

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ И ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ НЕЙРОГЕННОГО ГИПЕРАКТИВНОГО МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ НАРУШЕНИЕ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

П.Г.Шварц¹, С.В.Попов², А.В.Бершадский¹

¹ ФГБНУ «Научный центр неврологии», 125367, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80;

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, 249036, Россия, Калужская область, Обнинск, ул. Королева, д. 4



РЕЗЮМЕ

Нейрогенный гиперактивный мочевой пузырь в различных его клинических вариациях является характерным осложнением восстановительного и резидуального периодов ишемического инсульта, а также важным диагностическим критерием сосудистой деменции. Механизмы формирования отдельных симптомов, входящих в состав этого синдрома, обусловлены ишемическим повреждением корковых, подкорковых и стволовых (ядро Баррингтона) центров мочеиспускания и ассоциативных зон головного мозга, а также функциональным разобщением этих структур вследствие демиелинизации центральных проводников афферентных и эфферентных импульсов. В результате дефицита церебральных влияний (как тормозных, так и активирующих) происходит нарушение реализации рефлексов мочеиспускания (в том числе осуществляющих удержание мочи), осуществляющихся спинальными центрами (симпатическими, парасимпатическими и соматическими). В статье изложена новая концепция формирования синдрома гиперактивного мочевого пузыря, исходя из нарушения реализации 4 рефлексов мочеиспускания, обеспечивающих в норме удержание мочи и ответственных за функцию накопления мочевого пузыря. Впервые проанализированы основные точки приложения лекарственных средств антихолинергического и симпатомиметического действия в рефлексных мочеиспусканиях и описаны механизмы восстановления функции нижних мочевых путей у больных, страдающих острыми и хроническими сосудистыми заболеваниями головного мозга.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:

инсульт, сосудистая деменция, ядро Баррингтона, нейрогенный гиперактивный мочевой пузырь, рефлекс мочеиспускания, антихолинергические средства

Оформление ссылки для цитирования статьи:

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; 4(2): 43-53. DOI: 10.17709/2409-2231-2017-4-2-6

Для корреспонденции

Попов Сергей Витальевич, к.м.н., врач-уролог, заведующий отделом анализа деятельности и перспективных программ развития ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России
Адрес: 249036, Россия, Калужская область, Обнинск, ул. Королева, д. 4; E-mail: servit77@yandex.ru

Информация о финансировании

Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов

Все авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

PATHOPHYSIOLOGY AND PRINCIPLES OF THERAPY OF A NEUROGENIC HYPERACTIVE URINARY BLADDER IN PATIENTS AFTER CEREBROVASCULAR ACCIDENT

P.G.Shchvartz¹, S.V.Popov², A.V.Bershadskiy¹

¹ Scientific Center of Neurology, 80 Volokolamskoe shosse, Moscow, 125367, Russia,

² National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, 4 Koroleva St., Obninsk, Kaluga region, 249036, Russia

ABSTRACT

Neurogenic hyperactive bladder in different clinical variations is a characteristic complication of restorative and residual periods of ischemic stroke and an important diagnostic criterion in vascular dementia. Mechanisms of formation of individual symptoms included in this syndrome is due to ischemic damage to cortical, subcortical and brainstem (the nucleus of Barrington) centres of urination and associative areas of the brain, and the functional dissociation of these structures due to demyelination of the Central conductors of the afferent and efferent impulses. As a result of deficit of cerebral effects (such as brake and activating), is a violation of the implementation of the reflexes of urination (including carrying out continence), ongoing spinal (sympathetic, parasympathetic and somatic). The article presents a new concept of formation of the syndrome of hyperactive bladder on the basis of violations of the implementation of the 4 reflexes of urination, which provides the normal retention of urine and are responsible for the accumulation function of the bladder. First we analyzed the main point of application of drugs of anticholinergic and sympathomimetic actions in the reflexes of urination and mechanisms of restoration of function of the lower urinary tract in patients with acute and chronic vascular diseases of the brain.

KEYWORDS:

stroke, vascular dementia, Barrington s nucleus, neurogenic hyperactive bladder, reflexes of urination, anticholinergic drug

For citation:

Shchvartz P.G., Popov S.V., Bershadskiy A.V. Pathophysiology and principles of therapy of a neurogenic hyperactive urinary bladder in patients after cerebrovascular accident. Research'n Practical Medicine Journal. 2017; 4(2): 43-53. (In Russian). DOI: 10.17709/2409-2231-2017-4-2-6

For correspondence:

Sergey V. Popov, PhD, urologist, head of the department for analysis of activities and prospective development programs, National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation
Address: 4 Koroleva St., Obninsk, Kaluga region, 249036, Russia; E-mail: servit77@yandex.ru

Information about funding

No funding of this work has been held.

Conflict of interest

All authors report no conflict of interest.

Синдром гиперактивного мочевого пузыря (ГАМП), являясь одним из наиболее частых осложнений церебрально-го инсульта и сосудистой деменции, имеет сложный генез и включает симптомы, характерные для нарушения анализа афферентных и синтеза эфферентных импульсов в корковых и подкорковых зонах мозга, регулирующих мочеиспускание в норме. При этом нарушаются связи центров мочеиспускания головного мозга с исполнительными спинальными структурами, и, как следствие, возникают проблемы с проведением нервных импульсов в холинергических (императивное недержание мочи), опосредованных симпатических (поллакиурии) и нехолинергических (ноктурия — мелатонинергических, полиурия — система вазопрессина) системах. Императивное недержание мочи (ИНМ) является наиболее частым симптомом поражения головного мозга различной этиологии. До настоящего времени многие вопросы ранней диагностики и лечения этого осложнения остаются открытыми. Значительное количество экспериментальных исследований, проведенных за последние десятилетия, освобождено от психологического контекста и лишено возможности исследования ряда рефлексов, описание которых тесно связано с анализом ощущений живого объекта. Подобное описание расстройств чувствительности, к которым относится императивный характер позыва на мочеиспускание, а также факта выпадения уретральной чувствительности невозможно выяснить в экспериментальных исследованиях. Выяснение этих принципиально важных параметров мочеиспускания становится возможным лишь при общении с пациентом. Особенно информативными сбор анамнеза и анализ жалоб больного становятся при их сопоставлении с симптомами неврологического заболевания, предположительной локализацией патологического процесса (ядро Баррингтона и др.), происходящего в нервной системе, и его характеристиками (скорость развития клинической картины, цикличность прогрессирования, прогноз восстановления). По нашему мнению, наиболее значимым компонентом обследования больного является оценка рефлекторной деятельности, обеспечивающей слаженную и последовательную работу нижних мочевых путей (НМП). Ведущую роль в регуляции сократительной деятельности НМП отводят 12 рефлексам мочеиспускания, описанным в работах F. J. F. Barrington (1925), M. Kuru (1965) и D. T. Mahony (1977) [1–3]. Изучение изменений в системах 12 рефлексов мочеиспускания, происходящих при различных заболеваниях нервной системы, является приоритетным направлением в нейроурологии. Настоящая работа посвящена изучению

