

Державна установа «Інститут урології Національної
академії медичних наук України»

Дехтяр Юрій Миколайович



УДК: 616.62-008.221-02-092

**ІДІОПАТИЧНИЙ ГІПЕРАКТИВНИЙ
СЕЧОВИЙ МІХУР: ОСОБЛИВОСТІ ЕТІОЛОГІЇ, ПАТОГЕНЕЗУ ТА
ДИФЕРЕНЦІЙОВАНОЇ ФАРМАКОТЕРАПІЇ**

14.01.06 – урологія

Автореферат

дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора медичних наук

Київ – 2021

Дисертацією є рукопис.

Роботу виконано в Одеському національному медичному університеті МОЗ України.

**Науковий
консультант:**

доктор медичних наук, професор
Костєв Федір Іванович,
Одеський національний медичний університет
МОЗ України,
завідувач кафедри урології та нефрології.

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор
Ромащенко Оксана Василівна,
ДУ «Інститут урології НАМН України»,
головний науковий співробітник відділу відновної
урології та новітніх технологій;

доктор медичних наук, професор
Головко Сергій Вікторович,
Національний військово-медичний клінічний центр
«Головний військовий клінічний госпіталь» МО
України, начальник клініки урології;

доктор медичних наук, доцент
Мицик Юліан Олегович,
Львівський національний медичний університет ім.
Данила Галицького МОЗ України,
професор кафедри урології.

Захист відбудеться « 11 » __травня__ 2021 р. о « 13-00 » годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.615.01 при державній установі «Інститут урології НАМН України» за адресою: 04053, м. Київ, вул. В. Винниченка, 9а.

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці державної установи «Інститут урології НАМН України» за адресою: 04053, м. Київ, вул. В. Винниченка, 9а.

Автореферат розісланий « » _____ 2021 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради
с.н.с., к. мед. н.



Л.М.Старцева

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Гіперактивний сечовий міхур (ГАСМ) – симптомокомплекс, що супроводжується частим сечовипусканням, ноктурією та ургентністю з нетриманням сечі (НС) або без неї, при відсутності доведеної інфекції сечових шляхів або іншої очевидної патології нижнього відділу сечових шляхів (Thüroff JA, Abrams P, Andersson KE, et al., 2011). Виділяють дві форми ГАСМ: перша – нейрогенна, коли встановлене неврологічне захворювання; друга – ідіопатична, коли причина гіперактивності не встановлена.

ГАСМ виявляється більш, ніж у 17% населення у віці після 40 років, з яких 56% жінок і 44% чоловіків (Gormley EA, et al., 2012). Симптоми його проявив зростають з роками, а саме до 30% у віці 65 і більше років, до 40% - у осіб старше 70 років. Популяційним соціологічним дослідженням у 52,0 % опитаних виявлені проблеми, пов'язані з розладами сечовипускання (Костєв Ф.І., Сайдакова Н.О., 2018). Незважаючи на очевидні незручності, викликані втратою контролю над актом сечовипускання, хворі практично не звертаються за медичною допомогою, а з тих, хто наважився звернутися, тільки 2% отримують адекватну терапію (Corcos J, et al., 2017).

Патогенез дисфункцій при ідіопатичному гіперактивному сечовому міхурі (ІГАСМ) складний, і до кінця не вивчений. Зазначене обумовлено залученням до механізму їх розвитку функціонально-морфологічних змін не лише сечового міхура (СМ), але й інших прилеглих органів та систем, регулюючих процес сечовипускання. Провідна роль при цьому належить активності нервово-м'язових структур детрузора та його сфінктерів в їх залежності від стану нижніх сечовивідних шляхів (НСШ) та дистального відділу товстої кишки (Возіанов С.О., Захараш М.П., Чабанов П.В., 2017). Серед можливих причини ІГАСМ виділяють порушення захисного глюкозаміногліканового шару СМ в умовах атрофії уротелію обумовленого дефіцитом естрогенів у жінок в постменопаузі (Ромашенко О.В., 2012). Головка С.В. (2014) обґрунтував роль механічного та динамічного компонентів розладів уродинаміки НСШ та їх ступеня при дослідженні морфогенезу детрузора у літніх чоловіків і жінок на основі вивчення м'язових волокон в їх підпорядкуванні лімфоїдній інфільтрації розмежування фібр за участю сполучної тканини до повної їх атрофії. На складність визначення причин функціональних порушень уродинаміки вказує Пирогов В.О. та співавтор. (2010). Відомо, що етіологічні фактори функціональних розладів сечовипускання залежать від віку та статі, вони багатofакторні та багатоаспектні.

Зазначене обумовлює тяжкість лікування, результатам якого на сьогодні приділяється особлива увага, оскільки ефективність не відповідає повністю вимогам як лікарів, так й пацієнтів. З появою сучасних технологій хірургічної допомоги, широкого спектру фармакологічних препаратів для медикаментозного лікування виникають проблемні питання щодо визначення їх клінічного використання з огляду на необхідність персоніфікованого

підходу. Разом з тим, актуальним за таких умов, є також вивчення вартості лікування, на що вказують Шуляк О.В., Возіанов С.О. (2004).

Враховуючи роль надсегментарних структур у контролі діяльності НСШ, а також значення периферичних вегетативних утворень у реалізації акту сечовипускання (Corcos J., et al., 2017) необхідні подальші дослідження ролі вегетативної нервової системи (ВНС) в походженні і перебігу ІГАСМ.

В останні роки у зв'язку з погіршенням екологічної та економічної ситуації особливої актуальності набула проблема дефіцитних станів, обумовлених недоліком есенціальних мікроелементів (Скальний А.В., та ін., 2009). Встановлено, що дисбаланс мікроелементів в організмі позначається на його діяльності, внаслідок чого може знижуватись його опірність, а також, і здатність до адаптації (Link C.L., et al., 2011). Залишається невивченою варіабельність змін абсолютних концентрацій, пропорцій і кореляційних взаємодій есенціальних мікроелементів, а разом з цим й клінічна значимість дисбалансу мікроелементного статусу у хворих з порушенням уродинаміки НСШ.

Неостаточне розкриття окремих ланок патогенетичних механізмів ІГАСМ диктує подальше їх вивчення з тим, щоб підвищити якість спеціалізованої допомоги таким хворим. Вона повинна носити комплексний характер з урахуванням індивідуальних проявів симптомокомплексу. Аналіз сучасних даних свідчить про можливість і перспективність використання α -адреноблокаторів при порушенні уродинаміки НСШ у чоловіків (Мицик Ю.О., 2015). Відповідно до огляду, опублікованого в он-лайн журналі *Obstetrics & Gynecology* (W. Stuart Reynolds, 2014), у жінок з ІГАСМ за результатами застосування стандартної схеми досягається лише невелике зниження епізодів ургентного НС і частоти сечовипускання.

Таким чином, необхідність уточнення окремих ланок патогенеза ідіопатичного гіперактивного сечового міхура, а також вирішення питань терапії даної патології визначає актуальність даного дослідження, як з наукової, так і з практичної точки зору.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота виконана на кафедрі урології і нефрології Одеського національного медичного університету. Вона є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри за темою «Феноменологія, патогенез, особливості клінічного перебігу, топічна діагностика та лікування дисфункціональних больових синдромів тазових органів і нейрогенних порушень сечовипускання». № держреєстрації 0115U006656.

Мета дослідження. Підвищити якість діагностики та лікування хворих на ідіопатичний гіперактивний сечовий міхур шляхом оцінки ролі вегетативної регуляції функції нижніх сечових шляхів та патогенетичного обґрунтування сучасної концепції стратегії та лікувальної тактики.

Задачі дослідження:

1. Вивчити частоту, структуру та особливості перебігу ідіопатичного гіперактивного сечового міхура і значення чинників ризику його розвитку.

2. Вивчити стан уродинаміки у хворих з ідіопатичним гіперактивним сечовим міхуром.

3. Дослідити характер впливу вегетативної нервової системи на адаптаційну і евакуаторну функції нижніх сечових шляхів.

4. Оцінити значимість змін дисбалансу мікроелементного статусу в хворих з порушенням уродинаміки нижніх сечових шляхів.

5. Розробити алгоритм диференціальної діагностики ідіопатичного гіперактивного сечового міхура.

6. Науково обґрунтувати концепцію фармакотерапії порушень функції нижніх сечових шляхів.

7. Розробити клініко-організаційну модель спостереження хворих на ідіопатичний гіперактивний сечовий міхуром з урахуванням медико-соціальних аспектів та особливостей клінічного перебігу порушень уродинаміки нижніх сечових шляхів.

Об'єкт дослідження: ідіопатичний гіперактивний сечовий міхур, нижні сечові шляхи, уродинаміка НСШ, посмуговані м'язи промежини, сфінктери тазових органів, детрузор, уретра, вегетативна нервова система, фармакотерапія.

Предмет дослідження: фактори ризику виникнення ІГАСМ, уродинамічні патерни, типи розладів сечовипускання, показники варіабельності ритму серця, мікроелементний статус, вплив вегетативної нервової системи на функціональний стан НСШ.

Методи дослідження: анкетування, загально-клінічні, лабораторні, уродинамічні, ЕМГ сфінктерного апарату тазових органів, реєстрація добового ритму спонтанних сечовипускань, добове моніторування ЕКГ, спектральний аналіз варіабельності ритму серця, рентгено-флуоресцентний, статистичний, аналітико-синтетичний та порівняльний аналізи.

Наукова новизна одержаних результатів.

Вперше уточнено механізми формування патологічних чинників порушень функціонального стану нижніх сечових шляхів у хворих на ідіопатичний гіперактивний сечовий міхур на основі комплексного уродинамічного дослідження та комп'ютерної електроміографії тазових сфінктерів та обґрунтовано виявлені приховані порушення функції сечового міхура і / або уретри із варіантами розладів сечовипускання в залежності від особливостей уродинаміки.

Вперше встановлені та науково підтверджені гендерні особливості поширення чинників ризику розвитку ідіопатичного гіперактивного сечового міхура, як основи вдосконалення існуючих методів діагностики та лікування для забезпечення збереження якості життя хворих.

Вперше об'єктивізовані особливості вегетативної регуляції акта сечовипускання у хворих на ІГАСМ, які полягають в обґрунтованій залежності дисфункції НСШ від стану сегментарних і надсегментарних вегетативних структур, і доведено, що гіперактивність сечового міхура обумовлена переваженням регуляторних систем з домінуванням симпатoadреналової ланки вегетативної нервової системи.

Наукового обґрунтування набуло значення інтегративного впливу стану вегетативної нервової системи та показників варіабельності ритму серця на характер уродинамічних тестів, в тому числі при функціональних порушеннях НСШ у хворих на ІГАСМ, що об'єктивізує причинно-наслідкову залежність дизурічних проявів від вегетативних змін в перспективному їх значенні щодо удосконалення концепції тактики лікування.

Вперше встановлені кореляційні взаємозв'язки, абсолютні концентрації та пропорції есенціальних і токсичних тканинних мікроелементів в хворих на ІГАСМ. Доведено що дисфункція метало-елементного гомеостазу впливає на нейроендокринну регуляцію стану сечових шляхів через порушення вегетативної системи, що перебуває в залежності від мікроелементозного метаболізму.

Поглиблено й розширено існуючі уявлення про роль центральних і периферичних холінергічних і адренергічних механізмів в формуванні функціональних розладів НСШ у хворих з ідіопатичною гіперактивністю сечового міхура, які проявляються симптомами порушення проведення нервових імпульсів у холінергічних (імперативне нетримання сечі), опосередковано симпатичних (поллакіурія) і нехолінергічних (ноктурія, поліурія) системах.

Вперше обґрунтовано диференційований підхід до медикаментозної терапії ІГАСМ, який базується на посимптомному аналізі особливостей клінічного перебігу захворювання, присутності «сателітних» сечових симптомів та поведінкових симптомів, стану нейро-ендокринно-гуморальної регуляції, що забезпечує ефективне лікування на суттєво новому рівні з використанням сучасних досягнень у галузі вивчення центральних механізмів регуляції функціональної активності нижніх сечових шляхів людини.

Практичне значення одержаних результатів.

На підставі клінічного дослідження вивчено поширеність і значення чинників ризику розвитку ІГАСМ в залежності від вектору їх спрямованості: привертають (стать, спадковість, культурологічні особливості), що провокують (хірургічні втручання, пологи тощо), сприяють (вага, хронічні інфекції, особливості дієти, прийом медикаментів та ін.).

Розроблено та впроваджено нові методи обстеження хворих з симптомами нижніх сечових шляхів з використанням сучасних досягнень комп'ютерних технологій в медицині. Виявлено провідні механізми взаємозв'язку патологічних процесів нижніх сечових шляхів і стану вегетативної нервової системи.

Розроблено оригінальну спеціальну кваліметричну таблицю для клінічної оцінки якості сечовипускання у хворих на ІГАСМ.

