМП) или повышенной сенситизации мочевого пузыря (гиперсенсорная форма ГАМП).

Отрицательная динамика СОМП у больных с ДЭ (2 и 3 группы) показывает, что по мере прогрессирования процесса сосудистой демиелинизации (группа) или появления новых очагов ишемии в подкорковых областях (1б п/группа) отмечается уменьшение тормозного контроля над накопительной функцией мочевого пузыря, что клинически проявляется учащением мочеиспускания малыми порциями.

4.4. Результаты уродинамических тестов (урофлоуметрия, цистометрия).

Проведение КУДИ позволяет определить тонические компоненты мышечных сокращений и возможности релаксации детрузора, сфинктера уретры и тазового дна в периоды накопления мочи и мочеиспускания. Оценка параметров фазы накопления мочевого пузыря (эволюция детрузорного давления и ощущение позыва на мочеиспускание) позволяет косвенно судить о чувствительной сфере мочевого пузыря.

Всем пациентам с диагнозом ДГПЖ была проведена урофлоуметрия. По данным обследования не было зафиксировано обструктивного типа мочеиспускания. Средняя максимальная величина потока мочи составила 17 ± 7.16 мл/сек, средняя величина составила 13.05 ± 6.12 мл/сек. Эти данные позволили сделать заключение о нормальных показателях урофлоуметрии у всех пациентов 3ей группы.

Исследование давление – поток проводилось 51 больным СЗГМ. Из них 18 больных перенесших ИИ (1 группа), 21 больным, страдающим САЭ (2 группа) и 12 больным с САЭ+ ДГПЖ). Результаты КУДИ в 3-х группах представлены в Таблице 13.

Таблица 13. Результаты КУДИ у пациентов с ГАМП на фоне СЗГМ

Уродинамические формы	1 группа (n=18)			САЭ 2 группа (n=21)	САЭ+ДГПЖ 3 группа (n=12)
	ИИ, лобная кора (n=7)	ЛИ (n=5)	Стволовый инсульт (n=6)		
Нейрогенная детрузорная гиперактивность	1 (14%)	1 (20%)	6 (100%)*	4 (19%)	2 (17%)
ГАМП без детрузорной гиперактивности	6 (86%)	1 (20%)	-	17 (81%)	9 (75%)
Норма	-	3 (60%)	-	-	1 (8%)

Как видно из рис. 7., в результате исследования были выявлены 2 уродинамических варианта (форм) нарушения акта мочеиспускания. Каждый имеет характерные уродинамические и клинические признаки, отличающие его от

других вариантов (гипермоторная форма – НДГ, гиперсенсорная форма – ГАМП без НДГ и норма).

У пациентов 1 группы, в зависимости от локализации и характера инфаркта получены различные результаты в 3-х подгруппах. ИИ, локализованный в лобных долях приводил у 6(86%) больных к развитию гиперсенсорной формы, у пациентов с лакунарными инфарктами несколько преобладали нормальные показатели уродинамики. Стволовые инфаркты проявлялись гипермоторными нарушениями.

Схожие данные были получены у больных 2 и 3 групп, где преобладала гиперсенсорная форма ГАМП без детрузорной гиперактивности 7 (81%) и 9 (75%) соответственно).

Таблица 14. Соотношение уродинамических форм нарушения акта мочеиспускания с жалобами со стороны НМП

Характер жалобы	**Жалоба**	Гипермоторная форма, НДГ (n=14) *					Гиперсенсорная форма, ГАМП без НДГ (n=33)				
		1а (n=1)	1б (n=1)	1в (n=6)	2 (n=4)	3 (n=2)	1а (n=6)	1б (n=1)	1в (n=0)	2 (n=17)	3 (n=9)
Сенсорные нарушения	Наличие императивных позывов на мочеиспускание	+**	+	+	+	+	+	-	-	+	+
Дизритмия	Дневная поллакиурия	+	±	-	+	+	+	-	-	+	+
	Ноктурия при нормальном количестве мочеиспусканий в дневное время	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
	Ноктурия при учащенном мочеиспускании в дневное время	-	+	-	±	±	-	-	-	+	+
Моторные нарушения	Наличие эпизодов императивного недержания мочи	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-
	Недержание мочи, вызванное шумом падающей воды	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-
Эндокринные нарушения	Ночная полиурия	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
Поведенческие симптомы	Ограничение потребления жидкости в связи с расстройствами мочеиспускания	±	+	-	±	±	+	±	-	+	+

	Ежедневное использование гигиенических прокладок при недержании мочи	±	-	+	±	±	-	-	-	-	-
	Контрольное мочеиспускание «на дорожку»	±	-	±	±	±	+	-	-	+	+

Это важное, с нашей точки зрения, наблюдение показывает роль белого вещества (поражение которого наблюдается при САЭ) в осуществлении сенсорной функции мочевого пузыря.

Целью сопоставления СНМП с уродинамической картиной различных нарушений явилось желание дать клиническое описание каждой конкретной формы и создать клинико-уродинамическую классификацию синдрома нейрогенного ГАМП у больных СЗГМ.

В таблице 14. приводятся сведения о соответствии симптомов различным уродинамическим формам нарушения функции НМП и их распространенность.

Как видно из таблицы 14., сочетание клинических проявлений различных уродинамических форм нарушения мочеиспускания отличаются друг от друга. В описании одних форм преобладает ирритативная симптоматика, в описании других – обструктивная, а смешанная не встречается. Данные, представленные в таблице 14. показывают, что НДГ и ГАМП без детрузорной гиперактивности имеют выраженную ирритативную симптоматику. Поэтому, на основании симптомов учащенного дневного и ночного мочеиспускания, а также императивного недержания мочи могут быть заподозрены указанные формы нарушения функции НМП.

Учитывая отсутствие жалоб, характерных для нарушения опорожнения мочевого пузыря (обструктивные жалобы) у этих больных, а также возможность точного определения остаточной мочи при помощи УЗИ, имеются все основания отказаться у них от проведения комплексного уродинамического обследования. В пользу такой тактики также свидетельствуют полученные результаты медикаментозного лечения у больных с НДГ (гипермоторной формы) и ГАМП без детрузорной гиперактивности (гиперсенсорной формы), которые будут представлены в следующей главе.

При сопоставлении данных неврологического осмотра и ДС МАГ с результатами уродинамических тестов у больных, перенесших ИИ выявились закономерности, представленные в таблице 15.

Таблица 15. Сопоставление данных ДС МАГ с результатами уродинамических тестов

Локализация гемодинамически значимого стеноза МАГ	Уродинамическая форма	Количество больных, n
Вертебрально-базиллярный бассейн (n=6)	Нейрогенная детрузорная гиперактивность	6
Каротидный бассейн (n=12)	Нейрогенная детрузорная гиперактивность	3
	ГАМП без НДГ	9

Как видно из таблицы 15. при уродинамическом обследовании больных с ВБН выявлена НДГ, обусловленная повышением тонуса детрузора (моторная форма). Исходя из особенностей кровоснабжения вертебрально-базилярной системы и расположения стволовых и мозжечковых центров мочеиспускания, можно предположить, что ведущую роль в появлении указанных расстройств мочеиспускания у больных ВБН играет острая ишемия стволового центра мочеиспускания (расположенного в латеральной и медиальной порции Варолиева моста и отвечающего за сокращение детрузора).

Поражение в каротидном бассейне сочетались с учащенным ночным и дневным мочеиспусканием, появлением императивных позывов на мочеиспускание и, в некоторых случаях, с императивным недержанием мочи.

У больных с сочетанным поражением обоих бассейнов преобладала НДГ, причиной возникновения которой может служить наличие лакунарных инфарктов в подкорковых областях медиобазальных отделах височных областей (правой и левой), Варолиевом мосту и подкорковых ганглиях. Наличие инфарктов в этих зонах и разрушение центров, оказывающих преимущественно тормозное влияние на сократительную активность детрузора гипотетически может привести к перевесу влияния активирующих спинальных центров мочеиспускания.

Ниже приведены описания основных уродинамических форм нарушения мочеиспускания.

Нейрогенная детрузорная гиперактивность (гипермоторная форма).

Была выявлена у 15 больных. При выполнении уродинамического исследования у всех больных с этой формой нарушения функции мочевого пузыря выявлялись непроизвольные сокращения детрузора, проявляющиеся повышением детрузорного давления при цистометрии. Число непроизвольных сокращений детрузора составило в среднем 2,4 ± 0,5 (от 1 до 3) со средним значением амплитуды максимального непроизвольного сокращения 47,2 ± 14,7 см. вод. ст. (от 12 до 85). У 12-ти (92%) больных, на пике этих сокращений, отмечалось непроизвольное выделение мочи, регистрируемое весовым датчиком урофлуометра. При мочеиспускании детрузорное давление составляло в среднем 65 см. вод. ст. (от 44 до 87). Цистометрическая ёмкость мочевого пузыря составила в среднем 135,5 ± 41,3 мл (от 55 до 265). Повышенной активности мышц тазового дна во время мочеиспускания не выявлено. Урофлоуметрическое исследование не было информативным в виду малого объема мочи.

Гиперактивный мочевой пузырь без детрузорной гиперактивности (гиперсенсорная форма).

У 33 больных при проведении комплексного уродинамического исследования, несмотря на клиническую картину учащенного и ургентного мочеиспускания не было выявлено детрузорной гиперактивности. При этом повышения детрузорного давления в ходе цистометрии не регистрировали. Проведение урофлоуметрии не оказалось достаточно информативным из-за уменьшения функциональной емкости мочевого пузыря у этих больных и, как следствие, не было диагностически ценным при этой форме нарушения акта мочеиспускания, встречающегося при ИИ.

Клинические симптомы, встречающиеся у больных с ГАМП без детрузорной гиперактивности представлены в сводной таблице 14.

Как видно из таблицы, в клинике этого расстройства преобладают ирритативные симптомы, такие как императивные позывы на мочеиспускание,

учащенное дневное мочеиспускание, ноктурия, и реже обструктивные в виде ощущения неполного опорожнения мочевого пузыря. При этом остаточная моча при УЗИ не была выявлена ни у одного больного. Учитывая то обстоятельство, что у этой категории больных отмечено ургентное и учащенное мочеиспускание, мы вправе определить это как ГАМП, в то же время у этих больных не было выявлено детрузорной гиперактивности.

4.5. Результаты методов нейровизуализации (КТ и МРТ головного мозга). Как уже отмечалось, ведущая роль в функционировании НМП, как в физиологических, так и при патологических условиях принадлежит различным структурам головного и спинного мозга. Одни из них играют роль исключительно связанную с регуляцией мочеиспускания (ядро Баррингтона – М регион, сторожевой центр мочеиспускания L - регион, ядро Онуфа-Онуфровича), другие же отвечают за различные процессы организма, не связанные напрямую с мочеиспусканием (паравентрикулярное ядро гипоталамуса, Островок Рейля, зрительные бугры) [124]. Однако повреждение последних также часто сопровождается СНМП, различных по характеру и степени выраженности. Наиболее подходящей моделью для изучения роли отдельных структур головного мозга в регуляции патологического мочеиспускания являются малые инфаркты головного мозга, размеры и локализацию которых регистрируют при проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) и компьютерной томографии (КТ). Единичные научные работы посвящены роли ишемического поражения симметрично расположенных корковых, подкорковых и стволовых центров и зон, регулирующих мочеиспускание. В то же время, сравнение характера и степени выраженности СНМП у больных, перенесших ишемический инсульт, с локализацией патологического процесса помогают объяснить патогенетические механизмы симптомов, а также объяснить различия в динамическом развитии (или регрессе) этих проявлений в остром, восстановительном (раннем и позднем) и резидуальном периодах инсульта. Полученные результаты позволят сделать

предположение о пластичности отдельных структур, регулирующих мочеиспускание, а, следовательно, и прогнозировать течение «урологических» осложнений инсульта и некоторых других заболеваний ЦНС.

Результаты исследований головного мозга методами нейровизуализации (КТ и МРТ головного мозга) позволили установить точную локализацию и размеры инфаркта.

Постинсультные нарушения мочеиспускания. Ишемическое поражение структур головного мозга сравнивали с уродинамическими формами нарушения мочеиспускания, выявленными при КУДИ.

Нейрогенная детрузорная гиперактивность (моторная форма синдрома ГАМП) наблюдалась чаще при левосторонних поражениях. Отмечалась связь с поражением лобных долей (ВА 6, 8, 9,10,47), островка Рейля слева, подкорковых образований (хвостатое ядро). Поражение подкорковых ядер сопровождалось ноктурией. Гиперактивный мочевой пузырь без НДГ (гиперсенсорная форма) отмечалась при повреждении участков лобной коры: ВА 6,8 и 47 слева. На рис. 8., представлена локализация значимых инфарктов, приведших к появлению симптомов ГАМП.

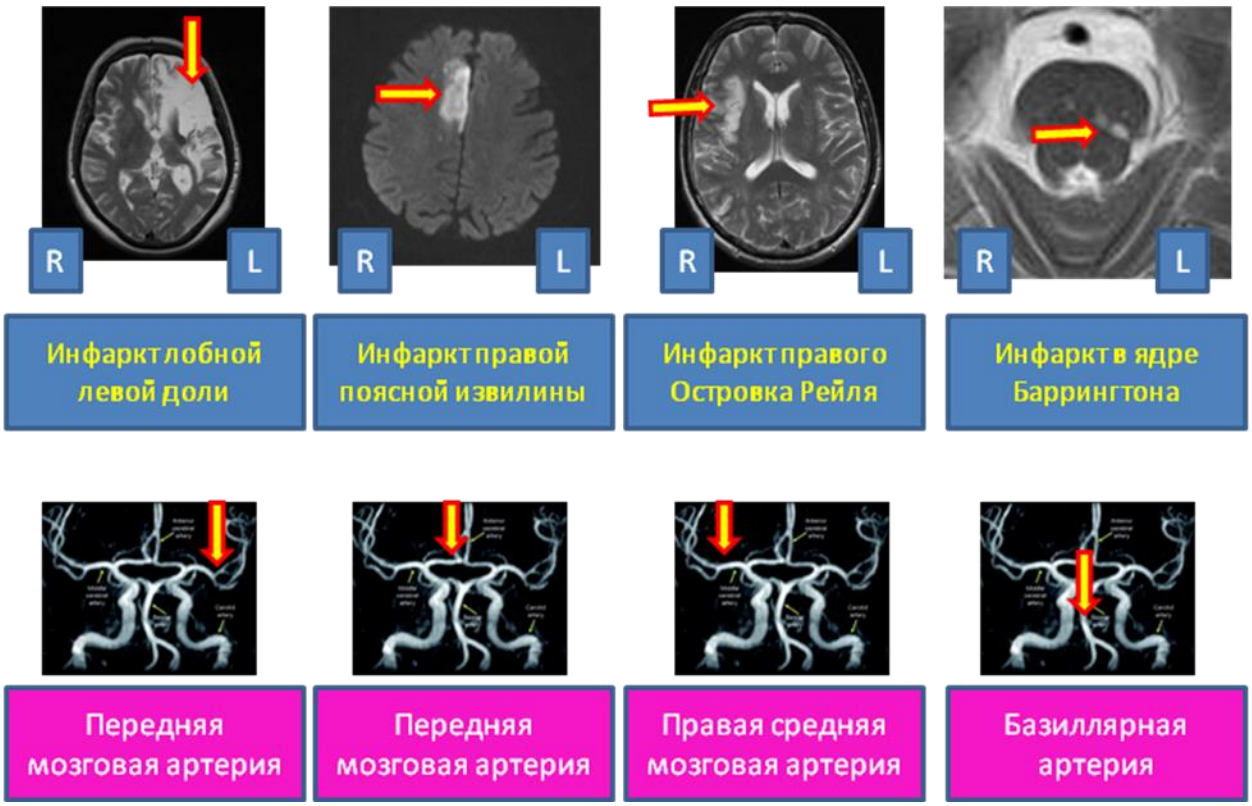


Рисунок 8. МР-картина «значимых инфарктов», наличие которых ассоциировано с ГАМП.

