

Міністерство охорони здоров'я України  
Одеський Національний Медичний Університет

УДК: 616.62-008.221-02-092

ДЕХТЯР ЮРІЙ МИКОЛАЙОВИЧ

ІДІОПАТИЧНИЙ ГІПЕРАКТИВНИЙ  
СЕЧОВИЙ МІХУР: ОСОБЛИВОСТІ ЕТІОЛОГІЇ, ПАТОГЕНЕЗУ ТА  
ДИФЕРЕНЦІЙОВАНОЇ ФАРМАКОТЕРАПІЇ.  
за спеціальністю 14.01.06-урологія

Подається на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук.

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело  
\_\_\_\_\_Ю.М. Дехтяр

Науковий консультант – Ф.І. Костєв, з.д.н.т. України, доктор медичних наук,  
професор

## 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. - ДУ «Інститут урології НАМН України», Київ, 2021.

Ідіопатичний гіперактивний сечовий міхур (ІГАСМ) є серйозним розладом сечовипускання, яке виявляється у не менше ніж 17% населення у віці старше 40 років, що становить 56% жінок і 44% чоловіків (Gormley EA, Lightner DJ, Burgio KL, et al., 2012). У віці понад 65 років захворюваність ІГАСМ зростає до 30%, а від 70 років – до 40%. За результатами даних 19 094 анкет, отриманих при популяційному дослідженні, проведеному в усіх регіонах України, встановлено, що у жінок після 18 років розлади сечовипускання спостерігаються у 52,0 % випадків (Ф.І. Костєв, Н.О. Сайдакова, 2018). Обтяженість в клінічному перебігу патології в жінок спостерігалось у віці 60-69 років (42,25%), у чоловіків у віці 70 років і старше (51,62%). Порушення функції нижніх сечових шляхів (НСШ) і розлади сечовипускання викликані гіперактивністю сечового міхура (СМ) призводять до важких фізичних та моральних страждань, зумовлених глибокою психічною травмою, сексуальним конфліктом, розвитком неврозу і неврастенії. Зазвичай такі пацієнти мають порушення сну і страждають від депресивних і тривожних розладів (Возіанов С.О. та інш., 2017). Незважаючи на очевидні незручності, викликані втратою контролю над актом сечовипускання, хворі зрідка звертаються за медичною допомогою, а з тих, хто наважився звернутися, тільки 2% отримують адекватну терапію (Corcos J, et al., 2017).

Внаслідок недостатньої ясності патогенетичних механізмів ІГАСМ найчастіше виникають об'єктивні складності у вирішенні питань терапії, яка носить емпіричний характер, не завжди будучи ефективною. Наразі запропоновано широкий спектр медикаментозних засобів для терапії ІГАСМ

(Kaaya S, et al., 2014), що свідчить як про їхню недостатню ефективність, з одного боку, так і необхідність комплексного підходу до індивідуального лікарського лікування – з другого.

З огляду на це, необхідність уточнення патогенетичних механізмів захворювань НСШ, а також вирішення питань терапії порушень адаптаційних можливостей функції сечового міхура визначає актуальність дослідження, як з наукової, так і з практичної точки зору.

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.

На першому етапі дослідження було проведено масштабне соціологічне дослідження, спрямоване на виявлення поширеності гіперактивного сечового міхура (ГАСМ) серед населення Південного регіону України. Вивченню підлягали 5682 анкети з 6000, які були запропоновані респондентам, що становило 94,7% від загальної кількості. Вперше анонімним популяційним дослідженням в Південному регіоні України серед 1100 респондентів-чоловіків та 4582 респондентів-жінок гіперактивний сечовий міхур виявлено у жінок (19,8%) та у чоловіків (14,3%).

У подальшій роботі до проспективного дослідження залучено 409 пацієнтів з ІГАСМ. Всі хворі підписували інформовану згоду на участь в дослідженні, в якому були детально описані застосовувані методи діагностики і лікування, а також їхні можливі ускладнення.

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 заповнення щоденників сечовипускання протягом трьох діб у звичних домашніх умовах. Всім хворим під час детальної бесіди була викладена можлива тактика їх ведення на підставі міжнародного консенсусу ICS (Паріж, 2013р.) щодо такої категорії пацієнтів. Зокрема пропонували продовжити

обстеження, що включає огляд невролога та гінеколога, 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 буде проведено 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 хворим, що дали згоду на продовження обстеження призначали схему дослідження з двох діагностичних процедур: добове моніторування ЕКГ в умовах звичайної активності пацієнта, одночасно з реєстрацією добового ритму сечовипускання та заповнення хворим щоденника сечовипускань, в якому хворі відзначали час появи першого позиву до сечовипускання, час появи інтенсивного позиву, імперативні позиви, епізоди НС та час й обсяг кожного сечовипускання.

Третім етапом, після аналізу вихідних показників, залежно від виявлених клінічних особливостей ІГАСМ, з урахуванням фону вегетативної регуляції, серед обстежених були сформовані групи для поглибленого дослідження та обґрунтування лікування. При виборі лікувальної тактики в різних групах хворих ми спиралися на механізм дії лікарського препарату, симптоми, супутні захворювання у конкретного пацієнта, але в деяких випадках визначальним фактором був результат комплексного уродинамічного дослідження.

Напрямок першого етапу роботи було вивчення частоти, розповсюдженості і значення чинників ризику розвитку ІГАСМ: що привертають (стать, спадковість, культурологічні особливості), що провокують (хірургічні втручання, пологи тощо), що сприяють (вага, хронічні інфекції, особливості дієти, прийом медикаментів та інш.).

Проведені дослідження показали неоднозначність впливу основних факторів ризику у виникненні ІГАСМ в обстежених хворих. Так, наявність провокуючих чинників ризику розвитку ІГАСМ і декомпенсуючих факторів ризику неоднозначно проявляються у пацієнтів клінічної групи та респондентів

контрольної груп і частіше мають ізольовану значимість у групі вікових пацієнток. До цих факторів належать регулярне вживання кави (OR = 2,017), вагінальні пологи (OR= 2,195), порушення функції шлунково-кишкового тракту (OR=2,899), деякі групи лікарських препаратів (діуретики, альфа-адреноблокатори та ін.) і харчова сенсibiliзація.

Сприятливі чинники розвитку ІГАСМ це також виявлені біологічні особливості організму хворого. До них відносяться зайва вага (відношення шансів (OR) 1,611), особливо абдомінальне ожиріння (OR = 1,913), обтяжена спадковість (OR = 4,008).

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 ми визначали як сприяючі чинники (що 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 нами віднесені хірургічні операції на органах малого тазу (OR= 2,195), сечову інфекцію в анамнезі (OR = 5,157), менопаузу (OR = 3,320), куріння в жінок (OR = 2,306), психоемоційне перевантаження (OR = 4,238), дисбаланс метало-елементного гомеостазу, а також причинні фактори, якщо тривалість їхнього впливу на організм пролонгується за часом.

Напрямок другого етапу дослідження було вивчення ролі етіологічних факторів і патогенетичних механізмів розвитку ІГАСМ в контексті дослідження уродинамічних патернів, характеру вегетативної регуляції уродинаміки НСШ і клінічної значимості дисбалансу мікроелементного статусу.

Комбіноване уродинамічне дослідження (урофлоуметрія, профілометрія уретри, цистотонометрія наповнення і випорожнення, електроміографія тазового дна) були проведені нами у 197 хворих з ІГАСМ (76,64% жінок, 23,35% чоловіка). Були 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%). Хоча достовірної різниці між тяжкістю дизуричних розладів ІГАСМ та вираженістю уродинамічних розладів НСШ не встановлено.

Аналіз особливостей порушень уродинаміки НСШ при ІГАСМ указує, що на перший план виходить зниження здатності СМ до накопичення й утримання сечі за нормального або низького внутрішньоміхурового тиску, що є головною причиною нестабільності СМ. 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 нами враховувалися при обстеженні даних пацієнтів.

Аналізуючи велику кількість варіантів уродинамічних знахідок, враховували обставину, що у кожного хворого, судячи з даних ритму спонтанних сечовипускань, спостерігається широкий діапазон коливань ефективного об'єму СМ. Дані не узгоджуючись з даними цистометрії, визначають доцільність проведення уродинамічних досліджень для верифікації дисфункцій. Зменшений середній ефективний об'єм СМ, призводить до випорожнення СМ з появою першого позиву до сечовипускання, котрий носить імперативний характер. Виражена гіперсенсорність СМ у більшості хворих й особливості вольового контролю обумовлюють клінічні прояви ІГАСМ.

Для дослідження закономірностей впливу вегетативної нервової системи (ВНС) за умов емоційного стресу зі специфічним «сечовим» компонентом і фізіологічного наповнення СМ, формування позиву до сечовипускання,

136 хворим з ІГАСМ (77,94% жінок і 22,05% чоловіків) було виконане добове моніторування ЕКГ з одночасною реєстрацією добового ритму спонтанних сечовипускань та наступним спектральним аналізом варіабельності ритму серця (СА ВРС) під час багаторазового, різною мірою наповнення і випорожнення СМ за 24-годинний період. 49 хворих (79,59% жінка і 20,40% чоловіків) були з ІГАСМ без інконтиненції, 46 хворих (80,43% жінка і 19,57% чоловіків) з ІГАСМ та нетриманням сечі (НС) й 41 хворий (73,17% жінок і 26,83% чоловіків) з ІГАСМ та больовим синдромом. Всі хворі за 3 місяці до початку дослідження не отримували препарати, які могли вплинути на стан ВНС. Отримані дані були зіставлені з даними в контрольній групі – 34 респондентів (79,48% жінка і 20,51% чоловіків).

Активність відділів ВНС диференціювали за допомогою спектрального аналізу - визначали такі частотні значення ВРС: потужність спектру області низьких частот (0,05- 0,15 Гц) – LF для оцінки впливу 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) – своєрідний баланс симпатичної та парасимпатичної активності. Отримані результати обробляли методами варіаційної статистики, вірогідність різниці середніх арифметичних величин визначали за допомогою t-критерію Стьюдента, достовірними вважали відмінності при  $p < 0,05$ .

Дослідженням СА ВРС встановлено, що у соматично здорових респондентів реакцією на фізіологічне наповнення СМ з поступовим формуванням позиву до сечовипускання є сегментарна парасимпатична активація. У 27 % хворих на ІГАСМ без НС, у 61 % хворих на ІГАСМ з НС та 78 % хворих на ІГАСМ з больовим синдромом в стані спокою спостерігали виражену симпатикотонію за рахунок переважання надсегментарних впливів VLF, сегментарних LF з відповідним підвищенням симпатико-

парасимпатичного індексу. В 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 відбувається більш раннє формування імперативного позиву. У хворих на ГАСМ (16 жінок хворих на 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 тону цієї групи пацієнтів. У хворих на ІГАСМ з больовим синдромом у 78% виявлено зниження активності сегментарних механізмів у регуляції тону детрузору з компенсаторним напруженням надсегментарних механізмів. Забезпечення адаптації при інтенсивному позиві до сечовипускання досягається напруженням центральних симпатичних впливів. У 61% хворих на ІГАСМ з ургентною інконтиненцією підвищення симпатичної активації спостерігається вже за незначного наповнення СМ. При імперативному сечовипусканні вихідні механізми забезпечення тону детрузору реалізуються активацією симпатичної сегментарної ланки при збереженні підвищення надсегментарних симпатичних впливів. Це свідчить про те, що, навіть незначне наповнення СМ сприймається як істотний фізіологічний стрес, що супроводжується збільшенням симпатичних впливів.

Як у хворих на ІГАСМ без НС, так і у досліджуваних хворих на ІГАСМ з НС відзначалася надлишкова активність симптоадреналової системи з незначним переважанням показників у хворих з НС. 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 у представників контрольної групи, який становив 1,68, на 15,38% і 14,06% відповідно. Показник HF, що відображає внесок парасимпатичного відділу ВНС, змінювався по різному: в хворих на ІГАСМ з НС відзначалося на 38,96% зниження активності (тону) парасимпатичної системи регуляції, а у хворих групи ІГАСМ без НС, навпаки, була тенденція до

підвищення даного показника, на 43,86% вище значень групи контролю. Було виявлено 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 пацієнтів з ІГАСМ (62,29%) 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 відбувається 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 тону цієї групи пацієнтів.

Напрямок третього етапу дослідження була розробка клініко-організаційної моделі реабілітації хворих з дисфункціями НСШ при ІГАСМ та відповідної розробки терапевтичних алгоритмів лікування функціональних розладів акту сечовипускання в пацієнтів з ІГАМП.

Вдалося провести лікування і оцінити його результати у 330 хворих, 76 (23,03%) чоловіків і 254 (76,97%) жінок. Умовами відбору даних хворих для подальшого аналізу ефективності і переносимості терапії було дотримання режиму лікування для кожної групи, виконання всіх процедур, пов'язаних з даним дослідженням, незастосування хворими протягом усього курсу лікування будь-яких препаратів, що впливають на сечовипускання, крім передбачених дизайном дослідження. Хворі були розділені залежно від виявлених клінічних особливостей ІГАСМ: 63 хворих ІГАСМ без інконтиненції, 67 хворих ІГАМП з ургентною формою НС, 56 хворих на ІГАСМ з больовим синдромом. Для

оцінки значення методів біологічного зворотного зв'язку (БЗЗ) і нейромодуляції при консервативному лікуванні симптомів ІГАСМ було окремо залучено 49 хворих на ІГАСМ серед них 14 хворих ІГАСМ без інконтиненції та 35 хворих ІГАСМ з ургентним НС. Група порівняння складом 95 хворих на ІГАСМ була сформована для обґрунтування диференційованої фармакотерапії і представлена 32 хворими на ІГАСМ без НС; 32 хворими з ургентною формою НС та 31 хворим на ІГАСМ з больовим синдромом. Згідно з дизайном дослідження, хворим в групі порівняння було призначено базову терапію конкурентним антагоністом м-холінорецепторів, що локалізуються в СМ Толтеродином тартрат, по 2 мг 2 рази на добу.

Хворим в основній клінічній групі на «сенсорні» симптоми ІГАСМ без інконтиненції, було застосовано комбіновану терапію антиконвульсантом, що має структурну схожість з g-аміномасляною кислотою (ГАМК), Габапентин по схемі: 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 тетрациклічним антидепресантом (Міртазапін) по 15 мг на ніч протягом курсом 8 тижнів. Встановлено, що патогенетична дія впливу тетрациклічного антидепресанта Міртазапіна в поєднанні з антиконвульсантом Габапентином в комплексному лікуванні ІГАСМ без НС полягає 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 ІАСМ з інконтиненцією застосовували комбіновану терапію Толтеродин тартрат, по 2 мг на 2 рази на добу 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 протягом 8 тижнів. Такий вибір препаратів продиктований намаганням здійснити подвійний вплив на НСШ хворих на ІАСМ: усунути як сенсорну, так і рефлекторну складову патогенезу ургентного НС.

Запропонований спосіб лікування ІАСМ 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 тижнів комбінованої терапії, хороший результат лікування відзначено у 40,29% хворих, задовільний результат лікування у 35,82%, що вказує на результативність терапії при добрій переносимості лікувальних засобів.

Хворим на ІАСМ з больовим синдромом було запропоновано комбіновану терапію специфічним інгібітором зворотного захоплення серотоніну Сертраліна гідрохлоридом, починаючи лікування з дози 25 мг на ніч, через тиждень, збільшуючи дозу до 50 мг 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 протягом 8 тижнів.

У хворих на ІАСМ та больовим синдромом доведена доцільність запропонованої комбінованої терапії, в цілому отримали хороший результат лікування у 32% хворих, задовільний результат лікування у 49%, що вказує на результативність терапії (зниження інтенсивності больового синдрому, за шкалою ВАШ, на 62,20%) при добрій переносимості та забезпечує ефективне лікування на суттєво новому рівні з використанням новітніх досягнень у галузі

центральных механизмов регуляции функциональной активности нижних мочевых путей человека.

49 хворим ІГАСМ було запропоновано метод БЗЗ в поєднанні з ЕМГ-тригерною електростимуляцією м'язів тазового дна.

Терапія методом біологічного зворотного зв'язку в поєднанні з ЕМГ-тригерною електростимуляцією м'язів тазового дна функціональних порушень нижніх мочевих 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%.

У дисертації наведено теоретичне узагальнення та нове практичне вирішення актуальної наукової проблеми урології - покращення діагностики, лікування та соціальна реабілітація 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. Вперше анонімним популяційним дослідженням в Південному регіоні України визначено частоту гіперактивного сечового міхура. Вперше встановлені та науково з'ясовані гендерні особливості поширення чинників ризику розвитку ідіопатичного гіперактивного сечового міхура, що сприяло вдосконаленню існуючих методів діагностики та лікування в цілях покращення якості життя хворих. Визначені основні механізми формування патологічних чинників функціонального стану НСШ у хворих на ІГАСМ із застосуванням комплексного уродинамічного дослідження та комп'ютерної електроміографії тазових сфінктерів з науковим обґрунтуванням прихованих порушень функції СМ і / або уретри та варіантів порушення

сечовипускання та особливостей уродинаміки. Науково з'ясовані особливості вегетативного забезпечення акта сечовипускання у хворих на ІГАСМ які полягають в обґрунтуванні залежності дисфункції НСШ від стану сегментарних і надсегментарних вегетативних структур, а гіперактивність сечового міхура реалізується за умов перевантаження регуляторних систем з домінуванням симпатoadреналової ланки вегетативної нервової системи. Досліджено кореляційні взаємозв'язки, абсолютні концентрації та пропорції есенціальних і токсичних тканинних мікроелементів в хворих на ІГАСМ. Доведено що виражений дисбаланс метало-елементного гомеостазу за умов клінічного перебігу патологічного стану сприяв патогенетичному обґрунтуванню їх як важливих чинників розвитку ІГАСМ. В рамках даного дослідження було розроблено і впроваджено в клінічну практику оригінальну спеціальну кваліметричну таблицю для клінічної оцінки якості сечовипускання у хворих на ІГАСМ. Обґрунтовано диференційований підхід до медикаментозної терапії ІГАСМ, який базується на аналізі особливостей клінічного перебігу захворювання, з визначенням переважаючого симптому і даних анамнезу, щодо ефективності раніше проведеного лікування, присутності «сателітних» сечових симптомів та поведінкових симптомів, з урахуванням стану нейро-ендокринно-гуморальної регуляції, що забезпечує ефективне лікування на суттєво новому рівні з використанням новітніх досягнень у галузі вивчення центральних механізмів регуляції функціональної активності нижніх сечових шляхів людини. Розроблено та впроваджено в клінічну практику діагностичний алгоритм та клініко-організаційну модель медіко-соціальної реабілітації хворих на ІГАСМ з визначенням диференційованого підходу до діагностики, лікування та реабілітації хворих в залежності від особливостей клінічного перебігу захворювання, доцільності впровадження в клінічну практику методів біологічного зворотнього зв'язку в діагностику функціонального стану м'язів тазового дна.

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

## ANNOTATION

Y.M Dekhtyar. Idiopathic overactive bladder: features of etiology, pathogenesis and differentiated pharmacotherapy. - Qualified scientific work on the rights of the manuscript.

The dissertation for the Doctor of Medical Sciences degree in the specialty 01/14/06 - Urology. - State institution "Institute of Urology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, 2021.

Idiopathic overactive bladder (IOAB) is a serious urination disorder expressed in 17% of the population over the age of 40, which is 56% of women and 44% of men (Gormley E.A., Lightner D.J., Burgio K.L., et al., 2012). The incidence of symptoms of IOAB increases to 30% over the age of 65, and to 40% from 70 years. According to the results of 19 094 questionnaires obtained from a population survey conducted in all regions of Ukraine, found that in women after at the age of 18, urination disorders are observed in 52.0% of cases (F.I.Kostev, N.O.Saidakova, 2018). Dysfunction of the lower urinary tract (LUT) and urinary disorders caused by overactivity of the bladder (UB) lead to severe physical and mental suffering caused by deep mental trauma, sexual conflict, the development of neurosis and neurasthenia (Vozianov S.O., et al. 2017). Typically, these patients have sleep disturbances and suffer from depressive and anxiety disorders. The patients rarely seek medical help, despite the obvious inconvenience caused by the loss of control over the act of urination, and only 2% receive adequate therapy of those who decide to go (Corcos J., et al., 2017).

The objective difficulties most often arise in resolving the issues of therapy due to the lack of clarity of the pathogenetic mechanisms of IOAB, which are empirical in nature, not always being effective. A wide range of drugs for the treatment of IOAB has been proposed (Kaya S, Akbayrak T, Beksac S., 2011; Lucas MG, Bedretidnova D., Bosch JL, et al., 2014), which indicates their lack of effectiveness, on the one hand, and the need for an integrated approach to the development of individual drug treatment - on the other.

Given this, the need to clarify the pathogenic mechanisms of diseases of the LUT, as well as address the issues of treatment of disorders of the adaptive capabilities of the bladder function, determines the relevance of the study, both from a scientific and from a practical point of view.

The aim of work was to improve the quality of diagnosis and treatment of patients with idiopathic overactive bladder by assessing the role of autonomic regulation of lower urinary tract function and the pathogenetic justification of effective diagnostic and therapeutic algorithms.

A large-scale sociological study aimed at identifying the prevalence of OAB among the population of the Southern region of Ukraine was conducted. 5682 questionnaires out of 6000 were offered to the respondents, which accounted for 94.7% of the total number. For the first time, an anonymous population study in the Southern region of Ukraine found hyperactive bladder in women (19.8%) and men (14.3%) among 1,100 male and 4,582 female respondents.