Розроблено алгоритм діагностики та лікування хворих на ідіопатичний гіперактивний сечовий міхур, який став доповненням до локального клінічного протоколу спостереження хворих із нетриманням сечі, що дозволяє поліпшити якість урологічної допомоги населенню.

Запропоновано удосконалений спосіб корекції порушень уродинаміки внаслідок ІГАСМ, який передбачає курсове застосування комбінованої терапії антидеприсантів та антиконвульсантів із спостереженням впродовж 6-12 місяців, що дозволяє досягти стійкої ремісії та її підтримки у переважній більшості хворих.

Розроблено та впроваджено в клінічну практику діагностичний алгоритм та клініко-організаційну модель медико-соціальної реабілітації хворих на ІГАСМ, основу якої складають особливості клінічного перебігу захворювання, впровадження в клінічну практику методів біологічного зворотного зв'язку в тому числі моніторингу функціонального стану м'язів тазового дна.

Вперше в Україні визначено частоту гіперактивного сечового міхура по даним результатів анонімного анкетування 5682 респондентів в Південному регіоні України, що покладено в основу розбори медико-соціальної реабілітації хворих на ІГАСМ.

Особистий внесок здобувача. Дисертантом самостійно обраний напрямок дослідження, проведений патентно-інформаційний пошук і аналіз наукової літератури за темою роботи. Розроблена програма дослідження, визначена мета та сформульовані задачі дослідження. Обрано адекватне методичне забезпечення, засоби статистичного опрацювання отриманих даних.

Ідея і загальна концепція роботи належать автору. Здобувачем самостійно здійснено набір та обробка первинного матеріалу, проведено аналіз результатів дослідження.

Теоретичне узагальнення даних здійснено спільно з науковим консультантом.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертації викладені і обговорені на регіональному конгресі Асоціації фармакологів України «Людина та ліки» (Одеса, 2013), науково - практичній конференції «Інноваційні технології в практиці лікаря акушера – гінеколога. Клімактерій в житті сучасної жінки» (Одеса, 2013), З'їзді Асоціації урологів України (Трускавець, 2013), науково - практичній конференції «Новітні технології в урології та андрології» (Київ, 2013), III з'їзді сексологів та андрологів України (Київ, 2014), Конгресі Асоціації урологів України (Київ, 2015), З'їзді Асоціації урологів України (м. Київ, 2016), міжнародній науково-практичній конференції «10-й Ювілейний україно-польський симпозіум на тему «Урологія XXI століття» (Львів, 2017), Ювілейній науково-практичній конференції «Урологія, Андрологія, Нефрологія» (Харків, 2017), Ювілейній науково-практичній конференції «Від урології до онкоурології: досягнення та перспективи» (м. Київ, 2018), науково-практичній конференції сексологів та андрологів України: «Досягнення та перспективи сучасної сексології та андрології» (м. Київ, 2018), Конгресі Асоціації урологів України (м. Київ, 2018), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Урологія, Андрологія, Нефрологія. Досягнення, проблеми, шляхи вирішення» (Харків, 2019), Конгресі Асоціації урологів України (м. Київ, 2019), науково-

практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні методи діагностики та лікування в урології, андрології та онкоурології» (м. Дніпро, 2019), Конгресі Асоціації урологів України (м. Київ, 2020), засіданнях Регіональної асоціації урологів (м. Одеса, 2015, 2016, 2017, 2018, 2019 рр).

Публікації. Основні положення дисертаційної роботи повністю викладено у 32 наукових працях, в українських та іноземних виданнях, з них 27 статей у фахових наукових журналах, з яких – 5 статей в іноземних журналах та 3 наукові публікації у періодичних виданнях, які включені до наукометричних баз, рекомендованих МОН, 5 тез доповідей, 2 Методичних рекомендацій з грифом МОЗ України, 1 Інформаційного листа з грифом МОЗ України, отримано 8 Патентів України на винахід.

Структура та обсяг дисертації. Основний зміст дисертації викладено на 380 сторінках машинопису, ілюстровано 51 таблицею, 53 рисунками. Робота складається з вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, клінічної характеристики хворих і 7 розділів власних досліджень, узагальнення, висновків, практичних рекомендацій, списку літератури, який охоплює 324 джерел.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. Дослідження проводилися в урологічній клініці на базі КУ «Міська клінічна лікарня №10» м. Одеси з вересня 2013 року по серпень 2020 року. Проведено обстеження та лікування 409 хворих (96 чоловіків і 313 жінок) у віці 18-84 років (середній вік $56,5 \pm 7,4$ років). При включенні в дослідження пацієнтів з ІГАСМ керувалися визначенням цього стану, рекомендованим Міжнародним товариством з нетримання сечі (ICS, Париж, 2013 рік).

Усі хворі підписували інформовану згоду на участь в дослідженні, в якому були детально описані застосовувані методи діагностики і лікування, а також їхні можливі ускладнення.

Критеріями включення пацієнтів у дослідження були: вік старше 18 років, підписана інформована згода пацієнта на участь в дослідженні, тривалість більше 1 року симптомів ГАСМ (ургентні позиви з або без нетримання сечі, полакіурія, ноктурія).

Критеріями виключення стали – порушенням евакуаторної функції СМ; нейрогенні розлади сечовипускання; наявність інфекційно-запальних захворювань НСШ; інтерстиціального циститу; каменів у СМ і сечоводі; гострого або загострення хронічного простатиту; пролапсу тазових органів II-IV стадії за системою POPQ (ICS, 1996); онкозахворювань; важких супутніх захворювань у стадії декомпенсації; глаукома; отримання променевої терапії в даний час або в анамнезі; а також будь-які хірургічні втручання на тазових органах менш ніж за 6 місяців до включення в дослідження; прийом лікарських засобів, що впливають на функцію НСШ і добовий діурез; клінічно значимі відхилення лабораторних показників, психічні захворювання.

У роботі виділено три етапи. На першому етапі було проведено масштабне соціологічне дослідження, спрямоване на виявлення поширеності ГАСМ серед дорослого населення Південного регіону України. Методикою дослідження було анонімне анкетування. Вивченню підлягали 5682 анкети з 6000 анкет, які були запропоновані респондентам, що становило 94,7% від загальної кількості.

У подальшій роботі до проспективного дослідження залучено 409 пацієнтів з ІГАСМ.

Цей етап включав анкетування, збір анамнезу, дослідження осаду сечі і ультразвукове дослідження НСШ з визначенням обсягу залишкової сечі. У всіх пацієнтів була організована реєстрація ритму спонтанних сечовипускань шляхом ведення щоденників протягом трьох діб у звичних домашніх умовах.

Всім хворим доводилась можлива тактика їх ведення згідно міжнародного консенсусу ICS (Париж, 2013р.) щодо такої категорії пацієнтів. Зокрема, пропонували продовжити обстеження, що включає огляд невролога та гінеколога (в жінок), уродинамічне дослідження, для з'ясування можливої причини ургентного і частого сечовипускання. Пацієнти були поінформовані, що в разі відмови від подальшої участі в клінічному дослідженні їм призначатиметься один зі стандартних курсів лікування їхнього стану; 330 пацієнтів висловили зацікавленість у подальшій участі в дослідженні. Контрольну групу склали 83 соматично здорових респондентів, які відповідали хворим основної групи за віком і статтю.

На другому етапі 330 хворим, які дали згоду на продовження обстеження призначали схему дослідження з двох діагностичних процедур: добове моніторування ЕКГ в умовах звичайної активності, одночасно з реєстрацією добового ритму сечовипускання та заповнення щоденника сечовипускань, в якому відзначався час появи першого позиву до сечовипускання, час появи інтенсивного позиву, імперативних позивів, епізоди НС, а також час й об'єм кожного сечовипускання.

На третьому етапі, після аналізу вихідних показників, залежно від виявлених клінічних особливостей ІГАСМ, з урахуванням фону вегетативної регуляції, були сформовані групи для поглибленого дослідження та обґрунтування лікування. Основою при виборі лікувальної тактики в різних групах хворих були симптоми, супутні захворювання у конкретного пацієнта, у випадках необхідності визначальним фактором був результат комплексного уродинамічного дослідження, згідно чого призначався лікарській препарат з відповідним механізмом дії.

Лікування проведено і оцінено у 330 хворих, 76 (23,03%) чоловіків і 254 (76,97%) жінок. Умовою для аналізу ефективності і визначення переносимості терапії було дотримання режиму лікування для кожної групи, виконання всіх процедур, передбачених даним дослідженням, незастосування хворими протягом усього курсу лікування будь-яких інших препаратів, що впливають на сечовипускання.

В основній клінічній групі (n=235) хворі були розподілені залежно від виявлених клінічних особливостей ІГАСМ, що потребувало

диференційованого підходу до фармакотерапії, а саме: 63 – без інконтиненції, 67 – з ургентною формою НС, 56 – з больовим синдромом. Для оцінки значення біологічного зворотного зв'язку (БЗЗ) і нейромодуляції при консервативному лікуванні симптомів ІГАСМ було також залучено 49 таких хворих, у яких попередня медикаментозна терапія була не достатньо ефективна.

Хворі на ІГАСМ отримували комбіновану терапію препаратом з групи антиконвульсантів, що має структурну схожість з g-аміномасляною кислотою (ГАМК) за схемою: габапентином (у перший день 300 мг 1 раз на добу, на другий день 300 мг 2 рази на добу, в подальшому – 300 мг 3 рази на добу) та тетрациклічного антидепресанта міртазапін (по 15 мг на ніч) загальним курсом 8 тижнів.

Хворим на ІГАСМ із НС призначалась комбінована терапія у вигляді толтеродину тартрат, по 2 мг на 2 рази на добу із лікарською формою групи антиконвульсантів, що має структурну схожість з нейротрансмітером ГАМК, габапентином у перший день по 1 капсулі (300 мг) 1 раз на добу, на другий день по 1 капсулі 2 рази на добу, в подальшому – по 1 капсулі 3 рази на добу загальним курсом 8 тижнів. Такий вибір препаратів продиктований намаганням здійснити подвійний вплив на НСШ хворих на ІГАСМ: усунути як сенсорну, так і рефлекторну складові патогенезу ургентного НС.

Хворим ІГАСМ з больовим синдромом було запропоновано комбіновану терапію специфічним інгібітором зворотного захоплення серотоніну сертраліна гідрохлоридом, починаючи лікування з дози 25 мг на ніч (половина таблетки), через тиждень, збільшуючи дозу до 50 мг (одна таблетка) і лікарською формою з групи антиконвульсантів, що має структурну схожість з нейротрансмітером ГАМК, габапентином у перший день по 1 капсулі (300 мг) 1 раз на добу, на другий день по 1 капсулі 2 рази на добу, в подальшому – по 1 капсулі 3 рази на добу загальним курсом 8 тижнів.

Група порівняння із 95 хворих на ІГАСМ була сформована для обґрунтування диференційованої фармакотерапії і включало 32 пацієнта без НС; 32 – з ургентною формою НС та 31 – з больовим синдромом. Згідно з дизайном дослідження, хворим цієї групи було призначено базову терапію конкурентним антагоністом м-холінорецепторів, що локалізуються в СМ Толтеродином тартрат, по 2 мг 2 рази на добу загальним курсом 8 тижнів.

Для оцінки наявності, ступеня інтенсивності болю і больових пароксизмів, а також викликаних сенсорних симптомів у хворих з ІГАСМ використовували візуальну аналогову шкалу (ВАШ). ВАШ являє собою пряму лінію довжиною 10 см. Пацієнту пропонується зробити на лінії позначку, що відповідає інтенсивності болю, який він відчуває. Початкова точка лінії позначає відсутність болю – 0, наступні відповідають слабкому, помірному, сильному та кінцева – нестерпному болю – 10. Завдяки своїй простоті, шкала ВАШ незамінна для оцінки лікування, як у повсякденній практиці, так і в дослідницькій роботі, оскільки дає можливість використовувати для оцінки болю методи параметричної статистики.

Функціональний стан НСШ, зокрема сфінктеру уретри і шийки СМ, його накопичувальна та евакуаторна складові, їх електричні потенціали оцінювалися за допомоги комплексу уродинамічних досліджень (КУДД) з використанням комп'ютеризованої системи для уродинамічної діагностики PICO-compact фірми Menfis Biomedica та «Delphis KT» (Laborie, Канада) відповідно до рекомендацій Комітету зі стандартизації Міжнародного товариства з нетримання сечі. Біоелектрична активність м'язової системи тазового дна вивчалась із застосуванням комп'ютерної електроміографії (ЕМГ), сфінктерного апарату тазових органів було виконане на 2-канальному комп'ютерному електроміографі «NeuroTrac™ MyoPlus4» в режимі Work / Rest (Робота / Відпочинок) Assessment - метод реєстрації біоелектричної активності м'язових і периферичних волокон, який відображає їх стан по чергово в режимах повного розслаблення і максимального напруження

Стандартне КУДД включало: урофлоуметрію (УФМ), цистотонOMETрію (ЦТМ), реєстрацію профілю внутрішньоуретрального тиску (профілометрія уретри), електроміографію (ЕМГ), а також дослідження «тиск-потік».