Верхний ряд: инфаркт левой лобной доли, инфаркт правой поясной извилины, инфаркт правого островка Рейля, инфаркт моста мозга. В нижнем ряду представлены основные артериальные бассейны, участвующие в кровоснабжении центров мочеиспускания. порядок расположения ангиограмм соответствует расположению изображений инфарктов. Инфаркты и соответствующие им зоны нарушенного кровообращения отмечены стрелкой.

Лейкоареоз и лакунарные инфаркты. МРТ и КТ исследование головного мозга проводилось 90 больным ДЭ и 50 больным с последствиями ИИ. С помощью сервисно-диагностической консоли CTSOFT, используемой при проведении данного исследования, проводилось измерение коэффициентов поглощения (КП) пораженного белого вещества в интересующей зоне с графическим отображением спектра (профиля) значений КП в каждой конкретной точке выбранного отрезка на КТ-срезе. Степень снижения плотности белого вещества позволяло судить о выраженности структурных изменений [45]. На КТ лейкоареоз определялся как зоны без четких контуров диффузного снижения

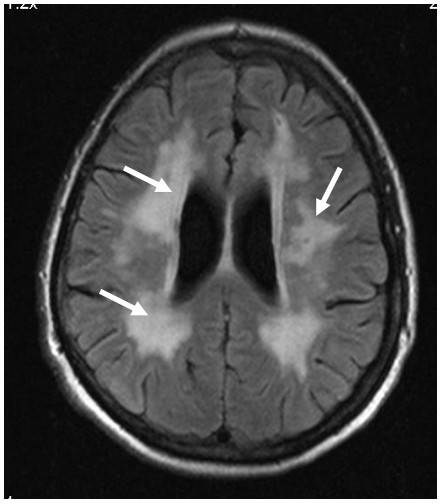
плотности белого вещества по отношению к неизмененному веществу мозга. На рис. 9., представлены нейровизуализационные признаки ДЭ.

При проведении МРТ головного мозга оценивалось состояние вещества головного мозга и его ликворной системы.

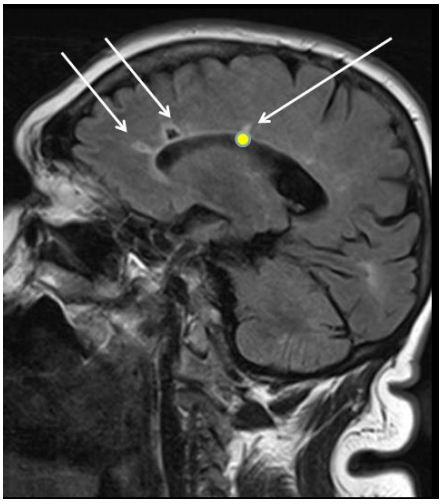
На Т2-взвешенных изображениях в аксиальной плоскости определялось наличие диффузного поражения белого вещества больших полушарий (ЛА), очагового поражения (ЛА). Уточнялась их локализация и форма. ЛА определялся как зона диффузного изменения интенсивности сигнала от белого вещества полушарий большого мозга. На Т2-взвешенных изображениях - сигнал повышенной интенсивности.

При описании ЛА выделяли 3 степени выраженности по шкале Fazekas: 1-ая степень – легкий ЛА - поражение лобной доли (вокруг передних отделов тел и передних рогов боковых желудочков); 2-ая степень – умеренный ЛА - поражение лобной и височной областей белого вещества мозга (вокруг передних и средних отделов тел боковых желудочков); 3-я степень – тяжелый сливной - (вокруг передних рогов, средних отделов задних рогов боковых желудочков).

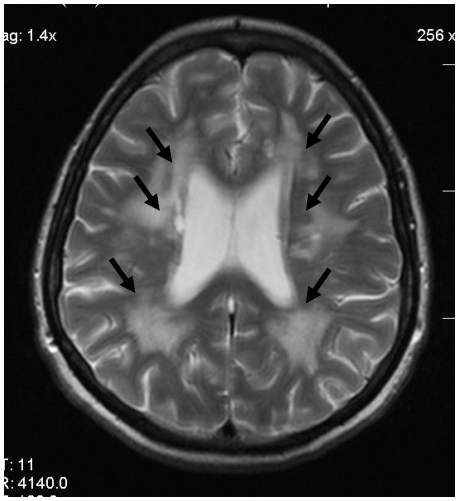
ЛИ определялись как очаги с четкими контурами измененной интенсивности сигнала, имеющие различную форму (чаще овальную или круглую) и размеры от 0,1 см до 1,5 см в диаметре.



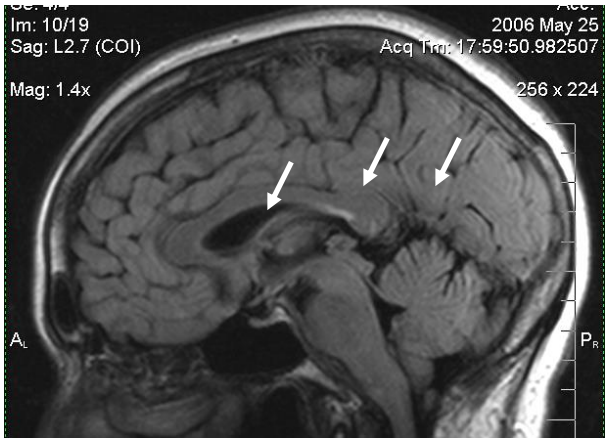
а



б



в



г

Рис. 4.5. Нейровизуализационные признаки ДЭ: лейкоареоз (а), лакунарные инфаркты (б), расширения желудочковой системы (в), изменения мозолистого тела (г)

На Т2-взвешенных изображениях - сигнал повышенной интенсивности, на Т1-взвешенных изображениях – сигнал пониженной интенсивности. По локализации выделялись очаги в глубоких отделах белого вещества полушарий большого мозга, зрительном бугре, паравентрикулярном ядре гипоталамуса, медиальной преоптической области, головке хвостатого ядра, лентикулярном ядре, варолиевом мосту.

Определялись объем диффузного поражения белого вещества головного мозга (ЛА), количество и суммарный объем очагового поражения вещества головного мозга (ЛИ) на различных анатомических уровнях. Измерения объемов желудочковой системы (ОЖС) и вещества головного мозга проводились на аксиальных МРТ-срезах, выполненных в режиме Т1.

Зависимость между степенью выраженности ЛА у больных САЭ (n=32) и наличием моторных и сенсорных нарушений мочеиспускания, выявленных в ходе уродинамического исследования представлена в таблице 16.

Таблица 16. Зависимость между степенью выраженности ЛА у больных САЭ (n=32) и наличием моторных и сенсорных нарушений мочеиспускания, выявленных в ходе уродинамического исследования

Степень выраженности лейкоареоза	Гиперсенсорная форма		Гипермоторная форма	
	2 группа (n=17)	3 группа (n=9)	2 группа (n=4)	3 группа (n=2)
1-ая степень	4 (24%)	2 (22%)	-	-
2-ая степень	8 (47%)	3 (33%)	-	-
3-ая степень	5 (29%)	4 (44%)	2 (50%)	1 (50%)

Как видно из таблицы 16. сенсорные расстройства выявляются у больных САЭ на ранних стадиях заболевания (1-ая, 2-ая степень ЛА), в то время как моторные нарушения проявляются при значительной степени выраженности сосудистой демиелинизации (2 и 3 группа). К сожалению, малые частоты наблюдений не позволяют провести статистическое сравнение с достаточной мощностью. НДГ у больных САЭ была выявлена у больных с боковым ЛА и при его сочетании с передним ЛА, в то время как ГАМП без детрузорной гиперактивности отмечали у больных с передним ЛА. Полученные данные могут быть объяснены разобщением моторных волокон медиобазальных височных центров со стволовыми при боковом ЛА.

При переднем ЛА разобщаются чувствительные волокна идущие в лобные корковые центры мочеиспускания и центры подкорковых областей, что, в свою очередь, может приводить к сенсорным расстройствам мочеиспускания.

Кроме того, помимо диффузных изменений белого вещества у 7 больных САЭ выявлялись зоны диффузно измененной интенсивности (повышения МР-сигнала в режиме Т2 и слабого понижения – в Т1) в головках хвостатых ядер, лентикулярных ядрах и зрительном бугре разной степени выраженности, что свидетельствовало о наличии лакунарных инфарктов.

В таблице 17. представлены объемы различных отделов боковых желудочков мозга, третьего желудочка и вещества полушарий большого мозга у больных с различным ДЭ (n=32) с различными уродинамическими формами нарушения мочеиспускания.

Таблица 17. Объемы боковых и III желудочков мозга (в см3), а также вещества полушарий большого мозга у больных САЭ (n=32) с различными уродинамическими формами нарушения мочеиспускания

Показатели	Нормальные значения *	Нейрогенная детрузорная гиперактивность (n=26)	Гиперактивный мочевой пузырь без детрузорной гиперактивности (n=6)
Передние рога боковых желудочков	15,88±1,8	16,03±1,4	19,6±1,6**
Тела боковых желудочков	12,89±4,8	15,41±4,7**	14,06±3,3
Задние рога боковых желудочков	18,29±1,9	18,34±1,7	16,7±2,4**
Третий желудочек	2,23±0,5	2,34±0,5	2,12±0,4
Объем больших полушарий	922,68±153,4	811,16±109,5**	705,04±63,2**

* нормальные значения взяты из работы Минатуллаева Ш.А., 2009 [27]

** статистически значимые различия при сравнении с усредненными нормальными значениями, one sample T-test ($p < 0,05$)

Из таблицы 17 видно, что достоверных отличий от нормальных показателей достигли значения (увеличение) объемов боковых отделов желудочковой системы у больных с НДГ, (p=0,012), что соответствует выраженному боковому ЛА (2-3-4 степень) у больных САЭ. Расширение передних отделов желудочковой системы отмечалось у больных САЭ с ГАМП без детрузорной гиперактивности (сенсорная форма) что соответствовало выраженному переднему ЛА.

Соотнося полученные нами данные с работами Sakakibara R. et al., (1999), мы при пришли к выводу о том, что нарушения мочеиспускания проявляются

одновременно или раньше других неврологических и когнитивных расстройств у больных ДЭ (при САЭ) [88,101,121].

В таблице 18. представлены основные локализации лакунарных инфарктов у больных 1б п/группы - (n=15) и 1в п/группы (n=12) с различными уродинамическими формами нарушения мочеиспускания.

Таблица 18. Основные локализации лакунарных инфарктов у больных 1б п/группы - (n=15) и 1в п/группы (n=12) с различными клиническими и уродинамическими формами нарушения мочеиспускания

Подгруппы	Локализация	Гиперсен-сорная форма	Гипермоторная форма	Изолированная ноктурия	Ночная полиурия
1б п/группа (n=15)	Всего в 1б п/группе	1 (7%)	2 (13%)	7 (47%)	5 (33%)
	Белое вещество лобных долей полушарий мозга	1 (7%)	-	-	-
	Внутренняя капсула	-	-	-	-
	Поясная извилина 32 ВА	-	-	-	-
	Лентикулярное ядро	-	1 (7%)	-	-
	Паравентрикулярное ядро гипоталамуса	-	-	5 (33%)	3 (20%)
	Медиальная преоптическая область	-	-	1 (7%)	2 (13%)
	Хвостатое ядро	-	1 (7%)	1 (7%)	-
	Передние отделы зрительного бугра	-	-	-	-
1в п/группа (n=12)	Варолиев мост (ядро Баррингтона)	-	12 (100%)	-	-

Как видно из таблицы 18, гипермоторная форма (НДГ) сочеталась с наличием ЛИ в области варолиева моста (14 больных), хвостатого ядра (1 больной) и лентикулярного ядра. Полученные данные могут свидетельствовать о заинтересованности этих областей мозга (а следовательно и центров мочеиспускания в них расположенных) в реализации тормозных влияний на детрузор и расторможенность последнего при ишемии соответствующих

областей. Изолированная ноктурия и ночная полиурия встречались у пациентов с поражением паравентрикулярного ядра гипоталамуса, отвечающего за ритмическую функцию мочевого пузыря и продукцию аргинин-вазопрессина, а ночная полиурия сопровождала ЛИ в медиальной преоптической области, отвечающей за продукцию антидиуретического гормона.

Резюме:

В результате обследования у больных ИИ были выявлены следующие неспецифические виды нарушения функций мочевого пузыря и уретры: НДГ и ГАМП без детрузорной гиперактивности.

Проведение клинических (опросник IPSS, LISS, вопросник ФГБНУ «НЦН») и уродинамических исследований выявило преобладание ирритативных симптомов и императивных форм нарушения мочеиспускания при ИИ в левых отделах головного мозга. Эти расстройства сопровождались поражением зон головного мозга, отвечающих за тормозные влияния на детрузор, и сохранялись длительный период до года и более, что требовало дополнительной специфической терапии.

Оценка роли КУДИ в диагностике различных форм нарушения акта мочеиспускания у больных ИИ позволила отказаться от его проведения у больных с ирритативными формами нарушения функции НМП (НДГ и ГАМП без детрузорной гиперактивности).

У больных с различными типами нарушения мочеиспускания отмечались поражения патогномоничных зон головного мозга, где располагаются центры мочеиспускания.

В результате обследования у больных ДЭ были выявлены следующие неспецифические виды нарушения функций мочевого пузыря и уретры: НДГ И ГАМП без детрузорной гиперактивности.

Проведение клинических (опросник IPSSи LISS) и уродинамических исследований выявило преобладание ирритативных симптомов и императивных форм нарушения мочеиспускания при ДЭ.

Оценка роли КУДИ в диагностике различных форм нарушения акта мочеиспускания у больных ДЭ позволила отказаться от его проведения у больных с ирритативными формами нарушения функции НМП (НДГ и ГАМП без детрузорной гиперактивности).

Результаты нейрофизиологических методик (ССВП срамного нерва) позволили предположить ведущую роль центральной сосудистой демилинизации в развитии нарушений мочеиспускания при САЭ и ишемии стволовых и подкорковых центров у больных с ЛИ. Некоторое подтверждение этим выводам нашлось при сравнении положения ЛА и ЛИ у больных ДЭ с формами расстройства мочеиспускания. У больных с различными типами нарушения мочеиспускания отмечались поражения патогномоничных зон головного мозга, где располагаются центры мочеиспускания.

Клинико-уродинамические, нейрофизиологические и нейровизуализационные сравнения в группах 2 (САЭ) и 3 (САЭ+ДГПЖ) не выявило достоверных различий в полученных результатах, что свидетельствовало о ведущей роль ишемии головного мозга в развитии синдрома ГАМП у пациентов с САЭ, так и у пациентов, страдающих САЭ на фоне ДГПЖ. Из этого наблюдения следует вывод о том, что пациенты с ДГПЖ, имеющие преимущественно ирритативную симптоматику (особенно это касается пациентов с ночной полиурией, ночной поллакиурией и императивным недержанием мочи) необходимо проводить комплексное неврологическое обследование, включающее МРТ головного мозга и ССВП с срамного нерва.