изменений в рефлекторной деятельности, регулирующей работу НМП при церебральном инсульте.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ИНМ

ИНМ является распространенным осложнением (проявлением) различных заболеваний центральной нервной системы (ЦНС) (табл. 1). Наиболее часто данные нарушения встречаются при заболеваниях головного мозга (церебральный инсульт, мультисистемная атрофия), значительно реже — при поражении спинного мозга. Сочетанное поражение различных отделов ЦНС (рассеянный склероз) также может приводить к развитию ИНМ, однако по мере прогрессирования процесса демиелинизации частота встречаемости этих нарушений значительно снижается, уступая место обструктивным и смешанным формам нарушения мочеиспускания.

Другим важным аспектом, определяющим частоту встречаемости ИНМ, является частота распространенности самого неврологического заболевания, развитие которого и привело к указанным нарушениям мочеиспускания. Наиболее распространенным заболеванием среди приведенных в таблице 1 является церебральный инсульт. Ежегодно в России выявляется около 450 тысяч новых случаев инсульта [10]. Церебральный инсульт входит в первую тройку заболеваний, приводящих к летальным исходам. Исследование POLYCLASS показало, что ИНМ является одним из 5 наиболее важных предикторов смертности от церебрального инсульта [5]. Как будет показано ниже, наиболее объективной причиной, объясняющей высокую корреляцию, описанную в этой работе, является заинтересованность ядра Баррингтона в удержании мочи и поражения этого ядра как причины развития ИНМ. Топография ядра Баррингтона, залегающего в Варолиевом мосту, объясняет причину летальности вследствие острой ишемии ткани головного мозга, а наличие ИНМ у больного указывает на «опасную» локализацию патологического процесса. К этому следует добавить, что ИНМ, по данным K. Brittan et al. (1999), является одной из наиболее частых причин суицидальных попыток, совершаемых больными в поздний восстановительный (3–6 мес) и резидуальный (1 год и далее) периоды ишемического инсульта [11].

Нейроанатомия и нейрофизиология удержания мочи

Мочеиспускание является сложным физиологическим актом, в реализации которого участвуют корковые, подкор-

Таблица 1. Распространенность императивного нейрогенного недержания мочи при наиболее распространенных заболеваниях головного мозга
Table 1. The prevalence of the imperative neurogenic urinary incontinence with the most common diseases of the brain

Неврологическое заболевание	Распространенность заболевания на 100 тыс. населения ¹	Распространенность императивного недержания мочи	Авторы
Рассеянный склероз	60	16%	Шварц П.Г., 2012 [4]
Детский церебральный паралич	250	33%	Goldfarb R.A., 2016 [5]
Церебральный инсульт	600	45–15%	Шварц П.Г., 2013 [6]
Болезнь Паркинсона, включая сосудистый паркинсонизм	200	12%	Araki I., 2000 [7]
Мультисистемная атрофия	3	97%	Kirchhof K. et al, 2003 [8]

¹Kurtzke J.F. (1982) с дополнениями [9].

ковые, стволовые, мозжечковые и спинальные специализированные центры (ядра Баррингтона, Шеррингтона — известные как сакральный центр мочеиспускания, и Онуфа), ассоциативные ядра (паравентрикулярное и др.), а также зоны головного мозга (передняя поясная извилина, центр Фёрстера-Клейста и т.д.), имеющие различные физиологические роли [4, 12–16].

Их слаженная работа обеспечивает реализацию эмоционального, эндокринного и нейрогенного уровней регуляции мочеиспускания. Говоря об иерархичности нервной регуляции мочеиспускания, следует понимать, что церебральные центры являются контролирующими и анализирующими, а спинальные — исполнительными.

Такое распределение функций среди участков ЦНС наиболее заметно при поражении отдельных ядер и ассоциативных зон при ишемии головного и спинного мозга. Так, если поражение головного мозга делает мочеиспускание неконтролируемым (непроизвольным), поражение спинного мозга приводит, как правило, к невозможности воспроизведения этого акта [17, 18]. На рисунке 1 показана топография основных участков головного мозга, поражение которых приводит к нарушениям мочеиспускания. Как видно из рисунка 1, среди церебральных представительства мочевого пузыря и его сфинктерного аппарата имеются доминантный центр (правый островок Рейля) и парные зоны, поражение которых приводит к обратимым нарушениям мочеиспускания. Ишемическое повреждение непарной (в функциональном плане) нижней фронтальной извилины необратимо и приводит к развитию стойкой дневной поллакиурии. В таблице 2 приведены данные о локализации

и функциях церебральных проекций мочевого пузыря, сфинктера уретры и тазового дна в норме и феноменологии их ишемического повреждения.

Как видно из таблицы 2, в основе механизмов нарушенного мочеиспускания, в том числе и ИНМ, лежат разнообразные эмоциональные, эндокринные и нервные механизмы. Для анализа изменений, происходящих в условиях острой и хронической ишемии (а также других патологических процессов), в регулирующих мочеиспускание отделах ЦНС в первую очередь целесообразно оценить состоятельность рефлексов. Выдающиеся физиологи XX в. F.J.F. Barrington (1925), M. Kuru (1965) и D.T. Mahony (1977) описали 12 рефлексов, каждый из которых реализует соответствующую фазу мочеиспускания. В основе феноменологии ИНМ лежат 4 симптома: императивный характер мочеиспускания, императивное недержание мочи, реже (при сопутствующей недостаточности лобного контроля вследствие ишемии) поллакиурия и невозможность сдержать начавшееся мочеиспускание. При анализе дефицита рефлекторной деятельности у пациентов с ИНМ, перенесших церебральный инсульт, нами были выделены 4 рефлекса, недостаточность которых воспроизводит у пациента полную клиническую картину исследуемых осложнений.

В таблице 3 представлены основные звенья (афферентные и эфферентные пути, аналитические центры), регулирующие удержание мочи, симптомы поражения исследуемых рефлексов, также механизмы действия и основные мишени наиболее часто назначаемых медикаментов, купирующих недержание мочи.