Добове моніторування ЕКГ проводили на апараті «DX-AKM-03», аналізували отримані результати з використанням комп'ютерної програми Нейрософт, показники ВРС автоматично розраховувалися з частотою запису 5 хв. Основним етапом було проведення СА ВРС під час багаторазового, різною мірою наповнення і випорожнення сечового міхура за 24-годинний період. Для оцінки вегетативного балансу розраховували часові та спектральні показники ВРС. Збільшення величин часових параметрів ВРС розцінювали як посилення парасимпатичного впливу, зниження - як активацію симпатичного. Розраховували відношення загального числа інтервалів R-R до кількості інтервалів з найбільш частою тривалістю - триангулярний індекс або індекс напруги (ІН).

Активність відділів ВНС диференціювали за допомогою спектрального аналізу - визначали такі частотні значення ВРС: потужність спектру області низьких частот (0,05- 0,15 Гц) - LF, що відображає вплив симпатичного відділу ВНС; потужність спектру області високих частот (0,15 - 0,40 Гц) - HF дозволяє судити про вплив парасимпатичного відділу ВНС. Дуже низькочастотні коливання (VLF) - 0,003- 0,04 Гц - відображають гуморальний вплив на регуляцію серцевого ритму. Розраховували симпато-парасимпатичний індекс - співвідношення низько і високочастотних компонентів (LF / HF) - баланс симпатичної і парасимпатичної активності.

Для оцінки якості життя (ЯЖ) обстежених хворих використовували впроваджений в повсякденну клінічну практику метод анкетування EuroQualityofLife (EQ-5D) (українська версія). Усі пацієнти заповнювали опитувальник самостійно в присутності лікаря під час планових візитів початково, через 2, 4, 6, 8 тижнів лікування. За допомогою міжнародного опитувальника EQ-5D оцінювали психометричні і фізичні властивості.

Важкість розладів сечовипускання вимірювали за його добовим ритмом та за кваліметричною таблицею, призначеною для клінічної оцінки якості

сечовипускання у хворих на ІГАСМ. Згідно неї виділено три ступеня важкості симптоматики ІГАСМ: легку, середню і важку. Відповідно, перший (легкий) ступінь важкості симптоматики ІГАСМ діагностується при 10 і менше балах, другий (помірний) – від 11 до 20 балів, третій (важкий) – 21 і більше балів.

Ефективність терапії оцінювали, зіставляючи об'єктивні дані (динаміку інтенсивності полакіурії, ноктурії, епізодів ургентності, НС та показників ефективності сечовипускання, в тому числі обсяг залишкової сечі за даними ультразвукового дослідження). Враховувалась також суб'єктивна оцінка ефективності лікування лікарем і пацієнтом через вісім тижнів лікування за індексом ЯЖ, за шкалою EQ-5D, за шкалою ізольованої оцінки інтенсивності симптому ургентності IUSS (International Urgency Severity Scale). Хворі заповнювали їх при кожному візиті. На 8-й тиждень дослідження хворим проводили повний комплекс обстеження, обумовлений програмою дослідження.

Важкість розладів сечовипускання вимірювали за його добовим ритмом та за кваліметричною таблицею призначеною для клінічної оцінки якості сечовипускання у хворих на ІГАСМ. Згідно неї виділено три ступеня важкості симптоматики ІГАСМ: легку, середню і важку. Відповідно, перший (легкий) ступінь важкості симптоматики ІГАСМ діагностується при 10 і менше балах, другий (помірний) - від 11 до 20 балів, третій (важкий) – 21 і більше балів.

Критеріями ефективності лікування вважали зменшення кількості ургентних позивів і частоти сечовипускань на 50% і більше, що розцінювалось як позитивний результат. При цьому диференціювали його наступним чином: поліпшення даних параметрів на 75% і більше від початкового значення – хороший; зниження симптомів в інтервалі 50 - 75% - задовільний; менше 50% - незадовільний результат. Моніторинг оцінки проводився через 2, 4, 6 і 8 тижнів від початку лікування.

Статистичну обробку отриманих результатів виконували стандартними методами варіаційної статистики, результати представлені як $M \pm m$, де M - середнє значення показника, m - стандартна похибка. Достовірність відмінностей між досліджуваними показниками визначали за допомогою t -критерію Стюдента, вважали статистично значущим рівень $p < 0,05$. Імовірність формування клінічної картини ІГАСМ при дії різних факторів ризику оцінювалась за показником «Відношення шансів» (odds ratio, OR), який являє собою статистичний показник, що дозволив порівняти силу впливу чинників ризику й оцінити вплив даного чинника на обидві групи респондентів. Він розраховується як відношення шансу появи події в групі, де чинник ризику діє, до шансу появи події в групі, де чинник ризику не діє.

Результати досліджень, їх аналіз та обговорення. З метою виявлення розповсюдженості проявів різновидів розладів сечовипускання, в тому числі симптомів ІГАСМ, серед дорослого населення Південного регіону України були проаналізовані відповіді на спеціально розроблені анкети. По завершенню опитування остаточному аналізу було піддано 5682 анкети, що

склало 94,7% від їх загальної кількості; 5,3% припадало на випадки відсутнього активного зворотного зав'язку, а також на недостатню інформативність окремих відповідей. Серед загальної кількості анкет виявилось, що 4582 (80,6%) отримано від жінок, решта 1100 (19,4%) – від чоловіків. Таке співвідношення жінок та чоловіків (4:1), на нашу думку, пов'язане з більшою соціальною активністю перших, а також поширеністю серед них розладів сечовипускання. Після ретельного аналітико-синтетичного аналізу відповідей в анкетах, виявилось, що 157 (14,3 $\pm$ 1,0%) із 1100 чоловіків мали чітко виражені симптоми ГАСМ, серед жінок їх було вірогідно більше, а саме у 907, що складає 19,8 $\pm$ 0,5% від 4582 їх загального числа ($p < 0,05$). За результатами аналізу даних анкет з віком проблема ургентного сечовипускання зростає. Найбільш актуальною вона стає в 50 – 69 років, на їх відсоток в віковій структурі припадає близько половини випадків (46,5%). Водночас увагу привертає частота його серед осіб до 50 років, серед яких подібні розлади має практично кожен четвертий. Особливості простежуються за статтю. Вони полягають у достовірній перевазі жінок у молодшому віці. Їх більше не тільки у віковій категорії до 50 років (19,0 $\pm$ 0,3%) проти 11,4 $\pm$ 2,5% серед чоловіків), але й серед тих, кому було до 40 років (7,6 $\pm$ 0,8% проти 4,4 $\pm$ 1,6% відповідно).

Серед чоловіків виділяються респонденти 50 – 59 років (18,5 $\pm$ 3,0% проти 13,3 $\pm$ 1,1% жінок; $p < 0,05$). Такий розподіл, певною мірою, можна пояснити даними власного досвіду та публікацій щодо поширеності серед осіб жіночої статі в молодшому та середньому віці запальних хвороб сечостатевої системи, тоді як серед осіб чоловічої статі, після 50 років починають проявлятися симптоми хвороб передміхурової залози. Практично однакова частота проявів гіперактивного сечового міхура серед обох статей у 60 – 69 років та 70 років і більше знаходить своє логічне пояснення з огляду на постаріння та пов'язані з ним статеві особливості, основними з яких є клімактеричні зміни та хвороби передміхурової залози відповідно, тощо.

За результатами аналізу відповідей респондентів виявилось, що, незалежно від статі та місця проживання, переважна їх більшість мала проблеми із сечовипусканням, які проявлялися елементами ургентності до 5 років. Таких випадків було 783 із 1064 (73,6%), в тому числі серед жінок у 74,0% та у чоловіків – 71,3%. На частоту сечовипускання (≥ 8 разів на добу) вказувало 889 осіб, що становило 83,5% від загальної кількості опитаних (1064), при цьому їх було більше серед жінок: у 776 із 907 (85,6 $\pm$ 1,1%) проти 113 у 157 (72,0 $\pm$ 3,0%); $p < 0,05$. Практично серед усіх епізодів ургентність проявлялася 2 – 3 рази за добу, проте у кожного п'ятого – шостого їх кількість була більшою (5 – 6). Безперечно, респонденти відмічали погіршення якості життя, ургентність позивів на сечовипускання негативно відбивались на їх психоемоційному стані, унеможлиблювала спокійно виконувати повсякденну роботу, ускладнювала перебування віддалено від туалету в зв'язку з відчуттям тривоги та занепокоєння стосовно власного стану, оцінки оточуючих. При загальній оцінці якості життя за запропонованою 5-ти бальною шкалою одержані наступні відповіді. Так,

дуже поганою його вважали близько $10 \pm 0,9\%$ (106 осіб), поганою $43,6 \pm 1,5\%$ (646), помірно поганою $31,1 \pm 1,4\%$ (311), задовільною $13,5 \pm 1,0$ (144), у решти не було скарг на якість життя – $1,8\%$ (20 осіб). Слід відмітити, що чоловіки значно краще оцінювали власне урологічне здоров'я та його вплив на повсякденну життєдіяльність. Серед них вірогідно більше було з оцінкою задовільної та помірно погіршеної якості життя, а саме $18,5 \pm 3,0\%$ та $40,8 \pm 3,9\%$ проти $12,6 \pm 1,1\%$ та $29,4 \pm 1,5\%$ серед жінок відповідно; $p < 0,05$. Як видно, достовірна більшість респондентів вказували на дуже та погану якість життя, що само по собі служило суттєвим мотивуючим моментом визнати потребу у медичній допомозі.

Проведені дослідження показали неоднозначність впливу основних факторів ризику на виникнення ІГАСМ у обстежених хворих. Так, за оцінкою співвідношення шансів встановлена передбачуваність чинників ризику появи ідіопатичного гіперактивного сечового міхура для чоловіків: зайва вага (OR-2,000), енурез в дитинстві (OR - 3,157), порушення функції системи травлення (OR - 3,365), хірургія малого тазу в анамнезі (OR - 2,527), систематичне вживання алкоголю (OR - 1,330); для жінок: вагінальні пологи (OR - 2,195), менопауза (OR - 3,320), сечова інфекція в анамнезі (OR - 4,008), емоційне перевантаження (OR - 6,843) і хірургія малого тазу в анамнезі (OR – 2,062).

Крім зазначених вище факторів ризику, виявлено особливу групу факторів, що викликають загострення захворювання, коли характерна для ІГАСМ гіперсенсорність слизової оболонки СМ та уретри вже сформувалися. Такі фактори відносили до сприяючих, що власно безпосередньо сприяють розвитку хвороби. Вони викликають клінічні прояви ГАСМ внаслідок того, що призводять до порушення уротеліальної функції, зміни анатомії органів малого тазу, порушень механізму утримання сечі. До них віднесені куріння в жінок (OR = 2,306), обтяжена у них спадковість (OR = 5,157), хронічні захворювання жіночої статеві сфери (OR = 1,694), особливості трудової діяльності (OR = 2,015), щоденне вживання кави (OR = 2,342), дисбаланс мікроелементного гомеостазу, а також причинні фактори, якщо тривалість їхнього впливу на організм пролонгується за часом.

З метою оцінити варіабельність змін абсолютних концентрацій, пропорцій і кореляційних взаємодій есенціальних мікроелементів було виконано 67 досліджень елементного статусу (54 жінок та 13 чоловіків) у волоссі хворих з ІГАСМ і в контрольній групі. У всіх обстежених були виявлені порушення елементного статусу. Найбільш часто відзначено дисбаланс йоду (у 100% обстежених), марганцю (у 100%), селену (у 90% хворих), міді (у 80%), цинку (у 60%), кальцію (у 40% хворих гіпо- і у 60% хворих – гіперелементоз). У 50% випадків зустрічався дисбаланс калію, натрію, у 45% - хрому, у 40% - бром, стронцію. Вміст заліза у всіх обстежених хворих був в межах норми.

Другий етап дослідження був присвячений вивченню етіологічних факторів і механізмів розвитку ІГАСМ в контексті уродинамічних патернів,

характеру вегетативної регуляції уродинаміки НСШ і клінічної значимості дисбалансу мікроелементного статусу.