ГЛАВА 5. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ГОЛОВНОГО МОЗГА С СИНДРОМОМ НЕЙРОГЕННОГО ГИПЕРАКТИВНОГО МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

5.1. Результаты симптоматического лечения нарушений мочеиспускания у больных СЗГМ с синдромом ГАМП

Заключительным этапом нашего исследования явился анализ результатов лечения нейрогенных нарушений мочеиспускания у больных СЗГМ и в сочетании с ДГПЖ. Рассматривались основные и побочные эффекты нейротропных средств (антихолинергических, симпатолитических, препаратов мелатонина и аналога аргинин-вазопрессина) на динамику ирритативных СНМП, входящих в описанный в предыдущих главах синдром ГАМП. Описанный ранее полиморфизм нейрогенного ГАМП во многом определялся локализацией (лобная доля, паравентрикулярная область, варолиев мост и т.д.) и распространенностью (одиночные или множественные очаги, лейкоареоз) ишемического процесса. В результате одиночных поражений выявлялись единичные симптомы, входящие в состав синдрома, в то время как распространенные поражения головного мозга (САЭ) приводили к разнообразию симптомов. Одним из наиболее ярких примеров подобной закономерности, в ряде нейрогенных расстройств мочеиспускания, является синдром ГАМП. Классически описанный синдром ГАМП включает дневную и ночную поллакиурию, императивные позывы на мочеиспускание и императивное недержание мочи. Однако, как было показано выше, каждый из перечисленных симптомов возникает при поражении довольно узкой области головного мозга, поэтому в классической форме ГАМП практически не встречается. Вероятно, авторы, описавшие этот синдром впервые (а это были урологи) включили в его состав все «ирритативные симптомы», опираясь на урологическую терминологию, претерпевшую в последнее время значительную

переработку [40,56]. По мнению Шварца П.Г. (2014), современный синдромальный подход в нейроурологии не только не облегчает, а еще более запутывает врача при анализе данных, полученных в ходе клинических обследований [36,141]. Поэтому в своей работе мы соотнесли симптомы нарушенного мочеиспускания с поражением проводников чувствительной и двигательной сферы, дизритмиями, нарушениями положения тела и психогенными нарушениями. Это позволило нам включить «урологические симптомы», вслед за работами Sakakibara R. (1999), Минатуллаева Ш.А. (2009), Мулач А.Н. (2011), и Шварца П.Г. (2004, 2013) в состав неврологической симптоматики СЗГМ.

В настоящей главе представлены результаты фармакологического анализа СНМП в зависимости от эффектов, полученных при применении лекарственных средств, с известным заранее механизмом действия (антихолинергическим, симпатолитическим, аналогов мелатонина и аргинин-вазопрессина (десмопрессина)). Таков первый этап исследования эффективности фармакотерапии у пациентов с нейрогенным нарушением мочеиспускания на фоне СЗГМ. Второй этап связан анализом центральных и периферических механизмов основных и побочных эффектов симптоматической терапии. Третий этап связан с построением алгоритма лечения нейрогенных нарушений мочеиспускания у пациентов СЗГМ с учетом механизма формирования этих расстройств и наличия (или отсутствия сопутствующей ДГПЖ).

5.1.1. Сравнительный анализ эффективности и переносимости конкурентных антагонистов мускариновых рецепторов (М2, М3 подтипов) (троспиума хлорид, толтеродина тартрат, солифенацина сукцинат, оксибутинина хлорид)

Наиболее эффективными средствами для купирования симптомов ГАМП являются антихолинергические средства (АХС), являющиеся конкурентными антагонистами мускариновых холинорецепторов. Терапевтические эффекты АХС связывают с их блокирующим влиянием на периферические пресинаптические М2 и постсинаптические М3 холинорецепторы. Избирательность действия АХС

(оксибутинина гидрохлорид, троспиума хлорид, толтеродина тартрат, солифенацина сукцинат) по отношению к двум указанным подтипам холинорецепторов весьма условная и имеет дозазависимый характер. В патологических условиях (ИИ, ДЭ), когда нарушается проницаемость ГЭБ, поражаются участки мозга (ядро Баррингтона), контролирующие парасимпатический спинальный центр мочеиспускания (сакральный центр мочеиспускания), изменяются и эффекты от применения АХС. Возрастает вероятность развития центральных побочных эффектов. До настоящего времени остаются малоизученными центральные холинергические механизмы развития синдрома ГАМП при СЗГМ, а, следовательно, затруднен индивидуальный подбор лекарственного средства конкретному больному. Это приводит к высокому риску развития побочных эффектов, дискредитации лекарственных средств, а также уменьшению степени приверженности пациентов к лечению. Это обстоятельство относится к эфферентному контролю сократительной активности детрузора. Напротив, вопросы, касающиеся нарушения ритма мочеиспускания (ночная поллакиурия), ассоциированные с мелотонинергической системой и нарушения мочеобразования (ночная полиурия), связанные с расстройствами в системе аргинин-вазопрессина при СЗГМ в настоящее время практически не изучена и представлена в литературе единичными случаями из практики [121].

В этой связи нами были изучены основные и побочные эффекты конкурентных антагонистов мускариновых рецепторов различного строения, аналоги мелатонина и десмопрессина у больных с синдромом ГАМП на фоне СЗГМ и в сочетании его с ДГПЖ.

На первом этапе оценивали влияние АХС на следующие составляющие ГАМП:

- нарушение ритма мочеиспускания (поллакиурия, ноктурия),
- чувствительные расстройства (императивный характер позыва на мочеиспускание),
- симптомы нарушения сократительной активности детрузора (императивное недержание мочи),

- поведенческие симптомы (ограничение питьевого режима, использование гигиенических средств, контрольное мочеиспускание «на дорожку»),
- ночную полиурию.

Основываясь на характере СЗГМ (ИИ, САЭ, САЭ+ДГПЖ) и свойствах лекарственных средств (способность проникать через ГЭБ и др.) анализировали центральные и периферические лечебные эффекты АХС в каждой из изучаемых групп больных.

На втором этапе оценивали центральные и периферические побочные эффекты АХС в каждой из изучаемых групп больных.

Симптомы ГАМП распределились по симптомокомплексам (поллакиурия, ноктурия, ночная полиурия и др.), каждый из которых, как было показано в 3 и 4 главах (Таблица 10.), имел свое патогенетическое происхождение. Некоторые из них встречались у пациентов, перенесших ИИ, страдающих ДЭ и ДГПЖ), другие, напротив, выявлялись лишь в одной из подгрупп (недержание мочи у пациентов с инфарктами в варолиевом мосту) (Рис. 10.)

Нарушения ритма мочеиспускания были выявлены во всех 3-х группах больных СЗГМ (Таблица 10.). Они проявлялись дневной поллакиурией (1а п/группа – 18; 2 группа – 6; 3 группа – 2 больных) и ноктурией (1б п/группа – 3; 2 группа – 27; 3 группа – 7 больных), которые в большинстве случаев (1а, б; 2; 3-я группы) сочетались (n=18). Наличие изолированного симптома ноктурии и поллакиурии позволили предположить различные механизмы, лежащие в их основе. В качестве средств лекарственной терапии императивного недержания мочи и дневной поллакиурии использовали конкурентные антагонисты мускариновых рецепторов: оксибутинина гидрохлорид (Дриптан®), троспиума хлорид (Спазмекс®), толтеродина тартрат (Уротол®), солифенацина сукцинат (Везикар®); для купирования явлений изолированной ноктурии - аналог мелатонина (Мелаксен®) и для снижения объема образующейся за ночь мочи при ночной полиурии - аналог десмопрессина (Вазомирин®) в виде интранозального спрея на ночь. Дозы и кратность приема использованных препаратов представлены в таблице 8. (Глава 2).

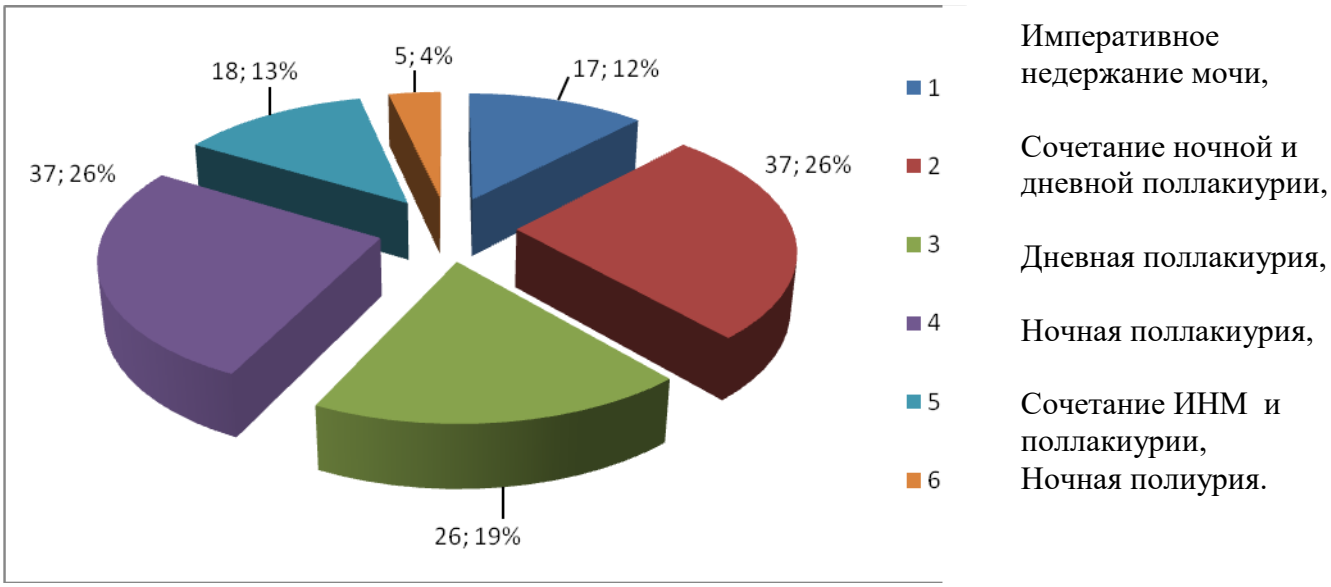


Рисунок 10. Общий Процентный состав основных симптомокомплексов нарушения мочеиспускания при СЗГМ и ДГПЖ (без учета распределения по группам)

Оксибутинина гидрохлорид (Дриптан®) обладает периферической и центральной холинолитической активностью, а также миотропным спазмолитическим (папавериноподобным) эффектами. Продолжительность курса составила 6 мес (24 нед). Оценивали частоту дневных и ночных мочеиспусканий, эпизодов императивного недержания мочи, а также изменения характера позыва на мочеиспускание. По окончании курса терапии делали месячный перерыв в приеме лекарства. При восстановлении нормального ритма мочеиспускания проводили активное наблюдение в течение 1 месяца. При повторном появлении жалоб назначали другое АХС (троспиума хлорид (Спазмекс®), толтеродина тартрат (Уротол®), солифенацина сукцинат (Везикар®)). Продолжительность последующего курса терапии составляла 6 мес (24 нед).

Троспиума хлорид (Спазмекс®) – лекарственный препарат, обладающий периферической антихолинергической активностью (т.к. не проникает через ГЭБ), уменьшает возбудимость периферических М-холинорецепторов и в связи с этим вызывает расслабление гладкой мускулатуры мочевого пузыря. Препарат применялся в разовых дозировках 5 и 15 мг при трехкратном применении в сутки.

Максимальная суточная доза препарата составляла 45 мг при трёхкратном приеме.

Толтеродина тартрат (Уротол®) блокирует преимущественно периферические М-холинорецепторы 2 и 3–го подтипа, проникает через ГЭБ. Препарат применялся в разовых дозировках 2 мг при двукратном применении в сутки. Максимальная суточная доза препарата составляла 4 мг.

Солифенацина сукцинат (Везикар®) блокирует преимущественно периферические М-холинорецепторы 3–го подтипа, проникает через ГЭБ. Препарат применялся в разовых дозировках 5 мг при однократном применении в сутки. Максимальная суточная доза препарата составляла 5 мг.

Восстановление нормального мочеиспускания (исчезновение СНМП) наблюдалось у пациентов 1, 2 и 3 групп, которые имели стойкие нарушения мочеиспускания. Эффективность применения АХС у пациентов с ГАМП: средние значения частоты дневных и ночных мочеиспусканий, а также эпизодов императивного недержания мочи приведены в таблице 19.

Как видно из Таблицы 19. АХС в независимости от своего строения (третичное или четвертичное аммонийное соединение) оказывают положительный эффект на симптомы ГАМП. Такой эффект может быть объяснен непосредственным влиянием на парасимпатическое звено регуляции мочевого пузыря. Однако у определенной категории больных положительный эффект достигнут не был – 18 %, напротив у 7 % больных отмечалось парадоксальное учащение мочеиспускания. Данное наблюдение можно объяснить индивидуальной чувствительностью пациента к действию лекарства. Подобное наблюдение впервые описано Шварцем П.Г. (2013) на пациентах, перенесших ИИ и страдающих РС (2007). По мнению автора, возникновение «парадоксальной поллакиурии» при приеме АХС может быть связано с влиянием лекарств на прецентральную кору. Контролирующую частоту мочеиспускания в дневное время. К такому выводу автор пришел, сравнивая клинические эффекты от малых инфарктов прецентральных областей и фармакологических эффектов АХС

проникающих и не проникающих через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). При анализе результатов лечения, отмечено сходство эффективности лечения при применении толтеродина и солифенацина и отличие последних от троспиума и оксибутинина. Особенно заметны эти отличия у пациентов с САЭ. Данная группа имеет отличительную особенность от других: при данной форме ДЭ первично поражается преимущественно белое вещество. Поражение серого вещества появляется вторично на фоне выраженного лейкоареоза.