Корковые представительства

1. Центр Фёрстера-Клейста
2. Нижняя фронтальная извилина
3. Передняя поясная извилина
4. Островок Рейля

Подкорковые представительства

5. Таламус
6. Гипоталамус, паравентрикулярное ядро

Стволовые представительства

7. М-регион ядра Баррингтона
8. L-регион ядра Баррингтона
9. Околотоводное серое вещество

Мозжечок

10. Нижние ножки мозжечка
11. Кора полушарий и червь мозжечка

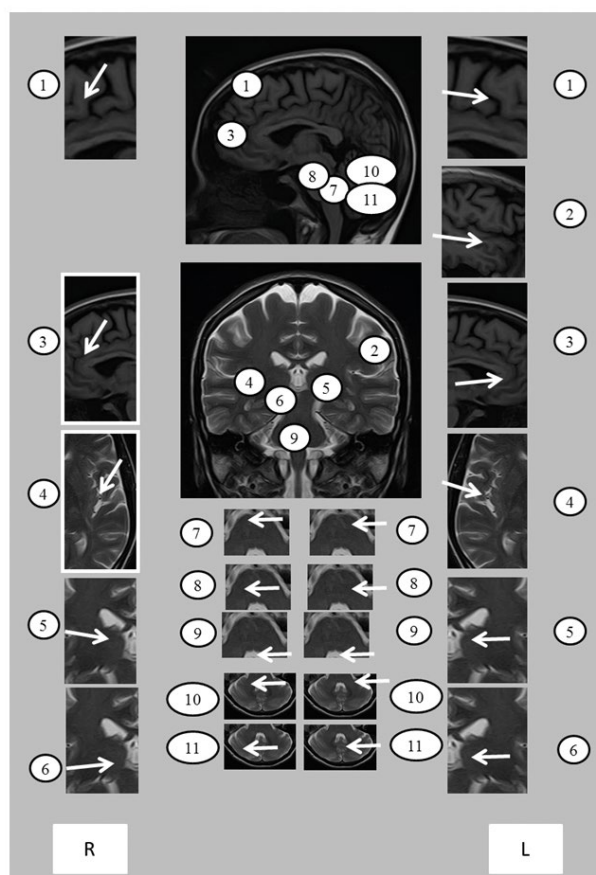


Рис. 1. Церебральные представительства мочевого пузыря и его сфинктерного аппарата. R – правое полушарие; L – левое полушарие. Белой рамкой выделен доминантный центр. Нижняя фронтальная извилина – непарный центр.

Fig. 1. Cerebral representation of the bladder and its sphincter apparatus. R – right hemisphere; L – left hemisphere. A dominant center is highlighted with a white border. The lower frontal gyrus is the unpaired center.

Как видно из таблицы 3, рефлекс мочеиспускания, участвующие в реализации удержания мочи, тесно связаны с различными структурами головного и спинного мозга, однако ключевым звеном в их реализации является ядро Баррингтона, расположенное в Варолиевом мосту. Будучи весьма сложноорганизованным центром, включающим холинергические, адренергические, ГАМК-ергические, опиоидные, кортикотропинчувствительные структуры, ядро Баррингтона (его М- и L-регионы) участвует в различных процессах адаптации организма, в том числе стрессорных реакциях, поддержании артериального давления (выработка центрального натрийуретического фактора) и др. Регулируя нормальное мочеиспускание, ядро участвует в анализе восходящих афферентных импульсов от вани-

лоидных рецепторов слизистой мочевого пузыря и передает их далее в левую нижнефронтальную извилину, где происходит анализ наполнения мочевого пузыря. Также на стволовом уровне происходит анализ данных, приходящих из мозжечка и нисходящих эфферентных импульсов от Островка Рейля (моторный корковый центр мочевого пузыря), паравентрикулярного ядра гипоталамуса (лимбическая система) и *locus coeruleus* (симпатическая система). Нисходящие проекции ядра представлены как СЦМ, так и ядром Онуфа, что объясняет участие стволового центра мочеиспускания в парасимпатических и соматических реакциях. Зачастую ядро Баррингтона становится мишенью так называемых «немых лакунарных инфарктов», проявлением которых является внезапно возникшее

Таблица 2. Локализация и функция церебральных проекций мочевого пузыря и тазового дна в норме и феноменология их ишемического повреждения
Table 2. Localization and function of the cerebral projections of the bladder and pelvic bottom in normal and phenomenology of their ischemic damage

Центр/зона головного мозга	Участие центра в регуляции мочеиспускания в норме	Симптоматика ишемического повреждения центра	Механизм развития нарушенного мочеиспускания
Корковые представительства			
Центр Фёрстера-Клейста	Корковая проекция ядра Онуфа	Невозможность расслабить мышцы промежности и начать мочеиспускание	Недостаточность пирамидных влияний на мышцы тазового дна
Передняя поясная извилина	Воспроизведение позыва на мочеиспускание	Императивный характер позыва на мочеиспускание	Гиперактивация лимбической системы
Нижняя фронтальная извилина	Анализ наполнения мочевого пузыря	Дневная поллакиурия	Снижение порога наполнения мочевого пузыря, гиперестезия
Островок Рейля	Моторная зона мочевого пузыря	Затрудненное мочеиспускание с напряжением брюшного пресса для инициации мочеиспускания	Снижение сократительной активности детрузора в первую фазу сокращения
Подкорковые ядра			
Таламус	Анализ и обработка восходящих и нисходящих импульсов между ядром Баррингтона и лобной долей	Задержка мочи, уменьшение выраженности позыва к мочеиспусканию	Гипосенсорная, гипомоторная форма вследствие нарушения анализа афферентных и эфферентных импульсов
Паравентрикулярное ядро гипоталамуса	Выработка аргинин-вазопрессина, мелатонина, кортикотропин-рилизинг фактора гормона	Ноктурия, ночная полиурия, недержание мочи (?)	Нарушение формирования стадий сна, нарушение водно-электролитного баланса, расторможение сакрального парасимпатического центра мочеиспускания
Мозжечок			
Нижние ножки	Поддержание позы при мочеиспускании стоя (у мужчин)	Невозможность мочеиспускания в положении стоя	Невозможность воспроизвести половой рефлекс, связанный с «меткой территории»
Червь/кора мозжечка	Ощущение наполнения мочевого пузыря (переполнения)	Ощущение наполнения мочевого пузыря в виде «распирания»	Нарушение анализа афферентных импульсов
Варолиев мост			
Околowodопроводное серое вещество	Регуляция работы ядер ствола мозга	ИНМ – 36%; острая задержка мочи – 64%	Нарушение распределения нисходящих эфферентных импульсов из островка и гипоталамуса
Ядро Баррингтона, М-регион	Нисходящий контроль (торможение) над сакральным центром мочеиспускания, передача афферентных импульсов от мочевого пузыря к лобной доле	ИНМ – 78%; острая задержка мочи – 22%	Гибель клеток ядра, чувствительных к кортикотропину, приводит к потере нисходящего контроля над сакральным центром мочеиспускания (СЦМ). Автоматизм работы СЦМ приводит к императивному недержанию мочи за счет непроизвольного сокращения детрузора
Ядро Баррингтона, L-регион	Нисходящий контроль над симпатическими вставочными интернейронами грудного отдела спинного мозга	Поллакиурия, сфинктерное недержание мочи	Уменьшение функциональной емкости мочевого пузыря обусловлено уменьшением симпатических влияний на мочевой пузырь (β3-рецепторы) приводит к учащению мочеиспускания. Недостаточность сфинктерного аппарата обусловлена снижением контроля в системе α1-адренорецепторов шейки мочевого пузыря и уретры.