Комбіноване уродинамічне дослідження (урофлоуметрія, профілометрія уретри, цистотонOMETрія наповнення і випорожнення, електроміографія тазового дна) було проведено у 197 хворих з ІГАСМ (76,64% жінок, 23,35% чоловіка). В результаті виявлені наступні уродинамічні симптоми або їхнє сполучення: зниження максимальної цистометричної місткості – 171 (86,80%), зниження порогу чутливості (гіперсенсорність) – 139 (70,55%), детрузорна гіперактивність – 71 (36,04%), зниження комплаентності – 86 (43,65%), нестабільність уретри – 49 (24,87%), функціональна інфравезикальна обструкція – 69 (35,02%), сфінктерна недостатність – 88 (44,67%), скорочення функціональної довжини уретри – 81 (41,11%), больовий синдром під час уродинамічного дослідження – 54 (27,41%), дисфункціональне сечовипускання (псевдодисинергія) – 15 (7,61%), НС під час дослідження – 45 (22,84%). Достовірної різниці між тяжкістю дизуричних розладів ІГАСМ та вираженістю уродинамічних розладів НСШ не встановлено.

Аналіз особливостей порушень уродинаміки НСШ при ІГАСМ вказує, що на перший план виходить зниження здатності СМ до накопичення й утримання сечі за нормального або низького внутрішньоміхурового тиску, що є головною причиною його нестабільності. Вона визначає причину формування ургентності сечовипускання. Другою особливістю є часте сполучення нестабільності СМ з ознаками обструктивного сечовипускання. Останнє обумовлено первинною обструкцією шийки СМ. Відтак, вищенаведені клінічні стани обумовлюють різні, часом парадоксальні, сполучення уродинамічних симптомів, що враховувалися при обстеженні даних пацієнтів.

Наявність великої кількості варіантів уродинамічних порушень пов'язана, на нашу думку, з тим, що у кожного хворого, судячи з даних ритму спонтанних сечовипускань, спостерігається широкий діапазон коливань ефективного об'єму СМ. У випадках, коли дані не узгоджуються з результатами цистометрії, визначається доцільність проведення уродинамічних досліджень для верифікації дисфункцій. Зменшений середній ефективний об'єм СМ призводить до його випорожнення з появою першого позиву до сечовипускання, котрий носить імперативний характер. Виражена гіперсенсорність СМ у більшості хворих й особливості вольового контролю обумовлюють клінічні прояви ІГАСМ.

Як у хворих на ІГАСМ без НС, так і у випадках із НС відзначалася надлишкова активність симпатoadреналової системи з незначною перевагою показників серед останніх. На це вказує індекс LF / HF, середнє значення якого у хворих з ІГАСМ і НС – 1,95, а у пацієнтів з ІГАСМ і больовим синдромом – 1,93, що перевищувало середнє значення даного індексу в контрольній групі, який становив 1,68, на 15,38% і 14,06% відповідно. Показник HF, що відображає внесок парасимпатичного відділу ВНС, змінювався по різному: у хворих на ІГАСМ з НС відзначалося на 38,96%

зниження активності (тонусу) парасимпатичної системи регуляції, а у хворих групи ІГАСМ без НС, навпаки – тенденція до підвищення даного показника на 43,86% вище значень групи контролю. Відмітимо виявлене достовірне зниження активності симпатичного відділу ВНС при переході в ортостатичне положення у вищевказаних хворих. Про це свідчить індекс LF / HF, який зменшився на 9,12% і на 36,43% відповідно у хворих, в той час як в групі контролю збільшився на 21,65%, що відображає недостатнє забезпечення адаптації організму при проведенні ортостатичного навантаження. У 62,29% пацієнтів з ІГАСМ при проведенні активної ортостатичної проби виникало запаморочення несистемного характеру.

Таким чином, при ІГАСМ у період фізіологічного наповнення СМ у зв'язку зі зривом регуляторних можливостей не відбувається адекватного перерозподілу симпатико-парасимпатичних відносин у вигляді збільшення парасимпатичної активації. За рахунок напруги механізмів адаптації на фоні стресу здійснюється більш раннє формування імперативного позиву. У 40,96% хворих з ІГАСМ без НС отримані дані СА ВРС у стані спокою і в ході уродинамічних тестів демонстрували переважання сегментарних парасимпатичних впливів при забезпеченні адаптації СМ і збалансованість вегетативного тонусу пацієнтів цієї групи.

Спектральний аналіз варіабельності ритму серця є ефективним інструментом для дослідження вегетативної активності під час наповнення СМ. Застосування СА ВРС в урологічній практиці є багатообіцяючим, оскільки метод дозволяє переосмислити алгоритми лікування призначенням препаратів, які можуть більш ефективно модулювати ВНС, що дає кращий результат лікування.

Напрямом третього етапу дослідження була розробка клініко-організаційної та медико-соціальної моделі реабілітації хворих з дисфункціями НСШ при ІГАСМ, а також розробка терапевтичних алгоритмів лікування функціональних розладів акту сечовипускання в пацієнтів з ІГАМП.

Встановлено, що патогенетична дія впливу тетрациклічного антидепресанта міртазапіна в поєднанні з антиконвульсантом габапентином в комплексному лікуванні ІГАСМ без НС проявляється в позитивній динаміці інтенсивності дизурічних «сенсорних» симптомів: число епізодів поллакіурії зменшилося на 60,09%, ноктурії на 73,13%, а кількість ургентних позовів зменшилося на 81,45%. Встановлено, що монотерапія конкурентним антагоністом м-холінорецепторів у хворих з ІГАСМ без НС має невелику ефективність і реалізується в основному за рахунок зменшення частоти сечовипускань за добу (на 35,75%) і частоти епізодів нічних сечовипускань (на 35,80%), інтенсивності ургентності (на 48,53%). Усунення симптомів ургентного сечовипускання вирішується помірно (у 28,12% хворих) і повною мірою (у 25,00% хворих). Незадовільний результат спостерігали у 46,87% хворих.

Згідно з дизайном дослідження, хворим ІГАСМ з ургентною інконтиненцією застосовували комбіновану терапію толтероїдином та тартратом і

препаратом з групи антиконвульсантів габапентином. Запропонований спосіб лікування ІГАСМ забезпечує зниження частоти полакіурії на 64,06%, ноктурії на 82,09% та епізодів ургентності на 81,06% і епізодів НС на 80,05%. За результатами 8 тижневої комбінованої терапії, хороший результат лікування відзначено у 40,29% хворих, задовільний – у 35,82%, що вказує на результативність терапії при добрій переносимості лікувальних засобів.

Уродинамічні показники у хворих на ІГАСМ в основній групі, після лікування були близькими до нормативних показників (таблиця № 1). На повторне КУДД погодився 31 хворий на ІГАСМ без НС, 44 хворих на ІГАСМ з НС, 27 хворих на ІГАСМ з больовим синдромом. Таким чином, зміни уродинамічних показників змогли оцінити у 102 пацієнтів (табл. 1).

Таблиця 1

Стан уродинаміки у хворих на ІГАСМ в основній групі до та після лікування, $M \pm m$ (n = 102)

Уродинамічний показник	Об'єм (мл)					
	ІГАСМ без НС (n= 31)		ІГАСМ з НС (n=44)		ІГАСМ з больовим синдромом (n= 27)	
	до лікування	через 8 тижнів	до лікування	через 8 тижнів	до лікування	через 8 тижнів
V1 (приріст,%)	89,4±4,9	118,2±5,3* (+32,21%)	81,9±5,7	91,3±6,9 (+11,47%)	77,6±5,1	83,6±5,5 (+7,73%)
V2 (приріст,%)	126,5±4,5	173,2±7,4* (+36,91%)	109,8±5,6	127,5±7,7 (+16,12%)	106,9±5,4	119,8±6,1 (+12,06%)
V3 (приріст,%)	187,3±5,2	254,5±5,1* (+35,87%)	147,3±8,5	177,4±9,3 (+20,43%)	154,7±8,8	176,8±7,8 (+14,28%)
V max (приріст,%)	228,6±5,3	312,6±8,3* (+36,74%)	213,7±8,2	241,3±8,2* (+12,91%)	216,3±7,9	238,3±8,9* (+10,17%)

* достовірна зміна показника з початку лікування ($p < 0.05$)

V1 - Об'єм СМ при першому позиві до сечовипускання; V2 - Об'єм СМ при нормальному позиві до сечовипускання; V3 - Об'єм СМ при сильному позиві до сечовипускання; V max - Максимальна цистометрична ємкість СМ.

Як видно з табл. 1 збільшення об'ємів наповнення СМ до першого, нормального і сильного позивів до сечовипускання, а також підвищення максимальної цистометричної ємкості у пацієнтів, через 8 тижнів комбінованої терапії порівняно з вихідними значеннями були на 10 - 30% вище, ніж до лікування.

У хворих на ІГАСМ та больовим синдромом доведена доцільність запропонованої комбінованої терапії (сертраліна гідрохлоридом і габапентин), за якою отримали хороший результат лікування у 32% хворих, задовільний у 49%, що вказує на результативність терапії (зниження інтенсивності больового синдрому, за шкалою ВАШ, на 62,20%) при добрій

переносимості. Тобто, забезпечується ефективне лікування на суттєво новому рівні з використанням новітніх досягнень у галузі визначення центральних механізмів регуляції функціональної активності нижніх сечових шляхів людини.

Згідно програми 49 хворим ІГАСМ було запропоновано метод БЗЗ в поєднанні з ЕМГ- тригерною електростимуляцією м'язів тазового дна. Порівнюючи стан і варіабельність дизуричних симптомів до, протягом і після лікування, у більшості пацієнтів спостерігалися поліпшення за основними «маркерами» функціональних розладів НСШ. Отримано статистично значуще зменшення середнього показника частоти полакіурії, ноктурії та епізодів ургентності (табл. 2).

Таблиця 2

Дизуричні симптоми та характер сечовипускання у хворих на ІГАСМ в основній групі під впливом адаптивного біоуправління, до і після лікування, $M \pm m$ (n = 49)

Показники	Вихідні дані (до заст. БЗЗ)	Результат (заст. БЗЗ)	Динаміка вихідного, %
Середній ефективний об'єм сечового міхура, мл	75,25 $\pm$ 3,62	120,85 $\pm$ 5,21*	+ 60,59%
Кількість сечовипускань за 3 доби	62,84 $\pm$ 3,13	36,48 $\pm$ 2,59	- 41,95%
Кількість нічних сечовипускань за 3 доби	17,45 $\pm$ 0,42	9,38 $\pm$ 0,22*	- 46,35%
Кількість епізодів ургентності за 3 доби	14,13 $\pm$ 0,38	6,23 $\pm$ 0,57*	- 55,91%
Кількість епізодів НС за 3 доби	8,84 $\pm$ 0,45	3,83 $\pm$ 0,15*	- 55,68%

Примітка *: відмінності вірогідні ($p < 0,05$).

Це підтверджується інтенсивністю зниження симптомів ІГАСМ у цих хворих: число епізодів полакіурії зменшилося на - 41,95%, ноктурії – на - 46,35%, а кількість ургентних позивів зменшилося на 55,91%, кількість епізодів НС за 3 доби зменшилося на 55,68%. Терапія методом біологічного зворотного зв'язку в поєднанні з ЕМГ-тригерною електростимуляцією м'язів тазового дна функціональних порушень нижніх сечових шляхів при ІГАСМ сприяла відновленню управління процесом мікції, дозволила сформувати оптимально фізіологічний тип максимального м'язового скорочення і регуляції свідомого контролю за актом сечовипускання (показники м'язової роботи тазових сфінктерів покращилися більш ніж на 50% у 69,23% хворих), що виявилось в позитивній динаміці уродинамічних показників: об'єм наповнення СМ при нормальному позиві на сечовипускання збільшився на

43,18%, об'єм наповнення СМ при сильному позиві на 48,03%, максимальна цистометрична ємкість СМ зросла на 31,68% .

В рамках даного дослідження було розроблено і впроваджено в клінічну практику клініко-організаційну модель спостереження хворих з ІГАСМ з визначенням диференційованого підходу до діагностики, лікування (рис. 1).

В контексті проблеми, вирішенню якої присвячена дана робота, не аби яке значення має її медико-соціальний аспект. Він є невід'ємною складовою реабілітації хворих із розладами сечовипускання, в тому числі із ІГАСМ. Зазначене обумовлює потребу до обговорення принципів, сучасних підходів до реалізації основних її положень в клінічній практиці і, таким чином, забезпечити системність представлення багатоаспектності напрямів проблеми в цілому. З таких позицій подаємо відповідну концептуальну модель (рис. 2).

Стратегія запропонованої медико-соціальної моделі запобігання та відновного лікування пацієнтів з ІГАСМ полягає у формуванні здоров'язберігаючої поведінки, спрямованої на попередження розвитку різновидів розладів сечовипускання, виявлення причин та факторів ризику, а також у ранньому визначеному та адекватному особисто-орієнтованому комплексному лікуванні з подальшим активним наглядом. Відтворення її передбачає інтегральний, міждисциплінарний, міжгалузевий підходи.