Таблица 19. Эффективность применения АХС у пациентов с СЗГМ. Клинические показатели (серым цветом выделены значения, изменения которых не достигли достоверности)

Клинические симптомы	Лекарственное средство	1а,б п/группы (n= 38)		1в п/группа (n=12)		2 группа (n=70)		3 группа (n=20)	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Частота дневных мочеиспусканий (поллакиурия) (норма ≤ 8 раз за сут)	Оксибутинина гидрохлорид	14,1±1,6	9,3±2,1*	Норма	Норма	12,3±1,7	9,1±1,1	11,4±1,7	8,7±1,3
	Троспиума хлорид	13,2 ± 2,4	8,5 ± 2,5*	Норма	Норма	14,1±3,1	10,3±1,5	14,4±3,2	10,5±1,3
	Толтеродина тартрат	14,1 ± 2,3	7,9 ± 1,4*	Норма	Норма	12,8±1,6	8,1±2,3	12,6±1,5	8,3±2,1
	Солифенацина сукцинат	13,7±1,3	8,1±1,3*	Норма	Норма	13,1±1,9	7,2±2,1*	12,9±1,7	7,1±2,3*
Частота ночных мочеиспусканий (ноктурия) (норма = 0 раз за ночь)	Оксибутинина гидрохлорид	3,1±1,4	1,9±0,2*	-	-	2,8±0,9	1,9±0,7	2,7±1,1	1,1±0,5
	Троспиума хлорид	3,2±1,4	0,9±0,2*	-	-	3,1±0,3	2,4±1,0	3,2±0,4	2,3±1,0
	Толтеродина тартрат	2,8±1,0	0,7±0,1*	-	-	3,0±0,8	1,5±0,3*	3,1±0,8	1,2±0,3*
	Солифенацина сукцинат	1,9±0,3	0,3±0,01*	-	-	2,9±1,2	0,9±0,2*	3,0±1,1	0,9±0,2*
Частота императивных позывов на мочеиспускание (норма = 0 раз за сут)	Оксибутинина гидрохлорид	3,1±0,9	1,1±0,4*	6,1±1,3	1,2±0,3*	7,3±3,6	4,2±2,1	7,6±3,6	3,1±1,9
	Троспиума хлорид	3,4±1,0	1,2±0,5*	6,3±1,7	2,1±0,4*	7,4±2,9	6,1±1,2	7,3±2,9	4,1±1,2
	Толтеродина тартрат	2,1±0,3	1,1±0,3*	5,8±0,9	1,9±0,5*	6,1±2,5	3,4±2,0	6,4±2,6	3,1±2,1
	Солифенацина сукцинат	2,1±0,6	0,8±0,3*	5,6±0,8	1,7±0,3*	6,4±3,1	4,1±1,3	6,3±3,0	4,3±1,1
Количество эпизодов императивного недержания мочи (норма = 0 раз за сут)	Оксибутинина гидрохлорид	3,1±0,3	1,0±0,5*	4,3±0,7	0,7±0,1*	0,9±0,2	0,1±0,01	0,9±0,2	0,1±0,01
	Троспиума хлорид	3,2 ± 1,7	1,2 ± 0,2*	3,9±0,5	0,5±0,1*	0,7±0,3	0	0,7±0,4	0
	Толтеродина тартрат	2,9 ± 1,8	0,5 ± 0,2*	3,7±1,5	0,5±0.2*	0,8±0,3	0	0,8±0,2	0
	Солифенацина сукцинат	2,8±1,2	1,5±0,7*	4,2±1,2	0,7±0,3*	0,5±0,4	0	12,3±1,7	9,1±1,1

* - различие достоверно по сравнению с соответствующим показателем до лечения, paired T-test (p< 0,05)

Наличие центральных эффектов во многом связано с влиянием АХС на кору головного мозга, где преобладает холинергический тип передачи нервных импульсов (и соответствующих видов синапсов), в отличие от подкорковых образований, где помимо холинергических структур распространены серотонинергические, дофаминергические, мелатонинергические и др.

Блокада корковых центров мочеиспускания может приводить к неодинаковым эффектам, что обусловлено различными функциями этих зон. Блокада коры Островка Рейля (двигательный активирующий центр мочевого пузыря) может вызвать снижение сократительной активности детрузора и задержку мочеиспускания. Данный эффект при применении АХС у больных СЗГМ не наблюдался. Этот эффект описан при применении трициклических антидепрессантов (амитриптилин) и центральных холинолитиков (циклодол). Вероятно, данные соединения имеют большую тропность к холинорецепторам двигательных центров мочевого пузыря, а АХС, применяемые в нейроурологической практике к холинорецепторам тормозных центров, расположенных в нижней лобной извилине.

Исходя из данных наблюдений, можно предположить, что центральные эффекты АХС при САЭ могут проявляться либо учащенным мочеиспусканием, либо недостаточным эффектом, либо отсутствием эффекта и напрямую не связаны с отсутствием влияния препаратов данной группы на холинорецепторы детрузора.

Анализ данных лечения пациентов СЗГМ, у которых был выявлен синдром ГАМП, приведенных в таблице 19. показал, что АХС неоднозначно влияют на динамику различных «ирритативных» симптомов. Наиболее выраженный терапевтический эффект наблюдался со стороны императивного недержания мочи и проявлялся уменьшением числа его эпизодов. Это объяснялось тем фактом, что ИНМ является моторной формой нарушения мочеиспускания и напрямую связано с непроизвольными сокращениями детрузора в фазу наполнения мочевого пузыря. Появление таких сокращений напрямую связано с патологической активацией парасимпатических влияний (расторможение сакрального центра

мочеиспускания). Блокада периферических М2-М3 п/типов мускариновых рецепторов устраняет данное нарушение сократительной активности детрузора. Наилучшие результаты купирования ИНМ были отмечены у больных 1в п/группы.

Менее выраженный эффект был получен со стороны частоты дневных и ночных мочеиспусканий. Регуляция процессов циркадных ритмов мочеиспускания не затрагивает напрямую холинореактивную систему организма и действие АХС в данном случае опосредованное. Уменьшая тонус детрузора указанные лекарственные средства увеличивают функциональную емкость мочевого пузыря и могут увеличивать временные промежутки между мочеиспусканиями, однако анализ дневников мочеиспусканий показал, что у больных 1а,б, 2 и 3 п/групп даже при достижении значительного среднеэффективного объема мочевого пузыря (200-250 мл) повышенная частота мочеиспусканий сохраняется. Особенно ярко это явление выражено у больных с поражением нижней фронтальной извилины.

Для подтверждения предположения о том, что ИНМ является «холинергическим» симптомом 17 больным с ИНМ выполнили КУДИ до и после прохождения лечения АХС. Методом КУДИ, у 17 больных (1в, 2, 3 группы) была выявлена НДГ (моторная форма).

Исследовали влияние «периферического» холинолитика троспиума хлорида и проникающего через ГЭБ толтеродина тартрата. В период приема оксибутинина и солифенацина КУДИ не выполняли, поскольку первый препарат обладает смешанным действием, что затрудняет дифференцировку антихолинергических и миотропных спазмолитических эффектов, а второй препарат (солифенацин) по клиническим эффектам схож с толтеродином.

Троспиума хлорид применяли от минимально эффективной дозы равной 5 мг до 15 мг 3 раза в сут, перорально. Всем больным троспиума хлорид назначали на протяжении 24 нед. В течение первых 4 нед больные принимали 15 мг троспиума хлорид в сут. В случае отсутствия эффекта после 4-х нед лечения дозу препарата

увеличивали до 22,5 мг в сут при трехкратном приёме. Через 8 нед лечения, при отсутствии эффекта, дозу увеличивали до 45 мг в сут. При появлении побочных эффектов дозу троспиума хлорида снижали или прекращали лечение.

Верифицированная НДГ (моторная форма, n=17). У 11 из 17 больных с НДГ в течение первых 4-х нед приема троспиума хлорида (5 мг 3 раза в сутки) результат лечения был расценен как хороший и у 6-ти больных как удовлетворительный. Исчезновение или уменьшение ирритативных симптомов у больных с положительными результатами лечения отмечалось через 2 – 2,5 нед. от начала приема препарата и сохранялось на протяжении дальнейшего лечения в течение 24 нед.

Таблица 20. Динамика средних значений цистометрических показателей до и после приема троспиума хлорида в дозе от 15 до 45 мг и толтеродина тартрата в дозе 4 мг у больных с НДГ (n=17)

Показатели	Троспиума хлорид (n=17)		Толтеродина тартрат (n=17)	
	До лечения	Через 24 недели	До лечения	Через 24 недели
Цистометрическая ёмкость (мл)	135,5 ± 43,4 (7-205)	190 ± 46,3 (150-256)*	153,5 ± 37,5 (90-210)	253 ± 34,5 (235-305)*
Объём жидкости вызывающий непроизвольное сокращение детрузора (мл)	76,7 ± 25,2 (55-150)	157 ± 26,5 (80-248)*	68,5 ± 17,5 (43-97)	190,5 ± 58,6 (140-260)*
Амплитуда максимального непроизвольного сокраще-ния детрузора (см. вод. ст.)	47,3 ± 18,5 (17-87)	14,4 ± 6,3 (12-33)*	41,5 ± 12,5 (15-98)	13,3 ± 7,1 (12-21)*
Количество непроизвольных сокращений детрузора	3,2 ± 1,1 (2-5)	0,5 ± 0,2 (0-1)*	3,1 ± 1,1 (2-4)	0,5 ± 0,3 (0-1)*

* - различие достоверно по сравнению с соответствующим показателем до лечения, paired T-test ($p < 0,05$).

У 5-ти больных отмечалась сухость во рту, которая прекратилась самостоятельно в течение первой нед приема препарата. Остаточной мочи (УЗИ) на фоне приема троспиума хлорида у пациентов с НДГ отмечено не было. Результаты КУДИ представлены в таблице 20.

Толтеродина тартрат (Уротол) применяли в лечении 17 больных с моторной ГАМП, ранее принимавших троспиума хлорид, однако в связи с тем, что после

отмены препарата в месячный срок у них возобновились все имевшие место СНМП отмеченные до лечения и им потребовалось продолжение терапии антихолинергическими препаратами. Больные были также разделены на три группы. Толтеродина тартрат назначали в дозе 4 мг в сут при двукратном приеме внутрь на протяжении 24 нед.

Верифицированная НДГ (моторная форма, n=17). У 13 из 17 больных с НДГ в течение первых 4-х нед приема толтеродина тартрата результат лечения был расценен как хороший и у 4-х больных как удовлетворительный. Исчезновение или уменьшение ирритативных симптомов у больных с положительными результатами лечения отмечалось через 1,5-2,0 нед от начала приема препарата и сохранялось на протяжении дальнейшего лечения в течение 24 нед. У 4 больных отмечалась переносимая сухость во рту, которая наблюдалась на протяжении всего курса лечения. Результаты КУДИ до и после лечения представлены в таблице 20.

Таким образом, полученные результаты показывают, что исследованные средства, являются эффективными и хорошо переносимыми средствами в лечении ИНМ и императивных позывов на мочеиспускание у пациентов с ИИ, но лишь незначительно влияют на СНМП при САЭ.

Наличие учащенного мочеиспускания в дневное время при исчезновении императивного характера позыва на фоне приема АХС может свидетельствовать о том, что частота мочеиспускания напрямую не зависит от силы позыва.

Побочные эффекты от приема АХС были выявлены у пациентов всех групп. В таблице 21. представлена частота встречаемости побочных эффектов от приема АХС у пациентов с СЗГМ.

Таблица 21. Побочные эффекты от применения АХС, выявленные у пациентов с СЗГМ (данные для наглядности приведены в %)

Побочный эффект	Оксибутинин[1]			Солифенацин			Толтеродин			Троспиума хлорид		
	1	**2**	**3**	**1**	**2**	**3**	**1**	**2**	**3**	**1**	**2**	**3**
Сухость во рту	5%	8%	9%	3%	4%	6%	6%	4%	7%	2%	3%	5%
Атонический запор	6%	11 %	12 %	-	-	2%	1%	-	-	-	-	-
Боли в эпигастрии	-	-	-	-	-	1%	-	-	-	-	-	-
Диспепсия	2%	3%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Тошнота	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Диарея	-	-	-	-	-	-	1%	-	-	-	-	-
Задержка мочи	-	-	-	-	-	-	1%	-	-	-	-	-
Головокружение	-	-	-	-	-	-	1%	-	-	-	-	-
Нарушение аккомодации	-	-	-	-	-	-	2%	1%	2%	-	-	-
Сонливость	1%	2%	1%	2%	1%	2%	1%		1%	-	-	-
Головная боль	-	2%	-	-	-	-	-	-	1%	-	-	-
Синдром сухого глаза	-	2%	1%	-	-	-	1%	-	-	-	-	-

[1] - цифрами обозначены группы больных.

Наиболее часто побочные эффекты в виде сухости во рту и атонического запора наблюдались при приеме АХС, проникающих через ГЭБ и имевшие в основе, вероятно, центральный антихолинергический компонент. Сухость во рту была наиболее выражена при приеме оксибутинина, солифенацина и толтеродина (проникают через ГЭБ). Максимально выраженный побочный эффект отмечался у пациентов САЭ (при сохранных корковых и подкорковых представительствах НМП и слюнных желез).

Таким образом, данные фармакологического анализа показывают, что ГАМП является неоднородным синдром. ИНМ, вероятно, имеет холинергическое происхождение и связано с расторможением сакрального парасимпатического центра мочеиспускания. Подтверждение этому предположению находиться при анализе локализации поражений, приводящих к развитию ИНМ – ядро Баррингтона [34,103,113,139]. Влияние терапевтического действия АХС заключается в первую очередь (2-3 нед приема) в подавлении сократительной

активности детрузора, которая при этой форме нарушения мочеиспускания повышена, и сопровождается непроизвольными сокращениями МП. Напротив, уменьшение частоты мочеиспускания напрямую не связано с антихолинергическим действием исследованных препаратов и, вероятно, обусловлено опосредованным повышением симпатической иннервации НМП. Изолированная ноктурия и полиурия не поддаются терапии АХС и требуют дополнительных назначений.

5.1.2. Сравнительный анализ эффективности и переносимости десмопрессина у пациентов с ночной полиурией на фоне СЗГМ

Ноктурия чаще отмечалась у больных 1б п/группы и 2, 3 групп и сочеталась с поражениями паравентрикулярной области (лакунарные инфаркты, лейкоареоз). Применение АХС у пациентов с ночной поллакиурией (которая сочеталась с дневной поллакиурией) оказывало положительный эффект в виде уменьшения частоты ночных мочеиспусканий (а, следовательно, и пробуждений). Напротив, на такие симптомы ГАМП как ночная полиурия (ишемические очаги в медиальной преоптической области) и изолированная ноктурия при не учащенном дневном мочеиспускании (ишемические очаги в паравентрикулярное ядро гипоталамуса) не поддавались лечению АХС. Поражение ядер медиальной преоптической области сопровождается нарушением в системе вазопрессина и не связаны с холинергическими влияниями. В этом случае наиболее эффективны аналоги антидиуретического гормона (АДГ), например, десмопрессин (Вазомирин®).

Таблица 22. Применение десмопрессина (Вазомирина®) при ноктурии и ночной полиурии на фоне СЗГМ

Параметры мочеиспускания и мочеобразования	1б п/группа, ночная полиурия (n=5)		2 группа, ночная поллакиурия (n=27)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Количество мочеиспусканий в течение 6 часов	3,4 ± 0,9	2,4 ± 0,9*	4, 5±1,2	4, 4±1,1
Количество мочеиспусканий за ночь	3,7 ± 0,5	1,27 ± 0,5*	4,7± 1,6	4,5± 1,2
Объем мочеиспусканий за 6 ч. или ночь, мл	1340, 5± 260	341± 134*	420 ± 150	430 ± 145
Объем мочи за 24 ч, мл	3560,4 ± 347,3	1372,1 ± 478,4*	1710,5 ± 480	1740,5 ± 430
Уровень Na, ммоль/л	141,2 ± 4,8	140,4 ± 4,2	141,5 ± 3,2	141,4 ± 3,1

* различие достоверно по сравнению с соответствующим показателем до лечения, paired T-test ($p < 0,05$)

Как видно из таблицы 22., применение аналога антидиуретического гормона десмопрессина приводило к уменьшению ночного объема мочи, что опосредованно уменьшало частоту мочеиспускания у больных с ночной полиурией в течение всего периода приема лекарства (24 нед). Применение Вазомирина® в указанных выше дозах не приводило к изменению уровня натрия крови в период лечения. У пациентов с ночной поллакиурией применение десмопрессина не приводило к уменьшению частоты мочеиспускания и не снижало нормальные показатели ночного диуреза.

5.1.3. Сравнительный анализ эффективности и переносимости мелатонина у пациентов с изолированной ноктурией на фоне СЗГМ

Изолированная ноктурия (n=34) обусловленная, вероятно, дефицитом мелатонина, регулирующего циркадные ритмы организма, выявлялась преимущественно у пациентов с САЭ и САЭ+ДГПЖ. По нашему мнению, целесообразно было изучить влияние агонистов мелатониновых рецепторов на течение изолированной ноктурии. В таблице 23 приведены данные, полученные при применении препаратов мелатонина (Мелаксен®) в дозе 3 мг/сут однократно на ночь.