ИНМ и ИНК (без дополнительной неврологической симптоматики) и мультисистемной атрофии типа А (синдром Shy-Drager) при котором отмечается дерегенерация пула клеток, чувствительных к кортикотропин-рилизинг-фактор гормону. В последнем случае ортостатические реакции, обусловленные дегенерацией *locus coeruleus*, появляются лишь 3–6 мес спустя, вслед за ИНМ.

Несмотря на тот факт, что ИНМ являются характерным симптомом поражения ядра Баррингтона, у конкретного пациента не всегда удается выявить все 4 симптома, т.к. каждый из них указывает на нарушения в системе разных рефлексов. Другой стороной этого факта является ограниченная эффективность монотерапии ИНМ антихолинэргическими, симпатомиметическими и др. средствами. Причина данного априорного ограничения монотерапии лежит в различиях рецепторного аппарата 4 рефлексов, позволяющих удерживать мочу (табл. 3).

ФЕНОМЕНОЛОГИЯ И ДИНАМИЧЕСКОЕ РАЗВИТИЕ ИНМ В ПЕРВЫЙ ГОД ПОСЛЕ ИНСУЛЬТА

Учитывая роль ядра Баррингтона в формировании восходящих и нисходящих (афферентных и эфферентных) импульсов между корковыми проекциями и периферическими представительствами в нижних мочевых путях и прямой кишке, своевременное выявление ИНМ приобретает особую диагностическую важность при оценке неврологического статуса у больных, страдающих заболеваниями центральной нервной системы (в том числе церебральным инсультом) [19, 20].

Нейроурологические проявления ИНМ. По мнению К. Brittan et al. (1999) и П.Г. Шварца (2013), в раннем восстановительном периоде церебрального инсульта частота встречаемости острой задержки мочи заметно уменьша-

Таблица 3. Рефлексы, участвующие в удержании мочи, феноменология и вероятный механизм действия лекарственных средств, используемых для терапии ИНМ (названия рефлексов по работам Barrington F.J.F. (1925), Kuru M. (1965) и Mahony D.T. (1977) с дополнениями авторов статьи) [1–3]
Table 3. Reflexes involved in retention of urine, phenomenology and possible mechanism of action of drugs used for the treatment of IUI (names of reflexes in the work of Barrington F.J.F. (1925), Kuru M. (1965), and Mahony D.T. (1977) with additions by the authors) [1–3]

Название рефлекса	Активирующее влияние	Афферентные пути	Эфферентные пути	Локализация рефлекторных центров	Патофизиологический механизм нарушения мочеиспускания	Клиническое проявление нарушенного рефлекса	Лекарственное средство
Рефлексы удержания мочи							
Детрузорингибирующий рефлекс (симпатический)	Ослабление мышечного напряжения детрузора	Тазовые нервы (<i>n. pelvici</i>)	Гипогастральные нервы (<i>n. hypogastrici</i>)	L-регион ядра Баррингтона; тораколюмбальный отдел спинного мозга (Th11-L2); симпатический ствол	Нарушение расслабления детрузора за счет дефицита нисходящего прессорного контроля ядра Баррингтона (L-регион) над симпатическими структурами спинного мозга и нарушение анализа афферентных импульсов, поступающих из ядра Баррингтона в нижнефронтальную извилину (при наличии лейкоареоза)	Учащение мочеиспускания	Мидодрин – агонист α 1-адренорецепторов уретры и β 3-адренорецепторов детрузора; мирабегрон – агонист β 3-адренорецепторов детрузора; тибяльная нейромодуляция
Промежностный рефлекс, тормозящий детрузор	Сокращение мышц тазового дна и промежности	Срамные нервы (<i>n. pudendi</i>)	Тазовые нервы (<i>n. pelvici</i>)	Ядро Онуфа; центр Ферстера-Клейста; М-регион ядра Баррингтона; сакральный центр мочеиспускания и дефекации – СЦМ (Шеррингтона)	Невозможность произвольного сокращения мышц промежности и, опосредованно, расслабления детрузора вследствие нарушения афферентного звена	Невозможность произвольно сдерживать ИНМ при сильном позыве к мочеиспусканию	Антихолинэргические средства, действующие в системе никотиновых рецепторов (пиридостигмин); пудендальная электростимуляция
Уретро-сфинктерный охраняющий рефлекс	Напряжение мышц треугольника Льева	Срамные нервы (<i>n. pudendi</i>)	Срамные нервы (<i>n. pudendi</i>)	Ядра Онуфа; L-регион ядра Баррингтона	Несостоятельность прессорного контроля ядра Баррингтона (L-регион) над симпатическими структурами спинного мозга	Невозможность остановить начавшееся мочеиспускание	Антихолинэргические средства – блок М3-рецепторов; мидодрин – агонист α 1-адренорецепторов уретры и β 3-адренорецепторов детрузора
Рефлексы начала мочеиспускания							
Детрузорный рефлекс, тормозящий сокращение уретры	Возрастание мышечного тонуса детрузора	Тазовые нервы (<i>n. pelvici</i>)	Тазовые нервы (<i>n. pelvici</i>)	Сакральный центр мочеиспускания и дефекации (СЦМ, Шеррингтона)	Гиперактивация рефлекса из-за несостоятельности прессорного контроля ядра Баррингтона (М-регион)	Императивное недержание мочи	Антихолинэргические средства – блок М3-рецепторов; Баклосан – агонист ГАМК _B рецепторов СЦМ-блокада центра

ется, и на первое место выходят императивные расстройства мочеиспускания в виде недержания мочи (47%) и поллакиурии (дневной и ночной — 11%). В последующие периоды церебрального инсульта в клинической картине расстройств мочеиспускания преобладают поллакиурия (55%) и ИНМ (31%) [6, 11]. Динамика в сторону уменьшения обструктивных и увеличения ирритативных расстройств в течение всего периода реабилитации (вплоть до резидуального периода) указывает на различия в возможности к адаптации активирующих центров по отношению к прессорным, что, в свою очередь, указывает на особенности нейропластичности стволовых, подкорковых и корковых центров мочеиспускания и их возможную функциональную и/или анатомическую асимметрию.