Тактичним напрямом моделі є масштабне інформаційно-методичне забезпечення по створенню умов до доступної якісної медичної допомоги та соціальної підтримки особам із розладами сечовипускання, що спрямоване на активізацію у них цільово-мотиваційного компонента до ранніх звернень, необхідного комплаєнсу для досягнення позитивних результатів, реалізація якого потребує залучення медичних працівників, соціальних робітників, сім'ї, владних, громадських та суспільних організацій.

Структура моделі має три основні блоки: медичний, соціальний та наукового регулювання. В центрі її знаходиться пацієнт (особа) із різновидами розладів сечовипускання, який перебуває під наглядом сімейного лікаря (лікаря загальної практики). Саме він, згідно існуючої нормативно-правової бази, є по життєвим представником первинного контакту по охороні здоров'я населення.

Одночасно, поруч знаходиться родина чи найближче оточуюче середовище пацієнта, без підтримки та допомоги якого ускладнюється лікувально-діагностичний процес, що потребує наполегливості та тривалості.

В основу моделі закладено системний підхід. Він проявляється взаємозв'язком медичної реабілітації із соціальною, сила впливу якої настільки значна, що не вирішення її питань може спричинити невдачу при найліпшому лікуванні. Крім того, підхід забезпечує конкордатність дій лікарів різних спеціальностей, потреба яких визначається багатоаспектністю етіології та поліоргантністю порушень, обумовлюючих розлади сечовипускання.

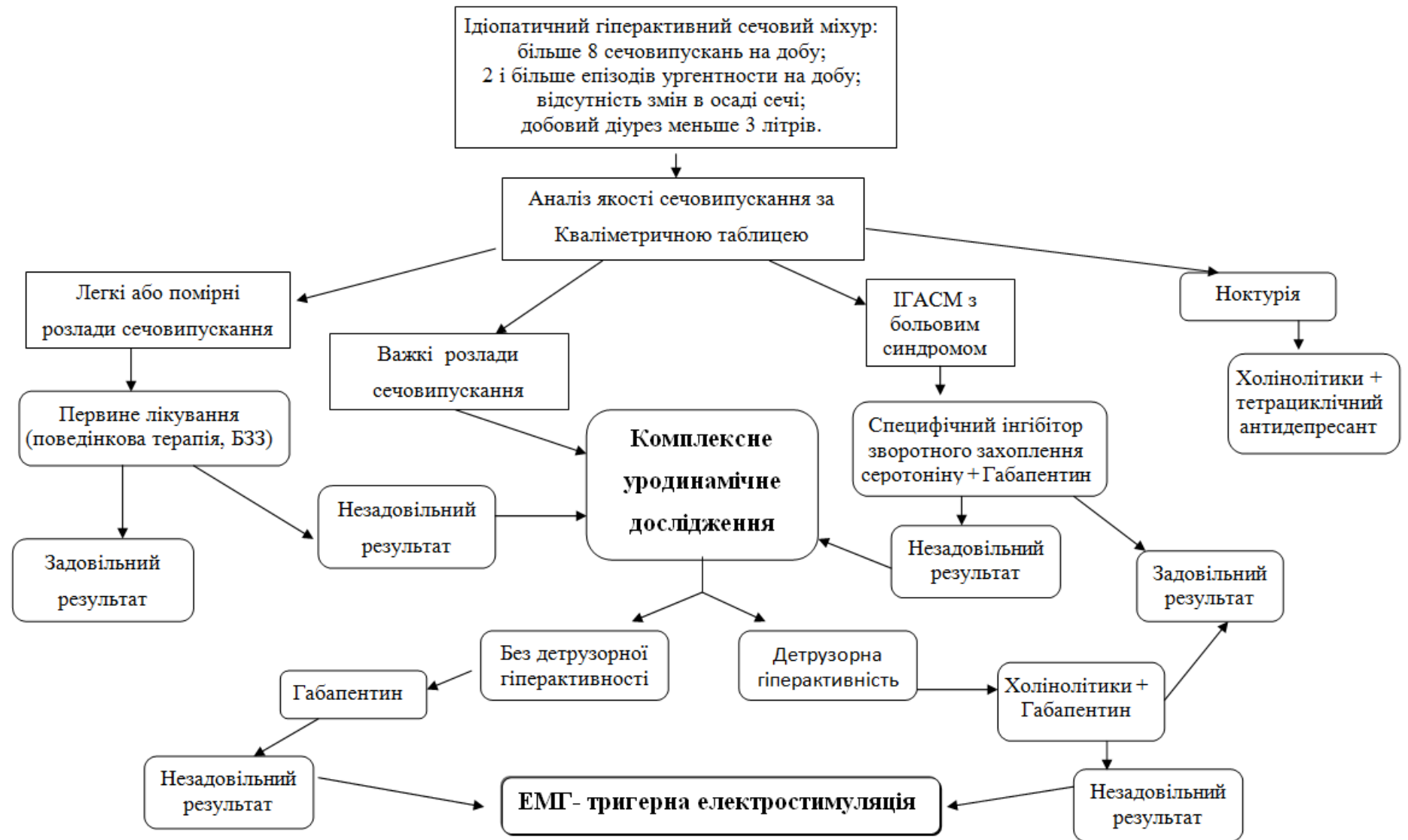


Рис.1 Клініко-організаційна модель спостереження хворих з ідіопатичним гіперактивним сечовим міхуром.

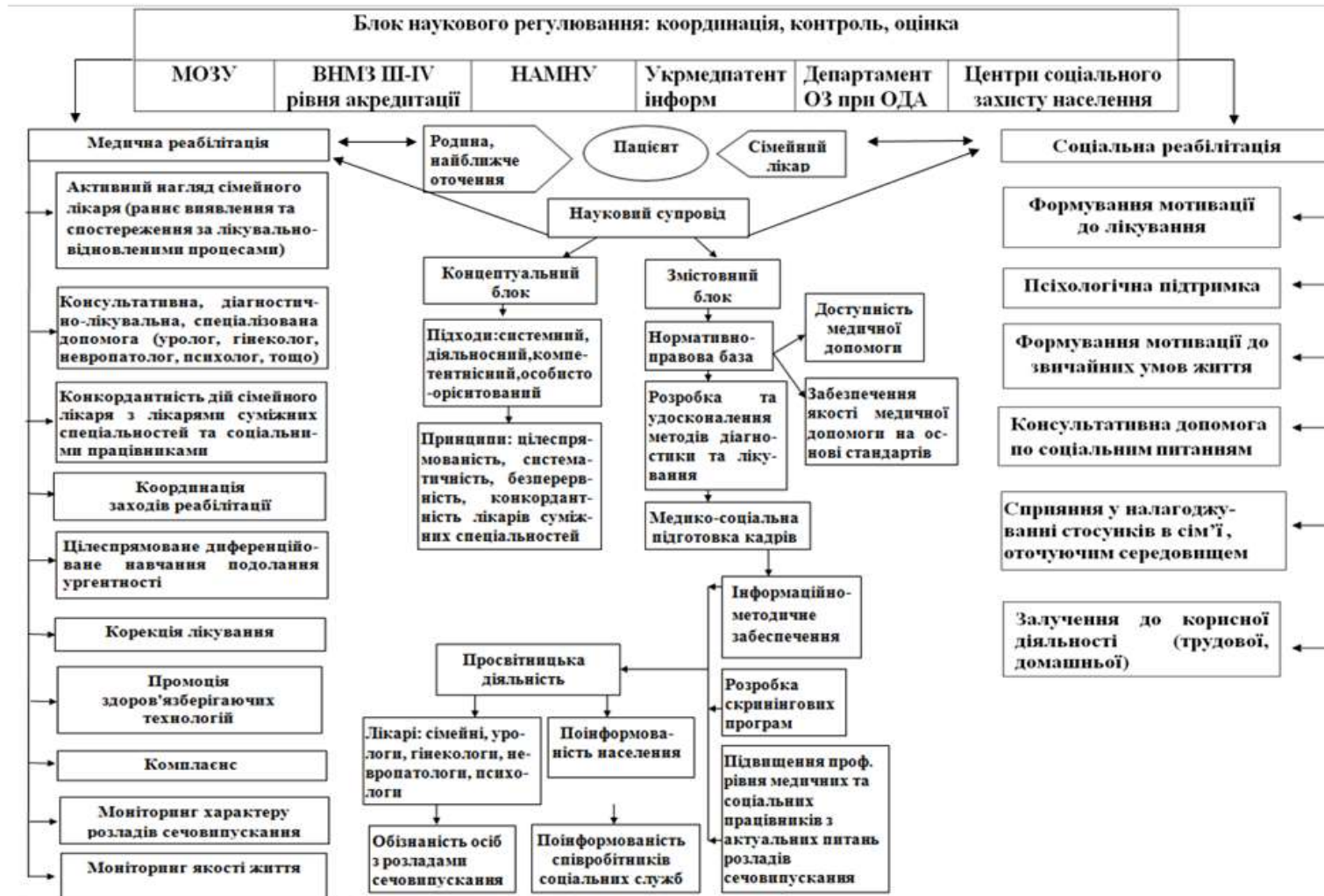


Рис. 2 Медико-соціальна модель реабілітації (запобіжного та відновленого лікування) хворих з ідіопатичним гіперактивним сечовим міхуром.

У дисертації наведено теоретичне узагальнення та нове практичне вирішення актуальної наукової проблеми урології - покращення діагностики, лікування та соціальної реабілітації хворих на ідіопатичний гіперактивний сечовий міхур шляхом розробки та наукового обґрунтування концепції диференційованого підходу до діагностики та лікування на основі комплексного вивчення та встановлення нових клініко-патогенетичних ланок розвитку та перебігу патології, що формуються підтвердженнями наукових досягнень на міждисциплінарних рівнях.

1. Вперше анонімним популяційним дослідженням в Південному регіоні України серед 1100 респондентів-чоловіків та 4582 респондентів-жінок гіперактивний сечовий міхур виявлено у жінок (19,8%), у чоловіків (14,3%). Обтяженість в клінічному перебігу патології в жінок спостерігалось у віці 60-69 років (32,4%), у чоловіків у віці 70 років і старше (38,9%).

2. Виявлені і оцінені за відношеннями шансів чинники ризику, за якими передбачається поява ідіопатичного гіперактивного сечового міхура для чоловіків: зайва вага (OR-2,000), порушення функції системи травлення (OR - 3,365), хірургія малого тазу в анамнезі (OR - 2,527), систематичне вживання алкоголю (OR - 1,330); для жінок: вагінальні пологи (OR - 2,195), менопауза (OR - 3,320), сечова інфекція (OR - 4,008), емоційне перевантаження (OR - 6,843) і хірургія малого тазу в анамнезі (OR - 2,062).

3. Встановлено, що хворі на ідіопатичний гіперактивний сечовий міхур мають однотипні порушення резервуарної функції сечового міхура, пов'язані із зниженням середнього ефективного об'єму у вигляді ноктурії, полакіурії, епізодів нетримання сечі. Імперативний їх характер через гіперактивність детрузора (36,04%) та гіперсенсорність сечового міхура (70,55%) призводить до зниження максимальної цистометричної ємкості сечового міхура в 86,80%, зниження комплаєнтності в 43,65%, нестабільності уретри в 24,87%.

4. Дисфункція позмугованих м'язів промежини і сфінктерного апарату тазових органів як причина ІГАСМ, встановлена у 36,72% хворих із «сенсорними» симптомами без інконтиненції, у 78,35% хворих з ургентною формою НС та 53,7% з больовим синдромом. Причиною інконтиненції при ІГАСМ є поєднанні порушення стану тазових сфінктерів (47,18%), ізольоване порушення чутливості сечового міхура до наповнення (25,36%), гіперактивність детрузора (28,24%).

5. Вегетативна дистонія діагностована у 93,88% хворих на ІГАСМ. Вегетативна недостатність проявляється порушенням потовиділення (66,47%), терморегуляції (34,71%), схильністю до почервоніння обличчя (57,94%), дисфункцією кардіоваскулярної (47,98%) та респіраторної (50,85%) систем, а також у 69,92% виявлено психо-вегетативний синдром та вегето-судинні кризи.

6. Порушення вегетативної нервової системи, що здійснює нейроендокринну-гуморальну регуляцію, підпорядковується дисбалансу

мікроелементозного метаболізму, виявленого у 100% хворих на ІГАСМ. Серед основних порушень – дисбаланс йоду (100%), марганцю (100%), селену (90%), міді (80%), цинку (60%). Дисбаланс калію та натрію у 50% хворих прямим чином впливає на діурез та складає важливу ланку патогенезу ІГАСМ.

7. Спектральним аналізом варіабельності кардіоритму під час уродинамічних тестів у хворих на ІГАСМ встановлено, що вихідні механізми забезпечення тонуусу детрузора реалізуються активацією симпатичної сегментарної ланки при збереження підвищення надсегментарних впливів у 61%. Часткове наповнення СМ сприймається як істотний фізіологічний стрес під дією симпатичних впливів. Зниження активності сегментарних механізмів в регуляції тонуусу детрузора з компенсаторним напруженням виявлено у 78% хворих на ІГАСМ з больовим синдромом. Адаптація при інтенсивному позиві до сечовипускання досягається напруженням центральних симпатичних впливів.