Таблица 23. Применение мелатонина (Мелаксена®) при ноктурии на фоне СЗГМ

Параметры мочеиспускания и мочеобразования	1б п/группа, ночная поллакиурия (n=3)		2 группа (n=27) и 3 группа (n=7), ночная поллакиурия	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Количество мочеиспусканий в течение 6 часов	3,5 ± 0,5	2,4 ± 0,9	4, 5±1,2	3,1±0,9
Количество мочеиспусканий за ночь	3,7 ± 0,5	1,2 ± 0,5*	4,7± 1,6	1,5± 0,7*
Объем мочеиспусканий за 6 ч. или ночь, мл	325, 5± 255	341± 134	380 ± 140	410 ± 80
Объем мочи за 24 ч, мл	1550,4 ± 247,3	1372,1 ± 478,4	1700,5 ± 280	1720,5 ± 230
Уровень Na, ммоль/л	141,2 ± 4,8	140,4 ± 4,2	141,5 ± 2,2	141,4 ± 3,1

* различие достоверно по сравнению с соответствующим показателем до лечения, paired T-test ($p < 0,05$)

Как видно из Таблицы 23., применение мелатонина уменьшало частоту ночных мочеиспускания у пациентов с САЭ не изменяя нормальных объемов образующейся ночью мочи. Эффективность применения препарата у пациентов с САЭ+ДГПЖ позволило предположить еще один механизм формирования СНМП у пожилых пациентов с ДГПЖ – нехватка выработки мелатонина, вследствие хронической (или острой) ишемии подкорковых ганглиев, входящих в состав гипоталамуса.

Резюме

АХС в независимости от своего строения оказывают положительный эффект на симптомы ГАМП. Их терапевтический эффект может быть объяснен непосредственным влиянием на парасимпатическое звено регуляции мочевого пузыря.

Отмечено сходство эффективности лечения при применении толтеродина и солифенацина и отличие последних от троспиума и оксибутинина. Наличие центральных эффектов во многом связано с влиянием АХС на кору головного мозга, где преобладает холинергический тип передачи нервных импульсов (и соответствующих видов синапсов), в отличие от подкорковых образований, где помимо холинергических структур распространены серотонинергические, дофаминергические, мелатонинергические и др.

Влияние АХС на нижнюю лобную извилину (тормозной центр) проявляется в виде учащения мочеиспускания вследствие снятия тормозного контроля над частотой мочеиспускания. Данный эффект сходен с клинической картиной ИИ лобной доли (особенно это заметно при левостороннем поражении).

Наиболее выраженный терапевтический эффект АХС наблюдался со стороны императивного недержания мочи и проявлялся уменьшением числа его эпизодов. Это объяснялось тем фактом, что ИНМ является моторной формой нарушения мочеиспускания и напрямую связано с непроизвольными сокращениями детрузора в фазу наполнения мочевого пузыря. Наилучшие результаты купирования ИНМ были отмечены у больных 1в п/группы – инфарктов в области проекции ядра Баррингтона.

Наиболее эффективными средствами, купирующими явления ночной полиурии и ноктурии у пациентов СЗГМ являются десмопрессин и мелатонин (соответственно). Применение десмопрессина требует динамического наблюдения за уровнем натрия крови.

ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В результате проведенного исследования обнаружена гетерогенность синдрома ГАМП у больных с СЗГМ, связанная:

- с гетерогенностью самой цереброваскулярной патологии: ИИ, ДЭ (САЭ)
- с разными этапами постинсультного периода: восстановительный, резидуальный периоды;
- с локализацией инфаркта мозга
- степенью выраженности лейкоареоза.

Клиническое течение и выраженность клинических проявлений ГАМП, во многом определили особенности патогенеза ИИ, а также локализация инфаркта по сосудистому бассейну и сторона поражения головного мозга (1 Группа).

В клинической практике, по нашему мнению, уделяется недостаточное внимание нейроурологическим проблемам, в то время как клинические проявления нарушения акта мочеиспускания в виде СНМП являются одними из первых и постоянных симптомов СЗГМ.

Особенно важным наблюдением явилась схожесть симптоматики (ирритативной) САЭ и ДГПЖ в сочетании с САЭ. Детальный анализ происхождения данной симптоматики с использованием нейрофизиологического, нейровизуализационного и уродинамического оборудования показал, что в основе расстройств мочеиспускания у пациентов с сочетанием САЭ и ДГПЖ лежат процессы ишемии центров мочеиспускания и их центральных проводников и не связаны с наличием доброкачественных образований простаты, как считалось ранее.

В позднем восстановительном и резидуальном периодах ИИ преобладает ирритативная симптоматика как в виде синдрома ГАМП, так и в виде моносимптомов (ноктурия, императивное недержание мочи). Нарушения акта мочеиспускания изменяют свою клиническую картину, оставаясь стабильным симптомом лишь в резидуальном периоде ИИ. Это обусловлено реорганизацией физиологических функций в восстановительном периоде ИИ, связанной с процессами нейропластичности.

На степень восстановления влияет характер патологического процесса, происходящего в головном мозге. Для корковой симптоматики (поражения лобной доли) больше характерно наличие сенсорных нарушений мочеиспускания, для стволовых и инсулярных – моторных. Поражения подкорковых ганглиев приводят к нарушению мочеобразованию (медиальная преоптическая область, отвечающая за выработку вазопрессина и регуляцию жажды) и дизритмиям (поллакиурия, ноктурия). При анализе качества жизни у больных с СЗГМ выявилась наибольшая корреляция между сенсорным характером жалоб и снижения качества жизни по шкале QOL, в то время как моторные расстройства (за исключением ИНМ) не приводят к существенному снижению этого показателя.

Была выявлена корреляция между формой ДЭ и последовательностью формирования симптомов, составляющих синдром ГАМП (2 группа). С одной стороны, это характер прогрессирования – ступенчатость или плавность (САЭ), с другой стороны указывает на различия в характере поражения.

При ДЭ наиболее часто нарушения акта мочеиспускания возникают в период со 2-го до 5-го года заболевания. Наличие СНМП у больных ДЭ коррелирует с нарушениями походки и когнитивным дефицитом, но в отдельных случаях может даже предшествовать возникновению выраженной неврологической симптоматики. СНМП у больных ДЭ обладают полиморфизмом за счет обилия структур, вовлеченных в процесс ишемии. В тоже время медленно прогрессирующий характер поражения головного мозга позволяет на первых

этапах адаптироваться центрам, отвечающим за мочеиспускание, в то время как зоны, отвечающие за накопление мочи в мочевом пузыре подвергаются необратимым процессам дегенерации. Наиболее точной и чувствительной шкалой для количественной оценки нарушений акта мочеиспускания у больных ИИ и ДЭ является разработанный нами опросник ФГБНУ НЦН, в котором произведено разделение СНМП на дизритмические, чувствительные, двигательные, поведенческие, эндокринные нарушения, что позволяет рассматривать расстройство мочеиспускание как проявление неврологического заболевания. Полученные данные свидетельствуют о необходимости обязательного консультирования всех больных СЗГМ нейроурологом с последующим определением лечебно-диагностической тактики. Пациенты с ДГПЖ, у которых преобладает ирритативная симптоматика, должны быть обследованы нейроурологом и неврологом с использованием нейровизуализационных методов для выявления СЗГМ.

В результате обследования у больных ИИ были выявлены следующие неспецифические виды нарушения функций мочевого пузыря и уретры: НДГ и ГАМП без детрузорной гиперактивности.

Оценка роли КУДИ в диагностике различных форм нарушения акта мочеиспускания у больных СЗГМ позволила отказаться от его проведения у больных с ирритативными формами нарушения функции НМП (НДГ и ГАМП без детрузорной гиперактивности) и рекомендовать их обязательное проведение у больных с обструктивными формами.

Проведение нейровизуализационных исследований позволило связать формирование различных типов нарушения мочеиспускания с поражением патогномоничных зон головного мозга, где располагаются центры мочеиспускания.

Результаты нейрофизиологических методик (ССВП срамного нерва) позволили предположить ведущую роль сосудистой демиелинизации белого вещества лобных долей в развитии нарушений мочеиспускания и ишемии стволовых и подкорковых центров у больных с ДЭ. Определенное подтверждение этим

выводам дало сравнение локализации ЛА и ЛИ у больных ДЭ с разными формами расстройства мочеиспускания. Заключительным этапом нашего исследования явился анализ результатов лечения нейрогенных нарушений мочеиспускания у больных СЗГМ.

АХС, в независимости от своего строения, оказывают положительный эффект на симптомы ГАМП. Такой эффект может быть объяснен непосредственным влиянием на парасимпатическое звено регуляции мочевого пузыря. Отмечено сходство эффективности лечения при применении толтеродина и солифенацина и отличие последних от троспиума и оксибутинина. Особенно заметны эти отличия у пациентов с САЭ. При данной форме ДЭ наблюдается диффузное поражение белого вещества преимущественно лобных долей мозга. Влияние АХС на нижнюю лобную извилину (тормозной центр) может проявляться и в виде учащения мочеиспускания вследствие снятия тормозного контроля над частотой мочеиспускания. Изучая заболевания, при котором заведомо нарушается ГЭБ, автор выявил «центральные» побочные эффекты у троспиума хлорида, который имея четвертичную структуру не должен проникать в ткань мозга. Два года спустя, Sakakibara R., (2015) подтвердил идеи Шварца П.Г. о влиянии АХС, применяемых в нейроурологической практике, на прецентральную кору. проведя исследование ПЭТ с толтеродином (проникающим через ГЭБ).

Исходя из наших наблюдений, можно предположить, что центральные эффекты АХС при САЭ могут проявляться либо учащенным мочеиспусканием, либо недостаточным эффектом, либо отсутствием эффекта и напрямую не связанны с отсутствием влияния препаратов данной группы на холинорецепторы детрузора.

Наиболее выраженный терапевтический эффект АХС наблюдался со стороны императивного недержания мочи и проявлялся уменьшением числа его эпизодов. Это объяснялось тем, что ИНМ является моторной формой нарушения мочеиспускания и опосредованно через парасимпатический сакральный центр мочеиспускания связано с непроизвольными сокращениями детрузора в фазу наполнения мочевого пузыря. Появление таких сокращений можно объяснить с патологической активацией парасимпатических влияний (растормаживание

сакрального центра мочеиспускания). Блокада периферических М2-М3 п/типов мускариновых рецепторов устраняет данное нарушение сократительной активности детрузора. Наилучшие результаты купирования ИНМ были отмечены у больных с инфарктами в стволе мозга (ядрах Баррингтона).

Менее выраженный эффект был получен со стороны частоты дневных и ночных мочеиспусканий. Регуляция процессов циркадных ритмов мочеиспускания не затрагивает напрямую холинореактивную систему организма и действие АХС в данном случае опосредованное. Данные симптомы купировались при использовании препаратов мелатонина. Ночная полиурия купировалась приемом аналога аргинин-вазопрессина – десмопрессином (Вазомирином®).

Ноктурия чаще отмечалась у больных с поражениями паравентрикулярной области (лакунарные инфаркты).

Таким образом, результаты исследования показывают, что вышеупомянутые препараты (АХС) являются эффективными и хорошо переносимыми средствами в лечении ИНМ и императивных позывов на мочеиспускание у пациентов с ИИ, но лишь незначительно влияют на СНМП при САЭ, что требует дополнительного назначения десмопрессина или мелатонина.

На основании вышеизложенного был составлен алгоритм диагностики и лечения нарушений акта мочеиспускания у больных ГАМП на фоне СЗГМ (Рис. 11.).

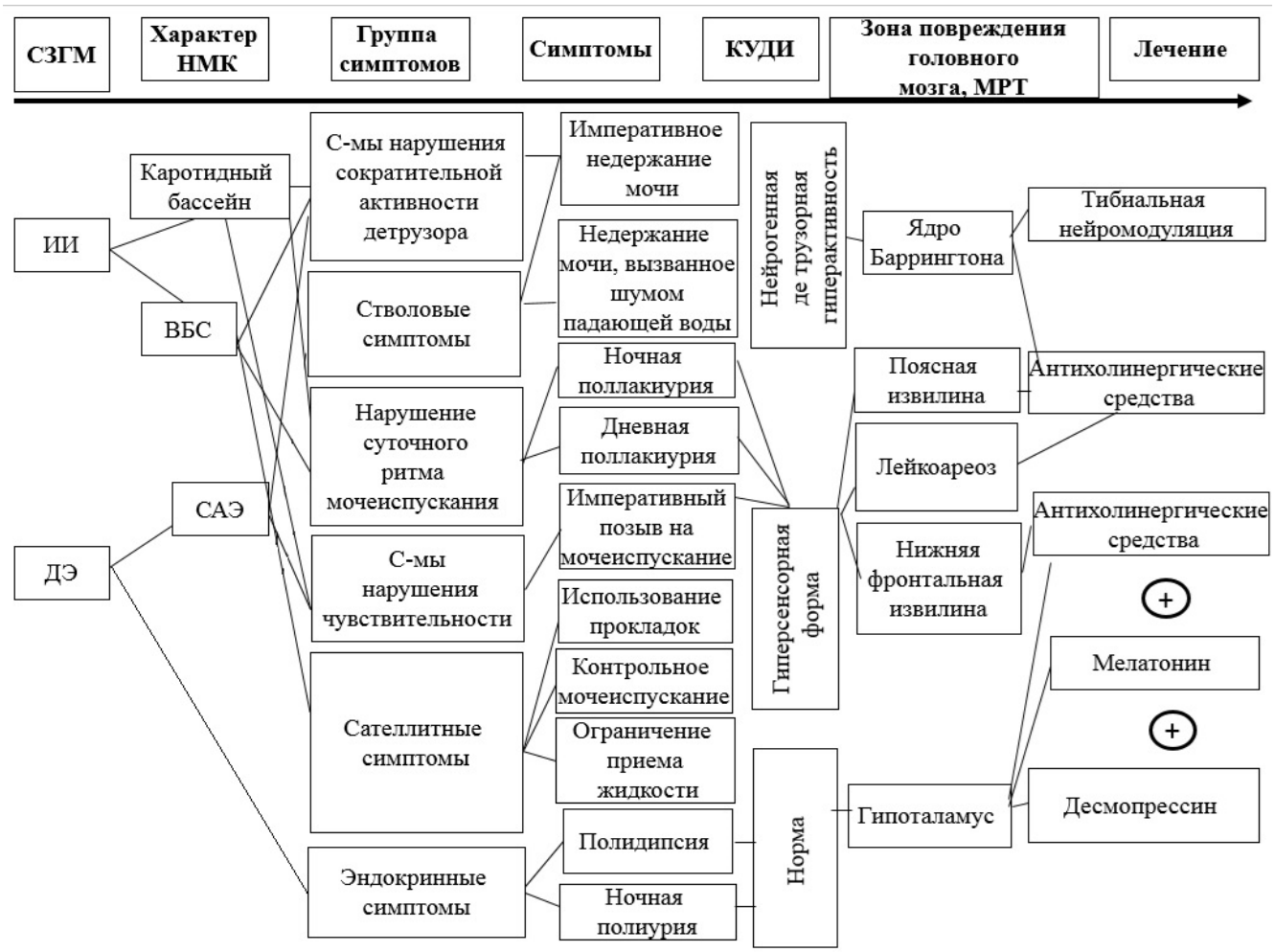


Рис. 11. Алгоритм диагностики и лечения нарушений акта мочеиспускания у больных ГАМП на фоне СЗГМ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ВЫВОДЫ

1. Гиперактивный мочевой пузырь является полимодальным синдромом, сопровождающим течение сосудистых заболеваний головного мозга: ишемического инсульта (в восстановительном и резидуальном периодах) и хронических сосудистых заболеваний мозга (субкартикальной артериосклеротической энцефалопатии).
2. При наличии сосудистых поражений определенных областей головного мозга у пациента можно ожидать преобладание отдельных симптомов гиперактивного мочевого пузыря как проявление нарушения работы центров, контролирующих акт мочеиспускания: императивный характер позыва – при поражении левой поясной извилины, поллакиурия – при очаге в нижней лобной извилине, ноктурия – при поражении паравентрикулярного ядра гипоталамуса, императивное недержание мочи – при поражении ядра Баррингтона, полисимптомное течение – при множественных поражениях головного мозга.
3. Последовательность появления и развития симптомов гиперактивного мочевого пузыря у больных сосудистыми заболеваниями головного мозга (внезапное появление при острой ишемии головного мозга; постепенное нарастание симптоматики – при субкортикальной артериосклеротической энцефалопатии) может отражать динамику основных изменений, происходящих в головном мозге.
4. Клиническая гетерогенность нейрогенного гиперактивного мочевого пузыря проявляется различными симптомокомплексами: императивным

недержанием мочи, сочетанием ночной и дневной поллакиурии, изолированной ночной поллакиурией и ночной полиурией.