Three stages were identified in this work. All patients signed an informed consent to participate in the study, which describes in detail the methods used for diagnosis and treatment, as well as their possible complications.

The first stage included 409 patients with IOAB. It included the collection of anamnesis, the study of urine sediment and ultrasound examination of the LUT with the determination of the volume of residual urine. The registration of the rhythm of spontaneous urination was organized by filling out the urination diaries for three days in the usual home environment. All patients were described the possible tactics of their management on the basis of the ICS international consensus (Paris, 2013.) for this category of patients. They suggested continuing the examination, including examination by a neurologist and gynecologist, urodynamic study, to find out the possible cause of urgent and frequent urination. Patients were informed that in case of refusal of further participation in a clinical trial, they would be given one of the standard courses of treatment for their condition. Of the 409 patients, 79 patients preferred to start treatment without further examination, and 330 patients expressed interest in further participation in the study. The control group consisted of 83

somatically healthy respondents, who corresponded to patients of the main group by age and sex.

In the second stage, patients who agreed to continue the examination were prescribed a study scheme of two diagnostic procedures: daily ECG monitoring in normal patient activity, simultaneously with the registration of the daily rhythm of urination and filling the patient's diary of urination, in which patients noted the time of the first urge to urinate. , time of appearance of intense urge, imperative urges, episodes of emergency and time and volume of each urination.

In the third stage, after the analysis of baseline indicators, depending on the identified clinical features of IOAB, taking into account the background of autonomic regulation, groups were formed among the subjects for in-depth study and justification of treatment. When choosing treatment tactics in different groups of patients, we relied on the mechanism of action of the drug, symptoms, comorbidities in a particular patient, but in some cases the determining factor was the result of a comprehensive urodynamic study.

The direction of the first stage was to study the frequency, prevalence and importance of risk factors for IOAB: attracting (sex, heredity, cultural characteristics), provoking (surgery, childbirth, etc.), contributing (weight, chronic infections, diet, medication) etc.).

Studies have shown ambiguity in the influence of the main risk factors in the occurrence of IOAB in the examined patients. Thus, the presence of provoking risk factors for the development of IOAB and decompensating risk factors are ambiguous in patients of the clinical group and respondents of the control groups and more often have isolated significance in the group of elderly patients. These factors include regular coffee consumption (OR = 2,017), vaginal delivery (OR = 2,195), gastrointestinal dysfunction (OR = 2,899), some groups of drugs (diuretics, alpha-blockers, etc.) and food sensitization.

Favorable factors are the biological characteristics of the patient's body. These include overweight (odds ratio (OR) 1.611), especially abdominal obesity (OR = 1.913), heredity (OR = 4.008).

Studies have shown ambiguity in the influence of the main risk factors in the occurrence of IOAB in the examined patients. Thus, the presence of provoking risk factors for the development of IOAB and decompensating risk factors are ambiguous in patients of the clinical group and respondents of the control groups and more often have isolated significance in the group of elderly patients. These factors include regular coffee consumption (OR = 2,017), vaginal delivery (OR = 2,195), gastrointestinal dysfunction (OR = 2,899), some groups of drugs (diuretics, alpha-blockers, etc.) and food sensitization.

Favorable factors for the development of IOAB are also identified biological features of the patient's body. These include overweight (odds ratio (OR) 1,611), especially abdominal obesity (OR = 1,913), burdened heredity (OR = 4,008).

In addition to the above risk factors, a special group of factors that cause exacerbation of the disease, when characteristic of IOAB hypersensitivity of the mucous membrane of the CM and urethra have already formed. We have identified such factors as contributing factors (directly contributing to the development of the disease). They cause clinical manifestations of IOAB due to the fact that they lead to impaired urothelial function, changes in the anatomy of the pelvic organs, violations of the mechanism of urinary retention. These include pelvic surgery (OR = 2,195), a history of urinary tract infection (OR = 5,157), menopause (OR = 3,320), smoking in women (OR = 2,306), psychoemotional overload (OR = 4,238), imbalance of metal-element homeostasis, as well as causal factors, if the duration of their impact on the body is prolonged over time.

The direction of the second stage of the study was to study the role of etiological factors and pathogenetic mechanisms of IOAB in the context of the study of urodynamic patterns, the nature of autonomic regulation of urodynamics of lower urinary tract and the clinical significance of micronutrient status imbalance.

Combined urodynamic studies (uroflowmetry, urethral profilometry, cystotonometry of filling and defecation, pelvic floor electromyography) were performed by us in 197 patients with IOAB (76.64% women, 23.35% men). The following urodynamic symptoms or their combination were revealed: decrease in the

maximum cystometric capacity - 171 (86.80%), decrease in the sensitivity threshold (hypersensitivity) - 139 (70.55%), detrusor hyperactivity - 71 (36.04%), decrease in compliance - 86 (43.65%), urethral instability - 49 (24.87%), functional infravesical obstruction - 69 (35.02%), sphincter insufficiency - 88 (44.67%), reduction of functional urethral length - 81 (41.11%), pain during urodynamic examination - 54 (27.41%), dysfunctional urination (pseudodysynergia) - 15 (7.61%), UI during the study - 45 (22.84%). Although a significant difference between the severity of dysuric disorders IOAB and the severity of urodynamic disorders lower urinary tract has not been established.

Analysis of the peculiarities of lower urinary tract urodynamic disorders in IOAB indicates that the decrease in the ability of the UB to accumulate and retain urine at normal or low intravesical pressure, which is the main cause of UB instability, comes to the fore. It determines the cause of the urgency of urination. The second feature is the frequent combination of UB instability with signs of obstructive urination. The latter is due to primary obstruction of the neck of the UB. Therefore, the above clinical conditions cause different, sometimes paradoxical, combinations of urodynamic symptoms, which we took into account when examining these patients.

Analyzing a large number of variants of urodynamic findings, we took into account the fact that each patient, judging by the rhythm of spontaneous urination, there is a wide range of fluctuations in the effective volume of UB. The data do not agree with the cystometry data, determine the feasibility of urodynamic studies to verify dysfunction. Decreased average effective volume of UB, leads to defecation of UB with the appearance of the first urge to urinate, which is imperative. The expressed hypersensitivity of UB in the majority of patients and features of volitional control cause clinical displays of IOAB.

To study the patterns of influence of the autonomic nervous system (ANS) under emotional stress with a specific "urinary" component and the physiological content of CM, the formation of the urge to urinate, 136 patients with IOAB (77.94% women and 22.05% men) was performed daily ECG monitoring with simultaneous registration of the daily rhythm of spontaneous urination and subsequent spectral

analysis of heart rate variability (CA HRV) during repeated, varying degrees of filling and defecation of the UB over a 24-hour period. 49 patients (79.59% women and 20.40% men) were with IOAB without incontinence, 46 patients (80.43% women and 19.57% men) with (IOAB and urinary incontinence) and 41 patients, 17% of women and 26.83% of men) with IOAB and pain. All patients 3 months before the study did not receive drugs that could affect the state of the ANS. The data were compared with data in the control group - 34 respondents, 48% women and 20.51% men).

The activity of the ANS divisions was differentiated by spectral analysis. The following HRV frequencies were determined: the power of the spectrum of the low-frequency region (0.05-0.15 Hz) - LF, which reflects mainly the influence of the sympathetic part of the ANS, the power of the spectrum of the high-frequency region (0.15 - 0.40 Hz) - HF, allows you to judge the effect of the parasympathetic division of the ANS. Very low frequency vibrations (VLF) - 0.003-0.04 Hz - probably reflect the humoral effect on the regulation of heart rate. The sympatho-parasympathetic index was calculated - the ratio of low- and high-frequency components (LF / HF) - a kind of balance of sympathetic and parasympathetic activity. The results were processed by methods of variation statistics, the probability of a difference in the arithmetic mean values using the Student t-test, the differences considered significant at  $p < 0.05$ .

The study of SA HRV found that in somatically healthy respondents the reaction to the physiological content of UB with the gradual formation of the urge to urinate is segmental parasympathetic activation. In 27% of patients with IOAB without UI, in 61% of patients with IOAB with NA and 78% of patients with IOAB with pain at rest, severe sympathicotonia was observed due to the predominance of suprasedgmental effects of VLF, segmental LF with a corresponding increase in sympathetic-parasympathetic. During the period of physiological filling of the UB in connection with the failure of regulatory capabilities there is no adequate redistribution of sympathetic-parasympathetic relations in the form of increased parasympathetic activation. Due to the tension of the mechanisms of adaptation

against the background of stress there is an earlier formation of the imperative urge. In patients with IOAB (16 women with IOAB without UI), the data obtained by SA HRV at rest and during urodynamic tests showed the predominance of segmental parasympathetic influences in ensuring the adaptation of UB and the balance of autonomic tone of this group of patients. In patients with IOAB with pain in 78% revealed a decrease in the activity of segmental mechanisms in the regulation of detrusor tone with compensatory stress of suprasegmental mechanisms. Ensuring adaptation during intense urge to urinate is achieved by the tension of the central sympathetic influences. In 61% of patients with IOAB with urgent incontinence, an increase in sympathetic activation is observed even with a slight filling of the UB. At imperative urination initial mechanisms of maintenance of a tone of a detrusor are realized by activation of a sympathetic segmental link at preservation of increase of suprasegmental sympathetic influences. This suggests that even a small filling of UB is perceived as a significant physiological stress, accompanied by an increase in sympathetic influences.

Both in patients with IOAB without UI, and in the studied patients with IOAB with NA there was an excessive activity of the sympathoadrenal system with a slight predominance of indicators in patients with NA. This is indicated by the LF / HF index, the average value of which in patients with IOAB and UI - 1.96, and in patients with IOAB and pain - 1.94, which exceeded the average value of this index in the control group, which was 1, 7, by 15.49 and 14.10%, respectively. The HF index, which reflects the contribution of the parasympathetic division of the ANS, varied in different ways: in patients with IOAB with UI there was a 39.24% decrease in the activity (tone) of the parasympathetic regulatory system, the average HF value was 828.64 ms<sup>2</sup> / Hz (1,341.8 ms<sup>2</sup> / Hz in the control group), and patients in the IOAB group without emergency, on the contrary, had a tendency to increase this indicator, which amounted to 1933.41ms<sup>2</sup> / Hz, which is 44.08% higher than the values of the control group. There was a significant decrease in the activity of the sympathetic ANS during the transition to orthostatic position in the above patients. This is evidenced by the LF / HF index, which decreased by 8.0% and 35.0%,

respectively, in patients, while in the control groups increased by 20.0%, which reflects the lack of adaptation of the body during orthostatic exercise. Non-systemic dizziness occurred in patients with IOAB (63.0%) during active orthostatic testing.

Thus, in IOAB in the period of physiological filling of the UB in connection with the failure of regulatory capabilities there is no adequate redistribution of sympathetic-parasympathetic relations in the form of increased parasympathetic activation. Due to the tension of the mechanisms of adaptation against the background of stress there is an earlier formation of the imperative urge. In 41.02% of patients with IOAB without UI, the data obtained by SA HRV at rest and during urodynamic tests showed the predominance of segmental parasympathetic effects in ensuring the adaptation of UB and the balance of autonomic tone of this group of patients.

The direction of the third stage of the study was to develop a clinical and organizational model of rehabilitation of patients with NSS dysfunction in IOAB and the corresponding development of therapeutic algorithms for the treatment of functional disorders of urination in patients with IOAB.

We managed to conduct treatment and evaluate its results in 330 patients, 76 (23.03%) men and 254 (76.97%) women. The conditions for selecting these patients for further analysis of the effectiveness and tolerability of therapy was compliance with the treatment regimen for each group, performing all procedures related to this study, non-use of patients throughout the course of treatment of any drugs that affect urination, except . Patients were divided depending on the identified clinical features of IOAB: 63 patients with IOAB without incontinence, 67 patients with IOAB with an urgent form of emergency, 56 patients with IOAB with pain. To assess the importance of biological feedback (BF) and neuromodulation in the conservative treatment of IOAB symptoms, 49 IOAB patients were separately involved, including 14 IOAB patients without incontinence and 35 IOAB patients with urgent UI. The comparison group of 95 patients with IOAB was formed to justify differentiated pharmacotherapy and represented by 32 patients with IOAB without NA; 32 patients with an urgent form of emergency and 31 patients with IOAB with pain. According

to the study design, patients in the comparison group were prescribed basic therapy with a competitive antagonist of m-cholinoreceptors localized in UB Tolterodine tartrate, 2 mg 2 times a day.

Patients in the main clinical group with "sensory" symptoms of IOAB without incontinence, were used combination therapy with an anticonvulsant that has structural similarity to g-aminobutyric acid (GABA), Gabapentin according to the scheme: on the first day 300 mg once a day, on the second day 300 mg 2 times a day, then 300 mg 3 times a day and tetracyclic antidepressant (Mirtazapine) 15 mg at night for 8 weeks. It is established that the pathogenetic effect of the tetracyclic antidepressant Mirtazapine in combination with the anticonvulsant Gabapentin in the complex treatment of IOAB without UI is a positive dynamics of the intensity of dysuric "sensory" symptoms: the number of episodes of pollakiuria decreased by 60, 73.1%, 73.09% urgent lawsuits decreased by 81.45%.

It was found that monotherapy with a competitive antagonist of m-cholinoreceptors in patients with IOAB without UI has little effectiveness and is implemented mainly by reducing the frequency of urination per day (by 35.75%) and the frequency of episodes of nocturnal urination (by 35.80%), intensity urgency (by 48.53%). Elimination of symptoms of urgent urination is solved moderately (in 28.12% of patients) and in full (in 25.00% of patients). Unsatisfactory results were observed in 46.87% of patients.

According to the study design, patients with IOAB with incontinence used combination therapy Tolterodine tartrate, 2 mg 2 times a day and a dosage form from the group of anticonvulsants, which has structural similarity to the neurotransmitter GABA (Gabapentin) on the first day of 1 capsule ) 1 time per day, on the second day 1 capsule 2 times a day, then - 1 capsule 3 times a day for 8 weeks. This choice of drugs is dictated by the attempt to exert a double effect on the lower urinary tract of patients with IOAB: to eliminate both the sensory and reflex components of the pathogenesis of the emergency.

The proposed method of treatment of IOAB provides a reduction in the incidence of pollakiuria by 64.06%, nocturia by 82.09% and episodes of urgency by

81.06% and episodes of UI by 80.05%. According to the results of 8 weeks of combination therapy, a good treatment result was observed in 40.29% of patients, a satisfactory treatment result in 35.82%, which indicates the effectiveness of therapy with good tolerability of drugs.

Patients with IOAB with pain syndrome were offered combination therapy with a specific serotonin reuptake inhibitor of sertraline hydrochloride, starting treatment with a dose of 25 mg per night, a week later, increasing the dose to 50 mg and a dosage form from the group of anticonvulsants. Gabapentin on the first day 1 capsule (300 mg) 1 time per day, on the second day 1 capsule 2 times a day, then - 1 capsule 3 times a day for 8 weeks.

In patients with IOAB and pain proved the feasibility of the proposed combination therapy, in general received a good treatment result in 32% of patients, satisfactory treatment results in 49%, which indicates the effectiveness of therapy (reduction of pain intensity, according to the VAS scale, by 62.20 %) with good tolerability and provides effective treatment at a significantly new level using the latest advances in central mechanisms for regulating the functional activity of the lower urinary tract.

49 patients with IOAB were offered the method of BF in combination with EMG-trigger electrical stimulation of the pelvic floor muscles.

Therapy by biological feedback in combination with EMG-trigger electrical stimulation of the pelvic floor muscles of functional disorders of the lower urinary tract in IOAB helped to restore control of the micturition process, allowed to form the optimal physiological type of maximal muscle contraction and regulation of conscious control. indicators of muscular work of pelvic sphincters improved by more than 50% in 69.23% of patients), which was reflected in the positive dynamics of urodynamic parameters: the volume of filling UB with a normal urge to urinate increased by 43.18%, the volume of filling UB with a strong urge by 48.03%, the maximum cystometric capacity of the UB increased by 31.68%.

The dissertation presents a theoretical generalization and a new practical solution to the current scientific problem of urology - improving the diagnosis,

treatment and social rehabilitation of patients with idiopathic hyperactive bladder by developing and scientifically substantiating the concept of differentiated approach to diagnosis and treatment based on comprehensive study and establishment of new development and course of pathology, formed by confirmations of scientific achievements at interdisciplinary levels. For the first time, an anonymous population study in the Southern region of Ukraine determined the frequency of overactive bladder. For the first time, gender features of the spread of risk factors for the development of idiopathic hyperactive bladder have been established and scientifically clarified, which has contributed to the improvement of existing methods of diagnosis and treatment in order to improve the quality of life of patients. The main mechanisms of formation of pathological factors of lower urinary tract functional state in patients with IOAB with the use of complex urodynamic research and computer electromyography of pelvic sphincters with scientific substantiation of latent disorders of UB and / or urethra and variants of urination disorders and urodynamics are determined. The peculiarities of autonomic support of the act of urination in patients with IOAB have been scientifically clarified. The correlations, absolute concentrations and proportions of essential and toxic tissue microelements in patients with IOAB were studied. It is proved that the pronounced imbalance of metal-element homeostasis in the conditions of the clinical course of the pathological condition contributed to their pathogenetic substantiation as important factors in the development of IOAB. Within the framework of this study, an original special qualimetric table for clinical assessment of urinary quality in patients with IOAB was developed and implemented in clinical practice. A differentiated approach to drug therapy of IOAB based on the analysis of the clinical course of the disease, with the definition of the predominant symptom and anamnesis data, the effectiveness of previous treatment, the presence of "satellite" urinary symptoms and behavioral symptoms, taking into account the state of neuro-endocrine, which provides effective treatment at a significantly new level using the latest advances in the study of central mechanisms of regulation of functional activity of the lower urinary tract. Developed and implemented in clinical practice diagnostic algorithm and clinical-organizational

model of medical and social rehabilitation of patients with IOAB with the definition of a differentiated approach to diagnosis, treatment and rehabilitation of patients depending on the clinical course of the disease, the feasibility of introducing into clinical practice methods of biological in the diagnosis of the functional state of the pelvic floor muscles.

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

## 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. Костев Ф.И., 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. Дехтярь Ю.М., Костев Ф.И., 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. Костев Ф. И., Дехтярь 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. Дехтярь Ю.М., Костев Ф.И., 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. Дехтярь Ю.М., Костев Ф.И., 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. Здоровье мужчины. 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 неневрогенний гіперактивний сечовий міхур. Здоровье мужчины. 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. Здоровье мужчины. 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. Здоровье мужчины. 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. Здоровье мужчины. 2017. №3 (62). С. 97-101. (Дисертантом отримано фактичний матеріал, проведено обробку результатів і підготовку до друку.)

18. Дехтяр Ю.М., Костєв Ф.І. Типологія розладів акту сечовипускання у хворих на ідіопатичний сечовий міхур. Здоровье мужчины. 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. Костєв 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., Костєв 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., Костєв 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. Костєв 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. Костєв 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., Костєв Ф.І., Маломуж О.І., Паталашук А.П. Форми порушення сечовипускання у жінок при урогенітальних розладах у пост менопаузі. 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 Листоп 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 Листоп 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. Матеріали ювілейної науково-практичної конференції «Урологія, Андрологія, Нефрологія – 2017». 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 ненефрогенного гіперактивного сечового міхура. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Урологія, Андрологія, Нефрологія – досягнення, проблеми, шляхи вирішення». 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).