8. Монотерапія конкурентним антагоністом м-холінорецепторів, що є традиційною у хворих на ІГАСМ без детрузорної гіперактивності забезпечує скорочення частоти сечовипускань на 37,55%, частоти епізодів нетримання сечі на 52,14% та зменшення інтенсивності ургентності на 14,8%. Симптоми ургентного сечовипускання частково послаблюються у 22,58% хворих і повною мірою лише у 9,67%, що підтверджує доцільність розробки концепції до ефективної урологічної реабілітації.

9. Комплексне лікування ІГАСМ забезпечується персоніфікованим підходом до вибору патогенетично обґрунтованих лікарських засобів що впливають на інтенсивність ургентного сечовипускання (мертазапін та габантін) з позитивною дією у 84,12% хворих та впливом на больовий синдром (сертраліну гідрохлорид та габантін) зі зниженням інтенсивності болю на 62,20%.

10. Впроваджений спосіб лікування ІГАСМ конкурентним антагоністом м-холінорецепторів (толтеродин тартрат) в комплексі з циклічним структурним аналогом ГАМК (габапентин) знижує частоту полакіурії на 64,06%, ноктурію на 82,09%, епізоди ургентності на 81,06% і нетримання сечі на 80,05%, забезпечуючи хороший результат у 40,29% та задовільний результат у 35,82%.

11. Метод біологічного зворотного зв'язку в поєднанні з ЕМГ – тригерною електростимуляцією м'язів тазового дна у випадках функціональних порушень НСШ при ІГАСМ сприяє відновленню управління процесом мікції, дозволяє сформувати оптимально фізіологічний тип максимального м'язового скорочення і регуляції свідомого контролю за актом сечовипускання за рахунок відновлення функції тазових сфінктерів на 50% у 69,23% хворих. Об'єм наповнення СМ при фізіологічному позиві на сечовипускання збільшився на 43,18%, при вираженому позиві на - 48,03%, максимальна цистометрична ємність СМ зросла на 31,68%.

12. Розроблений спосіб корекції порушень уродинаміки пов'язаних з ІГАСМ, який передбачає курсове застосування комбінованої терапії

антидеприсантів та антиконвульсантів та спостереження продовж 6-12 місяців дозволяє досягти ремісії у 80,85% - 78,72% при ІГАСМ без детрузорної гіперактивності; у 69,76% - 67,44% при ІГАСМ з нетриманням сечі; у 59,45% - 56,52% при ІГАСМ з больовим синдромом, проти 31,57% - 26,31% в групі порівняння та знизити ймовірність прогресування атрофічних змін детрузора.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. При первинному обстеженні хворих на ІГАСМ важкість розладів сечовипускання слід вимірювати за добовим ритмом сечовипускання та за кваліметричною таблицею для клінічної оцінки якості сечовипускання у хворих на ІГАСМ, де в оцінці порушень сечовипускання, важлива роль належить реєстрації ритму спонтанних сечовипускань.

2. Поглиблена діагностика функціонального стану НСШ у хворих на ІГАСМ, зокрема функції сфінктеру уретри і шийки СМ, накопичувальної й евакуаторної функцій СМ, його електричні потенціали повинна проводитись за допомоги комплексу уродинамічних досліджень з використанням комп'ютеризованої системи ЕМГ тазового дна.

3. При обстеженні пацієнтів із захворюваннями НСШ, що супроводжуються порушенням адаптаційної функції і континентних механізмів СМ необхідне комплексне урологічне обстеження з оцінкою вегетативної активності під час наповнення СМ на підставі показників СА ВРС. Застосування даного підходу сприяє виявленню урологічних тригерів вегетативної дісрефлексії, які можуть бути основним фактором, що визначає ургентну симптоматику НСШ в симптомокомплекс ІГАМП.

4. Реалізація ефективної диференційованої фармакотерапії ІГАСМ потребує уніфікованого і, в той же час, персоніфіковано-орієнтованого принципу розподілу пацієнтів за особливостями клінічного перебігу патологічного стану. Слід виділяти хворих виключно із так званими «сенсорними» симптомами; хворих з ургентною або змішаною формою НС і/або з уродинамічно доведеною ДГ; хворих із ІГАСМ та больовим синдромом. Фармакотерапію доцільно призначати з урахуванням ускладнень ІГАСМ клінічними симптомами та синдромами, дотримуючись правил ефективності та безпечності дії лікарських засобів.

5. Метод біологічного зворотного зв'язку в поєднанні з ЕМГ-тригерною електростимуляцією м'язів тазового дна, доцільно використовувати у хворих з ІГАСМ (континентних, інконтинентних і з больовим синдромом), які мають в анамнезі низьку переносимість або неефективність застосування базової медикаментозної терапії.

СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Yuriy M Dekhtiar, Fedir I Kostyev, Oleksandr M Zacheslavsky, Dmytro O Kuznietsov. Urodynamic characteristics of lower urinary tract of patients with idiopathic overactive bladder. *Urology Annals (Saudi Arabia)* No.1-2019, p.83-86. (Дисертантом проаналізовано стан вивчення проблеми, проведено клінічні обстеження, статично опрацьовані отримані результати, підготовлено статтю до друку.)

2. Дехтяр Ю.М., Костєв Ф.І., Яцина О.І., Савчук Р.В., Залива К.А. Особливості уродинаміки нижніх сечових шляхів в хворих на ідіопатичний гіперактивний сечовий міхур. *Клінічна хірургія*, [S.l.], n. 1, p. 71-73, січ. 2018. ISSN 2522-1396. (Дисертантом проведено клінічні обстеження, статично опрацьовані отримані результати, підготовлено статтю до друку.)

3. Дехтяр Ю.М., Костєв Ф.І., Залива К.А. Особливості лікування хворих з ідіопатичним гіперактивним сечовим міхуром без детрузорної гіперактивності. «Лікарська справа=Врачебное дело», 2019, № 7–8, С. 35-40. (Дисертантом проаналізовано літературні джерела, зібрано фактичний матеріал, проведено статистичну обробку клінічного матеріалу, оформлено статтю.)

4. Yuriy M Dekhtiar, Fedir I Kostyev, Oleksandr V Rudenko, Dmytro O Kuznietsov. Urodynamic Patterns of the Idiopathic Overactive Bladder. *Science Journal of Clinical Medicine* 2017; 6(5): p. 74-79. (Дисертантом проведено клінічні обстеження, статично опрацьовані отримані результати, підготовлено статтю до друку.)

5. Dekhtyar Yu M., Kostyev F.I., Chaika A.M. Influence of the autonomic nervous system on the clinical course of overactive bladder. *Journal of Health Sciences*. 2014. Vol 4 (No 08). С. 49-58. (Дисертантом проаналізовано літературні джерела, зібрано фактичний матеріал, проведено статистичну обробку клінічного матеріалу, оформлено статтю.)

6. Костєв Ф.І., Дехтярь Ю.Н., Чайка А.М. Диагностический мониторинг и выбор лечебной тактики при гиперактивном мочевом пузыре. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2014. № 3. С. 100-104. (Дисертантом проаналізовано літературні джерела, сформульовано спосіб комплексного лікування, зібрано фактичний матеріал, проведено статистичну обробку клінічного матеріалу, оформлено статтю.)

7. Дехтярь Ю.Н. Адаптивное биоуправление в диагностике функционального состояния мышц тазового дна при консервативном лечении гиперактивного мочевого пузыря. *Вестник ЮКГФА (Казахстан)*. 2015. № 4 (73). С 56-63.

8. Дехтяр Ю.М., Костєв Ф.І., Будіянська В.В. Диференційована фармакотерапія дизуричних симптомів в залежності від клінічних особливостей перебігу гіперактивного сечового міхура. *Урологія*. 2016. Том 20. № 2 с. 8 - 14. (Дисертантом сформульовано спосіб комплексного лікування, виконано клінічне дослідження, проведено статистичну обробку, оформлено статтю.)

9. Костєв Ф. І., Дехтяр Ю. М., Чайка О.М. Значення методів біологічного зворотного зв'язку в діагностиці функціонального стану м'язів

тазового дна при консервативному лікуванні гіперактивного сечового міхура. Урологія. 2014. Том 18. № 1 с. 58 - 63. (Дисертантом проаналізовано літературні джерела, сформульовано спосіб комплексного лікування, зібрано фактичний матеріал, проведено статистичну обробку клінічного матеріалу, оформлено статтю.)

10. Дехтяр Ю.М., Костєв Ф.І., Чайка О.М. Особливості уродинаміки нижніх сечових шляхів у жінок з нетриманням сечі, що виникає при статевому акті. Урологія. 2015. № 2 (73). С. 23-26. (Дисертантом проаналізовано літературні джерела, виконано клінічне дослідження, проведено статистичну обробку клінічного матеріалу, оформлено статтю.)

11. Дехтяр Ю.М., Костєв Ф.І., Залива К.А. Уродинамічні патерни ідіопатичного гіперактивного сечового міхура. Урологія. 2017. Том 21, №4(83). с. 21-26. (Дисертантом проаналізовано літературні джерела, виконано клінічне дослідження, проведено статистичну обробку матеріалу, оформлено статтю.)

12. Дехтяр Ю.М., Костєв Ф.І., Залива К.А. Фармакологічний моніторинг клінічного перебігу гіперактивного сечового міхура без нетримання сечі. Урологія. 2020. Том 24, №2(93). с. 141-145. (Дисертантом проаналізовано літературні джерела, виконано клінічне дослідження, проведено статистичну обробку матеріалу, оформлено статтю.)

13. Костєв Ф.І., Дехтяр Ю.М. Корекція функціональних порушень сечового міхура з урахуванням вегетативної регуляції. Здоров'є мужчини. 2012. № 3 (42). С. 173-176 (Дисертантом сформульовано спосіб лікування, виконано клінічне дослідження, проведено статистичну обробку матеріалу, оформлено статтю.)

14. Дехтяр Ю.М., Костєв Ф.І., Кузнецов Д.О. Методи біологічного зворотного зв'язку як фактор підвищення ефективності корекції функціональної дезадаптації м'язів тазового дна у хворих на ненеурогенний гіперактивний сечовий міхур. Здоров'є мужчини. 2019. № 2. С. 74-78. (Здобувачем здійснено набір хворих, проведено клінічні обстеження та аналіз отриманих даних, оформлено статтю до друку.)

15. Костєв Ф.І., Дехтяр Ю.М., Залива К.А. Оптимізація лікування ідіопатичного гіперактивного сечового міхура без детрузорної гіперактивності. Здоров'є мужчини. 2018. №1 (64) с. 109-112. (Дисертантом проаналізовано літературні джерела, зібрано фактичний матеріал, проведено статистичну обробку клінічного матеріалу, оформлено статтю.)

16. Дехтяр Ю.М., Костєв Ф.І., Зачеславський О.М., Кузнецов Д.О. Оцінювання ефективності терапії ідіопатичного гіперактивного сечового міхура із застосуванням методів біологічного зворотного зв'язку. Здоров'є мужчини. 2018. №1 (64) с. 109-113. (Дисертантом проаналізовано літературні джерела, виконано клінічне дослідження, зібрано фактичний матеріал, проведено статистичну обробку клінічного матеріалу, оформлено статтю.)

17. Дехтяр Ю.М., Костєв Ф.І., Кузнецов Д.О. Застосування адаптивного біоуправління в діагностиці функціонального стану м'язів тазового дна при консервативному лікуванні гіперактивного сечового міхура. Здоров'є

мужчини. 2017. №3 (62). С. 97-101. (Дисертантом отримано фактичний матеріал, проведено обробку результатів і підготовку до друку.)

18. Дехтяр Ю.М., Костев Ф.І. Типологія розладів акту сечовипускання у хворих на ідіопатичний сечовий міхур. Здоров'є людини. 2017. №1 (60). С. 117-121. (Дисертантом виконано клінічне дослідження, зібрано фактичний матеріал, проведено статистичну обробку клінічного матеріалу, оформлено статтю.)

19. Дехтяр Ю.М., Залива К.А. Вибір лікувальної тактики дизуричних симптомів в хворих на гіперактивний сечовий міхур. Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. 2017. № 2/1. С. 146-152. (Дисертантом проаналізовано літературні джерела, сформульовано спосіб лікування, виконано клінічне дослідження, проведено статистичну обробку клінічного матеріалу, оформлено статтю.)

20. Костев Ф.І., Дехтяр Ю.М. Вплив вегетативної нервової системи на клінічний перебіг гіперактивного сечового міхура. Український журнал нефрології та діалізу. 2012. № 2(34). (Дисертантом виконано клінічне дослідження, проведено статистичну обробку матеріалу, оформлено статтю.)