5. . Наличие ирритативной симптоматики у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы малого объема без обструктивной симптоматики и без изменения параметров уродинамики может свидетельствовать о наличии у пациента сосудистого заболевания головного мозга, которое является причиной появления симптомов нижних мочевых путей
6. Длительность терапии антихолинергическими средствами при нейрогенном гиперактивном мочевом пузыре зависит от течения основного заболевания (в среднем при ишемическом инсульте – 3 месяца, при ишемическом инсульте на фоне дисциркуляторной энцефалопатии – 6 месяцев, дисциркуляторной энцефалопатии – более 1 года), напрямую связана с процессами нейропластичности центров мочеиспускания и зависит от локализации и степени ишемического поражения головного мозга.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Наличие остро или хронически возникших ирритативных симптомов нижних мочевых путей у пациентов, не имеющих органического поражения мочевого тракта или страдающих доброкачественной гиперплазией предстательной железы без обструктивной симптоматики, является показанием к выполнению магнитно-резонансной томографии головного мозга и консультации невролога.
2. Для определения нейрогенной природы синдрома гиперактивного мочевого пузыря у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы рекомендуется выполнение соматосенсорных вызванных потенциалов с n.pudendus (уменьшение амплитуды ответов вызванных потенциалов и их асимметрия указывают на ишемическое поражение центров мочеиспускания, а увеличение центрального времени проведения – на демиелинизацию центральных проводников нижних мочевых путей).
3. Применение антихолинергических средств у больных сосудистыми заболеваниями головного мозга и синдромом гиперактивного мочевого пузыря целесообразно при императивном недержании мочи и поллакиурии и не целесообразно при изолированной ноктурии и ночной полиурии.
4. Пациентам с сосудистым заболеванием головного мозга с преобладанием в клинической картине нейрогенного гиперактивного мочевого пузыря ночной полиурии целесообразно назначение аналога аргинин-вазопрессина (десмопрессина) под контролем уровня натрия плазмы крови.
5. Пациентам с сосудистым заболеванием головного мозга с нарушением сна и изолированным симптомом ноктурии показан прием препаратов мелатонина.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД – артериальное давление

АСВП – акустические стволовые вызванные потенциалы

АХ – ацетилхолин

АХЭ – ацетилхолинэстераза

ВБН – вертебрально-базиллярная недостаточность

ВП – вызванные потенциалы

ГАМК – гамма аминомасляная кислота

ГАМП – гиперактивный мочевой пузырь

ГЭ – гипертоническая энцефалопатия

Д – дофамин

ДГПЖ – доброкачественная гиперплазия предстательной желзеы

ДСД – детрузорно-сфинктерная диссинергия

ДС МАГ – дуплексное сканирование магистральных артерий головы

ДЭ – дисциркуляторная энцефалопатия

ИИ – ишемический инсульт

ИНМП – инфекции нижних мочевых путей

КТ – компьютерная томография

М1, М2, М3 … – подтипы М-холинорецепторов

МРТ – магнитно - резонансная томография

НА – норадреналин

НДГ – нейрогенная детрузорная гиперактивность

НМК – нарушение мозгового кровообращения

НМП – нижние мочевые пути

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ПМР – пузырно-мочеточниковый рефлюкс

САЭ – субкортикальная артериосклеротическая энцефалопатия

СНМП – симптомы нижних мочевых путей

СОМП – среднеэффективный объем мочевого пузыря

ССВП – соматосенсорные вызванные потенциалы

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФГБНУ «НЦН» – Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр неврологии»

ЦНС – центральная нервная система

ЧЛС – чашечно-лоханочная система

ХСЗГМ - хронические сосудистые заболевания головного мозга

BA – Brodmann area, поле Бродмана

EAU – Европейское общество урологов

IPSS – международная система суммарной оценки симптомов заболеваний простаты (International Prostate Symptom Score)

LISS – шкала оценки симптомов недержания мочи Лесли (Lesley Incontinence Symptome Score)

QOL – индекс качества жизни (Quality of Life)

Работа выполнена в ФГБНУ «Научном центре неврологии» (директор – академик РАН, д.м.н., профессор Пирадов Михаил Александрович). Считаю своим долгом выразить глубокую благодарность и признательность директору ФГБНУ «НЦН», академику РАН, д.м.н., профессору Пирадову Михаилу Александровичу, научному руководителю – д. м. н., профессору Кадыкову А. С. и научному консультанту - д.м.н. Шварцу П. Г., ушедшего из жизни 27.05.2017, а также всем сотрудникам ФГБНУ «НЦН» за помощь в выполнении работы. Отдельно хотелось бы поблагодарить зам. директора ФГБНУ «НЦН» по научной и клинической работе, проф., д.м.н. Танашян М.М., руководителя научно-консультативного отделения – к.м.н. Шведкова В.В., руководителя отделения лучевой диагностики – д.м.н. Кротенкову М.В. и сотрудников того же отделения, сотрудника лаборатории ультразвуковых исследований к.м.н. Кравченко М.А., к.м.н. Федина П.А., всех сотрудников 1-го, 2-го и 3-го неврологических отделений ФГБНУ «НЦН» за помощь в наборе материала диссертации и полезных советах при оформлении работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Борисов В.В., Гиперактивный мочевой пузырь: Эффективное лечение // Consilium Medicum -2014 - №7. – С. 22-28.

2. Брыжахина В.Г., Дамулин И.В. Нарушение паттерна ходьбы у пациентов пожилого возраста с дисциркуляторнои энцефалопатией. // Клин. геронтология. - 2001. - № 8. - С. 41-42.

3. Варакин Ю.Я., Суслина З.А. Эпидемиология инсульта. В кн. Очерки ангионеврологии. Под ред. Суслиной З.А. — М.: Атмосфера. – 2005. — 359 с.

4. Верещагин Н.В., Калашникова Л.А., Гулевская Т.С. и др. Болезнь Бинсвангера и проблема сосудистой деменции: к 100-летию первого описания. // Журн. невропатол. и психиатр. - 1995. - № 1. - С. 98-103.

5. Верещагин Н.В., Пирадов М.А., Суслина З.А. Инсульт. - М.: Интермедика. – 2002. – 207 с.

6. Винаров А.З. Уродинамические исследования у больных аденомой предстательной железы. // Пленум Всероссийского научного общества урологов. — Курск, 1993. — С. 33-34.

7. Власенко А.Б., Коновалова Е.В., Кадыков А.С. Клинические синдромы и изменение мозговой гемодинамики и метаболизма при подкорковой локализации инсульта. // Журн. невропатол. и психиатр. - 1999. - № 1. - С 51-54.

8. Власов В.В. Введение в доказательную медицину. — М.: Медиа Сфера. – 2001. — 392 с.

9. Ганнушкина К.В., Лебедева Н.В. Гипертоническая энцефалопатия. - М.: Медицина. –1987. - 224 с.

10. Гиткина Л.С. Ишемический инсульт (инфаркт мозга). Автореф. дисс. докт. мед. наук. Минск, 1971. - 24 с.

11. Глозман Ж.М. Количественная оценка данных нейропсихологического обследования. – М.: Центр лечебной педагогики. —1999. — 160 с.

12. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы. Под редак. Лопаткина Н.А. — М.: 1999. — 216 с.

13. Домашенко М.А., Шварц П.Г., Попов С.В., Бородулина И.В., Шведков В.В., Максимова М.Ю., Кадыков А.С. Апраксия мочеиспускания: феноменология: феноменология синдрома и дифференциальный диагноз с другими формами постинсультной корковой дизурии. // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2014. - №4 (8). – С. 53-59.

14. Кадыков А.С, Шахпаронова И.В. Хронические прогрессирующие сосудистые заболевания головного мозга. // Справочник поликлин, врача. - 2002. - № 4. - С. 25-28.

15. Кадыков А.С., Черникова Л.А., Шахпаронова Н.В. Реабилитация неврологических больных. М.: МЕДпресс-информ. — 2008. — 560 с.

16. Кадыков А.С., Манвелов Л.С., Шахпаронова Н.В. Хронические сосудистые заболевания головного мозга. (Дисциркуляторная энцефалопатия). – ГЭОТАР. – М. 2006 – 224 с.

17. Калашникова Л А., Кулов Б.Б., Коновалов Р.Н., Гулевская ТС. Лакунарный инфаркт и субкортикальная артериосклеротическая энцефалопатия. //Журн. невропатол. и психиатр. - 2003. - № 9. Инсульт (приложение). - С. 166-167.

18. Коновалов Р.Н. Нейровизуализационные аспекты когнитивных нарушений при субкортикальной артериосклеротической энцефалопатии.: Автореф. дис. …канд. мед. наук. — М., —2007. —25 с.

19. Кривобородов Г.Г., Синдром гиперактивного мочевого пузыря: клинико-диагностические особенности и возможности терапии // Справочник поликлинического врача — 2016. — №6 — С. 56-57.

20. Кривобородов Г.Г., М-Холинолитики и Бета-3-Агонист: как сделать правильный выбор. // Журнал Эффективная фармакотерапия -2016. - №41. С. 46-47

21. Кротенкова М.В., Коновалов Р.Н., Калашникова Л.А. Современные методы нейровизуализации в ангионеврологии. В кн. Очерки ангионеврологии. Под ред. Суслиной З.А. — М.: Атмосфера. — 2005. — 359 с.

22. Лопаткин Н.А., Толстова С.С. Императивное недержание мочи. // Пленум правления Всеросс. об-ва урологов, Ярославль: Тезисы докладов. — М., 2001. — С. 5-18.

23. Лоран О.Б., Пушкарь Д.Ю., Раснер П.И. Гиперактивность мочевого пузыря // Русский медицинский журнал. — 2000. — Том 8. — № 3 (104). — С. 135-137.

24. Мазо Е.Б., Кривобородов Г.Г. Гиперактивный мочевой пузырь. — Вече. — М. 2003. — 159 с.

25. Максимова М.Ю. Малые глубинные (лакунарные) инфаркты головного мозга при артериальной гипертонии и атеросклерозе: Автореф. дис. …докт. мед. наук. — М., —2002. —32 с.

26. Максудов ГА. Дисциркуляторная энцефалопатия. // Сосудистые заболевания нервной системы / под ред. Е.В. Шмидта. - М.: Медицина, 1975. - С. 501-512.

27. Минатуллаев Ш.А. Хронические сосудистые заболевания головного мозга и функциональные нарушения мочеиспускания. : Автореф. дис. …канд. мед. наук. — М., —2009. —25 с.

28. Мулач А.Н. Автореф. дис. …канд. мед. наук — М., 2012. — 27 с.

29. Прокопович М.Е. Прогностическая значимость факторов риска развития острых нарушений мозгового кровообращения у больных с эсенциальной гипертонией. Автореф. дис. …канд. мед. наук — М., 2006. — 28 с.

30. Пушкарь Д.Ю., Зайцев А.В., Корсунская И.Л. Современные аспекты диагностики и лечения синдрома болезненного мочевого пузыря // Русский медицинский журнал. Хирургия. Урология. – 2010. – Т. 18, №17 (381). – С. 1084-1089.

31. Сивков А.В., Ромих В.В. Результаты сравнительного исследования различных доз троспия хлорида (Спазмекс) у пациентов с гиперактивным мочевым пузырем. /Фарматека. -2005. - № 10. - С. 64-70.

32. Суслина З.А., Танашян М.М., Ионова В.Г. Ишемический инсульт: кровь,

33. сосудистая стенка, антитромботическая терапия. - М.: Медкнига, 2005. -248 с.

34. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. — М.: Медиа Сфера, 1998. — 324с.

35. Федин П.А., Кошурникова Е.Е., Павлов Э.В., Шварц П.Г. Роль соматосенсорных вызванных потенциалов в объяснении патофизиологических механизмов формирования нейрогенной эректильной дисфункции. — Альманах клинической медицины – 2006. – Т. 13. – с. 85-87.

36. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. — М.: Медиа Сфера, 1998. — 324с.

37. Фонякин А.В., Гераскина Л.А. Стратификация причин кардиоэмболического инсульта. // Неврологический журнал. – 2002. – Т. 7., №2. – С. 8-11.

38. Ханин Ю. Л. Краткое руководство к шкале реактивной и личностной тревожности Ч. Д. Спилбергера. — Л., 1976.— 18 с.

39. Шмырев В.И., Мартынов А.И., Гулевская Т.С. и др. Поражение белого вещества головного мозга (лейкоареоз): частота, факторы риска, патогенез, клиническая значимость // Неврол. журн. - 2000. - Т. 5, № 3. - С. 47-54.

40. Яхно Н.Н., Левин О.С, Дамулин И.В. Сопоставление клинических и МРТ-данных при дисциркуляторной энцефалопатии. Сообщение 1: двигательные нарушения // Неврол. журн. - 2001. - Т. 6, № 2. - С. 10-16.

41. Abrams P., Cardazo L., Fult M. et al. The standardisation of terminology in lower urinary tract function. // Neurol. Urodyn. - 2002. - Vol. 21. -P. 167-178

42. Abrams P.H., Blaivas J.G., Stanton S.L., Anderson J.T. Standartization of terminology of lower urinary tract function. // Neurourol. Urodyn. — 1988. — Vol. 7 — P. 403-428.

43. Alexander G.E., Delong M.R., Strick P.L. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. // Ann. Rev. Neurosci. -1986. - Vol. 9. - P. 357-381.

44. Andersen J.T., Bradley W.E. Abnormalities of bladder innervation in diabetes mellitus. //Urology. – 1976. – Apr. - 7(4). – P. 442-8.

45. Apostolidis A, Averbeck MA, Sahai A, et al. // Can we create a valid treatment algorithm for patients with drug resistant overactive bladder (OAB) syndrome or detrusor overactivity (DO)? Results from a think tank (ICI-RS 2015). - Neurourol Urodynam. – 2017 – v.36 – P.882–893.

46. Aranz A., Murillo C., Canti C. Prospective study of single and multiple infarcts using magnetic resonance imaging. Risk factors, recurrence and outcome in 175 consecutive cases. // Stroke. - 2003. - Vol. 34, N 10. - P. 2453-2458.