	ЗМІСТ	Стор.
	ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	37
	ВСТУП.....	39
РОЗДІЛ 1.	ІДІОПАТИЧНИЙ ГІПЕРАКТИВНИЙ СЕЧОВИЙ МІХУР. СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	48
	1.1 Визначення та епідеміологія ідіопатичного гіперактивного сечового міхура.....	48
	1.2 Етіологія та патогенез ідіопатичного гіперактивного сечового міхура.....	53
	1.3 Діагностика та лікування ідіопатичного гіперактивного сечового міхура.....	74
РОЗДІЛ 2	МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	100
	2.1. Загальна характеристика дослідження.....	100
	2.2. Дизайн дослідження.....	102
	2.3.Матеріали та методи обстежень.....	109
РОЗДІЛ 3	КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХВОРИХ НА ІДІОПАТИЧНИЙ ГІПЕРАКТИВНИЙ СЕЧОВИЙ МІХУР...	131
РОЗДІЛ 4	ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ІДІОПАТИЧНОГО ГІПЕРАКТИВНОГО СЕЧОВОГО МІХУРА.....	147
	4.1 Клінічне значення чинників ризику розвитку ідіопатичного гіперактивного сечового міхура.....	147
	4.2 Типологія розладів акту сечовипускання у хворих на ідіопатичний гіперактивний сечовий міхур.....	177
РОЗДІЛ 5	УРОДИНАМІЧНІ СИМПТОМИ ТА ЇХНІЙ МОНІТОРІНГ У ХВОРИХ НА ІДІОПАТИЧНИЙ ГІПЕРАКТИВНИЙ СЕЧОВИЙ МІХУР.....	192
	5.1 Уродинамічні патерни ідіопатичного гіперактивного сечового міхура.....	192

	5.2 Особливості електроміографії тазових сфінктерів у хворих на ідіопатичний гіперактивний сечовий міхур.....	209
РОЗДІЛ 6	РОЛЬ ВЕГЕТАТИВНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ В ЗАБЕЗПЕЧЕННІ АКТУ СЕЧОВИПУСКАННЯ ТА КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ПОРУШЕНЬ УРОДИНАМІКИ НИЖНІХ СЕЧОВИХ ШЛЯХІВ У ХВОРИХ З ІДІОПАТИЧНИМ ГІПЕРАКТИВНИМ СЕЧОВИМ МІХУРОМ.....	221
РОЗДІЛ 7	ОБГРУНТУВАННЯ ШКАЛИ КВАЛІМЕТРИЧНОЇ МОДЕЛІ ОЦІНЮВАННЯ СЕЧОВИПУСКАННЯ У ХВОРИХ З ІДІОПАТИЧНИМ ГІПЕРАКТИВНИМ СЕЧОВИМ МІХУРОМ.....	240
РОЗДІЛ 8	ОПТИМІЗАЦІЯ АЛГОРИТМ ДІАГНОСТИЧНОГО ПОШУКУ ПРИ СИНДРОМІ ГІПЕРАКТИВНОГО СЕЧОВОГО МІХУРА.....	254
РОЗДІЛ 9	ДИФЕРЕНЦІЙОВАНА ФАРМАКОТЕРАПІЯ ДИЗУРИЧНИХ СИМПТОМІВ ЗАЛЕЖНО ВІД КЛІНІЧНИХ ОСОБЛИВОСТЕЙ ПЕРЕБІГУ ІДІОПАТИЧНОГО ГІПЕРАКТИВНОГО СЕЧОВОГО МІХУРА.....	268
	9.1 Оцінка ефективності терапії ідіопатичного гіперактивного сечового міхура в групах порівняння.....	271
	9.2 Оцінка ефективності терапії ідіопатичного гіперактивного сечового міхура без нетримання сечі.....	280
	9.3 Оцінка ефективності терапії ідіопатичного гіперактивного сечового міхура з нетриманням сечі.....	287
	9.4 Оцінка ефективності терапії ідіопатичного гіперактивного сечового міхура з больовим синдромом.....	294
	9.5 Значення методів біологічного зворотного зв'язку в діагностиці функціонального стану м'язів тазового дна при	

	консервативному лікуванні ідіопатичного гіперактивного сечового міхура.....	301
	9.6 Віддалені результати лікування хворих з ідіопатичним гіперактивним сечовим міхуром.....	312
РОЗДІЛ 10	КЛІНІКО-ОРГАНІЗАЦІЙНА МОДЕЛЬ РЕАБІЛІТАЦІЇ ХВОРИХ З ІДІОПАТИЧНИМ ГІПЕРАКТИВНИМ СЕЧОВИМ МІХУРОМ.....	322
	10.1 Медико-соціальний аспект надання медичної допомоги пацієнтам із ідіопатичним гіперактивним сечовим міхуром..	332
	ВИСНОВКИ.....	339
	ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	342
	СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	343

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

Гіперактивний сечовий міхур - ГАСМ  
Нижні сечові шляхи - НСШ  
Верхні сечові шляхи – ВСШ  
Симптоми нижніх сечових шляхів - СНСШ  
Інтерстиціальні клітини Кахаля - ІКК  
Ідіопатичний гіперактивний сечовий міхур - ІГАСМ  
Гіперактивність детрузору - ГД  
Сечовий міхур - СМ  
Нетримання сечі – НС  
Нічний енурез - НЕ  
Ургентне нетримання сечі - УНС  
Інфравезикальна обструкція – ІО  
Уродинамічне дослідження - УД  
Комбіноване уродинамічне дослідження - КУДД  
Електроміографія - ЕМГ  
Урофлоуметрія – УФМ  
Цістотонометрія - ЦТМ  
Детрузорно-сфінктерна дисинергія - ДСД  
Уродинамічний моніторинг - УМ  
Міжнародне товариство з нетримання сечі - ICS  
Детрузорний тиск мимовільної втрати сечі - ДТВС  
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

Синдромом хронічного болю сечового міхура - СХБСМ

Циклічний гуанозинмонофосфат - цГМФ

EuroQualityofLife - EQ-5D

## ВСТУП

**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 (Костев 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 (Ромащенко 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 багатофакторні 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  $\alpha$ -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 гіперактивним сечовим 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 перевантаженням 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 ГАСМ, 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 ГАСМ.

**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.

## РОЗДІЛ 1

### ІДІПАТИЧНИЙ ГІПЕРАКТИВНИЙ СЕЧОВИЙ МІХУР. СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).

1.1 Визначення та епідеміологія ідіопатичного гіперактивного сечового міхура.

Визначення та термінологія. За визначенням Міжнародного товариства з питань нетримання сечі (ICS) гіперактивний сечовий міхур (ГАСМ) - це симптомокомплекс, що супроводжується ургентністю, ноктурією з нетриманням сечі (НС) або без НС та частим сечовипусканням за відсутності доведеної інфекції сечових шляхів або іншої очевидної патології нижнього відділу сечових шляхів (НСШ) [6,7,133]. За МКБ-10 ГАСМ є окремим синдромом і кодується як незагальмований сечовий міхур (СМ), неklasифікований в інших рубриках N31.0.

В основі синдрому ГАСМ лежить детрузорна гіперактивність (ДГ) - уродинамічне поняття, що означає мимовільні спонтанні або спровоковані скорочення детрузора під час фази наповнення СМ. В даний час виділено дві основні форми ГАСМ: нейрогенний і ідіопатичний. У випадках наявності у хворого неврологічного захворювання ГАСМ прийнято вважати нейрогенним, при його відсутності - ідіопатичним [Abrams P., 2003].

ГАСМ включає в себе тріаду основних симптомів, які можуть, безумовно, проявлятися в класичному варіанті, але можуть зустрічатися два або один симптом. До них належать: ургентне сечовипускання, ургентне нетримання сечі, часте денне та/або нічне сечовипускання [26, 28, 100]. Всі вищенаведені прояви належать до групи симптомів накопичення НСШ.

Ургентність - це ключовий симптом ГАСМ, його визначають як скаргу на раптовий позив до сечовипускання який важко стримати [204, 97].

Ургентне сечовипускання - такий стан, коли позив до акту сечовипускання виражений так сильно, що хворі не можуть його затримувати на необхідний для них час. Характерно, що ургентні позиви не передують

кожному акту сечовипускання. Ургентне нетримання сечі (УНС) - стан, коли хворий не в змозі вольовим зусиллям скасувати позив до сечовипускання і змушений здійснювати останній відразу після виникнення позиву. Про часте сечовипускання кажуть в тих випадках, коли частота мікцій становить більше 8 разів на добу [37, 41, 63].

Комітетом Міжнародного товариства з питань утримання сечі для позначення симптому нічного сечовипускання був запропонований єдиний термін - ноктурія, під якою, згідно з прийнятим визначенням, слід розуміти необхідність вставати вночі один і більше разів з метою спорожнення сечового міхура. При цьому саме вираженість ноктурії здійснює найбільш негативний вплив на якість життя порівняно з виразністю «денних» розладів сечовипускання [40, 41, 43].

Ноктурія негативно впливає на соматичне здоров'я, сприяє зниженню імунітету, запаморочень, ендокринних і метаболічних порушень, появи депресій, збільшує ризик розвитку серцево-судинних захворювань (стенокардія, аритмія, інфаркт міокарда). Ноктурія підвищує ймовірність виникнення переломів у літніх людей, що може призвести навіть до смертельного результату [44].

Епідеміологія. Проблема ГАСМ в даний час є однією з найбільш широко обговорюваних серед урологів, гінекологів, неврологів, лікарів загальної практики. За зведеними даними різних досліджень, симптоми ГАСМ спостерігають приблизно у 100 млн. осіб у світі. У країнах Європи у 17% населення старше 40 років відзначаються симптоми ГАСМ (56% - жінки і 44% - чоловіки). Найбільшу частину в віковій групі до 60 років (серед активного працездатного населення) становлять жінки. Незважаючи на те, що загальна поширеність ГАСМ аналогічна між чоловіками та жінками, існує різниця в поширеності різних симптомів в рамках комплексу ГАСМ [219, 237]. Анатомічні та фізіологічні відмінності в НСШ чоловіків та жінок можуть допомогти пояснити ці варіації. Загалом, показники поширеності ГАСМ у великих дослідженнях на рівні населення охоплюють 7-27% у чоловіків та 9-

43% у жінок [256, 257]. Цікаво, що у певному віці частина випадків ГАСМ (37-39%) перевищує, але більшість пацієнтів мають постійні симптоми [1]. Дослідження EPIC - це одне з найбільших опитувань населення, яке вивчало поширеність симптомів НСШ та ГАСМ. Дослідження, де було опитано понад 19000 учасників, показало загальну поширеність ГАСМ 11,8% (10,8% у чоловіків та 12,8% у жінок) з використанням визначення ICS [247, 318].

В дослідженні NOBLE (The National Overactive Bladder Evaluation) в США була оцінена поширеність ГАСМ, включаючи гендерний вплив на ГАСМ та окремі симптоми ГАСМ, використовуючи визначення ICS. Крім того, NOBLE було зосереджене на впливі ГАСМ на якість життя (ЯЖ), сон та загальне психічне здоров'я. З більш ніж 17000 респондентів, з якими зв'язалися, 5204 учасника повністю пройшли співбесіду. Дослідження NOBLE показало загальну поширеність ГАСМ у приблизно 16%, без значних розбіжностей між статями (16% у чоловіків, 16,9% у жінок). Епідеміологія симптомів НСШ була також вивчена в дослідженні EpiLUTS (Epidemiology of Lower Urinary Tract Symptoms) - опитування проведене для оцінки поширеності ГАСМ, а також для оновлення результатів опитування NOBLE, зробленого у 2003 році [1, 2, 5, 7, 8]. В дослідженні було встановлено, що загальна поширеність ГАСМ становила від 24,7 до 35,6%, залежно від частоти появи симптомів НСШ. Milsom et al. також проводили дослідження в популяції з використанням специфічних визначень симптомів ГАСМ, а також стресового НС та обструкції передміхурової залози (це не визначення ICS) [110, 142]. Як і в дослідженні NOBLE, група Milsom виявила загальну поширеність симптомів ГАСМ у 16 років на рівні 6%. Загальна оцінка поширеності ГАСМ в Канаді становила 18,1% (14,8% у чоловіків, 21,2% у жінок) в дослідженні Corcos і Schick [114, 133]. Зовсім недавно, Herschorn et al. повідомили про поширеність симптомів ГАСМ у 13,9% респондентів (13,1% чоловіків, 14,7% жінок) серед населення Канади [219, 221, 224].

Поширеність симптомів ГАСМ зростає з віком у обох статей [1,3,11]. Дослідження EPIC показало, що серед респондентів віком 40-59 років 51%

чоловіків та 56% жінок зазнали симптоми зберігання сечі [171, 198]. 38% чоловіків та 49% жінок у віці до 39 років також зазнали симптомів зберігання сечі. У дослідженні NOBLE ургентне нетримання сечі (УНС) збільшилося з віком у обох статей, збільшуючись з 2% до 19% у жінок після досягнення 44 років і від 3% до 9% у чоловіків, із значним зростанням після 64 років. Незважаючи на те, що впродовж усього життя вони постійно збільшуються з віком ГАСМ з УНС у жінок, основне збільшення поширеності ГАСМ з УНС у чоловіків відбувається лише після досягнення 65 років. На відміну від цього, поширеність ГАСМ без УНС має статистично значно більш стійке вікове збільшення чоловіків, ніж у жінок. Це зросло у чоловіків молодше 45 років з 8,5% до 21,8% у чоловіків після 55 років. У жінок поширеність ГАСМ без УНС поступово зростає і досягла плато після досягнення 44 років. Подібним чином, поширеність симптомів ГАСМ у чоловіків зростає повільно до 70 років, але після цього спостерігалось різке збільшення після 75-ти років, при невеликому падінні поширеності у віці 70-75 років. У жінок також спостерігалось поступове збільшення поширеності симптомів ГАСМ до 60-річного віку, при цьому рівень поширеності вирівнювався у віці від 60 до 70 років та в подальшому відбувалося знову поступове збільшення поширеності симптомів ГАСМ. У канадському дослідженні Herschorn et al. симптоми ГАСМ були також більш поширені з віком (23,8% для > 60 років проти 12,2% для <60 років) [189, 197].

Дослідження NOBLE показало, що в той час як поширеність ГАСМ з і без УНС у жінок була подібною (9,3% та 7,6%), у чоловіків поширеність ГАСМ з УНС (2,6%) була значно нижчою, ніж поширеність ГАСМ без УНС (13,4%) [204]. Як дослідження EpiLUTS, так і Milsom повідомили, що УНС є більш поширеним у жінок [247, 249]. Тим не менше, ці опитування в основному позбавили осіб похилого віку, які живуть в установах для літніх людей. Вивчаючи окремі симптоми ГАСМ, поширеність може відрізнитися залежно від використовуваного визначення ГАСМ. У дослідженні EPIC, використовуючи визначення ICS для ноктурії як одне або декілька сечовипускань на ніч,

загальна поширеність ноктурії становила 48,6% у чоловіків і 54,5% у жінок [237, 251]. У цьому ж дослідженні, коли ноктурія визначалася як два або більше сечовипускань на ніч, поширеність зменшилася до 20,9% у чоловіків і 24,0% у жінок. Більшість пацієнтів мають комбінацію симптомів ГАСМ. У дослідженні EPIC приблизно 50% пацієнтів з ГАСМ мали комбінацію двох симптомів, і приблизно одна третина пацієнтів повідомили про комбінацію трьох симптомів ГАСМ. У дослідженні EpiLUTS також було встановлено, що в ГАСМ виділяють ізольовані симптоми. З іншого боку ургентність, УНС, часте сечовипускання та ноктурія разом були виявлені у 16% чоловіків та 20% жінок у дослідженні [165, 170].

Кілька досліджень показало зв'язок між ГАСМ та інфравезикальною обструкцією (ІО) через доброякісну гіперплазію передміхурової залози (ДГПЗ), визнаючи їх як загальні супутні захворювання [32, 98]. За оцінками дослідників 50% чоловіків з ІО мають симптоми ГАСМ [17, 92]. У деяких дослідженнях було зазначено, що 50% чоловіків з симптомами НСШ та уродинамічно підтвердженою ІО мають гіперактивність детрузору (ГД) [97]. Симптоматика ГАСМ може розвинутиися як вторинна для ІО [23]. Чоловіки віком до 50 років із симптомами ГАСМ менш імовірно мають значну ІО [28]. De Nunzio et al. обстежили 255 пацієнтів з симптомами ІО, які пройшли уродинамічне тестування як в початковій стадії, так і в середньому через два роки спостереження [37]. Загалом, ГД був дуже поширена у пацієнтів з ІО. В цілому, 52% та 40% пацієнтів з ІО показали ГД у вихідній та подальшій стадії відповідно [21]. Lee et al. вивчали 144 пацієнтів з симптомами НСШ у проспективному аналізі [17], 47% пацієнтів мали ІО і ГД.

Ранні дослідження, спрямовані на вивчення поширеності ноктурії, використовували різні визначення, в той час як більш пізні роботи відповідали термінології ICS. За даними Varilla V. et al. ноктурія у літніх чоловіків і жінок спостерігається в 60% > 60 років [144, 291, 318, 319]. Поширеність збільшується з віком і практично у всіх літніх людей старше 70 років є необхідність спорожняти СМ від одного і більше разів в нічний час доби. Згідно з

результатами дослідження, проведеного в 1990-2009 рр., 68,9% до 93% чоловіків старше 70 років схильні вставати один раз і більше вночі з метою спорожнення СМ, для жінок цей показник дещо нижчий - 74,1-77,1 % [253, 256, 284].

Необхідність спорожнити СМ два і більше разів за ніч є у 5-15% осіб 20-50 років, 20-30% - у віці 50-70 років і у 10-50% осіб старше 70-ти років [164, 257].

## 1.2 Етіологія та патогенез ідіопатичного гіперактивного сечового міхура.

У цьому розділі узагальнені анатомічні, нейрофізіологічні, фармакологічні дослідження і дослідження томографії головного мозку у людей і тварин, які дозволили отримати уявлення про нейронних схемах і механізмах нейротрансмітерів, контролюючих НСШ [40, 62, 89]. Функції НСШ для зберігання і періодичного видалення сечі регулюються складною системою нервового контролю в головному, спинному мозку і периферичних вегетативних гангліях, яка координує діяльність гладких і поперечно-смугастих м'язів СМ і отвору уретри. Нейронний контроль сечовипускання організований як ієрархічна система, в якій механізми накопичення сечі в СМ розташовані в спинному мозку, в свою чергу, регулюються схемою в стовбурі мозку, який ініціює рефлексорне сечовипускання [233, 239, 259, 279].

Незважаючи на зростаючу поширеність дисфункції НСШ, єдиної думки про її етіології і патогенезі на сьогоднішній день не існує. Достовірно встановлено, що в основі розвитку ГАСМ лежать нейрогенні та ненейрогенні чинники [41, 48, 61, 88]. Нейрогенні порушення відбуваються на рівні супраспінальних центрів нервової системи і провідних шляхів спинного мозку. Подальші дослідження в напрямку патогенезу ГАСМ дало можливість визначити і ненейрогенні причини розвитку симптомів ургентного сечовипускання (вікові зміни в детрузорі, ІО, міогенні і сенсорні порушення, ІО і анатомічних змін положення сечівника і СМ [81, 235, 252, 236].

Патогенез ненеурогенного або ідіопатичного ГАСМ (ІГАСМ) більш складний і багатогранний. Так, в умовах атрофії уротелія, що у жінок буває обумовлено дефіцитом естрогенів у постменопаузі, при порушенні його захисного глюкозаміногліканового шару бар'єрні функції уротелія порушуються, настає його пошкодження [100, 240, 255, 261]. При цьому чутливість субуротеліальних рецепторів значно підвищується, що є одним з компонентів посилення внутрішньоорганної нервової провідності. У цього патогенетичного ланцюга істотне значення має різко кисла реакція сечі, що спостерігається за надмірного вживання продуктів, що містять кофеїн, тваринні білки, при порушеннях пуринового обміну, за уратного нефролітіазу, а також туберкульозі нирок і сечових шляхів. Зниження рН сечі служить основою посиленого виділення тахікінінів, що служить другим компонентом посилення внутрішньоорганної нервової провідності [262, 288, 295, 318].

До теперішнього часу завдяки методам функціональної нейровізуалізації вдалося виявити участь у нормальних механізмах регуляції сечовипускання надсегментарних вегетативних утворень та їхнє залучення до патологічного процесу [60, 61, 88]. До цих утворень належать таламус та острівець (відповідальні за відчуття позиву до сечовипускання), передня поясна звивина (її роль полягає в контролі й координації акту сечовипускання) і періорбітальна кора (контролює довільне утримання сечі) [287, 309, 320].

Відоме значення цих структур не тільки в контролі над сечовипусканням, але і в реалізації емоційних і поведінкових реакцій. Установлено, що септо-гіпокампальні області грають роль в психофізіології тривожності, орбітофронтальна і передня цінгулярна кора визначені як гальмівні для емоційної та моторної поведінки [322, 319, 325].

Дисфункція цих надсегментарних церебральних утворень у пацієнтів з тривожними і тривожно-депресивними розладами веде до формування психовегетативного синдрому, а ірритативні симптоми ГАСМ можуть бути проявами в рамках полісистемних вегетативних порушень [98, 133, 173, 198]. Такий анатоμο-функціональний підхід у поєднанні з даними про високу

поширеність емоційно-афективних розладів дозволяють удосконалювати лікування цих хворих [26, 29, 147, 189, 197].

Ключовим симптомом ГАСМ є ургентність - імперативні (нестримні) позиви до сечовипускання. Ургентність відображає гіперактивність детрузору - підвищену збудливість і мимовільні скорочення гладкої мускулатури СМ (детрузору) у фазі наповнення [94, 171, 313, 260]. ГД може бути нейрогенною, коли ці прояви обумовлені органічним ураженням регульовчих структур нервової системи (наприклад, при розсіяному склерозі, паркінсонізмі); та ідіопатичною, за якої причина страждання невідома [174, 289, 203, 305]. Патогенез нейрогенного ГАСМ включає переривання мієлінізованих А-волокон, що з'єднують вароліїв міст із сакральним відділом спинного мозку, що призводить до активізації немієлінізованих С-волокон, що мають високий поріг механічного роздратування. Це, в свою чергу, під впливом ацетилхоліну сприяє рефлекторним скороченням детрузору при малому наповненні СМ [97, 170, 144, 225].

Було висунуто декілька гіпотез на рахунок походження спонтанної скорочувальної активності СМ, але найбільш часто описуються - міогенна гіпотеза і нейрогенна гіпотеза [4, 7, 27, 172].

Спонтанна м'язова активність СМ. Виявлені пріоритети досліджень відображають широкий спектр невідомих аспектів. Клітинний внесок в появу спонтанні скорочення в детрузора все ще залишається невизначеним. Відповідно, розуміння клітинної фізіології стінки СМ, зокрема клітин гладких м'язів, інтерстиціальних клітин і уротелія, залишається важливим. Висхідні впливу, такі як іннервація, ендокринні та паракринні фактори, особливо важливі [78, 95]. Клітинні взаємодії є ключове розуміння для виведення інтегративної фізіології функції органів, особливо природи передачі сигналів між слизовою оболонкою і шарами детрузора. Дійсно, до сих пір не ясно, якою мірою спонтанні скорочення, що виникають в ізольованих препаратах, відображають їх нормальні і патологічні ознаки в інтактном СМ. Також необхідні поліпшені моделі того, як спонтанні скорочення впливають на

формування тиску і функцію чутливих нервів. Отримання підходів до достовірній оцінці спонтанних скорочень і їх впливу для експериментального і клінічного використання може призвести до значного прогресу в функціональній урології.