Нейроурологические проявления ИИ на фоне хронической ишемии головного мозга. При анализе симптомов, выявленных у больных церебральным инсультом на фоне хронического сосудистого заболевания головного мозга (ХСЗГМ), зачастую предшествующего развитию острой ишемии, отмечены большое разнообразие и преобладание обструктивных симптомов в острый и ранний восстановительный периоды над ирритативными. Кроме того, по данным анамнеза 94% больных, перенесших церебральный инсульт на фоне ХСЗГМ ранее (до инсульта), имели ирритативную симптоматику в виде ИНМ (преимущественно больные с мультиинфарктной деменцией) или ГАМП без недержания мочи (больные с преимущественным лейкоареозом). Как правило, эта категория больных (мужская когорта) ошибочно попадает в поле зрения уролога с диагнозом «аденома простаты» (ДГПЖ) и подвергается оперативному лечению с характерными послеоперационными осложнениями в виде ИНМ [21, 22].

Чувствительные расстройства. Поражение левой лобной доли, по нашим наблюдениям, сопровождается развитием императивных позывов на мочеиспускания и дефекации (нижняя фронтальная извилина). Этот «гиперсенсорный симптом» прогрессировал по мере приближения к резидуальному периоду церебрального инсульта. Вероятно, хроническое симметричное поражение белого вещества лобных долей при ХСЗГМ (передний лейкоареоз) явилось причиной адаптации больных и более выраженных процессов реорганизации чувствительной функции по сравнению с пациентами, перенесшими кардиоэмболический инсульт.

Моторные расстройства. Анализ встречаемости моторных расстройств (повышенного и пониженного тонуса мочевого пузыря и прямой кишки) в различные периоды ИИ выявил значительное повышение частоты встречаемости повышенного тонуса мочевого пузыря ко второму месяцу от начала заболевания, а затем резкое снижение симптомов нарушения сократительной активности детрузора.

Поведенческие реакции. В ответ на развитие СНМП у пациентов вторично развивались поведенческие реакции. В первую очередь, больные, страдающие императивными расстройствами (ИНМ и ИНК), использовали гигиенические прокладки. У больных с ИНМ частота использования средств личной гигиены уменьшалась по мере снижения выраженности симптоматики.

Начальные изменения нарушений мочеиспускания вследствие хронической ишемии мозга при ХСЗГМ, наблюдаемые до церебрального инсульта

Особенности течения процессов хронической ишемии головного мозга находят свое отражение в динамике развития нейроурологической симптоматики. В первую очередь это относится к скорости нарастания неврологического дефицита, что проявляется степенью выраженности расстройств мочеиспускания. Нейроанатомия процесса ишемии определяет последовательность возникновения симптома как отражения локализации повреждения. Нарушения мочеиспускания у пациентов с лакунарными инфарктами появлялись внезапно (в один день) и в определенной очередности отдельных симптомов, составляющих синдром ГАМП:

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

Описанная последовательность повторялась у 85% больных, у 15% симптомы возникали в другой последовательности, что объяснялось, вероятно, асимметрией поражения головного мозга лакунарными инфарктами [6].

Анализ зон локализации ишемического повреждения головного мозга у этих больных позволил связать последовательность развития симптомов с конкретными центрами мочеиспускания:

Паравентрикулярное ядро гипоталамуса → Поясная извилина → Медиальная преоптическая область → Ядро Баррингтона → Нижняя фронтальная извилина [6].

Характерной особенностью возникновения симптомов нижних мочевых путей (СНМП) при лакунарных инфарктах (поражение серого вещества подкорковых ганглиев) и ствола мозга является внезапное их появление на фоне нормального мочеиспускания. В частности, ноктурия при паравентрикулярной локализации очага ишемии в виде 2 или 3 мочеиспусканий за ночь появляется неожиданно для больного и в дальнейшем отмечается каждую ночь в строгом количественном эквиваленте. 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, подкорковых ганглиев и ядра Баррингтона.

Напротив, при лейкоареозе (поражение белого вещества) СНМП появляются постепенно и неуклонно прогрессируют. Преобладают чувствительные расстройства, больные ограничивают питьевой режим.

Была отмечена закономерность развития отдельных симптомов, составляющих синдром ГАМП при преимущественном поражении белого вещества мозга:

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

Ночная полиурия при лейкоареозе практически не отмечается, что можно объяснить особенностями кровоснабжения медиальной преоптической области [6].

Описанная последовательность повторяется у 96% больных, у 4% симптомы возникают в другой последовательности.

Анализ зон локализации лейкоареоза позволил связать последовательность развития симптомов с десинхронизацией корковых, подкорковых и стволовых центров мочеиспускания:

Нижняя фронтальная извилина → *Поясная извилина* → *Паравентрикулярное ядро гипоталамуса* → *Ядро Баррингтона* [6].

Характерной особенностью возникновения СНМП при лейкоареозе является постепенное их появление на фоне нарастающей ирритативной симптоматики. В частности, поллакиурия, наблюдаемая в начальных проявлениях заболевания, дополняется ноктурией при паравентрикулярной локализации сосудистой демиелинизации в виде 1–2–3 мочеиспусканий за ночь, которые присоединяются последовательно и прогрессивно. Таким образом, в основе развития ИНМ у пациентов, перенесших церебральный инсульт, лежат 3 механизма, представленные на рисунке 2.

Как видно из рисунка 2, **первый механизм ИНМ** реализуется в фазу накопления мочи. Нарушения в системе уретро-сфинктерного охраняющего рефлекса приводят к уменьшению среднеэффективного объема мочевого пу-

зыря. Значительно меньший объем мочи в мочевом пузыре воспринимается мозгом как достаточный, что обусловлено понижением порога восприятия нижнефронтальной извилины (табл. 2). Учитывая тот факт, что афферентация данного рефлекса на спинальном уровне осуществляется посредством ядра Онуфа, определенного терапевтического эффекта следует ожидать от дулоксетина. Назначение антихолинергических средств (АХС) в ряде случаев может привести к развитию парадоксальной реакции, механизм которой был объяснен П.Г. Шварцем (2013) и R. Sakakibara (2014) блокадой прецентральной коры [6, 23]. Наибольшую эффективность показала пудендальная стимуляция, которую целесообразно проводить после проведения соматосенсорных вызванных потенциалов на сохранной стороне или кольцевыми электродами, стимулируя оба срамных нерва.