47. Barrington F.J.F. The relation of the hind-brain to micturition. // Brain. — 1921. — Vol. 44 — P. 23-53.

48. Barrington F.J.F. The effect of lesions of the hind- and mid-brain on micturition in the cat. //Q J Exp Physiol. - 1925. – 15. – P. 81–102.

49. Barry M.J., Fowler F.J.Jr., O'Leary M.P., Bruskewitz R.C., Holtgrewe H.L., Mebust W.K. Correlation of the American Urological Association symptom index with self-administered versions of the Madsen-Iversen, Boyarsky and Maine Medical Assessment Program symptom indexes. Measurement Committee of the American Urological Association. //J. Urol. – 1992. - Nov. - 148(5). – P. 1558-63. - discussion 1564.

50. Benbow S., Sangster G., Barer D. Incontinence after stroke. //Lancet. – 1991. – Dec. – P. 21-8.

51. Blok B.F.M., Holstege G. Direct projections from the periaqueductal gray to the pontine micturition center M-region. // Neurosci Lett — 1994. — Vol. 166 — P. 93-96.

52. Blok B.F.M., Willemsen A.T.M., Holstege G. A PET study on the brain control of micturition in humans. // Brain — 1997. — Vol. 20 — P. 111-121.

53. Blok B.F. & Holstege G. Ultrastructural evidence for a direct pathway from the pontine micturition center to the parasympathetic preganglionic motoneurons of the bladder of the cat. //Neurosci Lett. - 1997. – 222. – P. 195–198.

54. Boockvar K., Lachs M. // Hospitalization risk following admission to an academic nursing home. J. AmerMed. DinAssoc. 2002. V. 3. P. 130.

55. Borrie M.J., Campbell A.J., Caradoc-Davies T.H., Spears G.F. Urinary incontinence after stroke: a prospective study. //Age Ageing. – 1986. – May. - 15(3). – P. 177-81.

56. Bowler J.V. Vascular cognitive impairment. // Stroke. - 2004. - Vol. 35. - N 2. – P. 386-388.

57. Boyarsky R.E., Boyarsky S. Urological and behavioral approach to the treatment of secondary impotence. //Trans Am Assoc Genitourin Surg. – 1977. – 69. – P. 33-4.

58. Brittain K.R. et al. Stroke and incontinence. //Stroke. - 1998. - V. 29. - P 524-28.

59. Brittain K.R., Castleden C.M. Suicide in patients with stroke. Depression may be caused by symptoms affecting lower urinary tract. //Br Med. J. - 1998. - V. 317. - № 7164. – P. 1016-19.

60. Brocklehurst J.C., Andrews K., Richards B., Laycock P.J. Incidence and correlates of incontinence in stroke patients. //J Am Geriatr Soc. – 1985. – Aug. - 33(8). – P. 540-2.

61. Bulmer P., Abrams P. The unstable detrusor. //Urol Int. – 2004. - 72(1). – P.1-12. Review.

62. Caplan L.R. Binswangers disease – revisited. // Neurology. - 1995. - Vol. 45, N 4. – P. 626-633.

63. Carr L.K., Webster G.D. Voiding dysfunction following incontinence surgery: diagnosis and treatment with retropubic or vaginal urethrolysis. //J Urol. – 1997. – Mar. - 157(3). – P. 821-3.

64. Caulfield M.P., Birdsall N.J.M. Internatiol Union of Pharmacology. XVII. Classification of muscarinic acetylcholine Receptors. // Pharmacol. Rev. — 1998. — The IUPHAR Compendium of Receptor Characterization and Classification, 1998., IUPHAR Media, London, UK.

65. Chapple C.R. Muscarinic receptor antagonists in the treatment of overactive bladder. // Urology — 2000. — Vol. 55. - №5A — P. 33-46.

66. Chen Y.H., Kuo H.C. Botulinum A toxin treatment of urethral sphincter pseudodyssynergia in patients with cerebrovascular accidents or intracranial lesions. //Urol. Int. - 2004. - V. 73. - P. 156-59.

67. Choi-Kwon S., Choi J., Kwon S.U., Kang D.W., Kim J.S. Fluoxetine is not effective in the treatment of post-stroke fatigue: a double-blind, placebo-controlled study. //Cerebrovasc Dis. - 2007. - 23(2-3). – P. 103-8.

68. Coyne, K. S., Thompson, C. L., Lai, J.-S. and Sexton, C. C. // An overactive bladder symptom and health-related quality of life short-form: Validation of the OAB-q SF. - Neurourol. Urodynam., - 2015 – v.34 – P.255–263.

69. Das, R., Buckley, J. D. and Williams, M. T. // Descriptors of sensation confirm the multidimensional nature of desire to void. - Neurourol. Urodynam., - 2015 – v.34 – P.161–166.

70. Das, R., Buckley, J. D. and Williams, M. T. // The multidimensional sensation of desire to void differs between people with and without overactive bladder. - Neurourol. Urodynam., - 2015 – v.34. – P.444–449.

71. Daviet J.C. et al. Epidemiology and prognostic significance of bladder sphincter disorders after an initial cerebral hemisphere vascular accident. //Ann. Readapt. Med. - 2004. - V. 47. – P. 531-36.

72. De Groat W.C. Integrative control of the lower urinary tract: preclinical perspective. //Br J Pharmacol. - 2006. – 147. - Suppl 2. - S25–S40.

73. De Groat W.C. Nervous control of the urinary bladder of the cat. //Brain Res. - 1975. - 87. – P. 201–211.

74. Devroey D. et al. Registration of stroke through the Belgian sentinel network and factors influencing stroke mortality.//Cerebrovasc. Dis. - 2003. - V. 16. – P. 272-77.

75. Di Carlo A., et al. Stroke in an elderly population: incidence and impact on survival and daily function. The Italian Longitudinal Study on Aging. //Cerebrovasc Dis. – 2003. - 16(2). – P.141-50.

76. Doshi V.S, Say J.H. et al., Complications in stroke patients: a stady carried out at the rehabilitation medicine service. // Singapore Med. J. — 2003. — Vol. 44 — P. 643-652.

77. Dromerick A.W., Edwards D.R. Relation of postvoid residual to urinary tract infection during stroke rehabilitation. //Arch. Phys. Med. Rehabil. - 2003. - V. 84. – P. 1369-72.

78. Dubois B., Defontaines B., Deweer B. et al. Cognitive and behavioral changes in patients with focal lesions of the basal ganglia // Behavioral Neurology of Movement Disorders / eds W.J. Weiner, A.E. Lang. - N.Y.: Raven Press, - 1995. - P. 29-41.

79. Elble R.J., Cousins R., Leffler K., Hughes L. Gait initiation by patients with lower-half parkinsonism. // Brain. - 1996. - Vol. 199. - P. 1705-1716.

80. Eldar R. et al. Quality of care for urinary incontinence in a rehabilitation setting for patients with stroke. Simultaneous monitoring of process and outcome.//Int. J. Qual. Health Care. - 2001. - V. 13. – P. 57-61.

81. Finkelstein M.M. Medical conditions, medications, and urinary incontinence. Analysis of a population-based survey. //Can Fam Physician. – 2002. – Jan. – 48. - P. 96-101.

82. Fisher C.M. Lacunar strokes and infarcts: a review. // Ibid. - 1982. - Vol. 32. - P. 871-876.

83. Fisher C.M. Lacunes: small deep cerebral infarcts. // Ibid. - 1965. - Vol. 15, N 18. - P. 774-784.

84. Fowler C.J., Frohman E.M. Neurologic Bladder Bowel and Sexual Dysfunction. Amsterdam. - 1992. – 321 p.

85. Fu D. et al. Permanent occlusion of the middle cerebral artery upregulates expression of cytokines and neuronal nitric oxide synthase in the spinal cord and urinary bladder in the adult rat. //Neuroscience. - 2004. - V. 125. – P. 819-23.

86. Gelber D.A., Good D.C., Laven L.J., Verhulst S.J. Causes of urinary incontinence after acute hemispheric stroke. //Stroke. – 1993. – Mar. - 24(3). – P. 378-82.

87. Griffiths D.J., McCracken P.N., Harrison G.M., et al. Cerebral aetiology of urinary urge incontinence in elderly people. //Age and Adgeing — 1994. — Vol. 23 — P. 248-250.

88. Griffiths D.J. The pontine micturition centres. //Scand J Urol Nephrol. - 2002. - Suppl 210. – P. 21–26.

89. Hachinski V.C, Patter P., Merskey H. Leuko-araiosis. // Arch. Neurol. –1987. –V.44. - N1. –P.21–23.

90. Hachinski V.C., Lassen N.A., Marshall J. Multi-infarct dementia. A cause of mental deterioration in the elderly. //Lancet. – 1974. – Jul. – 27. - 2(7874). – P. 207-10.

91. Hamidon B.B., Raymond A.A. Risk factors and complications of acute ischaemic stroke patients at Hospital Universiti Kebangsaan Malaysia (HUKM). //Med. J. Malaysia. - 2003. - V. 58. – P. 499-503.

92. Holstege G., Kerstens L., Moes M.C., Vanderhorst V.G. Evidence for a periaqueductal gray-nucleus retroambiguus-spinal cord pathway in the rat. //Neuroscience. – 1997. - Sep. - 80(2). – P. 587-98.

93. Holstege G., Griffiths D, de Wall H. & Dalm E. Anatomical and physiological observations on supraspinal control of bladder and urethral sphincter muscles in cats. //J Comp Neurol.- 1986. – 250. – P. 449–461.

94. Holstege G., Kuypers H.G. & Boer R.C. Anatomical evidence for direct brain stem projections to the somatic motoneuronal cell groups and autonomic preganglionic cell groups in cat spinal cord. //Brain Res. - 1979. – 171. – P. 329–333.

95. Jorgensen L. et al. Self-reported urinary incontinence in noninstitutionalized long-term stroke survivors: A population-base study. //Arch. Phys. Med. Rehabil. - 2005. - V. 86. - P. 416-19.

96. Kamouchi M., et al. Urinary incontinence in elderly patients in the chronic stage of stroke. //Nihon Ronen Igakkai Zasshi. – 1995. - Nov. - 32(11). – P. 741-6.

97. Kim KS, Nam JW, Choi BY, Moon HS. // The association of lower urinary tract symptoms with incidental falls and fear of falling in later life: The Community Health Survey. - Neurourology and Urodynamics. – 2017 – v.30. – P.1–10.

98. Khan Z., Starer P., Yang W.C., Bhola A. Analysis of voiding disorders in patients with cerebrovascular accidents. //Urology. – 1990. – Mar. - 35(3). – P. 265-70.

99. Kistler KD, Xu Y, Zou KH, Ntanios F, Chapman DS, Luo X. // Systematic literature review of clinical trials evaluating pharmacotherapy for overactive bladder in elderly patients: An assessment of trial quality. - Neurourology and Urodynamics. – 2017 – v. 35. – P.1–13.

100. Kotsoris H., Barclay L.L., Kheyfets S., Hulyalkar A., Dougherty J. Urinary and gait disturbances as markers for early multi-infarct dementia. //Stroke. – 1987. - Jan-Feb. - 18(1). – P. 138-41.

101. Koskimäki J., Hakama M., Huhtala H., Tammela T.L.. Prevalence of lower urinary tract symptoms in Finnish men: a population-based study. //Br J Urol. – 1998. – Mar. - 81(3). – P. 364-9.

102. Kuchel G.A., Moscufo N., Guttmann C.R., et al. Localization of brain white matter hyperintensities and urinary incontinence in community-dwelling older adults. //J Gerontol A Biol Sci Med Sci. – 2009. - Aug. - 64(8). – P. 902-9.

103. Kunin C.M., McCormack R.C. Prevention of catheter-induced urinary tract infections by sterile closed drainage. //N. Engl. J.Med. - 1996. - V. 274. – P. 1155-.1165.

104. Landi F., Cesari M., Russo A., Onder G., Lattanzio F., Bernabei R.; Silvernet-HC Study Group Potentially reversible risk factors and urinary incontinence in frail older people living in community. //Age Ageing. – 2003/ - Mar. - 32(2). – P.194-9.

105. Langhorne A. et al. Association between physiological homeostasis and early recovery after stroke. //Stroke. - 2000. - V. 31. – P. 1223.

106. Lee A.M. et al. // Rick factors for ischaemic stroke recurrence after hospitalization. //Med. J. Aust. - 2004. - V. 181 (5). – P. 244-246.

107. Lee, H.-S., Choi, J. G. and Shin, J.-H. // Urological disturbance and its neuroanatomical correlate in patients with chronic brainstem stroke. - Neurourol. Urodynam., - 2017 – v.36. – P.136–141.

108. Loewy A.D., Saper C.B. & Baker R.P. Descending projections from the pontine micturition center. //Brain Res. - 1979. – 172. - P. 533–538.

109. Madsen P.O., Iversen P.A., A point system for selecting operative candidates. /In.: Hinman F., ed Bening Prostatic Hypertrophy. - NY: Springer-Verlag. – 1983.- P. 763-765.

110. Mahony D. Laferte R.O., Blais D.J., Integral storage and voiding reflexes. Neurophysiologic concept of continence and micturition. //Urology. – 1977. – Jan. - 9(1). – P. 95-106.

111. Mallinson, T., Fitzgerald, C. M., Neville, C. E., Almagor, O., Manheim, L., Deutsch, A. and Heinemann, A. // Impact of urinary incontinence on medical rehabilitation inpatients. – 2017 - Neurourol. Urodynam., - v.36. – P. 176–183.

112. Mayer-Gross W. et al., The chronic mental patient in India and in England.//Lancet. – 1958. - Jun 14;1(7033). – P. 1265-7.

113. Milsom, I. (2006), Overactive bladder: current understanding and future issues. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology, 113: 2–8. doi:10.1111/j.1471-0528.2006.01081.x

114. Morrison J., Fowler C., Birder L., et al. Neural control of the bladder. /In Incontinence, ed. Abrams P, Cardozo L, Khoury S & Wein A, Health Publications Ltd, Paris. - 2005. - P. 363–422.

115. Miyazato M, Tana T, Higa A, et al. // A questionnaire survey to assess lower urinary tract symptoms in patients with chronic stroke. - Neurourology and Urodynamics. – 2017/ - v.36. – P.1890–1895.

116. Nakayama K., Koyohara Y., Kato I., Iwamoto H., Ueda K., Fujishima M. Effect of body mass index on morbidity and mortality in a general Japanese population--the Hisayama study. //Nihon Ronen Igakkai Zasshi. – 1997. – Nov. - 34(11) – P. 935-41. Japanese.

117. Nutt J.G., Marsden C.D., Thompson P.D. Human walking and higher-level gait disorder, particularly in the elderly. //Neurology. - 1993. -Vol. 43. – P. 268-279.

118. Obloza A, Kirby J, Yates D, Toozs-Hobson P. // Indirect treatment comparison (ITC) of medical therapies for an overactive bladder. - Neurourology and Urodynamics. - 2017. – v.36 – P.1824–1831.

119. Patel, D. P., Elliott, S. P., Stoffel, J. T., Brant, W. O., Hotaling, J. M. and Myers, J. B. (2016), Patient reported outcomes measures in neurogenic bladder and bowel: A systematic review of the current literature. Neurourol. Urodynam., 35: 8–14. doi:10.1002/nau.22673

120. Roppolo JR, Noto H., Mallory BS et al. Dopaminergic and cholinergic modulation of bladder reflexes at the level of the pontine micturition center in the cat. // Society fro Neuroscience 1985; 13:733. Abstracts.

121. Saint-Gyr J., Taylor A., Nicholson K. Behavior and the basal ganglia // Behavioral Neurology of Movement Disorders / eds W.J. Weiner, A.E. Lang. -N.Y.: Raven Press. - 1995. - P. 1-28.