Спонтанні скорочення гладких м'язів спостерігаються як у сечовому міхурі (СМ), так і в ізольованих смужках міоцитів детрузору [96, 238] на моделях тварин і людини. Така спонтанна активність, однак, не однакова для різних відділів СМ [172] в різні моменти часу. Аналогічним чином тільки у частини гладких клітин вдалося записати спонтанний потенціал дії і причини такої неоднорідності ще не встановлені. Ці дані дозволили вважати, що спонтанна ритмічна активність СМ є механізмом регуляції його тонуру і може брати участь у передачі інформації про ступінь наповненості СМ в центральну нервову систему (ЦНС) [100, 117].

При таких патологіях як ГАСМ і ІО характерні підвищення амплітуди і частоти коливань спонтанної активності СМ [97, 133]. Ці ритмічні осциляції тонуру детрузору і внутрішньоміхурового тиску мають міогенну природу і виникають за рахунок некоординованих скорочень груп гладких м'язів в різних відділах СМ. При наповненні СМ амплітуда коливань тиску зростає, що призводить до появи позиву до сечовипускання. У цей час відбувається заміна некоординованих скорочень гладких м'язів, які формують тонуру стінки СМ, на добре координоване скорочення всього детрузору, що забезпечує вигнання сечі. Показано, що ізольовані клітини гладких м'язів з СМ здатні генерувати спонтанні потенціали дії, майже ідентичні тим, які виявляють в інтактній тканині цього органу [171], що свідчить про потенційну роль цих клітин в спонтанній ритмічній активності СМ. Результатом наявності багатьох пейсмейкерних зон в детрузорі та некоординованість їхньої активності є низькоамплітудні скорочення окремих груп гладких м'язів, що формують тонуру детрузору. У разі перевищення певного порогу збудження, кількість викинутого з депо кальцію виявляється достатнім для передачі збудження на навколишні структури, що викликає генералізацію скорочення.

У м'язовому шарі інтерстиціальні клітини Кахаля (ІКК) виявляються головним чином на пучках м'язових волокон і саме з них починається циклічний викид кальцію, що генерує спонтанну хвилю збудження [35]. Однак, спонтанні цикли викиду кальцію з ІКК відбуваються незалежно від гладких клітин, навіть у тих випадках, коли вони за часом збігаються. Між ІКК і нервовими структурами є не тільки анатомічний, а й функціональний зв'язок, що підтвердилося в низці робіт [170]. Як на моделі *in situ*, досліджуючи реакцію СМ морської свинки, як органу, так і на моделі ізольованих ІКК, виділених з детрузору. Хоча спонтанні коливання внутрішньоклітинної концентрації кальцію в ІКК за своїми характеристиками відрізнялися від таких в м'язових клітинах детрузору, холінергічна стимуляція карбахоліном індукувала їхню активізацію в обох типах клітин. При цьому в ІКК ефект опосередковано через М3-холінорецептори, тоді як інгібітори М2-рецепторів не впливали на ефект карбахоліна [198, 201].

Установлено, що у хворих з ГАСМ виявляється підвищена ритмічна активність детрузору, причому це супроводжується збільшенням кількості виявлених с-kit-позитивних клітин у зразках ГАСМ хворих [31] і при експериментально викликаній у тварин ІО, що призвела до зростання спонтанної активності СМ. Ба більше, в дослідях *in vitro* препарати тканини ГАСМ виявилися більш чутливі до антагоністів с-kit, що є маркером ІКК, ніж зразки тканин нормального сечового міхура. Мікрорухи стінки СМ, пов'язані зі скороченнями окремих м'язових пучків і спостережувані в нормі, посилюються при ГАСМ, змодельованої у щурів [133, 203].

Таким чином, спонтанна скорочувальна активність СМ є механізмом формування його тону. В її реалізації беруть участь як субпопуляція гладком'язових клітин, що володіють ритмічною електричною активністю, так і ІКК, причому єдиної думки про чільну роль тієї чи тієї популяції клітин поки не вироблено. Посилення спонтанної активності детрузору може бути важливим чинником формування гіперактивності СМ, і в цьому процесі суттєву роль

відіграє порушення взаємодії ІКК з гладком'язовими клітинами, нервовими структурами і уротелієм.

Міогенна гіпотеза походження спонтанної скорочувальної активності СМ. Міогенна теорія розвитку ГАСМ виникла завдяки електронномікроскопічному дослідженню детрузору та заснована на виявленні у переважної більшості таких хворих зближення міжклітинних меж, випинання міжклітинних мембран з приєднанням до сусідніх міоцитів. Уважають, що в таких умовах спонтанні скорочення кількох міоцитів можуть поширюватися на інші з наступним скороченням всього детрузору [100, 201, 209, 230].

На сьогодні найбільш вірним механізмом розвитку підвищеної активності детрузору вважається наступний: той чи інший фактор патогенності призводить до зниження парасимпатичного впливу, що веде до збільшення збудливості клітин і зв'язку гладких м'язів [113, 263, 212]. У відповідь на дефіцит нервової регуляції в гладком'язових клітинах СМ розвиваються структурні зміни у вигляді утворення тісних контактів між сусідніми клітинами (міогенна теорія). У результаті різко зростає провідність нервового імпульсу в м'язовій оболонці СМ. А враховуючи наявність у гладких клітин спонтанної (мимовільної) активності - мимовільне або спровоковане незначним подразником скорочення невеликої групи клітин може поширитися на всю м'язову оболонку з розвитком наказового позиву до сечовипускання. Слід зазначити, що денервація характерна для всіх форм ГАСМ [90, 97, 170, 238].

Доведено, що гладком'язові клітини в ізольованих препаратах ГАСМ мають підвищену збудливість і готовність до скорочення [91, 145, 214]. Причина цієї підвищеної збудливості може перебувати в змінених  $Ca^{2+}$  каналах СМ.

На етапі накопичення сечі в СМ активність детрузора є суперечливим наглядом спонтанних скорочень. Вони потенційно є невід'ємною рисою гладких м'язів, але інтерстиціальні клітини в слизовій оболонці і сам детрузор, а також інші м'язові елементи в слизовій оболонці можуть істотно впливати на

появу спонтанних скорочень. Вони ідентифіковані в декількох моделях, що пояснюють дисфункцію НСШ [171, 228, 280].

Згідно міогенної теорії, для розвитку патологічних станів необхідні структурні зміни гладкої мускулатури СМ, що, у свою чергу, може призводити до появи мимовільних скорочень детрузору. Таким чином, часткова денервація детрузору, незалежно від причини її виникнення, може змінювати біофізичні властивості гладкої м'язової тканини, приводячи до підвищеної збудливості в електричному зчепленні між клітинами. У результаті цього будь-яке локальне скорочення ділянки детрузору поширюється по всій стінці СМ, трансформуючись у координоване міогенне скорочення всього СМ [121, 132, 133, 144]. Гіперактивність детрузору також асоційована зі змінами в ультраструктурі м'язової тканини, такими, як протрузія міжклітинних контактів, дуже тісне прилягання м'язових клітин один до одного і, відповідно, збільшення кількості міжклітинних контактів, що полегшує поширення хвилі скорочення по більш великій, ніж в нормі, ділянці тіла детрузору. Подібні зміни описані у випадках гіпертрофії детрузору, пов'язаної з порушенням відтоку сечі, а також у випадках вікових змін тканин СМ [170, 175, 196, 198].

Нейрогенна гіпотеза походження спонтанної скорочувальної активності СМ. На цей час нейрогенна гіпотеза походження спонтанної скорочувальної активності домінує. Згідно нейрогенної теорії [79, 100], сечовипускання являє собою складний рефлекторний акт, контрольований центрами спинного та головного мозку. Накопичення сечі залежить від: 1) спінальних рефлекторних механізмів, що активують симпатичні (через поперековий відділ спинного мозку) і соматичні провідні шляхи до уретри; 2) коркових зон в головному мозку (відповідальних за формування суб'єктивних відчуттів, пов'язаних з гіпоталамічними відділами і зі стовбуровим центром Баррінгтона), які пригнічують передачу парасимпатичного збудження до детрузору [201, 310]. Сечовипускання здійснюється через пригнічення симпатичних і соматичних шляхів передачі та активації спінобульбоспінальних парасимпатичних рефлекторних шляхів, що проходять через центр сечовипускання в

"ростральному мості" (rostral pons). Результати експериментальних, фізіологічних й анатомічних досліджень підтверджують припущення про наявність у стовбуровій частині мозку (rostral pons) центру сечовипускання, який функціонує за типом "спалахів" нейрогенної активності і стимулює рефлекторний ланцюг сечовипускання [153, 171, 198]. Пускова точка, мабуть, регулює "можливості" сечового міхура (він починає функціонувати при критичному рівні афферентної активності, що надходить від барорецепторів у стінці сечового міхура), а також координує активність сечового міхура і зовнішнього сфінктеру уретри. Центр сечовипускання у стовбурі перебуває під впливом вищих регульовчих центрів головного мозку. Стимуляція ділянок переднього й латерального гіпоталамусу у тварин викликає скорочення сечового міхура і сечовипускання [85, 97, 112]. Стимуляція задніх і медіальних ділянок гіпоталамусу призводить до придушення активності сечового міхура. Дослідження здорових людей з використанням томографії з протонної емісією показали, що дві ділянки кори (права дорсолатеральна префронтальна ділянка кори і передня оперізуюча звивина) в момент сечовипускання активні [133, 223, 290]. Установлено, що активні ділянки розташовуються переважно праворуч - у правій частині мозку. Таким чином, очевидно, що різні зміни як в периферичній, так і в центральній нервовій системі можуть бути причиною розвитку гіперактивності детрузора [118, 170, 197, 306].

Уротеліогенна гіпотеза походження спонтанної скорочувальної активності СМ. В останні роки розглядається роль уротелія у патогенезі ГАСМ (уротеліогенна теорія), яка передбачає, що зміни чутливості і зчеплення в мережі уротелій - міофібробласт призводить до підвищення активності детрузору. Уротеліогенна гіпотеза спирається на змінах в уротелії - мережі інтерстиціальних клітин - IC-LP [143, 152, 155, 166]. Наявні дані свідчать про те, що патологія СМ призводить до порушення зв'язків між інтерстиціальними клітинами та міофібробластами, що, у свою чергу, веде до формування функціонального синцитію з пейсмеркерною активністю (автономний водій ритму), викликаючи патологічні скорочення детрузору. Незважаючи на безліч

теорій, виділити провідну ланку патогенезу складно, і, найімовірніше, зміни в центральній та периферичній ланках поєднуються і посилюють один одного [97, 100, 127, 133].

Конкретизований патогенетичний зв'язок між кровопостачанням шийки СМ і симптомами НСШ: порушення кровообігу (гіпоксія) в міхурово-уретральному сегменті - важливий патогенетичний механізм нейрогенних і ненеурогенних симптомів НСШ і шлях їх компенсації за допомогою комбінації ( $\alpha 1$ -АБ + м-ХБ) або за допомогою ІФДЕ-5. Таким чином, один з механізмів симптомів НСШ пов'язаний з порушенням кровообігу в шийці сечового міхура і в міхурово-уретральному сегменті [120, 140, 167].

Структурно уротелій має 7 рядів клітин, які складають 3 шари СМ, а саме, базальний, проміжний та апікальний. Базальний (внутрішній) шар представлений кубоїдальними клітинами, які безпосередньо контактують з lamina propria. У ході дозрівання вони утворюють клітини проміжного шару і, в подальшому, парасолькові клітини. Апікальні парасолькові клітини покриті й пов'язані між собою специфічними білками. Крім того, при наповненні СМ парасолькові клітини змінюють форму і збільшують свою поверхню, що забезпечує «герметичність» уротелію, тобто його бар'єрну функцію [85, 89, 171]. У новому дослідженні, показано, що уротелій, тонкий шар клітин, що покривають поверхню СМ, також передає інформацію про ступінь його наповнення через дію сімейства протеїнів, названого інтегринами. При наповненні СМ клітини розтягуються і стають тоншими, що призводить до активації інтегринів і передачі інформації по нервах та до інших клітин СМ. На підставі цих даних можна розробити таргетні препарати для лікування таких станів, як НС або ГАСМ, що вражають мільйони пацієнтів [168, 170, 183].

Дослідники вивчили СМ у мишей з мутацією і виявили підвищену активність та постійні скорочення. Крім того, миші переповнювали СМ, і час сечовипускання у них був набагато більший. Оскільки більшість препаратів для лікування ГАСМ направлено на білки в м'язах, що оточують СМ, це

дослідження показало, що можна впливати на таргетні сенсорні білки, що локалізуються в уротелії [185, 194, 201].

Крім того уротелій СМ має функції, характерні для нервової тканини. Зокрема виявилось, що клітини уротелію здатні відповідати на механічні та хімічні подразники, виділяючи власні нейромедіатори і фактори зросту. В уротелії виявлені всі рецептори, які зустрічаються в нервовій тканині, а саме - пуринергічні, нікотин і капсаїцинчутливі, адренорецептори і, звичайно, мускаринові М2, М3-рецептори [189, 199, 217]. Ці рецептори активуються у відповідь на виникнення місцевих хімічних або механічних стимулів, приводячи до вивільнення таких нейромедіаторів, як АТФ, ацетилхолін, простагландини, нервовий фактор зросту, капсаїцин, оксид азоту. Ці речовини, з одного боку, діють безпосередньо на клітини детрузору, викликаючи їх розслаблення, а з другого - на чутливі нервові волокна субуротеліального простору, що призводить до неминучого підвищення чутливості нервових волокон і запуску рефлексу сечовипускання [258, 281, 294, 316].

Иhara T зі співавт. проаналізували дві групи мишей. У першій групі генетично модифікованих мишей в уротелії не було важливого члена сімейства інтегринів, а в другу групу входили нормальні миші. У мишей першої групи зовнішній вигляд СМ був нормальним, але з дуже поганим контролем над сечовипусканням порівняно з мишами другої групи [234, 267, 314].

Гіпотеза автономного СМ передбачає модулярну будову детрузору. Кожен модуль являє собою ділянку, іннервовану власним інтрамуральним ганглієм СМ або вузлом інтерстиціальних клітин, які в сукупності утворюють міовезікальне сплетення. Діяльність міовезікального сплетення синхронізована. Синхронізація здійснюється через інтрамуральні нерви, інтерстиціальні клітинні сплетення або безпосередньо через м'язові клітини. Ця теорія припускає, що під час наповнення СМ у фізіологічних умовах має місце мінімальна автономна активність з немікціонними скороченнями і фазовими сенсорними розрядами [190, 200]. Ці фазові механізми легко змінюються в умовах патології, викликаючи дисбаланс імпульсів або шляхом посилення

вхідного сигналу, або внаслідок нездатності придушити ці сигнали, що призводить до непропорційного збільшення автономної активності і виникнення ГД. Таким чином, будь-який чинник, що підсилює міжмодульне повідомлення, призводить до розвитку ГД. Незважаючи на те, що автономна теорія застосовується також у рамках міогенної моделі, вона менш специфічна в плані механізмів патогенезу. Ця гіпотеза припускає, що всі структурні й функціональні зміни, асоційовані зі збільшенням почуття наповнення СМ, підсумовуються та інтегруються на периферії. Патологічні механізми виникнення ГАСМ і ГД включають такі зміни, як ушкодження аферентних та еферентних нервових шляхів, зниження здатності обробляти аферентну інформацію (яка призводить до збільшення аферентного потоку), зниження супрапонтінної інгібіції та збільшення чутливості до виділення трансмітерів (здатних індукувати скорочення СМ). Справжня причина виникнення ГАСМ і ГД може варіювати у різних індивідів і може включати одну або більше з перерахованих теорій і механізмів [50, 54].

Слід звернути увагу на значення основних «нейромедіаторів» окремо. Основний збудливий нейромедіатор метасимпатичної нервової системи ацетилхолін викликає зміни мембранного потенціалу міоцитів, діючи на М-холінорецептори. Початкова деполяризація, що виникає при їхній активації, обумовлена збільшенням проникності клітинної мембрани для іонів  $Ca^{2+}$ ,  $Na^{+}$  і  $K^{+}$ . На відміну від початкової деполяризації, що виявляється в різкому коливанні мембранного потенціалу виникнення потенціалу дії залежить головним чином від підвищення проникності клітинної мембрани для іонів  $Ca^{2+}$ . Мембранні процеси супроводжуються появою потенціалу дії, активують швидкі потенціалзалежні кальцієві канали. У клітини при цьому надходить позаклітинний кальцій і виникає фазне скорочення гладкої м'язи [234]. Виразність його залежить від амплітуди - потенціалу дії і його тривалості.

При підвищенні концентрації ацетилхоліну кількість потенціалів дії на кожній повільній хвилі збільшується, що супроводжується збільшенням тривалості й амплітуди фазного скорочення гладкої м'язи. Подальше зростання

концентрації ацетилхоліну в позаклітинному середовищі може призводити до порушення зв'язку між повільними хвилями і потенціалами дії в результаті чого клітини починають генерувати останні безперервно. При цьому фазні скорочення, зливаючись, утворюють зубчастий або гладкий тетанус [254, 191].

Досить велике збільшення концентрації діючого на гладкі м'язи ацетилхоліну призводить до зникнення потенціалів дії при зберіганні певного рівня деполяризації клітинної мембрани. При цьому, незважаючи на відсутність потенціалів дії, м'яз знаходиться в тонічному напруженні, яке обумовлене відкриттям кальцієвих каналів більш повільних, ніж ті, які активуються потенціалами дії. Ці повільні потенціалозалежні кальцієві канали функціонують і в м'язах, що генерують потенціали дії (гладком'язові структури сечового міхура), і в м'язах, скорочення яких спочатку не супроводжуються потенціалами дії (шийка і сфінктери сечового міхура). В останньому випадку входження іонів  $Ca^{2+}$  в клітину супроводжується повільним скороченням тонічного типу навіть при мінімально ефективних концентраціях ацетилхоліну [55, 267, 314]. У м'язах, що генерують потенціали дії, може виникати скорочення, що має фазний і тонічний компоненти, обумовлені відкриттям відповідно швидких і повільних потенціалозалежних кальцієвих каналів.

Електричне подразнення симпатичних нервових волокон викликає гальмівні ефекти в нижніх сечових шляхах: зниження тонузу і пригнічення скорочувальної активності детрузору, ослаблення спонтанної електричної активності сечового міхура. З іншого боку, для сфінктерів нижніх сечових шляхів характерним є стимульовчий ефект роздратування симпатичних нервів. У регуляції моторної функції гладкої мускулатури нижніх сечових шляхів бере участь серотонін, який міститься в нейронах метасимпатичної нервової системи та в ендокринних клітинах. Хромафінні клітини, що секретують серотонін, розташовуються між клітинами епітеліального вистилання слизової оболонки [58,59].

Функція серотонінергічних нейронів метасимпатичної нервової системи визначається здатністю серотоніну викликати повільний збудливий

постсинаптичний потенціал, що супроводжується підвищенням збудливості нейронів. У результаті виникає тривале стійке збудження нейронів типу АН/2. Полегшуючи поширення електротонічного потенціалу з відростків на тіло нейрона з переходом збудження на інші відростки (gate effect), серотонін забезпечує одночасне виникнення координованого збудження відростків нейрона, іннервуючих поздовжній і циркулярний м'язові шари детрузору. За відсутності збудливого впливу серотоніну реалізується інший патерн моторної активності - не поширюються сегментаційні скорочення [258, 267].

Виділяючись з клітин слизової оболонки у просвіт сечового міхура або надходячи у кровоносне русло серотонін виконує роль гормону паракрінно або ендокринного типу дії. При цьому він може впливати на функціональний стан нейронів, що беруть участь у регуляції моторної функції гладкої мускулатури.

Ферментні системи біосинтезу простаноїдів являють собою велику групу різноманітних за типом каталізуючих реакцій ферментів (оксигенази, пероксидази, редуктази, дегідрогенази, трансферази, ізомерази). Склад ферментної системи визначає специфічний для кожного типу клітин напрямок метаболізму поліненасичених жирних кислот [133, 294].