Второй механизм ИНМ реализуется в фазу формирования позыва на мочеиспускание. Нарушения в системе детрузор-ингибирующего симпатического рефлекса приводят к повышению реакции лимбической системы и проявляются императивным позывом на мочеиспускание. В первом случае больные жалуются на учащенное мочеиспускание малыми порциями через определенный промежуток времени, что несложно проследить, анализируя дневник

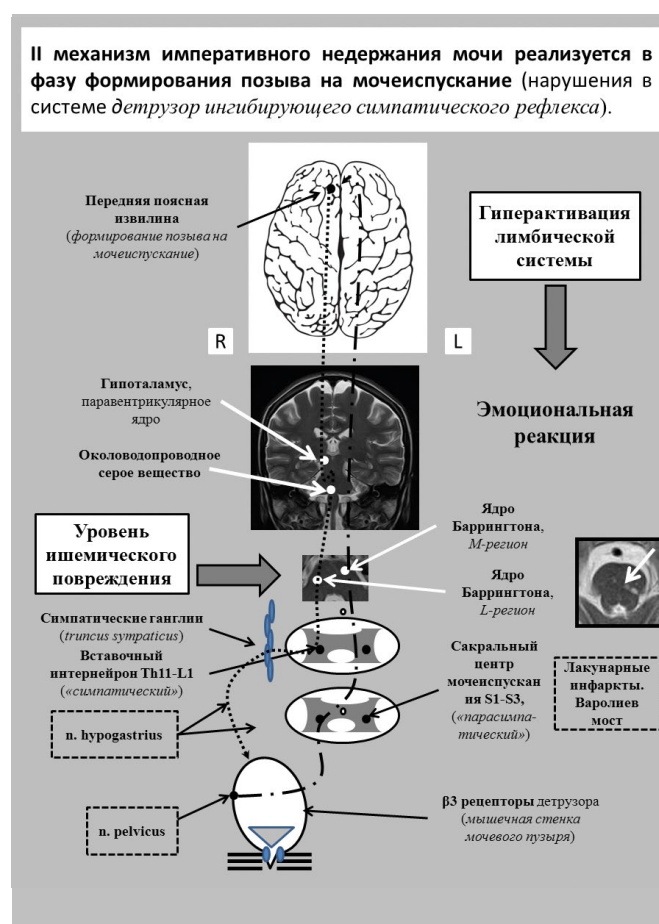
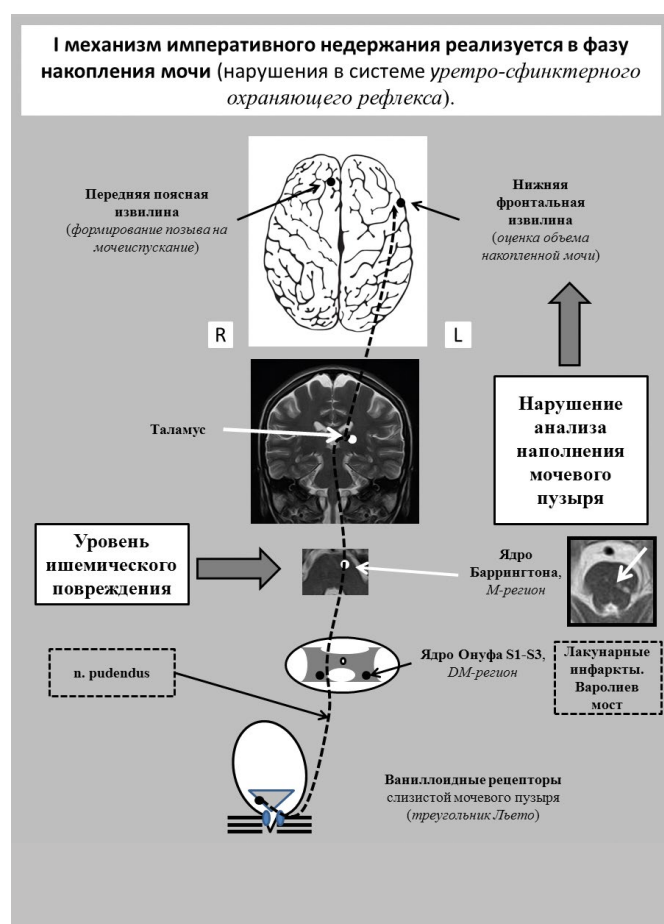


Рис. 2. Три механизма формирования императивного недержания мочи у пациентов, перенесших инфаркт в Варолиевом мосту. М – medial; L – lateral; DM – dorsomedial; LV – lateroventral (регионы ядер Баррингтона и Онуфа).

Fig. 2. Three mechanisms for the formation of IUI in patients who underwent a heart attack in the Varoliev Bridge. M – medial; L – lateral; DM – dorsomedial; LV – lateroventral (regions of the nuclei of Barrington and Onuf).

мочеиспускания. Во втором — на императивные позывы, возникающие внезапно, в любое время. Косвенно в реализации данного патологического состояния участвует симпатическая система (ее спинальный отдел), играющая основную роль в регуляции накопления мочевого пузыря. Следовательно, основную роль в терапии данного состояния целесообразно отвести симпатомиметикам мидодрину и мирабегрону. На корковом и гипоталамическом уровнях действуют анксиолитические средства (грандаксин, атакс и др.). Возможно их комбинированное назначение.

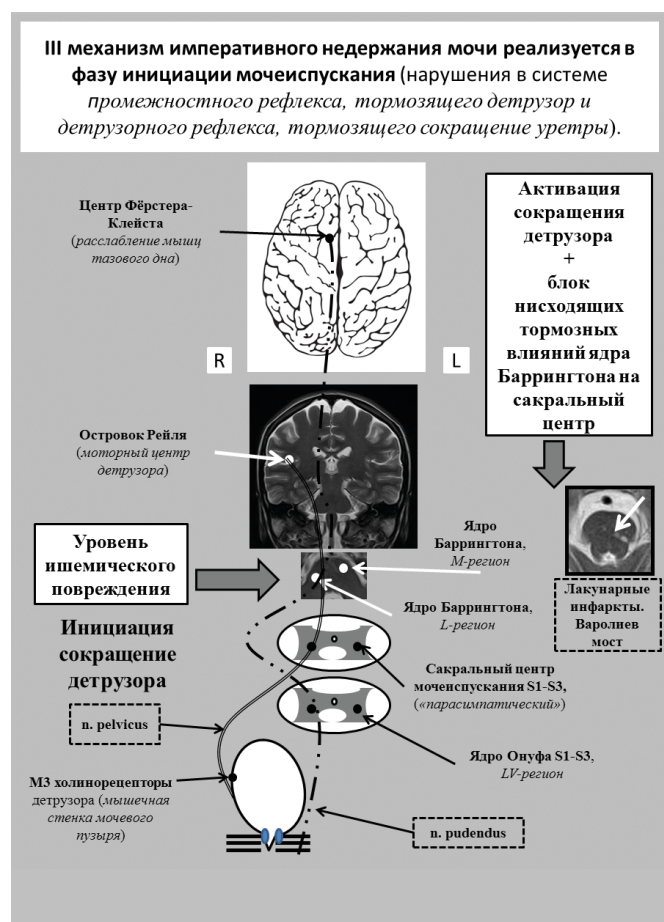
Третий механизм ИНМ реализуется в фазу инициации мочеиспускания. Нарушения в системе промежностного рефлекса, тормозящего детрузор, и детрузорного рефлекса, тормозящего сокращение уретры, приводят к невозможности сдержать начало мочеиспускания (первый рефлекс) и остановить уже начавшееся мочеиспускание (второй рефлекс). Реализация промежностного рефлекса, тормозящего детрузор, осуществляется центром Фёрстера–Клейста (пирамидная система) и косвенно привлекает к удержанию мочи никотинчувствительную холинергическую систему. Таким образом, в этом случае идет речь о потере произвольного контроля над сокращениями бо́льшим мышц тазового дна. Во втором случае (детрузорном рефлексе, тормозящим сокращение уретры) речь идет