122. Sakakibara R., Uchiyama T., Liu Z., et al. Nocturnal polyuria with abnormal circadian rhythm of plasma arginine vasopressin in post-stroke patients. //Intern Med. – 2005. - Apr. -44(4) – P. 281-4.

123. Sakakibara R., Hattori T., Yasuda K., Yamanishi T., Tojo M., Mori M. Micturitional disturbance in Wernicke's encephalopathy. //Neurourol Urodyn. – 1997. - 16(2). P.111-5.

124. Sakakibara R., Hattori T., Uchiyama T., et al. Urinary function in elderly people with and without leukoaraiosis: relation to cognitive and gait function. // J. Neurol. Neurosurg. Psychiiatry — 1999. — Vol.67 — P. 658-660.

125. Shefchyk S.J. Sacral spinal interneurones and the control of urinary bladder and urethral striated sphincter muscle function. //J Physiol. - 2001. - 533, P. 57–63.

126. Sussman D., Garely A. Treatment of overactive bladder with once-daily extended-release tolterodine or oxybutynin: the antimuscarinic clinical effectiveness trial (ACET). // Curr. Med. Res. Opin. —. 2002. —. V.18. —. №4.—. P. 177—184.

127. Terayama Y., Meyer J., Kawamura J. et al. Patterns of cerebral hypoperfusion compared among demented and nondemented patients with stroke // Stroke. 1992. - Vol. 23, N 5. - P. 686-692.

128. Tilvis R.S., Hakala S.M. et al. // Urinary incontinence as a predictor of death and institutionalization in general age popuiation // Arch. Gerontol. Geriatr. - 1995. - Vol. 21. - P. 307-315.

129. Torrens M. & Morrison J.F.B. The Physiology of the Lower Urinary Tract. /Springer-Verlag. - 1987. London.

130. Van Kooten E, Maasland L., Dippel D. W. et al. CT-scan abnormalities in relation to dementia in patients with stroke. // Cerebrovasc. Dis. - 1997. -Vol. 7, N4.-P. 42. Vol. 44, N1.-R 21-23.

131. Wade D.T., Hewer R.L. Outlook after an acute stroke: urinary incontinence and loss of consciousness compared in 532 patients. //Q J Med. - 1985 - Sep;56(221). P. 601-8.

132. Wagg, A., Gibson, W., Ostaszkiewicz, J., Johnson, T., Markland, A., Palmer, M. H., Kuchel, G., Szonyi, G. and Kirschner-Hermanns, R. // Urinary incontinence in frail elderly persons: Report from the 5th International Consultation on Incontinence. - Neurourol. Urodynam., - 2015 – v.34. – P.398–406.

133. Wagg, A., Darekar, A., Arumi, D., Khullar, V. and Oelke, M. // Factors associated with dose escalation of fesoterodine for treatment of overactive bladder in people >65 years of age: A post hoc analysis of data from the SOFIA study. - Neurourol. Urodynam., - 2015 – v. 34. – P. 438–443.

134. Wang Y. et al.//A prediction model of 1-year mortality for acute ischemic stroke patients. //Arch. Phys. - Med. Rehabil.- 2003. - v. 84. - /P 1006-11.

135. Waren J.W. Urinary tract infections. // Prevention and Control of Nosocomial Infections / Ed. by Wenzel R.P., 3rd ed. Baltimore, -1997. - P 821.

136. Ween J.E., Alexander M.P., D'Esposito M., Roberts M.: Factors predictive of stroke outcome in a rehabilitation setting. //Neurology. – 1996. – 47 – P.388-392.

137. Yao H., Sadoshima S. Luekoaraiosis ad dementia in hypertension patients. // Stroke. – 1992. – Vol. 23, № 11. – З. 1673-1677.

138. Yokoyama 0. et al.Role of glutamate receptors in the development and maintenance of bladder overactivity after cerebral infarction in the rat. //J.Urol. - 2004. - V. 171. - P. 1709-14.

139. Young-Chul, Young-Duk Kim et al. // Yoshei med. J. - 2001. -Vol. 42.- N1.-P. 9-13.

Список работ, опубликованных по теме диссертации.

140. Шварц П.Г., Дутов В.В., Кадыков А.С., Шельдешев С.В., Бершадский А.В. Патогенез нарушений мочеиспускания и эрекции у пациентов с сосудистыми заболеваниями головного мозга. // Вестник урологии – 2016. - №1. С. 52-71.

141. Шварц П.Г., Попов С.В., Бершадский А.В. Патофизиология и принципы терапии нейрогенного гиперактивного мочевого пузыря у пациентов, перенесших нарушение мозгового кровообращения. // Исследования и практика в медицине. 2017., Т.4, №2, с.43-53

142. **Шварц П.Г., Попов С.В., Бершадский А.В. Урологические маркеры ишемического инсульта и сосудистой деменции. // Лечебное дело – 2017. - №3. С. 78-88**

143. **Шварц П.Г., Бершадский А.В., Кадыков А.С., Кравченко М.А. Постинсультное недержание мочи и кала: феноменология, патогенез, принципы терапии. // Уральский медицинский журнал – 2017. - №3(147). – С. 39-50**

ПРИЛОЖЕНИЯ

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

Шкала Рэнкина

0 - Нет симптомов

1 - Отсутствие существенных нарушений жизнедеятельности, несмотря на наличие некоторых симптомов: способен выполнять все повседневные обязанности.

2 - Легкое нарушение жизнедеятельности: неспособен выполнять некоторые прежние обязанности, однако справляется с собственными делами без посторонней помощи.

3 - Умеренное нарушение жизнедеятельности: требуется некоторая помощь, однако способен ходить без посторонней помощи.

4 - Выраженное нарушение жизнедеятельности: неспособен ходить без посторонней помощи, неспособен справляться со своими физическими потребностями без посторонней помощи.

5 - Тяжелое нарушение жизнедеятельности: прикован к постели, недержание мочи и кала, требует постоянной помощи и присмотра персонала.

ПРИЛОЖЕНИЕ 2

Шкала Спилбергера в модификации Ханина Ю.Л. (1976г.)

	«СИТУАЦИЯ»	Нет, это не так	Пожалуй, так	Верно	Совершенно верно
1	Я СПОКОЕН	1	2	3	4
2	МНЕ НИЧТО НЕ УГРОЖАЕТ	1	2	3	4
3	Я НАХОЖУСЬ В НАПРЯЖЕНИИ	1	2	3	4
4	Я ИСПЫТЫВАЮ СОЖАЛЕНИЕ	1	2	3	4
5	Я ЧУВСТВУЮ СЕБЯ СВОБОДНО	1	2	3	4
6	Я РАССТРОЕН	1	2	3	4
7	МЕНЯ ВОЛНУЮТ ВОЗМОЖНЫЕ НЕУДАЧИ	1	2	3	4
8	Я ЧУВСТВУЮ СЕБЯ ОТДОХНУВШИМ	1	2	3	4
9	Я ВСТРЕВОЖЕН	1	2	3	4
10	Я ИСПЫТЫВАЮ ЧУВСТВО ВНУТРЕННЕГО УДОВЛЕТВОРЕНИЯ	1	2	3	4
11	Я УВЕРЕН В СЕБЕ	1	2	3	4
12	Я НЕРВНИЧАЮ	1	2	3	4
13	Я НЕ НАХОЖУ СЕБЕ МЕСТА	1	2	3	4
14	Я ВЗВИНЧЕН	1	2	3	4
15	Я НЕ ЧУВСТВУЮ СКОВАННОСТИ	1	2	3	4
16	Я ДОВОЛЕН	1	2	3	4
17	Я ОЗАБОЧЕН	1	2	3	4
18	Я СЛИШКОМ ВОЗБУЖДЕН И МНЕ НЕ ПО СЕБЕ	1	2	3	4
19	МНЕ РАДОСТНО	1	2	3	4
20	МНЕ ПРИЯТНО	1	2	3	4

ПРИЛОЖЕНИЕ 3

Шкала International Prostate Symptom Score (IPSS)

Неполное опорожнение 1. В течение последнего месяца как часто у Вас было ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря после мочеиспускания?	0	1	2	3	4	5
Частота мочеиспускания 2. В течение последнего месяца как часто у Вас возникала потребность мочиться ранее чем через 2 часа после последнего мочеиспускания?	0	1	2	3	4	5
Прерывистость мочеиспускания 3. Как часто в течение последнего месяца мочеиспускание было прерывистым?	0	1	2	3	4	5
Императивные мочеиспускания 4. В течение последнего месяца как часто Вы находили трудным временно воздержаться от мочеиспускания при возникновении позыва?	0	1	2	3	4	5
Слабая струя мочи 5. В течение последнего месяца как часто Вы ощущали слабый напор струи?	0	1	2	3	4	5
Напряжение при мочеиспускании 6. В течение последнего месяца как часто Вам приходилось прилагать усилия и натуживаться, чтобы начать мочеиспускание?	0	1	2	3	4	5

Ночное мочеиспускание 7. В течение последнего времени сколько раз за ночь Вам обычно приходилось вставать, чтобы помочиться (начиная со времени, когда Вы ложились спать и заканчивая временем подъема утром)?	0	1	2	3	4	5
Ночное мочеиспускание 7. В течение последнего времени сколько раз за ночь Вам обычно приходилось вставать, чтобы помочиться (начиная со времени, когда Вы ложились спать и заканчивая временем подъема утром)?	Нет	1 раз	2 раза	3 раза	4 раза	5 и более раз

Суммарный бал I-PSS: S = _____

Качество жизни при имеющихся расстройствах мочеиспускания

Как бы Вы отнеслись к тому, что Вам придется мириться с имеющимися у Вас проблемами с мочеиспусканием до конца жизни?	Прекрасно	Хорошо	Удовле-твори-тельно	Смешанное ощущение	Неудов-летвори-тельно	Плохо	Очень плохо
	0	1	2	3	4	5	6

Индекс оценки качества жизни QOL =_____

ПРИЛОЖЕНИЕ 4

Шкала оценки симптомов недержания мочи (LISS)

Симптом	Нет	1	2	3	4	5
1. В течение последнего месяца сколько раз за ночь (начиная со времени, когда Вы ложились спать, и заканчивая временем подъема утром) Вам приходилось вставать чтобы помочиться	0	1	2	3	4	5
2. В течение последнего месяца как часто у Вас была необходимость сменить одежду и/или прокладки в течение дня вследствие недержания мочи	0	1	2	3	4	5
3. В течение последнего месяца как часто у Вас возникала потребность помочиться ранее, чем через 2 часа после последнего мочеиспускания	0	1	2	3	4	5
4. В течение последнего месяца как часто Вы находили трудным временно воздержаться от мочеиспускания при возникновении позыва	0	1	2	3	4	5
5. В течение последнего месяца как часто Вы испытывали неудержимый позыв и недержание мочи прежде чем добрались до туалета	0	1	2	3	4	5
6. В течение последнего месяца как много мочи Вы теряли во время недержания	0	1	2	3	4	5
7. В течение последнего месяца как много мочи Вы теряли при недержании во время физической активности (кашель, смех, чихание, быстрая ходьба и тп)	0	1	2	3	4	5
8. В течение последнего месяца в какой степени Вас беспокоит недержание мочи	0	1	2	3	4	5

Оценка баллов

1-12 = слабая степень недержания мочи
13-25 = средняя степень недержания мочи
26-40 = выраженная степень недержания мочи

ПРИЛОЖЕНИЕ 5

Вопросник нейроуролога(ФГБНУ НЦН)[Шварц П.Г., 2013]

Ритм мочеиспускания:

1. Сохранено ли самостоятельное мочеиспускание?

Нет □ Да □

Какие виды дренажей используются для отведения мочи?

 Постоянный уретральный катетер

 Интермиттирующий катетер

 Цистостомический дренаж

 Надлобковая фистула

2. Сколько раз Вы ходите мочиться в день?

 От 1 до 3 раз в сутки

 От 4 до 6 раз в сутки

 От 5 до 8 раз в сутки

 Более 8 раз в сутки

3. Считаете ли Вы свое мочеиспускание учащенным?

Нет □ Да□

Как давно мочеиспускание стало учащенным?

 В течение последнего месяца

 В течение последнего года

 Более года

4. Просыпаетесь ли Вы ночью, чтобы помочиться?

Нет □ Да□

Как давно появилось ночное мочеиспускание?

 В течение последнего месяца

 В течение последнего года

 Более года

Симптомы нарушения чувствительности:

5. Ощущаете ли Вы позыв на мочеиспускание?

Нет □ Да□

Как давно исчез позыв на мочеиспускание?

 В течение последнего месяца

 В течение последнего года

 Более года

6. Сила позыва изменена?

Нет □ Да □

 Интенсивность позыва на мочеиспускание снижена

 Позыв на мочеиспускание отсутствует

 Позыв на мочеиспускание носит императивный характер

 Позыв на мочеиспускание сопровождается болью (от 1 до 10 баллов)_____

 Позыв на мочеиспускание ощущается как боль внизу живота

 Позыв на мочеиспускание ощущается как давление внизу живота

 Позыв на мочеиспускание ощущается как распирание внизу живота

7. Ощущаете ли Вы неполного опорожнения мочевого пузыря?

Нет □Да □

 при наличии остаточной мочи(данные УЗИ мочевого пузыря)□

 при отсутствии остаточной мочи(данные УЗИ мочевого пузыря)□

Симптомы нарушения сократительной активности детрузора:

8. Удовлетворены ли Вы струёй мочи?

Да □Нет □

 Вялая струя мочи

 Императивное недержание мочи

 Необходимость натуживания для инициации мочеиспускания

 Необходимость натуживания для продолжения мочеиспускания

 Необходимость натуживания для окончания мочеиспускания

Симптомы нарушения сократительной активности гладкого сфинктера уретры:

9. Прерывается ли струя мочи во время мочеиспускания?

Нет □ Да□

 Прерывистое мочеиспускание, как правило, одинаковыми порциями

10. Приходиться ли Вам ожидать начало мочеиспускания сидя на унитазе (при наличии позыва на мочеиспускание)?

Нет □ Да □

 Отсроченное начало мочеиспускания

Симптомы нарушения сократительной активности мышц тазового дна:

11. Можете ли Вы произвольно начать мочеиспускание (при наличии позыва на мочеиспускание)?

Да □Нет□

 Для начала мочеиспускания необходимо расслабить мышцы тазового дна (промежности) □

12. Можете ли Вы произвольно закончить мочеиспускание?

Да □Нет □

 Для окончания мочеиспускания необходимо подождать

13. Можете ли Вы совершить контрольное мочеиспускание «на дорожку» (без позыва на мочеиспускание)?

Да □Нет □

 Мочеиспускание осуществляется только при наличии позыва на мочеиспускание

Поведенческие симптомы:

14. Возможно ли мочеиспускание в присутствии посторонних?

Да □Нет □

15. Ограничиваете ли Вы питьевой режим?

Да □Нет □

16. Используете ли Вы гигиенические средства для профилактики недержания мочи?

Нет □ Да □

 прокладок _____ шт./сут,

 памперсов_____ шт./сут,

 мочеприемник

Симптомы НМП, связанные с положением тела больного (в пространстве):

17. Трудно ли Вам попасть струей мочи в унитаз (для мужчин)?

Да □Нет □

18. Можете ли Вы помочиться в положении стоя (для мужчин)?

Да □Нет □

 Легче мочиться сидя

19. Можете ли Вы помочиться в положении лежа?

Да □Нет □