Тромбоксани утворюються у тромбоцитах і після виходу в кров'яне русло викликають звуження кровоносних судин та агрегацію тромбоцитів. Простацикліни утворюються у стінках кровоносних судин і є сильними інгібіторами агрегації тромбоцитів. Таким чином, тромбоксани і простацикліни виступають як антагоністи. Ескімоси Гренландії вельми рідко страждають серцевими захворюваннями, у них знижена агрегація тромбоцитів і сповільнено згортання крові; вважають, що це обумовлено споживанням великої кількості риб'ячого жиру, що містить ейкозапентаєнову кислоту, яка є попередником простагландинів і тромбоксанів третьої групи. Отже, сумарний баланс активності знижує ймовірність агрегації [183, 194]. Крім того, вміст холестеролу, триацилгліцеролів і ліпопротеїнів низької та дуже низької щільності в плазмі крові ескімосів знижений, у той час як концентрація

ліпопротеїнів високої щільності підвищена. Усі ці фактори, як вважають, перешкоджають виникненню атеросклерозу та інфаркту міокарда. Простагландини є потужними біологічно активними сполуками. При низьких концентраціях (1 нг / мл) вони викликають скорочення гладкої мускулатури у тварин. Простагландини можуть використовуватися як терапевтичні засоби для запобігання запліднення, для стимулювання нормальних пологів, переривання вагітності, попередження розвитку або знеболювання виразки шлунка, лікування запальних процесів і регуляції кров'яного тиску, а також для зняття нападів астми та лікування нежитю. Простагландини підвищують рівень cAMP в тромбоцитах, щитовидній залозі, жовтому тілі яєчника, кістковій тканині плоду, передній долі гіпофізу і легенів і знижують активність cAMP в клітинах ниркових каналців і жирової тканини [199, 217].

Цікавим є дослідження, що зв'язує рівні запальних цитокінів / хемокінів у жінок з ГАСМ з якістю життя і дистресом [77]. Інтерлейкін 1 корелював з погіршенням симптомів дистресу за опитувальником сечового дистресу, тоді як рівні інтерлейкіну 10 (IL-10), IL-12-p70 і IL-13 в сечі в порівнянні з контрольними суб'єктами були єдиними цитокінами, виявленими на різних рівнях у суб'єктів з ГАСМ.

Були зіставлені два ускладнення цукрового діабету, поліневропатії і синдрому ГАСМ, використовуючи неінвазивні методи, такі як скринінгові тести [78]. Не було значущої кореляції між ГАСМ і ретинопатією, а також між ГАСМ і нефропатією серед пацієнтів з діабетом. Проте, у пацієнтів з ГАСМ значно вища ймовірність розвитку поліневропатії. У пацієнтів з діабетом ГАСМ і діабетична периферична невропатія достовірно корелювали. Ці кореляції були продемонстровані з використанням коротких, зрозумілих, достовірних і надійних специфічних для хвороби тестів без інвазивних заходів.

Окис азоту. В останні роки в медичній літературі все частіше з'являються роботи з вивчення ролі оксиду азоту (NO) у функціонуванні різних органів і систем. Оксид азоту є ауто- і/або паракрінним біологічним регулятором широкого спектру фізіологічних процесів. Так при порушенні

бар'єрних властивостей уротелія ряд факторів (таких як рН сечі, високий рівень К і підвищена осмолярність сечі) за допомогою оксиду азоту можуть викликати сенсорні порушення сечовипускання, а в останні роки був виявлений NO-залежний антибактеріальний ефект епітелію сечового міхура. На зрізах сечового міхура за допомогою гістохімічної реакції на НАДФН-діафораза, що є маркером на клітини, що продукують NO, ми вивчали активність NO-синтази [23]. Отримані дані свідчать про високий рівень активності NO-синтази в мукозному епітелії сечового міхура у 63% тварин (білі безпородні щури), що піддавалися тривалому емоційно-імобілізаційному стресу (EIS). Достовірне ( $P < 0.001$ ) збільшення активності НАДФН-діафрази визначалося до 14 діб EIS. Збільшення вироблення оксиду азоту в нашому досліді можна розглядати, як пристосувальну реакцію, патогенетичне значення якої в поліпшенні оксигенації ішемізованих, унаслідок місцевих дистрофічних процесів, тканин. Вимірювання активності NO-синтази в стінці сечового міхура у тварин на 60 добу EIS, показало, що активність ферменту пригнічувалася більш ніж в 2 рази.

Зараз відомо, що окис азоту (NO), який продукується ендотеліальною і нейрональною NO-синтазами сприяє спонтанній електричній активності у мишей [53, 100, 103] і морських свинок, а також знімає гладком'язовий спазм. Оксид азоту, який синтезується лейкоцитами і нейронами, регулює моторику гладкої мускулатури, викликає релаксацію кругових м'язів сечового міхура і здійснює тонічне інгібування області сфінктерів. Оксид азоту ендотеліального походження індукує розслаблення трабекулярної мережі і війкових м'язів, а нейронального - бере участь в релаксації і модулює перистальтику глотки і стравоходу. Ефект NO, що викликає розслаблення гладких елементів судин, реалізується через активацію розчинної гуанілатциклази. Одночасно підвищується вміст цГМФ, що в свою чергу призводить до зниження внутрішньоклітинного вмісту  $Ca^{2+}$  [126, 158].

Результати багатьох досліджень свідчать про багатофакторний і складний патогенез ГАСМ, в якому асоціацію між різними соматичними захворюваннями і ГАСМ можуть бути порушені як екологічними, так і

генетичними факторами [40, 41, 97]. Ці дані були отримані з загальнонаціонального обстеження по складних захворювань серед всіх близнюків в шведському реєстрі близнюків, які народилися в 1959-1985 роках. Дослідження було обмежено участю жінок-близнюків (n = 12850). Аналіз показав значний зв'язок між ГАСМ і мігренню, фіброміалгію, хронічною втомою і розладами харчової поведінки. Був також визначений значний зв'язок з алергічними розладами, включаючи астму та екзему. Серед репродуктивних порушень інфекції сечовивідних шляхів, дисменорея і тазовий біль показали найбільш сильний зв'язок з ГАСМ. Результати показали, що на значущі асоціації, які спостерігались в дослідженні, впливали як екологічні, так і генетичні чинники [91, 92].

Кілька членів суперсімейства з транз'єнтним рецепторним потенціалом (каналів), включаючи TRPV1, TRPV2, TRPV4, TRM4, TRPM8 і TRPA1, експресуються в НСШ, не тільки в нервових волокнах, що іннервують СМ і уретру, а й в уротеліальній і м'язовій шари СМ і стінок уретри. Дослідження на тваринах показали терапевтичний потенціал декількох таких каналів для лікування як надмірної, так і недостатню активність СМ, а також розладів болю в СМ; проте переклад цього відкриття в клінічне застосування був повільним, і участь цих каналів в нормальній функції СМ людини і при різних патологічних станах не було встановлено [82].

Проведеними дослідженнями встановлено наявність в клітинах епітелію сечового міхура жаби молекулярного механізму розпізнавання бактеріальних стимулів, активація котрого призводить до індукції індукцібельної ізоформи NOS (iNOS). Добре відомо, що збільшення продукції NO при дії бактеріальних патогенів є важливою частиною неспецифічної імунної відповіді. NO може викликати пошкодження ДНК, білків і ліпідів бактеріальної клітини, засновані на взаємодіях NO з активними формами кисню, прямих взаємодіях NO з різними реакційно-здатними групами в білкових молекулах. Було показано, що ізоляти бактерій, виділені з епітелію сечового міхура жаби, чутливі до дії донорів NO [123, 184].

Сукупність цих даних дозволяє припустити, що основною функцією iNOS в епітеліальних клітинах сечового міхура є її участь у неспецифічному імунному захисті клітин епітелію. На різних експериментальних моделях було показано участь циклооксигенази і простагландину E2 в регуляції експресії iNOS (індуцибельна ізоформа NOS). Встановлено, що індукція iNOS при дії запальних стимулів супроводжується зміною активності циклооксигенази (ЦОГ), що забезпечує утворення ейкозаноїдів з арахідонової кислоти. Відомо, що NO може впливати на експресію COX і на синтез простагландинів. Інші дослідження свідчать про ефект продуктів COX на експресію iNOS і синтез NO. Особливе значення в цьому процесі має індукцибельна форма ферменту (COX-2). Становило інтерес з'ясувати, чи бере участь COX та продукти її каталітичної активності в регуляції продукції NO в епітеліальних клітинах сечового міхура жаби [97-99].

В епітелії СМ жаби експресуються, принаймні, дві ізоформи NOS – нейрональна та індукцибельна. Продуктована ними NO може грати як регуляторну роль, беручи участь в модуляції дії антидіуретичного гормону (АДГ) на транспорт води, так і захисну роль, забезпечуючи неспецифічну імунну відповідь. Внутрішньоклітинну дію NO, продукovanого за участю NO-синтази (NOS) нейронального типу самими епітеліальними клітинами сечового міхура, зоснована на стимуляції цитозольної гуанілатциклази, збільшенні рівня цГМФ та активації цГМФ-залежної протеїнкінази в клітинах епітелію, що призводить до гальмування вбудовування аквапоринів в апікальну мембрану клітини або зниження їх транспортних властивостей. Існування подібних типів швидких сигнальних ефектів, що зрушують кількість продукovanого NO в межах невеликого діапазону (як правило, пікомолярного) і на короткий термін, було показано нами в експериментах на суспензії свіжовиділених епітеліальних клітин. Однак набагато більшими регуляторними ефектами відносно рівня продукovanого NO володіють сигнальні каскади, що контролюють рівень експресії NOS. Для вивчення молекулярних механізмів регуляції експресії NOS *in vitro*, як правило, необхідно багатогодинне культивування клітин.

Найбільший інтерес представляє в цьому відношенні NO-синтаза індукібельная типу (iNOS). Різке збільшення її експресії і відповідно значне за величиною і тривале в часі продукції NO лежать в основі забезпечення захисних функцій клітини у відповідь на дію патогенів різної природи. Мукозний епітелій сечового міхура є бар'єром для проникнення інфекції, і у ссавців його клітини мають механізми розпізнавання бактеріальних компонентів і мають складно організовану систему захисту від уропатогенних бактерій, найважливішу роль у якій відіграє iNOS [100, 102].

Отримані дані продемонстрували [123, 171], що епітеліальні клітини мають систему розпізнавання бактеріальних патогенів і відповідають на їх присутність індукцією iNOS, опосередкованої продуктами каталітичної активності циклооксигенази. Регуляція синтезу NO в досліджуваних клітинах здійснюється за допомогою додаткових молекулярних механізмів, що включають iNOS- залежне збільшення транспорту L-аргініну в клітку і залучення аргінази як ферментної системи, яка конкурує з NOS за загальний субстрат.

З'ясування молекулярних механізмів, що забезпечують NO-залежний антибактеріальний ефект клітин епітелію сечового міхура, потребує подальших досліджень. Відкритим залишається питання про те, клітини якого типу забезпечують вивільнення NO у відповідь на дію бактеріальних стимулів [107-108]. Однак отримані результати безсумнівно свідчать про те, що клітини мукозного епітелію сечового міхура жаби мають потужний антибактеріальний ефект, і що первинна культура клітин епітелію сечового міхура жаби є перспективною експериментальною моделлю для дослідження ролі NO і молекулярного механізму його дії, представляючи особливий інтерес для вивчення захисних ефектів NO в епітеліальних тканинах [184, 226].

Були проаналізували зразки плазми від здорових добровольців (n = 19) і пацієнтів з діагнозом ГАСМ, інтерстиціального циститу / синдрому болю в сечовому міхурі або інфекцією сечових шляхів (n = 51) для виявлення прозапальних, хемокінів, цитокінів, і чинників ангіогенезу і пошкодження

судин з використанням аналізу Meso Scale Discovery (MSD) і цитологічного аналізу сечі [112]. Результати показали, що п'ять аналітів, тобто інтерлейкін 4, TNF- $\alpha$ , запальний білок-1 макрофагів, сироватковий амілоїд А і Tie2, можуть надійно диференціювати ГАСМ щодо контрольної групи і можуть використовуватися для відмінності ГАСМ від інших станів. Разом з тим дослідження припускається, що молекулярний дисбаланс запальних білків може сприяти патогенезу ГАСМ.

НС і дефіцит вітаміну D є загальними проблемами, що зустрічаються в геріатричній популяції. Дефіцит і недостатність вітаміну D є незалежними супутніми чинниками гіперактивного сечового міхура у літніх людей. Це пояснюється впливом вітаміну D на ріст і нормальний стан м'язів [170, 171].

Не викликає сумнівів, що ГАСМ це багатофакторна патологія зі спадковою схильністю, розвиток якої визначається взаємодією множинних адитивних генетичних факторів (мутацій і / або поліморфних алелей) і факторів зовнішнього середовища. Огляд світової літератури дозволив обґрунтувати доцільність пошуку конкретних молекулярно-генетичних факторів, що формують структуру спадкової схильності до дисфункції тазового дна у жінок. Було показано, що розвиток пролапсу тазових органів у жінок асоціюється з носійством поліморфного варіанту rs1800012 гена COL1A1, генотипу rs1800255-A / A гена COL3A1 і поліморфного варіанту гена rs2228480 ESR1, хоча і ці дані суперечливі і все ще потребують верифікації на незалежних вибірках [189].

Обструкція вихідного отвору СМ викликає значне ремоделювання органу, приводячи до симптомів НСШ, що супроводжується уродинамічними змінами функції СМ. Повідомляється про послідовність мРНК і мікроРНК транскриптами зразків СМ від пацієнтів з різними уродинамічними станами [236]. Профілі експресії мРНК і мікроРНК пацієнтів корелювали з даними уродинаміки. Валідація послідовності РНК призводить до того, що незалежна група пацієнтів ідентифікувала комбінації з 3 мРНК (NRXN3, BMP7, UPK1A) і 3 мікроРНК (miR-103a-3p, miR-10a-5p, miR-199a-3p), достатніх для розрізнення

функціональних функцій СМ. Всі пацієнти з обструкцією вихідного отвору СМ мали спільні шляхи цитокінів та імунної відповіді, сигнальні шляхи TGF- $\beta$  і NO і гіпертрофічні сигнальні шляхи PI3K / АКТ. AP-1 і NF $\kappa$ B були домінуючими факторами транскрипції, а TNF- $\alpha$  був головним регулятором вгору за течією. Інтегрований аналіз експресії miRNA-mRNA ідентифікував шлях і молекули, на які націлені диференційно експресуються miRNAs. Молекулярні зміни у пацієнтів з обструкцією вихідного отвору СМ припускають зростаюча участь miRNAs в контролі функції СМ від гіперактивного до гіпоактивного.

Патофізіологічні механізми, що лежать в основі синдрому ГАСМ, можуть включати дисфункцію сенсорних шляхів периферичної та ЦНС, що призводить до підвищеної чутливості СМ. Центральна сенсibiliзація описує індуковане стан гіперчутливості спінальних центрів сечовипускання, яке пов'язане з різними хронічними больовими розладами, які мають багато спільних ознак з ГАСМ, хоча і без присутності болю. Таким чином, концепція центральної сенсibiliзації може мати відношення до розуміння механізмів і клінічних проявів синдрому ГАСМ. Розуміння патофізіології та клінічних проявів центральної сенсibiliзації і фактичних даних, що підтверджують роль центральної сенсibiliзації при ГАСМ, включаючи потенційні наслідки механізмів центральної сенсibiliзації для лікування пацієнтів з ГАСМ, могли б дати новий підхід до лікування пацієнти з цим захворюванням. Такий підхід був би особливо актуальний для тих пацієнтів з супутніми захворюваннями, пов'язаними з центральною сенсibiliзацією, і потенційно може поліпшити результати цих пацієнтів, зокрема [309, 322].

Дослідження спрямоване на вивчення потенційних біомаркерів для діагностики ГАСМ [236]. В дослідження було включено 219 суб'єктів, які були розділені на 2 групи: суб'єкти з ГАСМ (n = 189) і контролі без симптомів ГАСМ (n = 30). Були зібрані триденні щоденники сечовипускання і опитувальники, і виміряні рівні фактора росту нервів, простагландину E2 і аденозинтрифосфату в сечі і нормалізовані по креатиніну сечі. Було проаналізовано вихідні характеристики і рівні маркерів у сечі. Встановлено, що фактор росту нервів /

креатинін в сечі чутливий біомаркер для пацієнтів з ГАСМ, в сечі виявлялись значно вище у пацієнтів з ГАСМ, ніж у контрольній групі, незалежно від підгрупи або патогенезу.

Хворі з ГАСМ і резиденти без ГАСМ можуть достовірно описати багатовимірне відчуття бажання до сечовипускання. Відчуття бажання до сечовипускання є більш інтенсивним, неприємним, раптовим і сприймається як більш важкий для людей з ГАСМ [174].

Був вивчена зв'язок між рівнями Серотоніну в сироватці (5-НТ) і ГАСМ. У цьому дослідженні взяли участь 394 чоловіків і 630 жінок. З них 118 (44 чоловіки і 74 жінки) страждали ГАСМ. Рівні 5-НТ в сироватці учасників в групі з ГАСМ були значно нижче, ніж в групі без ГАСМ. Більш низькі рівні 5-НТ в сироватці можуть бути незалежно пов'язані з наявністю ГАСМ. [240, 261].

У пацієнтів з ГАСМ виявили підвищені рівні маркерів мітохондріальної дисфункції (ітаконат, малат і фумарат), окислювальний стрес (L-піроглутамат і  $\alpha$ -гідроксіглутарат) і кетоз ( $\alpha$ -гідроксибутират і  $\alpha$ -гідроксіізобутірат). Підвищені рівні цих маркерів значно корелювали з оцінкою симптомів ГАСМ в опитувальних листах. Використовуючи модель множинної лінійної регресії, виявили, що вік, рівень глюкози в крові і метаболітів сечі (малат, фумарат і  $\alpha$ -гідроксіізобутірат) є значущими прогностичними факторами тяжкості ГАСМ. Фумарат мав високу чутливість як біомаркер ГАСМ через метаболічного синдрому, ґрунтуючись на статистично значущою кривої характеристики приймача, що вказує на його потенціал в якості діагностичного інструменту. В цілому, ці дані встановлюють, що сечові метаболіти мітохондріальної дисфункції, кетоза і окисного стресу можуть бути потенційними біомаркерами тяжкості ГАСМ і діагностики [259, 322].

Проведено обмежене обсерваційне дослідження, яке з'ясувало присутність статистичної підтримки того, що нічний енурез є фактором у розвитку ГАСМ. Автори набирали пацієнтів з діагнозом ГАСМ протягом дванадцяти місяців, а тим, хто оголосив історію нічного енурезу, було запропоновано додаткові питання, що стосуються особливостей їх клінічної

картини. В цілому у 285 пацієнтів був діагностований ГАСМ, і у 98 (34,38%) з них раніше спостерігалися симптоми нічного енурезу, які зменшилися до досягнення середнього віку 9,83. Наявність нічного енурезу у третини пацієнтів з ГАСМ, і більш рання поява ГАСМ у цих пацієнтів передбачає причинно-наслідковий фізіопатологічний зв'язок між нічного енурезу і ГАСМ [313].

Багатофакторний аналіз показав, що симптоми ГАСМ від помірному до важкого ступеня були значущим асоційованим фактором прихованого функціонального запору (відношення шансів (ВШ) = 4,125,  $p = 0,005$ ), в той час як прихований функціональний запор був єдиним асоційованим фактором ГАСМ від помірному до важкого ступеня і ГАСМ як з НС так і без НС [295].

### 1.3 Діагностика і лікування ідіопатичного гіперактивного сечового міхура.

Клінічні ознаки ГАСМ різного ступеня вираженості найчастіше можуть спостерігатися при запальних захворюваннях НСШ і бути проявом бактеріального циститу, простатиту й уретриту (як банального, так і обумовленого збудниками захворювань, що передаються статевим шляхом), виразки, туберкульозу СМ і простати, абактеріального простатиту, наслідком гіпоксії та венозного застою детрузору, шийки, уретри і простати [88, 99, 215, 222, 246]. В основі патогенезу розладів функції НСШ при цьому лежать зміни захисного глюкозаміногліканового шару уротелія, впливу токсинів бактерій, прямий електролітний вплив на оголені нервові закінчення, вплив різко кислої сечі на слизову оболонку СМ. Подібні симптоми можуть бути наслідком і проростання детрузору інвазивним раком СМ [98, 170, 171, 173, 174].

ГАСМ діагностують шляхом виключення захворювань НСШ і навколишніх органів, здатних викликати полакіурію (більше 8 разів на добу), ургентність, ноктурію (2 рази і більше за ніч) та УНС [1, 4, 97, 111, 135, 136]. Тому обстеження хворого повинно бути спрямоване насамперед на диференційоване виявлення їхньої можливої причини для її цілеспрямованої

етіотропної та патогенетичної корекції [133, 152, 169, 189]. При обстеженні часом не виявляють ознак запалення або обструкції НСШ. Деякі марно проводять курси антибіотикотерапії, іноді після обстеження, а частіше без нього - *ex juvantibus* або просто так - про всяк випадок [241, 242, 321, 243, 244]. У жінок нерідко причиною цих симптомів вважають опущення статевих органів, та вдаються до оперативного лікування. Дана тактика за відсутності показань або не дає позитивного ефекту, або погіршує перебіг ГАСМ [4, 7, 8, 11, 152, 169, 189].

Історія хвороби та фізичний огляд повинні бути першим кроком в оцінці пацієнтів з ГАСМ (рівень доказів 2b, класу В) [1, 4, 7, 8, 142, 147, 193, 197, 202]. Історія симптомів є важливим узагальненням проблем пацієнта, а також корисним посібником для фізичного огляду та подальших діагностичних процедур [11, 14, 19, 34, 37, 318]. Клініцисти повинні документувати симптоми та ознаки, які характеризують ГАСМ та виключають інші розлади, які можуть бути причиною дизуричних симптомів [4, 7, 8, 11, 50, 317]. Питання про сечові симптоми, пов'язані з ГАСМ, слід підрозділити на проблеми зберігання сечі (частота сечовипускань, ургентність, ноктурія, НС), симптоми сечовипускання (поганий та переривчастий потік сечі), симптоми які виникають після сечовипускання (відчуття неповного спорожнення СМ, прокапування сечі після сечовипускання) та інші симптоми (нічний енурез, дизурія). Симптоми НСШ є суб'єктивними, і сприйняття їхньої тяжкості знаходиться під впливом багатьох фізичних та соціокультурних факторів [81, 87, 264, 265, 266].