21. Дехтяр Ю.М., Костев Ф.І., Багренцова Л.В., Брацун Є.В. Стан вегетативної нервової системи в залежності від клінічного перебігу гіперактивного сечового міхура. Теоретична і експериментальна медицина. 2011. Том 15. № 3. С. 15-22. (Дисертантом проаналізовано літературні джерела, виконано клінічне дослідження, проведено статистичну обробку клінічного матеріалу, оформлено статтю.)

22. Дехтяр Ю.М., Костев Ф.І., Мойсейченко З.П. Особливості елементного гомеостазу в хворих з ідіопатичним гіперактивним сечовим міхуром. Одеський медичний журнал. 2012. № 4 (132) с. 34-36. (Здобувачем здійснено набір хворих, проведено клінічні обстеження та аналіз отриманих даних, оформлено статтю до друку.)

23. Костев Ф.І., Дехтяр Ю.М., Руденко С.М., Руденко О.С., Пивоварчук Р.Я., Хливненко С.М. Роль добового моніторингу уродинаміки в діагностиці розладів сечовипускання. Одеський медичний журнал. 2013. № 2 (136) с.49-52. (Здобувачем здійснено набір хворих, проведено клінічні обстеження та аналіз отриманих даних, оформлено статтю до друку.)

24. Костев Ф.І., Дехтяр Ю.М., Чайка О.М. Застосування методів біологічного зворотнього зв'язку в діагностиці та консервативному лікуванні нетримання сечі у жінок. Одеський медичний журнал. 2014. № 1 (141) с. 58 - 63. (Дисертантом сформульовано спосіб лікування, зібрано фактичний матеріал, проведено статистичну обробку клінічного матеріалу, оформлено статтю.)

25. Дехтяр Ю.М., Костев Ф.І., Маломуж О.І., Паталашук А.П. Форми порушення сечовипускання у жінок при урогенітальних розладах у постменопаузі. Одеський медичний журнал. 2004. № 3 (83) с. 50 – 53. (Здобувачем здійснено набір хворих, проведено клінічні обстеження та аналіз отриманих даних, оформлено статтю до друку.)

26. Костєв Ф.І., Дехтяр Ю.М., Кваша О.М. Лікування гіперактивного сечового міхура (ГАСМ) у хворих з доброякісною гіперплазією передміхурової залози (ДГПЗ). Урологія. Додаток 2010. Том № 14. с. 316-318. (Дисертантом сформульовано спосіб лікування, зібрано фактичний матеріал, проведено статистичну обробку клінічного матеріалу, оформлено статтю.)

27. Костєв Ф.І., Дехтяр Ю.М., Кваша О.М. Терапія симптомів нижніх сечових шляхів (СНСШ) у хворих на доброякісну гіперплазію передміхурової залози (ДГПЗ) і гіперактивний сечовий міхур (ГАСМ). Одеський медичний журнал. 2012. № 1 (129) С. 40-44. (Дисертантом сформульовано спосіб лікування, зібрано фактичний матеріал, проведено статистичну обробку клінічного матеріалу, оформлено статтю.)

28. Костєв Ф.І., Дехтяр Ю.М., Жосан Д.О., винахідники; Одеський національний медичний університет, патентовласник. Спосіб діагностики функціонального стану сфінктерного апарату нижніх сечових шляхів у хворих зі стресовим нетриманням сечі. Патент України № 105120. 2014 Квіт 10 (Здобувачем здійснено патентний пошук, набір та обробка результатів, аналіз та узагальнення, підготовка до друку).

29. Костєв Ф.І., Дехтяр Ю.М., Саламаха В.В., винахідники; Одеський національний медичний університет, патентовласник. Спосіб діагностики детрузорно-сфінктерної диссинергії. Патент України № 30888/ЗА/13. 2013 Груд 18 (Здобувачем здійснено патентний пошук, набір та обробка результатів, аналіз та узагальнення, підготовка до друку).

30. Костєв Ф.І., Дехтяр Ю.М., винахідники; Одеський національний медичний університет, патентовласник. Спосіб лікування гіперактивного сечового міхура з алгічним синдромом. Патент України № 64842. 2011 Листоп 25 (Здобувачем здійснено патентний пошук, набір та обробка результатів, аналіз та узагальнення, підготовка до друку).

31. Костєв Ф.І., Дехтяр Ю.М., Богренцова Л.В., винахідники; Одеський національний медичний університет, патентовласник. Спосіб діагностики впливу вегетативної дисфункції на формування симптомів гіперактивного сечового міхура. Патент України № 64843. 2011 Листоп 25 (Здобувачем здійснено патентний пошук, набір та обробка результатів, аналіз та узагальнення, підготовка до друку).

32. Костєв Ф.І., Левицький А.П., Дехтяр Ю.М., Малярчук Д.А., винахідники; Одеський національний медичний університет, патентовласник. Спосіб лікування уродинамічних порушень у жінок в постменопаузальному періоді. Патент України № 41756. 2001 Верес 17 (Здобувачем здійснено патентний пошук, набір та обробка результатів, аналіз та узагальнення, підготовка до друку).

33. Костєв Ф.І., Шостак В.М., Дехтяр Ю.М., винахідники; Одеський національний медичний університет, патентовласник. Спосіб лікування гіперактивного сечового міхура. Патент України № 33560. 2008 Черв 25 (Здобувачем здійснено патентний пошук, набір та обробка результатів, аналіз та узагальнення, підготовка до друку).

34. Малахов В.П., Кресюн В.Й., Костєв Ф.І., Бровков В.Г., Шостак М.В., Дехтяр Ю.М., винахідники; Одеський національний медичний університет, патентовласник. Спосіб проведення електроімпульсного впливу на біологічні структури. Патент України № 10239. 2005 Листопад 15 (Здобувач виконав реферат патенту та провів статистичну обробку отриманих результатів, підготував матеріал до друку).

35. Запорожан В.М., Малахов В.П., Костєв Ф.І., Бровков В.Г., Дехтяр Ю.М., Шостак М.В., винахідники; Одеський національний медичний університет, патентовласник. Спосіб проведення електротерапії. Патент України №102402005 Листопад 15 (Здобувач виконав реферат патенту та провів статистичну обробку отриманих результатів, підготував матеріал до друку).

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

1. Дехтяр Ю.М., Костєв Ф.І. Особливості лікування ідіопатичного гіперактивного сечового міхура з нетриманням сечі. Урологія, Андрологія, Нефрологія – 2017»: Матеріали ювілейної науково-практичної конференції / Під ред. В.М. Лісового, І.М. Антоняна та ін. – Харків, 2017. С.300-301. (Дисертантом проаналізовано стан вивчення проблеми, проведено клінічні обстеження, статично опрацьовані отримані результати, підготовлено статтю до друку.)

2. Дехтяр Ю.М., Костєв Ф.І., Залива К.А. Типологія клінічного перебігу ненейрогенного гіперактивного сечового міхура. Урологія, Андрологія, Нефрологія – досягнення, проблеми, шляхи вирішення»: Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю/ Під ред. В.М. Лісового, І.М. Антоняна та ін. – Харків, 2019. с.243-245. (Здобувачем здійснено набір хворих, проведено клінічні обстеження та аналіз отриманих даних, оформлено статтю до друку).

3. Костєв Ф.І., Андрієвський О.Г.; Дехтяр Ю.М. Стан уродинаміки в жінок у пост менопаузі. Матеріали IV Південно-української науково-практичної конференції «Хвороби народжені прогресом», Одеса, 2009.- С. 89-90. (Здобувачем здійснено набір хворих, проведено клінічні обстеження та аналіз отриманих даних, оформлено тези до друку).

4. Дехтяр Ю.М., Костєв Ф.І., Андрієвський О.Г., Швець В.Д. Якість життя літніх жінок з розладами сечовипускання. Матеріали IV Південно-української науково-практичної конференції «Хвороби народжені прогресом», Одеса, 2009.- С. 78. (Здобувачем здійснено набір хворих, проведено клінічні обстеження та аналіз отриманих даних, оформлено тези до друку).

5. Дехтярь Ю.Н. Состояние уродинамики нижних мочевых путей у женщин в постменопаузе. Тези доповідей конференції «Біофізичні стандарти та інформаційні технології в медицині». Одеса, листопад, 2002 р. – С - 13.

6. Спосіб лікування гіперактивного сечового міхура з алгічним синдромом: Методичні рекомендації /уклад.: Костєв Ф.І., Дехтяр Ю.М., Яцина О.І. - К.: МОЗ, Укрпатентінформ. - № 131.16/286.16. (Дисертантом проаналізовано стан вивчення проблеми, проведено клінічні обстеження,

статично опрацьовані отримані результати, підготовлено методичні рекомендації до друку).

7. Спосіб лікування інфекційно-запальних захворювань органів сечової системи в жінок у постменопаузальному періоді: Методичні рекомендації /уклад.: Костєв Ф.І., Дехтяр Ю.М. - Київ: МОЗ України, 2003. – 18 с. (Дисертантом проаналізовано стан вивчення проблеми, проведено клінічні обстеження, статично опрацьовані отримані результати, підготовлено методичні рекомендації до друку).

8. Спосіб лікування гіперактивного сечового міхура з алгічним синдромом: інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я /уклад.: Костєв Ф.І., Дехтяр Ю.М., Яцина О.І. - К.: МОЗ, укрпатентінформ. - № 288 - 2016 р. (Дисертантом проаналізовано стан вивчення проблеми, проведено клінічні обстеження, статично опрацьовані отримані результати, підготовлено інформаційний лист до друку).

АНОТАЦІЯ

Дехтяр Ю.М. Ідіопатичний гіперактивний сечовий міхур: особливості етіології, патогенезу та диференційованої фармакотерапії. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.06 - Урологія. – Державна установа «Інститут урології НАМН України», Київ, 2021.

Дисертація присвячена вирішенню актуальної задачі клінічної урології - покращенню якості діагностики та лікування хворих на ідіопатичний гіперактивний сечовий міхур шляхом оцінки ролі вегетативної регуляції функції нижніх сечових шляхів та патогенетичного обґрунтування сучасної концепції стратегії та тактики лікування.

Проведено масштабне соціологічне дослідження, спрямоване на виявлення поширеності гіперактивного сечового міхура (ГАСМ) серед населення Південного регіону України. Серед 1100 респондентів-чоловіків та 4582 респондентів-жінок симптоми гіперактивного сечового міхура відмічені у жінок (19,8%), у чоловіків (14,3%). Обтяжений клінічний перебіг у жінок спостерігалось у віці 60-69 років (32,4%), у чоловіків – 70 років і старше (38,9%). Доведена неоднозначність впливу основних факторів ризику виникнення ІГАСМ. Встановлені передбачувані чинники ризику з оцінкою співвідношення шансів появи ІГАСМ для чоловіків: зайва вага (OR-2,000), енурез в дитинстві (OR - 3,157), порушення функції системи травлення (OR - 3,365), хірургія малого тазу в анамнезі (OR - 2,527), систематичне вживання алкоголю (OR - 1,330); для жінок: вагінальні пологи (OR - 2,195), менопауза (OR - 3,320), сечова інфекція в анамнезі (OR - 4,008), емоційне перевантаження (OR - 6,843) і хірургія малого тазу в анамнезі (OR – 2,062). Вивченні варіабельність абсолютних концентрацій, пропорцій і кореляційних взаємодій есенціальних мікроелементів. Відзначено дисбаланс йоду (у 100%

обстежених), марганцю (у 100%), селену (у 90% хворих), міді (у 80%), цинку (у 60%), кальцію (у 40% хворих гіпо- і у 60% хворих - гіперелементоз). Встановлено, що ургентне сечовипускання при ІГАСМ спровоковано наступними уродинамічними порушеннями або їх сполученням: зниження максимальної цистометричної місткості – 171 (86,80%), зниження порогу чутливості (гіперсенсорність) - 139 (70,55%), гіперактивністю детрузора – 71 (36,04%). Вегетативна дистонія діагностована у 93,88% хворих на ІГАСМ. Вегетативна недостатність проявляється порушенням потовиділення (66,47%), терморегуляції (34,71%), схильністю до почервоніння обличчя (57,94%), дисфункцією кардіоваскулярної (47,98%) та респіраторної (50,85%) систем, а також у 69,92% наявністю психо-вегетативного синдрому та вегетосудинної кризи. Монотерапія конкурентним антагоністом М-холінорецепторів у хворих на ІГАСМ без детрузорної гіперактивності забезпечує скорочення частоти сечовипускань на 37,55%, частоти епізодів нетримання сечі на 52,14% та зменшення інтенсивності ургентності на 14,8%. Симптоми ургентного сечовипускання частково послаблюються у 22,58% хворих і зникають лише у 9,67%, що підтверджує доцільність розробки концепції до ефективної урологічної реабілітації. Комплексне лікування ІГАСМ забезпечується персоніфікованим підходом до вибору патогенетично спрямованих лікарських засобів, що впливають як на інтенсивність ургентного сечовипускання (мертазапін та габантін) з позитивною дією у 84,12% хворих, так й на больовий синдром (сертралін гідрохлорид та габантін) зі зниженням інтенсивності болю на 62,20%. Впроваджений спосіб лікування ІГАСМ конкурентним антагоністом м-холінорецепторів (толтеродин тартрат) в комплексі з циклічним структурним аналогом ГАМК (габапентин) знижує частоту полакіурії на 64,06%, ноктурію на 82,09%, епізоди ургентності на 81,06% і нетримання сечі на 80,05%, в результаті забезпечуючи хороший результат у 40,29% та задовільний у 35,82%. Метод біологічного зворотного зв'язку в поєднанні з ЕМГ – тригерною електростимуляцією м'язів тазового дна сприяє відновленню управління процесом мікції, дозволяє сформувати оптимально фізіологічний тип максимального м'язового скорочення і регуляції свідомого контролю за актом сечовипускання за рахунок: відновлення функції тазових сфінктерів на 50% у 69,23% хворих, збільшення об'єму наповнення СМ при фізіологічному позиві на сечовипускання на 43,18%, при вираженому позиві на – 48,03%, максимальної цистометричної ємкості на 31,68%. Розроблений спосіб корекції порушень уродинаміки пов'язаних з ІГАСМ, який передбачає курсове застосування комбінованої терапії антидеприсантів та антиконвульсантів із спостереженням продовж 6-12 місяців дозволяє досягти ремісії у 78,72% - 80,85% при ІГАСМ без детрузорної гіперактивності; у 67,44% - 69,76% при ІГАСМ з нетриманням сечі; у 56,52% - 59,45% при ІГАСМ з больовим синдромом, проти 26,31% - 31,57% в групі порівняння, а також знизити ймовірність прогресування атрофічних змін детрузора.