о парасимпатическом рефлексе (бессознательном), обеспечивающем начальные сокращения детрузора при мочеиспускании. Если на первый рефлекс повлиять довольно трудно, то для блокады второго применяют конкурентные антагонисты мускариновых рефлексов (толтеродин тарtrat, тропиума хлорид и др.). Наблюдая за эффектами этих средств у пациентов с болезнью Паркинсона, мы пришли к выводу, что сокращение детрузора во вторую фазу мочеиспускания осуществляется не при посредстве парасимпатической системы, а с участием дофаминовых структур ЦНС. Это объясняет задержку мочи, вызванную передозировкой ряда противопаркинсонических средств. Весьма эффективным средством лечения ИНМ является применение тиббиальной нейромодуляции с использованием пластинчатых электродов (частота импульса — 30 Гц, длительность — 200 мс, амплитуда переменна, кратность — 2–3 сеанса в неделю). Данный метод активизирует прессорные бульбарные рефлексы, лежащие в основе удержания мочи [5].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нарушения мочеиспускания являются одним из клинических проявлений церебрального инсульта. Характер выявленных симптомов отражает локализацию ишемического поражения головного мозга (моносимптомные проявления характерны для локальных повреждений, полисимптомные проявления — для множественного повреждения головного мозга). Последовательность появления и развития симптоматики у больных сосудистыми заболеваниями головного мозга отражают динамику основных изменений, происходящих в головном мозге: внезапное их появление характерно для лакунарного или полушарного инсульта, а постепенное нарастание симптоматики — для лейкоареоза. Функциональная реорганизация нейронов головного мозга после церебрального инсульта проявляется регрессом симптомов, в то время как нарастающая дегенерация при хронической ишемии — прогрессированием симптоматики. Дневник мочеиспускания и уродинамическое исследование позволяют дифференцировать сенсорные, моторные и сфинктерные виды нейрогенных нарушений мочеиспускания у больных, страдающих церебральным инсультом.

Выбор средств терапии ИНМ определяется дефицитом рефлекторных реакций, отвечающих за удержание мочи. Наличие нескольких симптомов ИНМ и ИНК указывает на необходимость применения комбинированной терапии антихолинергических и симпатомиметических средств и, в ряде случаев, в сочетании с тиббиальной нейромодуляцией. Длительность терапии антихолинергическими и другими средствами при ирритативных нарушениях мочеиспускания зависит от течения основного заболевания, напрямую связана с процессами нейропластичности центров мочеиспускания и зависит от локализации и степени ишемического поражения головного мозга.