Резиденти з ГАСМ і без ГАСМ можуть достовірно описати багатовимірне відчуття бажання до сечовипускання. Відчуття бажання до сечовипускання є більш інтенсивним, неприємним, раптовим і сприймається як більш важкий для людей з ГАСМ [12, 40, 46, 59, 283].

Лікар повинен також оцінювати тяжкість симптомів НСШ та їхній вплив на ЯЖ пацієнта та повсякденну активність. Ступінь тяжкості можна оцінити, задаючи питання про використання сечових прокладок, кількості сечовипускань і епізодів НС на добу [20, 36, 45, 51, 70]. Кількість і тип

споживання рідини можуть впливати на функцію СМ. Надмірне або неадекватне споживання рідини може викликати або посилити деякі симптоми ГАСМ. Тому слід досліджувати звички, пов'язані зі споживанням рідини. Пацієнтів слід запитати, скільки рідини вони пили щодня, якій рідині вони віддають перевагу (з особливою увагою до прийому кофеїну як підсилювального чинника для ургентності та частоти) [20, 41, 66, 77, 279]. Щоденник сечовипускань є важливим інструментом, який допомагає лікарю диференціювати реальну частоту сечовипускань (поллакурія) та поліурію. Оцінка інших потенційних подразників СМ (алкоголь, газовані напої) також має важливе значення і дає можливість спонукати пацієнтів щодо зміни звичок [13, 282, 293, 300, 310].

Анкети та щоденники сечовипускань. Самостійно заповнені анкети пацієнтів є найбільш підходящим способом для оцінки перспективи пацієнта з симптомами НСШ та впливом на рівень ЯЖ пацієнтів [36, 45]. Обґрунтування використання перевірених анкет - це встановлення вихідних вимірювань та кількісної оцінки реакції пацієнтів на лікування ГАСМ. ICS оцінила конкретні критерії для анкет, що використовуються в даний час, і розроблено систему класифікації рекомендацій [154, 205, 271]. У амбулаторії слід використовувати анкетування з рекомендацією класу А (дуже рекомендується). Серед них - OAB-q (Overactive Bladder Questionnaire), OAB-S (Overactive Bladder Satisfaction Questionnaire), OABSS (Overactive Bladder Symptom Scores Questionnaire), анкета II-Q (Incontinence Impact Questionnaire) та UDI (Urogenital Distress Inventory). Кожна анкета може використовуватися самостійно або у поєднанні з іншими анкети для поліпшення оцінки або моніторингу результатів лікування [34, 124, 193]. Немає жодних доказів того, що використання анкет ЯЖ або специфічних для опитувальників впливає на результати лікування.

ГАСМ - це клінічний стан, що характеризується симптомами, про які повідомляють пацієнти. Тому вимірювальні тести- опитувальники, засновані на представленій інформації, важливі для розуміння її впливу і переваг лікування [20].

Вимірювання частоти сечовипускання є важливим кроком у оцінці та управлінні дисфункцією НСШ, включаючи ГАСМ. Щоденники сечовипускань - це напівоб'єктивний метод кількісного визначення споживання СМ та урологічних симптомів, таких як частота та можливі епізоди СМ (рівень доказів 2b, класу В). Можна також використовувати варіанти зворотних щоденників сечовипускань (часові діаграми сечовипускань, діапазони частот / обсягів). Вони повинні документувати час, тип і об'єм споживання СМ, обсяг втрати сечі, епізоди ургентності та епізоди НС. Точний запис цих змінних може дозволити оцінити місткість СМ та розрахувати загальний об'єм сечі протягом доби [71, 97, 98, 106]. Розбіжність між щоденними записами та оцінкою пацієнтів симптомів може бути корисною при консультуванні пацієнта [7, 19, 215]. Щоденники також можуть бути використані для моніторингу реакції на лікування і широко використовуються в клінічних випробуваннях [241, 271, 319 323].

Аналіз сечі та культури сечі. Аналіз сечі може свідчити про інфекцію НСШ, протеїнурію, глюкозурію або гематурію та вимагати подальшої оцінки. Негативні результати для нітритів та лейкоцитестерази в аналізі реактивів або відсутність піурії / бактеріурії при мікроскопічному дослідженні достовірно виключають інфекцію НСШ у людей без додаткових факторів ризику інфекцій незвичайної етіології й повинні бути включені в оцінку всіх пацієнтів з підозрою на ГАСМ. Симптоми ГАСМ можуть виникати під час інфекції НСШ, й існуючі симптоми можуть загостритись під час інфекції [13, 34, 36, 131, 133, 170, 171, 220]. Якщо виявлено інфекцію, слід провести культуру сечі та ідентифікувати відповідним чином. Після одужання від інфікування слід проводити повторну оцінку симптомів ГАСМ. Низька бактеріурія ( $10^3$ - $10^5$  КОЕ / мл) може бути пов'язана з широким діапазоном симптомів НСШ і, отже, слід лікувати у пацієнтів з симптомами ГАСМ [7, 85, 98, 323]. Безсимптомна бактеріурія ( $> 10^5$  КОЕ / мл), дуже поширена у людей похилого віку, хворих на цукровий діабет і після катетеризації, або у тих, хто має нейрогенні порушення

функції НСШ [12, 54, 97, 318]. Цитологія сечі не рекомендується в плановій оцінці пацієнтів з неускладненим ГАСМ.

Об'єм залишкової сечі. Збільшення об'єму залишкової сечі показує низьку ефективність випорожнення СМ. Це може погіршити симптоми ГАСМ та збільшити ризик розвитку інфекції, дилатації верхніх сечових шляхів та ниркової недостатності [127-129]. Підвищений об'єм залишкової сечі має мультифакторіальну етіологію, але, як правило, обумовлена ІО або ГД. Вимірювання об'єму залишкової сечі не є обов'язковим для неускладненого ГАСМ без факторів ризику чи історії затримки сечі (рівень доказів 3b, класу В). Однак об'єм залишкової сечі слід оцінювати у пацієнтів з обструктивними симптомами, неврологічними діагнозами та хворобами передміхурової залози або перенесеними операціями з приводу НС [20, 97, 170, 171]. У цих пацієнтів об'єм залишкової сечі слід виміряти до початку лікування. У пацієнтів, які вже лікувалися (наприклад антиму斯卡риновими препаратами), особливо ті, що мають існуючі фактори ризику для порушення утримання сечі, об'єм залишкової сечі може бути підвищений. Ультразвукове вимірювання об'єму залишкової сечі краще, ніж катетеризація. Об'єм залишкової сечі > 250-300 мл вимагає особливої уваги, якщо антиму斯卡ринова терапія призначена, і слід враховувати існування інших можливих патологій [149, 319].

Ультразвукове дослідження, цитоскопія та інші способи візуалізації СМ. У ході первинної оцінки неспецифічних пацієнтів з ГАСМ не рекомендується проводити ультразвукове дослідження СМ, нирок, цистоскопію, комп'ютерну томографію та магнітно-резонансну томографію (рівень доказів 4, клас С). Для пацієнтів, яким не вдалося покращити ЯЖ кількома методами лікування ГАСМ застосування додаткових діагностичних тестів повинно ґрунтуватися на історії та симптомах пацієнта [2, 34, 98]. Особливо враховуються неврологічні причини розладів СМ та включати ультразвукове дослідження нирок для спостереження за верхніми сечовивідними шляхами. Цистоскопія може бути використана для виключення інших причин для симптомів, пов'язаних з ГАСМ (пухлина СМ, виразки СМ, каменів СМ, сторонніх тіл, цистит), і

рекомендується для пацієнтів з рецидивною інфекцією НСШ, персистовною піурією, гематурією, білю у СМ, НС або історією тазової хірургії, у осіб з підозрілими свищами, уретральним дивертикулом або аномалією сечовивідних шляхів. Цистоскопія також повинна розглядатися в пацієнтів з можливістю обструктивної патології. Неврологічна оцінка із зображенням хребта (КТ, МРТ) також може розглядатися для пацієнтів з асоційованими неврологічними симптомами [19, 133].

Оскільки патофізіологія ГАСМ була пов'язана з ГД, було висунуто гіпотезу, що часті скорочення детрузору можуть збільшити товщину стінки СМ. Нещодавно опубліковані дані дозволяють припустити, що планова клінічна оцінка стінки СМ для моніторингу наслідків лікування ГАСМ / ГД не є клінічно корисною (рівень доказів 1b, клас А). Крім того, відсутня стандартизація цієї методики [5, 36, 161, 321, 323]. Немає спільного підходу щодо взаємозв'язку між ГАСМ та збільшеною товщиною стінки СМ в даний час не рекомендується для діагностики або моніторингу пацієнтів.

#### Уродинамічні дослідження (УД).

В даний час діагноз ГАСМ ґрунтується на інвазивних уродинамічних параметрах, визначених Міжнародним товариством з утримання сечі в 2002 році. Немає єдиної думки з приводу визначення ГД до 2002 року. Оскільки існує значний збіг між симптомами ГД і інфравезикальної обструкції, це важко діагностувати ГД клінічно [3, 7-10, 36, 170, 171].

УД відноситься до набору діагностичних тестів, які дозволяють клініцисту точно оцінити функцію НСШ, об'єктивізувати наявне порушення, і здатні описати й деталізувати їхній тип. Крім того, УД надають інформацію про функціональну патофізіологію симптомів НСШ [33, 41, 64, 141].

Згідно Керівництва з клінічної практики Американської урологічної асоціації, УД показані двом категоріям пацієнтів: (1) пацієнти, яким необхідний точний діагноз для прямого лікування, і діагноз не може бути визначений історією, фізичним оглядом, та (2) пацієнти, у яких захворювання НСШ може

викликати погіршення стану верхніх сечових шляхів, якщо не діагностовано і якщо не лікувати [75, 120, 162, 324].

Хоча УД добре зарекомендували себе як ефективні діагностичні інструменти, поки в літературі суперечливо і недостатньо висвітлена типологія уродинамічних змін, характерних для ГАСМ, як і немає загальноприйнятих методів інтерпретації результатів УД, незважаючи на спроби багатьох національних і міжнародних організацій тазової медицини та реконструктивної хірургії [13, 24, 72-74, 318].

ГАСМ не може бути точно та безпосередньо встановлений цистотометричним уродинамічним дослідженням. Таким чином, УД не рекомендується при первинній оцінці пацієнта (рівень доказів 1b, клас А) [40, 97, 98, 157, 177]. Однак, УД необхідне, коли діагноз залишається невизначеним після збору анамнезу та первинного обстеження, коли симптоми не співвідносяться з фізичними знахідками або після невдалого попереднього лікування [180, 181, 231]. УД слід проводити при первинній діагностиці хворих з нейрогенною дисфункцією, за присутності історії радикальної тазової хірургії та тазової променевої терапії, а також у групи ризику погіршення верхніх сечовивідних шляхів [207, 272, 285]. Отримані дані можуть допомогти у веденні пацієнтів з симптомами ГАСМ навіть за відсутності ГД [34, 58, 105, 210]. Пацієнти, що страждають ургентністю, можуть мати супутнє УНС або стресове НС, Ю. Виправлення цих супутніх станів може значно покращити симптоми, пов'язані з ургентністю, проте ці тести можуть неточно передбачати результати лікування [42, 299]. Успішні відповіді на нехірургічні та хірургічні втручання для ГАСМ не співвідносяться з попереднім втручанням, що виявляється в ГД при УДС [186-190].

Результати досліджень показують, що оцінки урофлоуметрії повинні проводитися, якщо у пацієнтів є сильне бажання мочитися [296]. Тільки так можна отримати найвищі значення  $Q_{max}$ . Проте, ступінь наповнення СМ не робить статистично значущого впливу на об'єм залишкової сечі.

Були оцінені різні патерни урофлоуметрії / ЕМГ у пацієнтів з доведеною гіперактивністю детрузора і порівняти їх із групою пацієнтів з симптомами нижніх сечових шляхів, але без гіперактивністю детрузора [248]. Встановлено, що час затримки <2 сек є корисним урофлоуметричним показником, який ефективно виключає пацієнтів з симптомами нижніх сечових шляхів, у яких немає гіперактивності детрузора (специфічність = 96%).

Запропоновано новий неінвазивний, об'єктивний метод для характеристики чутливості СМ в режимі реального часу з використанням протоколу прискореної гідратації (прийом 2 літрів ізотонічного напою типу Gatorade) з і вимірювача відчуттів (шкала 0-100%) [274, 311]. Тривимірне УЗД СМ для визначення обсягу наповнення СМ і відповідності тому або іншому значенню шкалою відчуттів. Ця методологія може бути використана для отримання цінної інформації про різні форми ГАСМ абсолютно неінвазивним способом.

Виявлено достовірний кореляційний зв'язок між статтю пацієнта і наявністю мимовільних скорочень детрузора, а також величиною максимальної цистометричної ємності [194]. Єдиним симптомом ГАСМ, який пов'язаний з усіма цистометричними показниками фази наповнення, є почастищення сечовипускання. Серед уродинамічних показників найбільше клінічне значення мають максимальна цистометрична ємність, індекс чутливості СМ і наявність мимовільних скорочень детрузора. Результати проведених досліджень підтвердили наявність достовірної зв'язку між цистометричними показниками і виразністю клінічних проявів ГАСМ. Серед уродинамічних показників найбільше клінічне значення мають максимальна цистометрична ємність, індекс чутливості СМ і наявність мимовільних скорочень детрузора в фазу наповнення.

Враховуючи, що активність детрузора може бути нормальною (стабільний СМ), ненормальною (при захворюванні ГАСМ), НС може виникнути при зниженні уретрального тиску і відсутність скорочень детрузора. Правильність інтерпретації профілю внутрішньоуретрального тиску залежить

від коректного вимірювання детрузорного тиску. При наявності нестабільності уретри, що виявляється при зниженні уретрального тиску при відсутності скорочення детрузора потрібно враховувати, що некоординовані скорочення «гіперактивність детрузора» проявляються підвищенням внутрішньочеревного тиску, але ємність СМ не змінюється [66].

Запропоновано методику урофлоуметрії при обстеженні жінок з НС, яка дозволяє не тільки оцінити сумарну евакуаторну функцію СМ і уретри, а й графічно зафіксувати епізоди мимовільної втрати сечі при кашлі [69, 275]. Урофлоуметрія проводиться при заповненні СМ 150-300 мл сечі. Перебуваючи в кріслі урофлоуметра, пацієнтка тричі кашляла з інтервалом 3-5 с. Епізоди мимовільного виділення сечі на висоті кашельних поштовхів на графіку фіксувалися у вигляді окремих трапецієподібних або трикутних піків. За аналогічною методикою урофлоуметрія проводилася і після операції. Перед операцією у всіх жінок вдалося графічно зафіксувати епізоди мимовільного виділення сечі на висоті кашельних поштовхів. Урофлоуметрія після операції підтвердили факт утримання сечі.

Резюме: Пацієнти з ГАСМ вимагають комплексної оцінки. Анамнез та клінічна експертиза повинні бути частиною оцінки стану хворих з ГАСМ. Самостійно заповнені специфічні анкети та щоденник сечовипускання є найбільш підходящим способом для оцінки перспективи пацієнта, симптомів що турбують, і подальші наслідки для ЯЖ пацієнта. Анкети повинні бути підтверджені для можливості використання українською мовою. Вимірювання частоти та якості сечовипускання слід проводити за щоденниками сечовипускання із тривалістю 3-7 днів. Оскільки симптоми ГАСМ можуть виникати під час інфекції НСШ, аналіз сечі слід включити в початкову оцінку всіх пацієнтів, у яких підозрюються ГАСМ. Вимірювання об'єму залишкової сечі, ультразвукове дослідження СМ, нирок, цистоскопія, КТ / МРТ та УД не рекомендується в первинній оцінці неускладненого пацієнта з ГАСМ. Додаткові тести зазначаються, коли діагноз залишається невизначеним після

аналізу анамнезу та фізичного огляду, коли симптоми не співвідносяться з фізичними знахідками або після невдалого попереднього лікування.

Лікування. ГАСМ - широко розповсюджена, але одночасно і прихована проблема, оскільки лише 1,5-2% пацієнтів звертаються за допомогою. Більшість пацієнтів намагаються самостійно впоратися з неприємними симптомами, не звертаючись до лікаря через хибний сором, вважаючи цей симптомокомплекс природною ознакою старіння, не знаючи, що існує ефективне лікування. Лікарі, в свою чергу, не завжди призначають пацієнтам з ГАСМ адекватну терапію через недостатність знань в діагностиці та лікуванні цього страждання [27, 38, 39].

*Лікування першої лінії* (поведінкова терапія, біологічний зворотний зв'язок (БЗЗ) та зміни способу життя, навчання пацієнтів). Лікування ГАСМ починається з консервативних методів. Поведінкова терапія і БЗЗ є одними з перших методів лікування хворих ГАСМ. Оскільки ГАСМ не є небезпечним для життя станом, всі пацієнти, які потребують лікування, повинні почати з певної форми поведінкової терапії та / або зміни способу життя, оскільки вони неінвазивні та зворотні; однак, ці форми терапії вимагають значного часу прихильності та зусиль на стороні пацієнта, регулярно стежити за досягненням успіху [7, 47, 54-57].

З огляду на те, що хворий ГАСМ прагне спорожнити СМ при виникненні навіть незначного позиву до сечовипускання, в основному через страх ургентного НС, виробляється певний стереотип сечовипускання. Поведінкова терапія у вигляді тренування СМ спрямована на зміну такого стереотипу. Вона полягає в складанні щоденника сечовипускань з подальшою оцінкою інтервалів між мікціями і підрахунком числа епізодів УНС. Грунтуючись на отриманих даних, хворому пропонують затримувати сечовипускання при виникненні позиву, при цьому кожен раз збільшуючи проміжки між фікціями [115, 218, 252, 232]. Така терапія збільшує інтервал мікціями і нерідко дозволяє відновити нормальний режим спорожнення СМ шляхом вироблення умовного рефлексу. Крім того, поведінкові методи

лікування та зміни способу життя можуть бути легко поєднанні з іншими методами лікування ГАСМ та повинні бути частиною будь-якого плану лікування [17, 19, 35, 193]. Основна складність оцінки успішності поведінкової терапії та змін способу життя обумовлена колосальною мінливістю того, як кожна з них виконується з невизначеною послідовністю. Як наслідок, досліджень рівня 1, клас А для порівняння дуже мало. Врешті-решт, оскільки ці процедури не мають жодних захворювань, пов'язаних з ними, рекомендації щодо їх використання загалом є обґрунтованими [308, 315, 318].

Поведінкові методи лікування та зміни способу життя повинні бути терапією першої лінії у всіх пацієнтів через неінвазивний характер лікування, можуть бути ефективними методами лікування у певних випадках [245, 273, 301, 302]. Можна ефективно змінити спосіб життя, що включає модифікації споживання рідини (кофеїну), регулювання ваги, дієтичні модифікації, регулювання регулярності спорожнення кишечника та оптимізація інших супутніх захворювань (наприклад, діабету) [14, 52, 65, 68].

Клінічний діалог навколо ГАСМ орієнтований на лікаря; питання, критично важливі для лікування ГАСМ, рідко і неадекватно розглядаються [67, 82, 97, 159]. Використання орієнтованого на пацієнта спілкування між пацієнтами з ГАСМ і лікарями пов'язано з більш широким обговоренням критичних тем і, отже, більш ефективним управлінням ГАСМ [76, 86, 93, 148].

Висловлюється припущення про те, що порушення ритму сечовипускання у пацієнтів ГАСМ може бути одним з ранніх провісників загострення хронічного кризу відторгнення, і самостійний аналіз щоденників сечовипускання дозволить їм своєчасно звернутися за спеціалізованою допомогою [99, 102, 104, 107].

*Друга лінія лікування (фармакологічне лікування).* Фармакологічне лікування ГАСМ спрямоване на контроль та полегшення нагальних симптомів ургентності, частоти сечовипускання та НС. Поточна наявна література включає індивідуальні дослідження та систематичні огляди антимускаринових агентів та агоніста бета-3 адренорецепторів (переважно Міраєгрон) [170, 171,

182, 211, 297]. Мета фармакологічного лікування, таким чином, полягає у підвищенні ЯЖ пацієнтів, які страждають на ГАСМ, зменшуючи їхні симптоми. Кращий варіант повинен бути безпечним, ефективним, допустимим, а також повинен забезпечити довготривале дотримання пацієнтів [77, 87, 98, 162]. Тому кожен варіант лікування будуть оцінюватися за такими характеристиками. Більшість досліджень повідомляють про ефективність, виходячи зі змін у частоті сечовипускання, ургентності, та НС [109, 130, 134].