Ключові слова: ідіопатичний гіперактивний сечовий міхур, нетримання сечі, нижні сечові шляхи, уродинаміка, комбіноване уродинамічне дослідження.

АННОТАЦИЯ

Дехтярь Ю.М. Идиопатический гиперактивный мочевого пузыря: особенности этиологии, патогенеза и дифференциальной фармакотерапии. – Квалификационный научный труд на правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.06 - Урология. – Государственное учреждение «Институт урологии НАМН Украины», Киев, 2021.

Диссертация посвящена решению актуальной задачи клинической урологии – улучшению качества диагностики и лечения больных идиопатическим гиперактивным мочевым пузырем путем оценки роли вегетативной регуляции функции нижних мочевых путей и патогенетического обоснования современной концепции стратегии и тактики лечения.

Проведено масштабное социологическое исследование, направленное на выявление распространенности гиперактивного мочевого пузыря (ГАМП) среди населения Южного региона Украины. Среди 1100 респондентов-мужчин и 4582 респондентов-женщин симптомы ГАМП отмечены у женщин (19,8%), у мужчин (14,3%). Отягощенное клиническое течение у женщин наблюдалось в возрасте 60-69 лет (32,4%), у мужчин в возрасте 70 лет и старше (38,9%). Проведенным исследованием доказана неоднозначность влияния основных факторов риска в возникновении идиопатического гиперактивного мочевого пузыря (ИГАСМ). Установлена предсказуемость факторов риска оценкой соотношения шансов появления ИГАСМ для мужчин: лишний вес (OR-2,000), энурез в детстве (OR - 3,157), нарушение функции системы пищеварения (OR - 3,365), хирургия малого таза в анамнезе (OR - 2,527), систематическое употребление алкоголя (OR - 1,330) для женщин: вагинальные роды (OR - 2,195), менопауза (OR - 3,320), мочевиная инфекция в анамнезе (OR - 4,008), эмоциональной перегрузки (OR - 6,843) и хирургия малого таза в анамнезе (OR - 2,062). Изучена вариабельность абсолютных концентраций, пропорций и корреляционных взаимодействий эссенциальных микроэлементов. Выявлен дисбаланс йода (в 100% обследованных), марганца (в 100%), селена (у 90% больных), меди (в 80%), цинка (в 60%), кальция (у 40% больных гипо- и в 60 % больных - гиперэлементоз). Установлено, что ургентное мочеиспускание при ИГАСМ спровоцировано следующими уродинамическими симптомами или их сочетанием: снижение максимальной цистометричной емкости - 171 (86,80%), снижение порога чувствительности (гиперсенсорность) - 139 (70,55%), детрузорная гиперактивность - 71 (36, 04%). Вегетативная дистония диагностирована у 93,88% больных ИГАСМ. Вегетативная недостаточность протекает с нарушением потоотделения (66,47%),

терморегуляции (34,71%), склонностью к покраснению лица (57,94%), дисфункцией кардиоваскулярной (47,98%) и респираторной (50,85%) систем, а также у 69,92% выявлено психо-вегетативный синдром и вегетососудистые кризы. Монотерапия конкурентным антагонистом М-холинорецепторов у больных ИГАСМ без детрузорной гиперактивности реализуется сокращением частоты мочеиспусканий в 37,55%, частоты эпизодов недержания мочи на 52,14% и интенсивности ургентности на 14,8%. Симптомы ургентного мочеиспускания частично ослабляются в 22,58% больных и в полной мере лишь в 9,67%, что подтверждает целесообразность разработки концепции до эффективной урологической реабилитации. Комплексное лечение ИГАСМ обеспечивается персонифицированным подходом к выбору патогенетически направленных лекарственных средств влияющих на интенсивность ургентного мочеиспускания (мертазапин и габантин) с положительным действием в 84,12% больных и влиянием на болевой синдром (сертралином гидрохлорид и Габантин) со снижением интенсивности боли на 62,20%. Внедренный способ лечения ИГАСМ конкурентным антагонистом м-холинорецепторов (толтеродин тартрат) в комплексе с циклическим структурным аналогом ГАМК (габапентин) снижает частоту поллакиурии на 64,06%, ноктурии на 82,09%, эпизоды ургентности на 81,06% и недержание мочи на 80,05%, обеспечивая хороший результат в 40,29% и удовлетворительный результат в 35,82%. Метод биологической обратной связи в сочетании с ЭМГ - триггерной электростимуляцией мышц тазового дна функциональных нарушений НСШ при ИГАСМ способствует восстановлению управления процессом микции, позволяет сформировать оптимально физиологический тип максимального мышечного сокращения и регуляции сознательного контроля за актом мочеиспускания за счет восстановления функции тазовых сфинктеров на 50% в 69,23% больных. Объем наполнения мочевого пузыря при физиологическом позыве на мочеиспускание увеличился на 43,18%, при выраженном позыве на - 48,03%, максимальная цистометричная емкость мочевого пузыря выросла на 31,68%. Разработанный способ коррекции нарушений уродинамики связанных с ИГАСМ, который предусматривает курсовое применение комбинированной терапии антидепрессантом и антиконвульсантом в течение 6-12 месяцев позволяет достичь ремиссии в 80,85% - 78,72% при ИГАСМ без детрузорной гиперактивности; в 69,76% - 67,44% при ИГАСМ с недержанием мочи в 59,45% - 56,52% при ИГАСМ с болевым синдромом, против 31,57% - 26,31% в группе сравнения и снизить вероятность прогрессирования атрофических изменений детрузора.

Ключевые слова: идиопатический гиперактивный мочевой пузырь, недержание мочи, нижние мочевые пути, уродинамика, комбинированное уродинамическое исследование.

ANNOTATION

Dekhtiar Y.M. Idiopathic overactive bladder: features of etiology, pathogenesis and differential pharmacotherapy.- Manuscript.

Ph.D. Thesis (Medical Sciences) in "Urology" (specialty 14.01.06) - State Institution "Institute of Urology of the Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kiev, 2021.

The dissertation is devoted to solving the urgent problem of clinical urology - improving the quality of diagnosis and treatment of patients with idiopathic overactive bladder by assessing the role of autonomic regulation of the function of the lower urinary tract and pathogenetic substantiation of the modern concept of strategy and treatment tactics.

A large-scale sociological study was carried out aimed at identifying the prevalence of overactive bladder (OAB) among the population of the southern region of Ukraine. Among 1100 male and 4582 female respondents, OAB was found in women (19.8%) and in men (14.3%). The severity in the clinical course of pathology in women was observed at the age of 60-69 years (32.4%), in men aged 70 and older (38.9%). The study showed the ambiguity of the influence of the main risk factors in the occurrence of idiopathic overactive bladder (IOAB) in the examined patients. The predictability of risk factors for assessing the ratio of the chances of the occurrence of IOAB for men was established: overweight (OR-2,000), enuresis in childhood (OR-3.157), dysfunction of the digestive system (OR-3.365), history of pelvic surgery (OR-2.527), systematic alcohol use (OR - 1.330) for women: vaginal delivery (OR - 2.195), menopause (OR - 3.320), history of urinary infection (OR - 4.008), emotional overload (OR - 6.843) and history of pelvic surgery (OR - 2.062). The variability of the absolute concentrations, proportions and correlation interactions of essential microelements has been studied. An imbalance of iodine (in 100% of patients), manganese (in 100%), selenium (in 90% of patients), copper (in 80%), zinc (in 60%), calcium (in 40% of patients with hypo- and in 60 % of patients - hyperelementosis). It was found that urgent urination during IOAB was triggered by the following urodynamic symptoms or their combination: a decrease in the maximum cystometric capacity - 171 (86.80%), a decrease in the sensitivity threshold (hypersensitivity) - 139 (70.55%), detrusor overactivity - 71 (36, 04%). Vegetative dystonia was diagnosed in 93.88% of patients with IOAB. Vegetative failure occurs with impaired sweating (66.47%), thermoregulation (34.71%), a tendency to face reddening (57.94%), dysfunction of the cardiovascular (47.98%) and respiratory (50.85%) systems, and also in 69.92% psycho-vegetative syndrome and vegetative-vascular crises were revealed. Monotherapy with a competitive antagonist of m-cholinergic receptors in patients with IOAB without detrusor overactivity is implemented by reducing the frequency of urination by 37.55%, the frequency of urinary incontinence by 52.14% and the intensity of urgency by 14.8%. The symptoms of urgent urination are partially weakened in 22.58% of patients and fully only in 9.67%, which confirms the feasibility of developing a concept before effective urological rehabilitation. Comprehensive treatment of IOAB is provided by a personalized approach to the choice of pathogenetically targeted drugs that affect

the intensity of urgent urination (mertazapine and gabantin) with a positive effect in 84.12% of patients and an effect on pain syndrome (sertraline hydrochloride and gabantin) with a decrease in pain intensity by 62, 20 %. The introduced method of treating IOAB with a competitive antagonist of M-cholinergic receptors (tolterodine tartrate) in combination with a cyclic structural analogue of GABA (gabapentin) reduces the frequency of pollakiuria by 64.06%, nocturia by 82.09%, episodes of urgency by 81.06% and urinary incontinence by 80.05%, providing a good score of 40.29% and a satisfactory score of 35.82%. The method of biofeedback in combination with EMG - trigger electrical stimulation of the pelvic floor muscles of functional disorders of the NSS in IOAB helps to restore control of the micturition process, makes it possible to form an optimally physiological type of maximal muscle contraction and regulation of conscious control over the act of urination by restoring the function of the pelvic sphincters by 50% 69.23% of patients. The volume of filling of the bladder with a physiological urge to urinate increased by 43.18%, with a pronounced urge by 48.03%, the maximum cystometric capacity of the bladder increased by 31.68%. The developed method for correcting urodynamic disorders associated with IOAB, which provides for the course use of combined therapy with an antidepressant and an anticonvulsant for 6-12 months, allows to achieve remission of 80.85% - 78.72% with IOAB without detrusor hyperactivity; in 69.76% - 67.44% with IOAB with urinary incontinence in 59.45% - 56.52% with IOAB with pain syndrome, versus 31.57% - 26.31% in the comparison group and reduce the likelihood of progression of atrophic changes detrusor.

Key words: idiopathic overactive bladder, urinary incontinence, lower urinary tract, urodynamics, combined urodynamic study.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

Гіперактивний сечовий міхур - ГАСМ
Нижні сечові шляхи - НСШ
Ідіопатичний гіперактивний сечовий міхур - ІГАСМ
Гіперактивність детрузору - ГД
Сечовий міхур - СМ
Нетримання сечі – НС
Комбіноване уродинамічне дослідження - КУДД
Міжнародне товариство з нетримання сечі - ICS
Біологічний зворотний зв'язок - БЗЗ
Варіабельність ритму серця – ВРС
Спектральний аналіз варіабельності ритму серця – СА ВР
Вегетативна нервова система – ВНС
Візуальна аналогова шкала - ВАШ
Якість життя – ЯЖ
g-аміномасляна кислота - ГАМК
EuroQualityofLife - EQ-5D