Список литературы

1. 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: 81–102.
2. Kuru M. Nervous control of micturition. Physiol Rev. 1965; 45: 425–494.
3. Mahony DT, Laferte RO, Blais DJ. Integral storage and voiding reflexes. Neurophysiologic concept of continence and micturition. Urology. 1977; 9 (1): 95–107.
4. Шварц П. Г. Феноменология нейрогенных нарушений мочеиспускания. РМЖ. 2012; 18: 912–916.
5. Goldfarb RA, Pisansky A, Fleck J, Hoversten P, Cotter KJ, Katorski J, et al. Neurogenic Lower Urinary Tract Dysfunction in Adults with Cerebral Palsy: Outcomes following a Conservative Management Approach. J Urol. 2016 Apr; 195 (4 Pt 1): 1009–13. DOI: 10.1016/j.juro.2015.10.085
6. Шварц П. Г. Нейрогенные нарушения мочеиспускания у больных с острыми и хроническими сосудистыми заболеваниями головного мозга (клиника, диагностика и лечение). Дисс. ... докт. мед. наук. М., 2013.
7. Araki I., Kitahara M., Oida T, Kuno S. Voiding dysfunction and Parkinson's disease: urodynamic abnormalities and urinary symptoms. J Urol. 2000 Nov; 164 (5): 1640–3. DOI: 10.1016/S0022-5347 (05)67048-6
8. Kirchhof K, Apostolidis A, Mathias CJ, Fowler CJ. Erectile and urinary dysfunction may be the presenting features in patients with multiple system atrophy: a retrospective study. Int J Impot Res. 2003 Aug; 15 (4): 293–8. DOI: 10.1038/sj.ijir.3901014
9. Kurtzke JF. The current neurologic burden of illness and injury in the United States. Neurology. 1982; 32 (11): 1207–1214.
10. Варакин Ю. Я., Суслина З. А. Эпидемиология инсульта. В кн. Очерки ангионеврологии. Под ред. Суслиной З. А. М.: Атмосфера, 2005, 359 с.
11. Brittain KR, Peet SM, Castleden CM. Stroke and incontinence. Stroke. 1998; 29 (2): 524–28.
12. Athwal BS, Berkley KJ, Hussain I, Brennan A, Craggs M, Sakakibara R, et al. Brain responses to changes in bladder volume and urge to void in healthy men. Brain. 2001 Feb; 124 (Pt 2): 369–77.
13. Blok BF, Sturms LM, Holstege G. Brain activation during micturition in women. Brain. 1998 Nov; 121 (Pt 11): 2033–42.
14. Holstege G. The emotional motor system and micturition control. NeuroUrol Urodyn. 2010; 29 (1): 42–8. DOI: 10.1002/nau.20789
15. Onuf B. On the arrangement and function of the cell groups of the sacral region of the spinal cord in man. Archives of Neurology and Psychopathology. 1900; 3: 387–412.
16. Tadic SD, Griffiths D, Schaefer W, Murrin A, Clarkson B, Resnick NM. Brain activity underlying impaired continence control in older women with overactive bladder. NeuroUrol Urodyn. 2012 Jun; 31 (5): 652–8. DOI: 10.1002/nau.21240
17. Sasaki M. Membrane properties of external urethral and external anal sphincter motoneurons in the cat. Journal of Physiology. 1991; 440: 345–366.
18. Horng SS, Chou YJ, Huang N, Fang YT, Chou P. Fecal Incontinence Epidemiology and Help Seeking Among Older People in Taiwan. NeuroUrol Urodyn. 2014 Sep; 33 (7): 1153–8. DOI: 10.1002/nau.22462
19. Bittorf B, Ringler R, Forster C, Hohenberger W, Matzel KE. Cerebral representation of the anorectum using functional magnetic resonance imaging. Br J Surg. 2006 Oct; 93 (10): 1251–7. DOI: 10.1002/bjs.5421
20. Sakakibara R, Hattori T, Uchiyama T, Yamanishi T. Urinary function in elderly people with and without leukoaraiosis: relation to cognitive and gait function. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1999 Nov; 67 (5): 658–60. DOI: 10.1136/jnnp.67.5.658
21. Кадыков А. С., Манвелов Л. С. Тесты и шкалы в неврологии. Руководство для врачей. М.: «МЕДпресс-информ», 2015, 219 с.
22. Каприн А. Д., Костин А. А., Рерберг А. Г., Иваненко К. В., Pokatilov A. A., Luchkin V. M. Ангиоинтервенционный подход к лечению доброкачественной гиперплазии предстательной железы с синдромом нижних мочевых путей. Вопросы урологии и андрологии. 2013; 2 (1): 53–56.
23. Sakakibara R, Tateno F, Yano M, Takahashi O, Sugiyama M, Ogata T, et al. Tolterodine activates the prefrontal cortex during bladder filling in OAB patients: a real-time NIRS-urodynamics study. NeuroUrol Urodyn. 2014 Sep; 33 (7): 1110–5. DOI: 10.1002/nau.22471
14. Holstege G. The emotional motor system and micturition control. NeuroUrol Urodyn. 2010; 29 (1): 42–8. DOI: 10.1002/nau.20789
15. Onuf B. On the arrangement and function of the cell groups of the sacral region of the spinal cord in man. Archives of Neurology and Psychopathology. 1900; 3: 387–412.
16. Tadic SD, Griffiths D, Schaefer W, Murrin A, Clarkson B, Resnick NM. Brain activity underlying impaired continence control in older women with overactive bladder. NeuroUrol Urodyn. 2012 Jun; 31 (5): 652–8. DOI: 10.1002/nau.21240
17. Sasaki M. Membrane properties of external urethral and external anal sphincter motoneurons in the cat. Journal of Physiology. 1991; 440: 345–366.
18. Horng SS, Chou YJ, Huang N, Fang YT, Chou P. Fecal Incontinence Epidemiology and Help Seeking Among Older People in Taiwan. NeuroUrol Urodyn. 2014 Sep; 33 (7): 1153–8. DOI: 10.1002/nau.22462
19. Bittorf B, Ringler R, Forster C, Hohenberger W, Matzel KE. Cerebral representation of the anorectum using functional magnetic resonance imaging. Br J Surg. 2006 Oct; 93 (10): 1251–7. DOI: 10.1002/bjs.5421
20. Sakakibara R, Hattori T, Uchiyama T, Yamanishi T. Urinary function in elderly people with and without leukoaraiosis: relation to cognitive and gait function. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1999 Nov; 67 (5): 658–60. DOI: 10.1136/jnnp.67.5.658
21. Kadykov AS, Manvelov LS. Testy i shkaly v neurologii [Tests and scales in neurology]. Moscow: "MEDpress-inform" Publ., 2015, 219 p. (In Russian).
22. Kaprin AD, Kostin AA, Rerberg AG, Ivanenko KV, Pokatilov AA, Luchkin VM. An angio-interventional approach to treatment of benign prostatic hyperplasia with lower urinary tract syndrome. Vopr. urol. androl. (Urology and Andrology). 2013; 2 (1): 53–56. (In Russian).
23. Sakakibara R, Tateno F, Yano M, Takahashi O, Sugiyama M, Ogata T, et al. Tolterodine activates the prefrontal cortex during bladder filling in OAB patients: a real-time NIRS-urodynamics study. NeuroUrol Urodyn. 2014 Sep; 33 (7): 1110–5. DOI: 10.1002/nau.22471

Информация об авторах

Шварц Павел Геннадьевич, д. м. н., руководитель лаборатории нейроурологии и уродинамики, ФГБНУ «Научный центр неврологии»
Попов Сергей Витальевич, к. м. н., врач-уролог, заведующий отделом анализа деятельности и перспективных программ развития ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России
Бершадский Артем Валерьевич, аспирант лаборатории нейроурологии и уродинамики ФГБНУ «Научный центр неврологии»

Information about authors:

Pavel G. Shchvartz, MD, Head of the laboratory of neurourology and urodynamics, Scientific Center of Neurology
Sergey V. Popov, PhD, urologist, head of the department for analysis of activities and prospective development programs, National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation
Artyom V. Bershadskiy, postgraduate student of the laboratory of neurourology and urodynamics, Scientific Center of Neurology

ПАМЯТИ КОЛЛЕГИ

27.05.2017 г. на 43-м году жизни скончался руководитель лаборатории нейроурологии ФГБНУ «Научный центр неврологии», старший научный сотрудник, член правления Ассоциации специалистов консервативной терапии в урологии «Аспект», член-корреспондент Московского общества испытателей природы, Московского общества урологов, Московского общества неврологов, МАКМАХ, доктор медицинских наук, нейроуролог Павел Геннадьевич Шварц. Автор 135 научных работ, в том числе 9 монографий. Основными направлениями научно-практической деятельности П.Г.Шварца были лекарственная и нефармакологическая коррекция нейрогенных нарушений мочеиспускания при сосудистых, демиелинизирующих и дегенеративных заболеваниях головного и спинного мозга. В 1998 г. закончил

РГМУ, там же – клиническую ординатуру и аспирантуру по урологии. С 2002 г. работал в ФГБНУ «Научный центр неврологии». В 2005 г. основал лабораторию нейроурологии и уродинамики.

Мы знали Павла Геннадьевича как одного из ведущих специалистов в данной области, искреннего и честного человека, исследователя и ученого, преданного своему делу, глубокого и вдумчивого врача. Скольким людям помог этот человек! Для многих его труды являются настольными книгами.

Он был прекрасным и любящим отцом, мужем, сыном и другом!

**Все урологическое сообщество скорбит
по Павлу Геннадьевичу!**