Антимускаринові агенти в даний час широко використовуються в якості фармакологічної терапії ГАСМ, оскільки нейрональний (парасимпатичний нерв) і ненеуронний ацетилхолін грають важливу роль у функціонуванні СМ. У цьому огляді розглянуті основні і клінічні аспекти восьми антимускаринових агентів (оксибутинин, пропіверін, толтеродин, соліфенацін, даріфенацін, тропіум, імідафенацін і фезотеродін), клінічно використовуваних для лікування дисфункції СМ у пацієнтів з ГАСМ. Основні фармакологічні характеристики цих восьми антимускаринових агентів включають селективність підтипу мускаринових рецепторів, селективність функціональну СМ і зв'язування мускаринових рецепторів в СМ та інших тканинах [186 277 292]. Вимірювання зв'язування лікарського засобу з рецептором після перорального введення цих агентів дозволяє чіткіше зрозуміти селективність СМ шляхом інтеграції фармакодинаміки і фармакокінетики в умовах *in vivo*. Їх потенціали проникнення в центральну нервову систему також обговорюються з точки зору можливості порушень пам'яті та когнітивної функції у літніх пацієнтів з ГАСМ. Клінічні аспекти ефективності спрямовані на поліпшення частоти сечовипускання в денний час, ніктурії, ємності СМ, частоти епізодів ургентності, тяжкості ургентності, кількості епізодів НС, оцінки симптомів ГАСМ і оцінки якості життя при лікуванні антимускариновими препаратами пацієнтів з ГАСМ. Обговорюється безпека і небажані явища, викликані лікуванням антимускариновими засобами, такими як сухість у роті, запори, порушення зору, еритема, втома, підвищене потовиділення, затримка сечі і небажані явища ЦНС. Залежна від дози взаємозв'язок спостерігалася з

побічними ефектами, тому що ставлення ризику зазвичай збільшувалася зі збільшенням дози лікарського засобу з антимускариновим агентом. Профілі побічних ефектів можуть бути додані або протипоказані іншими препаратами [277].

Антимускариновими агентами, доступними для лікування ГАСМ в Україні, є оксібутинін, толтеродин, соліфенацін. Вони мають антагоністичну дію на мускаринові рецептори по всьому тілу, але покращують симптоми ГАСМ, блокуючи рецептори M2 та M3 в СМ та уретрі, і тому впливають як на мимовільні скорочення детрузору, так і на підвищення сенсорної аферентної сигналізації СМ [122, 178].

Застосування антимускаринової терапії: лікування дорослих пацієнтів з УНС рекомендується почати з призначення М-холіноблокаторів короткої або пролонгованої дії (рівень доказовості А); якщо лікування дорослих з НС антимускариновими препаратами швидкої дії не приносить результату, слід перейти на форми з пролонгованим вивільненням (рівень доказовості В); з метою оцінки ефективності та безпеки застосування М-холінолітичних препаратів рекомендується рання оцінка (в перші 30 днів прийому) результатів у пацієнтів з УНС (рівень доказовості А) [25].

Аналіз результатів багатоцентрового відкритого рандомізованого порівняльного клінічного дослідження III фази по застосуванню препарату імідафенацін (М-холиноблокатор) для лікування ГАСМ показав високу клінічну ефективність імідафенаціна при лікуванні хворих ГАСМ, яка не поступається, а за деякими показниками і перевершує таку у препараті порівняння толтеродина гідрохлорид [4, 80, 146]. Обидва препарати мали схожий профіль безпеки і переносимості.

Огляд метааналізу, який порівнював різні антимускаринові агенти в різних дозах, використовуючи ЯЖ як основний показник результату. Толтеродин мав аналогічну ефективність проти оксібутиніну, але з меншою частотою відміни через побічні явища. Було виявлено, що препарати оксібутиніну або толтеродину забезпечували аналогічне поліпшення симптомів

ГАСМ, при цьому толтеродин мав менший ризик сухості. Трансдермально оксibuтинін і толтеродин мали аналогічні показники сухості в роті, але трансдермальний патч був пов'язаний з більш високим показником абстиненції через шкірні реакції. Таким чином, толтеродин буде першим вибором у порівнянні з оксibuтиніном (рівень доказів 1а, клас А). Соліфенацин мав кращу клінічну ефективність і меншу кількість сухості в роті порівняно із застосуванням толтеродину (рівень доказів 1а, клас А) [150].

Метааналіз наслідків застосування антиму斯卡ринових агентів щодо ЯЖ у пацієнтів з ГАСМ повідомив, що активне лікування різними антиму斯卡риновими препаратами мав значну різницю порівняно з плацебо (рівень доказів 1а, клас А). Оновлено систематичний огляд переносимості, безпеки та ефективності лікарських антиму斯卡ринових засобів у пацієнтів з ГАСМ виявили, що активне лікування має більш високу ефективність при зменшенні кількості епізодів нетримання сечі, епідеміях терміновості, частоті сечовипускання та поверненні до стійкості порівняно з плацебо (Рівень доказів 1а, клас А). Об'єднання різних антиму斯卡ринових засобів має обмежене клінічне поліпшення, при значно більш високих показниках побічних ефектів (рівень доказів 2b, клас С). Найдовша тривалість лікування для всіх випробувань включала 12 тижнів. Було виявлено, що найбільш сприятливого відношення ефективності / побічних ефектів було троксиум 40 мг, оксibuтинін у вигляді гелю для місцевого застосування 100 мг/г та фестеродин 4 мг, тоді як більш високі дози перорального оксibuтиніну були найменш сприятливими (рівень доказів 1а, клас А) [1-4, 231, 238].

Передбачається, що ефективність соліфенацину 5 мг в день, щонайменше, аналогічна іншим звичайним антиму斯卡риновим препаратам по всьому спектру аналізованих симптомів ГАСМ, і більш ефективна, ніж толтеродин 4 мг в день, в зниженні числа випадків НС і ургентности [242]. Соліфенацин 5 мг в день має більш низький ризик сухості в роті в порівнянні з декількома іншими антиму斯卡риновими препаратами препаратами.

В останніх публікаціях для визначення стійкості до ліків для терапії ГАСМ використовується певна кореляція недостатньою ефективності та / або побічних ефектів. Алгоритми, засновані на цих визначеннях, в основному відносяться до належного використання нейромодуляції або ботулінічного нейротоксину, засновані на виборі пацієнта. Поточні шляхи лікування ускладнені нездатністю послідовно профілювати пацієнтів для оптимізації ведення, особливо після невдалого початкового прагматичного лікування [84, 312, 188, 250]. Подальші дослідження рекомендуються для більш точного визначення фенотипу пацієнта з метою спрямування оптимізованої терапії для ГАСМ. На сучасні алгоритми лікування впливають великі дані, отримані в результаті недавніх нейромодуляційних випробувань і випробувань ботулінічного нейротоксин.

ГАСМ непропорційно вражає дорослих людей більш старшого віку, проте відносно небагато рандомізовані контрольовані дослідження явно оцінюють лікування ГАСМ серед літніх людей. Результати оцінки якості таких досліджень запропоновані рекомендації для поліпшення як стандартів проведення, так і звітності про майбутніх рандомізованих контрольованих досліджень, які оцінюють лікування ГАСМ у літніх людей [247].

Зразки сечі були взяті до лікування і після першого місяця лікування (соліфенацин по 5 мг щодня давався) і були виміряні рівні BDNF, NGF, GAG і MСР-1 в сечі. Основною метою цього дослідження було визначення сечових біомаркерів, які можуть передбачити важкість ГАСМ і виявити пацієнтів, які найбільше виграють від лікування [253]. Встановлено, що сечові біомаркери відіграють роль в патофізіології ГАСМ, однак вони не виявляють пацієнтів, які отримають користь від лікування і для яких антиму斯卡ринові препарати будуть марні. Для з'ясування точної ролі цих (і інших) біомаркерів необхідні майбутні дослідження з великим числом пацієнтів та різними підгрупами ГАСМ.

Оцінено вплив внутрішньоміхурових інстиляцій антихолінергічних препаратів оксипутинину, толтеродину і троспіуму на ємність СМ і гістопатологічні зміни слизової СМ [312]. Не встановлено ніяких істотних

відмінностей між ємністю СМ до і після лікування в жодній з груп. Гістопатологічного оцінка показала, що епітелій слизової оболонки СМ був інтактним і було незначне запалення в контрольній групі і групі оксibuтиніну, тоді як було руйнування епітелію слизової оболонки СМ і виявлення дифузного запалення в групі толтеродином і в групі троспіуме. Внутрішньоміхурове лікування оксibuтинин було визнано безпечним; проте одноразової добової дози оксibuтиніну може бути недостатньо для збільшення ємності СМ. Внутрішньоміхурове застосування троспіума і толтеродина в високих дозах викликало руйнування епітелію і дифузне запалення в слизовій СМ. Роздратування, пов'язане з руйнуванням епітелію і запаленням, запобігало збільшення ємності СМ [188, 250].

Комбінована терапія тамсулозином, дутастеридом і імідафенаціном покращує симптоми гіперактивності сечового міхура і якість життя, не викликаючи серйозних побічних реакцій у пацієнтів зі збільшеною простатою, які не реагують на тамсулозин [250]. Ця комбінована терапія, мабуть, являє багатообіцяючий терапевтичний варіант у цих пацієнтів.

Комбінована терапія, що включає антихолінергічний і альфа-блокатор, показала чудову ефективність у порівнянні з лікуванням одним альфа-блокатором, і її безпеку була аналогічною у пацієнтів з СНСШ і симптомами ГАСМ [271].

Було показано, що імідафенацін схожий з пропіверіном або соліфенацін за своєю ефективністю при лікуванні хворих з ГАСМ і переноситься краще, ніж пропіверін або соліфенацін [211, 297]. В аналізі було використано п'ять публікацій, в яких брало участь в цілому 1428 пацієнтів, в яких порівнювали імідафенацін з пропіверіном і соліфенацін. Середня кількість НС на тиждень, середня кількість епізодів ургентности в день, середня кількість сечовипускань в день і середній об'єм сечі при одному сечовипусканні вказують на те, що імідафенацін схожий з пропіверіном за своєю ефективністю. Крім того, імідафенацін також був схожий з соліфенацін за своєю ефективністю і краще переносився, ніж пропіверін, щодо безпеки, що вказувалося на сухість у роті і

за профілем будь-яких інших небажаних явищ. Більш того, імідафенацін також був більш переносимим, ніж соліфенацін, з точки зору безпеки, що вказувало частоту епізодів констипації і за профілем будь-яких інших несприятливих подій.

Ще в одному дослідженні оцінювали комбінацію толтеродина і інтравагінального крему естрадіолу у 58 жінок в менопаузі [188]. Жінки були рандомізовані на пероральний толтеродин або крем естрадіолу протягом 12 тижнів, а потім запропонували додавання альтернативної терапії з подальшим спостереженням на 24 і 52 тижні. Обидві монотерапії привели до зниження оцінки симптомів через 12 тижнів у порівнянні з вихідними значеннями. Після додавання альтернативної терапії в 12-тижневий період часу, в межах серйозності симптомів ГАСМ і показників якості життя, пов'язаних зі здоров'ям, показники залишалися значно поліпшеними через 24 і 52 тижні від вихідного рівня, хоча слід зазначити, що тільки додавання толтеродина в 12 тижні в групі з естрадіолом привели до подальшого значного поліпшення оцінки симптомів ОАВ-q і показників якості життя, пов'язаних зі здоров'ям, вище одноразового ефекту терапії, зазначеного через 12 тижнів.

Нарешті, в дослідженні Rovner et al. (2018) порівнювали тримісячну комбінацію перорального введення 25 мг десмопресину плюс 4 мг толтеродину з монотерапією 4 мг толтеродину у 106 жінок. При оцінці загальної популяції комбінована терапія привела до незначного зниження нічних пустот в порівнянні з монотерапією. У підгрупі пацієнтів з нічної полиуриєю комбінована терапія привела до поліпшення частоти нічних сечовипускань і часу до першої нічного сечовипускання [277].

Імідафенацін і 5-гідроксиметілтолтеродін можуть вибірково пригнічувати чутливі до капсаїцину С-волокна серед аутоференток з чутливістю до СМ шляхом протидії мускаринових рецепторів СМ [136, 211].

*Агоністи бета-3 адренорецепторів.* Нова фармакологічна група препаратів для лікування УНС та ургентних позивів до сечовипускання - це агоністи бета-3-адренорецепторів. Бета-3-адренорецептори переважають серед

бета-рецепторів, розташованих у клітинах детрузору, і їхня стимуляція індукує розслаблення детрузору. Єдиний комерційно доступний агент, міраегрон, схвалений ICS для лікування ГАСМ. Він активує бета-3 адренорецептори, що сприяє релаксації СМ, поліпшенню наповнення СМ та утримання сечі. Рекомендується початкова доза 25 мг і збільшення до 50 мг. Найменша доза також рекомендована для порушення функції нирок і печінки [116, 119, 125, 129].

Систематичний пошук в літературі виявив рандомізовані контрольовані дослідження, в яких оцінювали ефективність ліків для терапії ГАСМ в порівнянні з плацебо. Потім були проведені непрямі порівняння ефектів лікування зі збереженням рандомізації спочатку призначених груп пацієнтів. Відповідно до валідності методик рандомізованих досліджень були проведені порівняльні оцінки ефективності Мірабегрона проти антихолінергічних препаратів, які включали кількість епізодів НС, частоти сечовипускань, епізодів ургентності і середнього обсягу сечовипускань [137]. Цей непрямий аналіз лікування припустив, що Мірабегрон так само ефективний, як і антихолінергічні засоби при лікуванні ГАСМ, за винятком Соліфенацину, терапевтичні результати якого, мабуть, краще. Цей аналіз показує, що робота по вибору лікування повинна бути індивідуалізована з урахуванням особливостей пацієнта, а не підганяти пацієнтів до лікування. Необхідна подальша робота, для визначення, які характеристики пацієнтів можуть мати вирішальне значення, і вказати, що в дослідженнях вивчається найбільш ефективна послідовність ведення наївних пацієнтів і пацієнтів з рефрактерний захворюванням [108, 138, 149, 156].

Були досліджені експресія PGP9.5, P2X3, мускаринового рецептора (M3) і бета-3 адренорецептора (AR) у пацієнтів з ідіопатичною гіперактивністю детрузора (ГД), резистентних до антимускаринового лікування, і аналізувало кореляцію між виразами білка і клінічними симптомами ГД з різними уродинамічними характеристиками. Виявлена подібна експресія рецептора M3 і підвищені рівні P2 X 3 при фазній ГД, в порівнянні з контролем, вказують на

те, що порушення регуляції передачі пуринергічних сигналів СМ може сприяти патогенезу фазного ГД, резистентного до антимускаринових засобів. Підвищена експресія  $\beta 3$ -AR при фазній ГД, але не у пацієнтів з термінальною ГД, може пояснити різні уродинамічні характеристики ГД між двома підгрупами. Результати показують, що агоніст  $\beta 3$ -AR або антагоніст P2X3 може бути хорошим вибором для лікування пацієнтів з фазним ГД, резистентним до антимускаринової терапії [192].

Показано, що селективні блокатори м-холінорецепторів сечового СМ є препаратом вибору в лікуванні даної категорії хворих. Багатьма дослідженнями доведено, що 10 мг соліфенацину є стартовою дозою, що використовується для лікування хворих ГАСМ. Мірабегрон - єдиний на сьогоднішній день агоніст  $\beta 3$ -адреноблокатори СМ, дозволений до лікування первинних, рефрактерних до холінолітиками або мають їх побічні ефекти хворих з симптомами ГАСМ. Представляється перспективним використання даного препарату як в якості монотерапії, так і в комбінації з антихолінергічними засобами з метою підвищення ефективності лікування хворих ідіопатичним і нейрогенним ГАСМ [176, 213, 268].

В даний час існує великий спектр різних лікарських засобів для лікування ГАСМ, внаслідок цього виникає проблема вибору препарату та персоналізованого підходу до кожного пацієнта. Мірабегрон - це єдиний препарат групи  $\beta 3$ -адреноміметиків для лікування розладів сечовипускання, який після ретельних багаторічних мультицентрових рандомізованих досліджень був схвалений до застосування в країнах Європи і Північної Америки. Було доведено, що мірабегрон виявився досить ефективним для хворих, які раніше отримували холінолітики і припинили їх прийом через недостатню дію або виражених побічних реакцій. Однак питання про первинному використанні мірабегрона хворими з гіперактивним сечовим міхуром і існуючі обмеження в призначенні даного препарату в клінічній практиці лікаря-уролога залишаються відкритими [30].

Було проведено систематичний огляд і мета-аналіз для оцінки ефективності та безпеки мірабегрона в дозі 50 і 100 мг при лікуванні СНСШ і ГАСМ в порівнянні з плацебо і толтеродином 4 мг [101]. В цілому, в метааналіз були включені вісім досліджень, які оцінювали 10 248 пацієнтів. Мірабегрон в обох дозах 50 мг і 100 мг і толтеродин 4 мг достовірно асоціювалися зі зменшенням числа випадків НС за 24 години, зменшенням середнього числа сечовипускань за 24 години, збільшенням обсягу сечовипускань і зменшенням епізодів ургентности на 24 години, в порівнянні з плацебо. Як мірабегрон 50 мг, так і мірабегрон 100 мг були пов'язані зі значним зменшенням епізодів ніктурии в порівнянні з плацебо. І навпаки, толтеродин в дозі 4 мг не виявився більш ефективним, ніж плацебо, для зменшення епізодів ніктурии. Крім того, мірабегрон в дозі 50 мг показав незначну, але значну кращу ефективність, ніж толтеродин в дозі 4 мг, для поліпшення епізодів ніктурии. Мірабегрон 50 мг і мірабегрон 100 мг мали однаковий ризик загального числа небажаних явищ, що виникають при лікуванні, з плацебо. В іншому випадку толтеродин в дозі 4 мг був пов'язаний зі значно більшим ризиком, ніж плацебо. Мірабегрон - це ефективне лікування для пацієнтів з СНСШ і ГАСМ, яке забезпечує зниження НС, ургентности і частоти сечовипускань; збільшення обсягу сечовипускання з невеликим, але статистично значущим поліпшенням ніктурии; з хорошим профілем безпеки. Ці дані слід враховувати при плануванні лікування пацієнтів з СНСШ і ГАСМ [31].

Статистичний аналіз пропонованих хворими скарг свідчить про очевидно більшої поширеності проблем фази накопичення, що, ймовірно, є наслідком наявності у багатьох з пацієнтів ГАСМ, симптоми якого присутні у 8-16% дорослого населення Європи і у 60% хворих з вираженою инфравезикальної обструкцією. Медикаментозна терапія СНСШ фази накопичення може проводитися в режимі монотерапії, поступово або в форматі комбінованого призначення препаратів з різним механізмом дії [265-266]. Основою такої терапії є  $\alpha$ -адреноблокатори, М-холінолітики і з'явилися недавно агоністи  $\beta_3$ -адренорецепторів. Настільки широке різноманіття варіантів

лікування дозволяє підійти індивідуально до кожного хворого і забезпечує високу ймовірність позбавлення від СНСШ [286].

Перспективне неінвазивне дослідження (BELIEVE) є найбільшим в даний час європейським дослідженням в реальному світі для оцінки якості життя, задоволеності лікуванням, використання ресурсів і стійкості у пацієнтів з ГАСМ, яким був призначений мірабегрон рутинної клінічної практики. Основна мета полягала в оцінці змін в порівнянні з вихідним рівнем якості життя на основі анкет ГАСМ. Вторинні цілі включали оцінку стійкості лікування, задоволеності пацієнтів, використання ресурсів охорони здоров'я і побічних ефектів [267, 298]. Пацієнти, які отримували мірабегрон в реальних умовах, повідомляли про значні поліпшення якості життя і стану здоров'я, при цьому рівень стійкості становив 53,8% протягом 12 місяців. Не було виявлено ніяких несподіваних проблем безпеки, і побічні ефекти відповідали відомому профілю безпеки мірабегрона.

В моделях на тварин хронічна ішемія, викликана пошкодженням артерій і дієтою з високим вмістом жирів, посилює маркери окисного стресу і прозапальних цитокінів у власному уротелії і власній пластинці і призводить до підвищеної експресії фактора росту нервів [104]. Ці процеси призводять до посилення афферентної активності і збільшення частоти сечовипускань, відображаючи стан гіперактивності СМ. Антимускаринова терапія є основою опцією лікування ГАСМ, але її корисність обмежена скромною ефективністю і неприємними побічними ефектами. Наше зростаюче розуміння вкладу хронічної ішемії в ГАСМ веде до нових терапевтичних варіантам, націленим на хронічну тазову ішемію і її морфологічні, функціональні та окисні наслідки. Доклінічні випробування продемонстрували обнадійливі результати з блокадою  $\alpha$ 1-блокатори, пригніченням фосфодіестерази типу 5, агонізм  $\beta$ 3-блокатори, поглинанням вільних радикалів і терапією стовбуровими клітинами, в запобіганні морфологічних, біохімічних і функціональних змін, викликаних хронічною ішемією СМ [269].

Drake et al. (2016) в дослідженні BESIDE оцінювали ефективність, безпеку і переносимість комбінованої терапії (соліфенацин 5 мг плюс мірабегрон 50 мг) в порівнянні з монотерапією (соліфенацин 5 або 10 мг) в рандомізованому дослідженні 1: 1: 1 для пацієнтів з ГАСМ. В кінці лікування було встановлено, що комбінована терапія перевершує соліфенацин в дозі 5 мг зі значним поліпшенням щоденного ургентного НС, частоти щоденних сечовипускань і частоти епізодів ургентного НС [273]. Комбінація не поступалася соліфенацин в дозі 10 мг для ключових вторинних кінцевих точок, включаючи зміну від вихідного рівня до кінця лікування середнього числа сечовипускань за 24 години і кількості епізодів НС, зазначених у 3-денному щоденнику в кінці лікування. Комбінація перевершувала соліфенацин в дозі 10 мг для поліпшення щоденних сечовипускань.

В подальшому дослідженні SYNERGY II Gratzke et al. (2018) оцінювали безпеку і ефективність комбінованої терапії протягом 12 місяців. В ході дослідження було рандомізовано 1829 пацієнтів з ГАСМ з НС (80% жінок) для комбінації 5 мг соліфенацину плюс 50 мг мірабегрона, монотерапії соліфенацин, монотерапії мірабегроном або плацебо. Основною метою була безпека, яка вимірюється побічними ефектами, що виникають при лікуванні; Крім того, ефективність вимірювалася як зміна від вихідного рівня до кінця лікування в середньому кількості епізодів нетримання сечі і сечовипускань на добу. Побічні ефекти частіше реєструвалися у комбінованій групі (49%), ніж в групі з мірабегроном (41%) або в групі соліфенацину (44%), при цьому сухість у роті була найбільш часто зустрічається побічний ефект. Комбінована терапія статистично перевершувала монотерапію мірабегроном і соліфенацин щодо зменшення числа епізодів НС [270].

В одному рандомізованому контрольованому дослідженні оцінювали комбінацію соліфенацину і троспіума у жінок з ГАСМ [307]. Група дослідників зазначає, що дози соліфенацину і троспіума, використані в роботі вище, ніж стандартні рекомендовані дози. Після лікування показники якості життя з точки зору функціонального стану НСШ покращилися в порівнянні з плацебо, але без

відмінностей між групами, які отримували більш високі дози і більш низькі дози.

Наразі запропоновано широкий спектр медикаментозних засобів для терапії ГАСМ, що насамперед свідчить про їхню недостатню ефективність, з одного боку, і необхідність комплексного підходу до вироблення індивідуального лікарського лікування – з другого [281]. Хоча за даними різних авторів ефективність лікування ГАСМ може досягати 95%, але цього не відбувається на практиці. Препарати традиційної терапії симптомів характерних для ГАСМ мають невелику ефективність у зниженні кількості епізодів ургентного нетримання сечі і частоти сечовипускання на добу. Відповідно до огляду, опублікованого в онлайн журналі *Obstetrics & Gynecology* (W. Stuart Reynolds з Vanderbilt University Medical Center, Нешвіл, Теннесі), у жінок з гіперактивним сечовим міхуром прийом препаратів, що приймаються в щоденній терапевтичній дозі, корелює тільки з невеликим зниженням епізодів ургентного нетримання і частоти сечовипускання. «Дані отримані при аналізі рандомізованих контрольованих досліджень, що включають 27000 пацієток, вказують на те, що антихолінергічні препарати помірно і вкрай рідко повною мірою вирішують симптоми нетримання сечі», пишуть автори.

**Резюме.** Лікування засобами терапії другою лінією повинно включати застосування пероральних антиму斯卡ринових засобів, трансдермального оксibuтиніну або агоніста бета-3-адренорецептора, що є пероральним (ступінь доказової сили А). Спочатку слід призначати найнижчу рекомендовану дозу, після чого збільшується доза для кращого клінічного поліпшення під час моніторингу побічних ефектів (ступінь доказової сили В). Якщо початково вибраний препарат не переноситься або не забезпечує адекватного полегшення симптомів, пацієнтам слід запропонувати альтернативне лікування, бажано з іншим механізмом дії (експертний висновок). Профілактику несприятливих подій та можливі протипоказання слід враховувати при призначенні препарату вибору як терапії другого ряду (думка експерта). Пацієнтам, у яких

залишаються симптоми ГАСМ після первинного лікування антимускариновими препаратами, може бути запропоновано комбіноване лікування соліфенацином і міраегрон (ступінь доказової сили С).

*Третя лінія лікування:* Onabotulinumtoxin A проведені дослідження свідчать про підтримку внутрішньоміхурового введення onabotulinumtoxin A 100 Од. як ефективного, безпечного та довгострокового варіанту лікування ГАСМ з УНС, резистентного до фармакотерапії ГАСМ другої лінії [83].

Існують два 24-тижневих, рандомізованих, подвійних сліпих, плацебо-контрольованих багатоцентрових дослідження 3 фази, які демонструють, що Onabotulinumtoxin A 100 Од. є ефективним і безпечним у порівнянні з плацебо у пацієнтів з рефрактерним ідіопатичним ГАСМ.

У пацієнтів з ГАСМ і НС спостерігалися постійні і клінічно значущі поліпшення ЯЖ, пов'язані зі загальним станом здоров'я, при повторному лікуванні онаботулінумтоксінном А в дозі 100 одиниць [135]. Позитивний результат лікування мав тенденцію прогнозувати аналогічні відповіді на подальше лікування, тоді як відсутність відповіді на лікування не виключало позитивну відповідь на наступні види лікування.

Беручи до уваги, що лікування ботулінічного токсином А мало мінімальні, локальні і керовані побічні ефекти, цей метааналіз показує, що ботулінічний токсин А 200 одиниць рекомендується для лікування нейрогенної гіперактивності детрузора при короткочасному лікуванні, оскільки не було значних відмінностей від велика доза 300 одиниць [195]. Короткострокова ефективність ботулінічного токсину А для ідіопатичної гіперактивності детрузора ще належить вивчити.

D. A. Ginsberg et al. рандомізували пацієнтів з ідіопатичним ГАСМ, які не були адекватно проліковані або мали непереносимість антихолінергічної терапії. Хворі отримували Onabotulinumtoxin A 100 Од. або плацебо (рівень доказів 1b, клас А). Лікування проводилось у вигляді 20 рівномірно розподілених інтрадетрузорних ін'єкцій 0,5 мл на кожен ділянку СМ за допомогою гнучкої або жорсткої цистоскопії [281]. Повторні візити проходили

через два, п'ять і дванадцять тижнів, а потім через кожні шість тижнів до вивчення виходу на 24 тижні. Перед кожним навчальним візитом пацієнти завершили триденний денний СМ для збору інформації про симптоми ГАСМ та його обсяг спорожнення. Іншими показниками ефективності були зміна частоти ноктурії, об'єму СМ та частка пацієнтів, які досягли 50% або більше або 100% зменшення епізодів УНС. Побічні ефекти, залишкова сеча та періодична катетеризація оцінювалися через два, шість та 12 тижнів або в будь-який інший час, якщо це необхідно. Через 12 тижнів порівняно з початковим показником в 3-4 рази знижувалась середня щоденна частота УНС для Onabotulinumtoxin A 100 Од. проти плацебо; 57 5% пацієнтів, які отримували Onabotulinumtoxin A 100 Од., досягли 50% або більше зменшення епізодів УНС, а у 22 9% не отримано достовірного покращення в порівнянні з 28,9% і 6,5% відповідно для тих, хто отримував плацебо [139,282].

Резюме та рекомендації: Onabotulinumtoxin A (100 Од) може бути запропонований як тривала терапія для ретельно відібраних пацієнтів з симптомами ГАСМ, які мали недостатню реакцію на фармакотерапію або непереносять її (рівень доказів А).

Поряд з ін'єкціями Onabotulinumtoxin A, терапія третьої лінії для ГАСМ включає нейромодуляцію. Принциповою відмінністю нейромодуляції від інших методів стимуляції є те, що вплив відбувається безпосередньо на нервові корінці або периферичні нерви (у разі тибіальної стимуляції). Прилад для постійної стимуляції сакральних нервових корінців (InterStim) було запропоновано в 1970-і роки, він являє собою електрод для стимуляції нервових закінчень. Сакральна стимуляція (нейромодуляції) проводиться в 2 етапи шляхом черезшкірної імплантації під рентгеноскопічним контролем в крижові отвори електродів паралельно ходу сакральних нервів, як правило, на рівні корінця S3. Перший етап включає імплантацію тимчасового електроду для проведення тестування, протягом якого зменшення вираженості симптомів УНС більш ніж на 50% є показанням для встановлення постійного імплантанту, що містить генератор імпульсів (другий етап). Незважаючи на те, що в даний

час технології дозволяють встановлювати прилад для сакральної нейромодуляції в амбулаторних умовах, цей метод лікування в Україні все ще залишається резервним [160, 170, 171, 216].

*Тибіальна нейромодуляція.* Периферична черезшкірна нейромодуляція - альтернативний малоінвазивний метод лікування розладів сечовипускання. Тибіальна нейромодуляція здійснюється за допомогою спеціального концентричного електроду, який проводиться черезшкірно до заднього тибіального нерву. Далі за допомогою спеціальних приладів електричні імпульси подаються до електрода. Така терапія проводиться, як правило, протягом 20-30 хвилин кожні 5-10 днів протягом 10-12 тижнів [18, 28, 151, 179, 187].

Стимуляція статевого нерва є перспективним підходом до лікування дисфункції НСШ, включаючи симптоми ГАСМ. Незважаючи на деякі багатообіцяючі клінічні дослідження, залишається багато невідомих щодо того, як найкращим чином стимулювати статевий нерв для максимізації терапевтичної ефективності [29, 206, 229]. Кількісно оцінили зміни ємності СМ і ефективності сечовипускання під час цистометрія з одним заповненням у відповідь на електричну стимуляцію сенсорної гілки статевого нерва у самок щурів лінії Вістар. Збільшення ємності СМ залежало як від амплітуди, так і частоти стимуляції. Стимуляція, яка приводила до збільшення ємності СМ, також приводила до зниження ефективності сечовипускання. Крім того, був ефект перенесення стимуляції, і збільшення ємності СМ зберігалось протягом декількох нестимульованих днів після. Це дослідження є основою для майбутніх досліджень, метою яких є максимізація терапевтичної ефективності стимуляції сенсорних статевих нервів при симптомах ГАСМ [161, 164].

Таким чином, як видно з представленого огляду літератури гіперактивний сечовий міхур є маловивченим станом, причини і патогенез якого вимагають подальших досліджень. Сучасна урологія ставить перед собою мету забезпечити високу якість життя пацієнтів. У зв'язку з цим особлива увага повинна приділятися лікуванню тих урологічних станів, які безпосередньо

погіршують якість життя пацієнтів. ГАСМ - синдром, що складається з безлічі симптомів (ургентності, ургентного нетримання сечі, часте сечовипускання і ноктурія). Тільки ургентність є обов'язковим симптомом ГАСМ. Для постановки діагнозу повинні бути виключені всі інші можливі причини, що дозволяють пояснити дизуричні симптоми пацієнта. Ефективність медикаментозної терапії та інших методів лікування хворих гіперактивним сечовим міхуром до кінця не вивчена, що вимагає подальших досліджень у цій області. Безперечно, ГАСМ заслуговує уважного структурного дослідження, тому що є широко розповсюдженим станом, що призводить, перш за все, до зниження такого важливого показника, як якість життя.

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.

#### 2.1. Загальна характеристика дослідження.

Клінічне дослідження проведено відповідно до основоположних етичних принципів Гельсінської Декларації, правил GCP (Good Clinical Practice, Належна Клінічна Практика) та діючих нормативних вимог. До початку клінічного дослідження була проведена оцінка співвідношення передбачуваного ризику з очікуваною користю для хворих і суспільства. На перше місце ставився принцип пріоритету прав, безпеки та здоров'я хворих над інтересами науки і суспільства. Хворий міг бути включений в дослідження тільки на підставі добровільної інформованої згоди, отриманої після детального ознайомлення з планом та методами дослідження.

В основу дослідження покладено дані клініко-лабораторних досліджень і результати застосування різних методів лікування у хворих на ІГАСМ. 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 чоловіка і 313 жінок) у віці 18-84 років (середній вік  $56,5 \pm 7,4$  років). При включенні в дослідження пацієнтів з ІГАСМ ми керувалися визначенням цього стану, рекомендованим Міжнародним товариством з нетримання сечі (ICS, Париж, 2013 рік). Згідно з цими рекомендаціями ІГАСМ визначається як симптомокомплекс, що проявляється ургентними позивами на сечовипускання, з ургентним НС або без нього, і зазвичай супроводжується частішанням сечовипускання і ноктурією. Відповідно до рекомендацій ICS діагноз ІГАСМ встановлювали при доведеній відсутності інфекції сечових шляхів або інших явних патологічних станів, що викликають перераховані вище симптоми (пухлина, камінь СМ, інш.). Згідно науковій інформації останніх років, що нами також підтвержено ІГАСМ - симптомокомплекс, що проявляється ургентним сечовипусканням з ургентним НС або без нього,

ноктурією та больовим синдромом непов'язаними з неврологічними захворюваннями.

Для виявлення поширеності симптомів порушення сечовипускання й оцінки факторів ризику проведено опитування за розробленою анкетною (Додаток 1). У даній роботі були виділені три етапи. Всі хворі підписували інформовану згоду на участь в дослідженні, в якому були детально описані застосовувані методи діагностики і лікування, а також їхні можливі ускладнення.

Критерії включення в дослідження для пацієнтів з ІГАСМ:

- вік старше 18 років;
- підписана інформована згода пацієнта на участь в дослідженні;
- тривалість захворювання більше 1 року;
- симптоми ГАСМ: ургентні позиви з або без нетримання сечі, полакіурія (більше 8 епізодів сечовипускання в день), ноктурія (більше одного епізоду сечовипускання за ніч).

Не включалися в дослідження пацієнти:

- зі значним порушенням евакуаторної функції СМ (збільшення обсягу залишкової сечі понад 100 мл, максимальна швидкість потоку сечі - менше 12 мл/сек);
- із розладами сечовипускання нейрогенної природи;
- із поточними інфекційно-запальними захворюваннями НСШ, які оцінюються за наявності лейкоцитурії в загальному аналізі сечі;
- із наявністю каменів у СМ і сечоводі, інтерстиціальним циститом, дивертикулами СМ;
- із пухлинами СМ, передміхурової залози і уретри в даний час або в анамнезі;
- що мають в анамнезі будь-які хірургічні втручання на тазових органах менш ніж за 6 місяців до включення в дослідження;
- із гострим або загостренням хронічного простатиту;

- із пролапсом тазових органів II-IV стадії за системою POPQ (ICS, 1996) в даний час;

- із психічними захворюваннями;

- які проходять променеву терапію в даний час або в анамнезі;

- із глаукомою;

- які приймають лікарські засоби, що впливають на функцію НСШ і добовий діурез (антагоністи  $\alpha$ -адреноблокатори, агоністи  $\beta$ -адренорецепторів, інгібітори  $5\alpha$ -редуктази, антагоністи мускаринових рецепторів, аналог вазопресину, інгібітори синтезу простагландинів, діуретини, інгібітори фосфодіестерази 5-го типу, нестероїдні протизапальні препарати, трициклічні антидепресанти, уроантисептики, антибіотики);

- які отримували будь-яку немедикаментозну терапію ГАСМ менш ніж за 2 місяці до включення в дослідження (поведінкова терапія, біологічний зворотний зв'язок, вправи Кегеля);

- які не можуть самостійно заповнювати щоденник сечовипускання й анкети-опитувальники;

- яким проводили будь-які внутрішньоміхурові процедури менш ніж за 6 місяців до включення в дослідження;

- із постійним катетером або що вимагають періодичної катетеризації.

## 2.2 Дизайн дослідження.

Напрямок першого етапу роботи було вивчення частоти, структури та особливостей перебігу ідіопатичного гіперактивного сечового міхура і значення чинників ризику розвитку ІГАСМ: що привертають (стать, спадковість, культурологічні особливості), що провокують (хірургічні втручання, пологи тощо), що сприяють (вага, хронічні інфекції, особливості дієти, прийом медикаментів та ін.).

Напрямок другого етапу дослідження було вивчення ролі етіологічних факторів і патогенетичних механізмів розвитку ІГАСМ в контексті дослідження

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

Напрямок третього етапу дослідження була розробка клініко-організаційної моделі реабілітації хворих з дисфункціями НСШ при ІГАСМ та відповідної розробки терапевтичних алгоритмів лікування функціональних розладів акту сечовипускання в пацієнтів з ІГАСМ.

На першому етапі було проведено масштабне соціологічне дослідження, спрямоване на виявлення поширеності ГАСМ серед дорослого населення Південного регіону України. Методикою дослідження було анонімне анкетування, яке здійснювалося за спеціально розробленою анкетною з трьох частин (Додаток 1). Перша була присвячена соціально-побутовому статусу респондентів, друга - характеру порушень сечовипускання, третя - впливу ГАСМ на якість життя. Методологічна особливість виявлялася в тому, що анкети пропонувалися до заповнення респондентів 18 років і старше обидвох статей під час їх звернень за медичною допомогою в поліклініку, а також тим, хто отримував стаціонарне лікування в обласних лікарнях у відділеннях терапевтичного профілю. Для того щоб оцінити придатність анкети для опитування населення, ми відібрали найбільш значущі для виявлення гіперактивного сечового міхура показники. Вивченню підлягали 5682 анкети з 6000 анкет, які були запропоновані респондентам, що становило 94,7% від загальної кількості.

В рамках даного дослідження було розроблено і впроваджено в клінічну практику оригінальну спеціальну кваліметричну таблицю для клінічної оцінки якості сечовипускання у хворих на ІГАСМ. У ній представлено чотири обов'язкових для симптомокомплексу ГАСМ параметри (позив до сечовипускання, ургентне НС, палакіурія, ноктурія) і кілька варіантів їхнього стану, ступінь вираженості яких позначена в балах - що більше його значення, то більш важкий симптом. Також, вона містить додаткові питання за п'ятьма параметрами та кілька варіантів відповіді на кожний, що відображають їхній стан за шкалою балів. Проведений статистичний аналіз, зіставивши з

результатами клінічних дослідження, дозволив виділити три ступеня важкості симптоматики ІГАСМ: легку, середню і важку. Відповідно, перший (легкий) ступінь важкості симптоматики ІГАСМ діагностується при 10 і менше балах, другий (помірний) ступінь важкості - від 11 до 20 балів, третій (важкий) ступінь важкості – 21 і більше балів.



Рисунок № 2.2.1 Дизайн дослідження. Перший етап. Визначення факторів ризику ІГАСМ.

Також, на першому етапі, відповідно до міжнародних рекомендацій щодо пацієнтів з ургентними і частим сечовипусканням проводили їхнє клінічне обстеження. Воно включало збір анамнезу, дослідження осаду сечі і ультразвукове дослідження сечових шляхів з визначенням обсягу залишкової сечі. У всіх пацієнтів реєстрували ритм спонтанних сечовипускань шляхом заповнення щоденників сечовипускання протягом трьох діб у звичних домашніх умовах. Заповнення щоденника сечовипускання починали з часу як пацієнт прокинувся і завершували до моменту підйому пацієнта на наступний день. При цьому, пацієнти відзначали час відходу до сну, що давало можливість згодом підрахувати кількість сечовипускань, ургентних позивів і епізодів НС в

нічний час. Всіх хворих було детально інструктовано щодо правильного заповнення щоденників сечовипускання. При цьому хворим було рекомендовано не змінювати свій звичайний розпорядок дня і питний режим.

Всього було обстежено 454 пацієнта з ургентними і частими сечовипусканнями. У ході первинного обстеження були виявлені пацієнти із захворюваннями, які викликали порушення функції накопичення сечі в СМ. Так, рецидивчу інфекцію НСШ виявлено у 24 хворих, хронічний простатит у 16, інтерстиціальний цистит у 3, ендометріоз СМ у 1 і carcinoma in situ у 1 пацієнта.

Таким чином, з 454 пацієнтів які звернулися в клініку зі скаргами на ургентне і часте сечовипускання у 409 виявлено ІГАСМ, що склало 90%. Високий відсоток виявлення хворих ІГАСМ в нашому дослідженні можна пояснити тим фактом, що клініка протягом тривалого часу займається вивченням проблеми діагностики та лікування хворих з порушенням функції накопичення сечі в СМ. Амбулаторні урологи, що направляють на консультацію пацієнтів до співробітників кафедри урології і нефрології Одеського національного медичного університету мають необхідні навички правильної діагностики ІГАСМ. Вони надбали їх внаслідок неодноразової участі в різних освітніх програмах (семінари, конференції, курси ПАЦ і т.д.), організованих співробітниками кафедри.

На другому етапі всім хворим під час докладної бесіди була викладена можлива тактика їх ведення на підставі міжнародного консенсусу ICS (Париж, 2013) щодо такої категорії пацієнтів. Зокрема пропонували продовжити обстеження, що включає огляд невролога та гінеколога, 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 буде проведено один зі стандартних курсів лікування їхнього стану. З 409 хворих 79 пацієнтів відмовившись від подальшого обстеження почати лікування, разом з тим 330 пацієнтів висловили зацікавленість в подальшому дослідженні.

Крім того, на другому етапі, з метою дослідження особливостей вегетативного забезпечення реалізації акту сечовипускання при ІГАСМ та дати оцінку змінам показників варіабельності ритму серця (ВРС) при природному заповненні СМ і вивчити можливості корекції адаптаційних можливостей СМ з урахуванням фону вегетативної регуляції, хворим призначали стандартну схему дослідження з двох діагностичних процедур: добове монітування ЕКГ в умовах звичайної активності пацієнта, одночасно з реєстрацією добового ритму сечовипускання шляхом заповнення хворим щоденника сечовипускань, у якому хворі відзначали час появи першого позиву до сечовипускання, час появи інтенсивного позиву, імперативні позиви, епізоди НС та час й обсяг кожного сечовипускання.

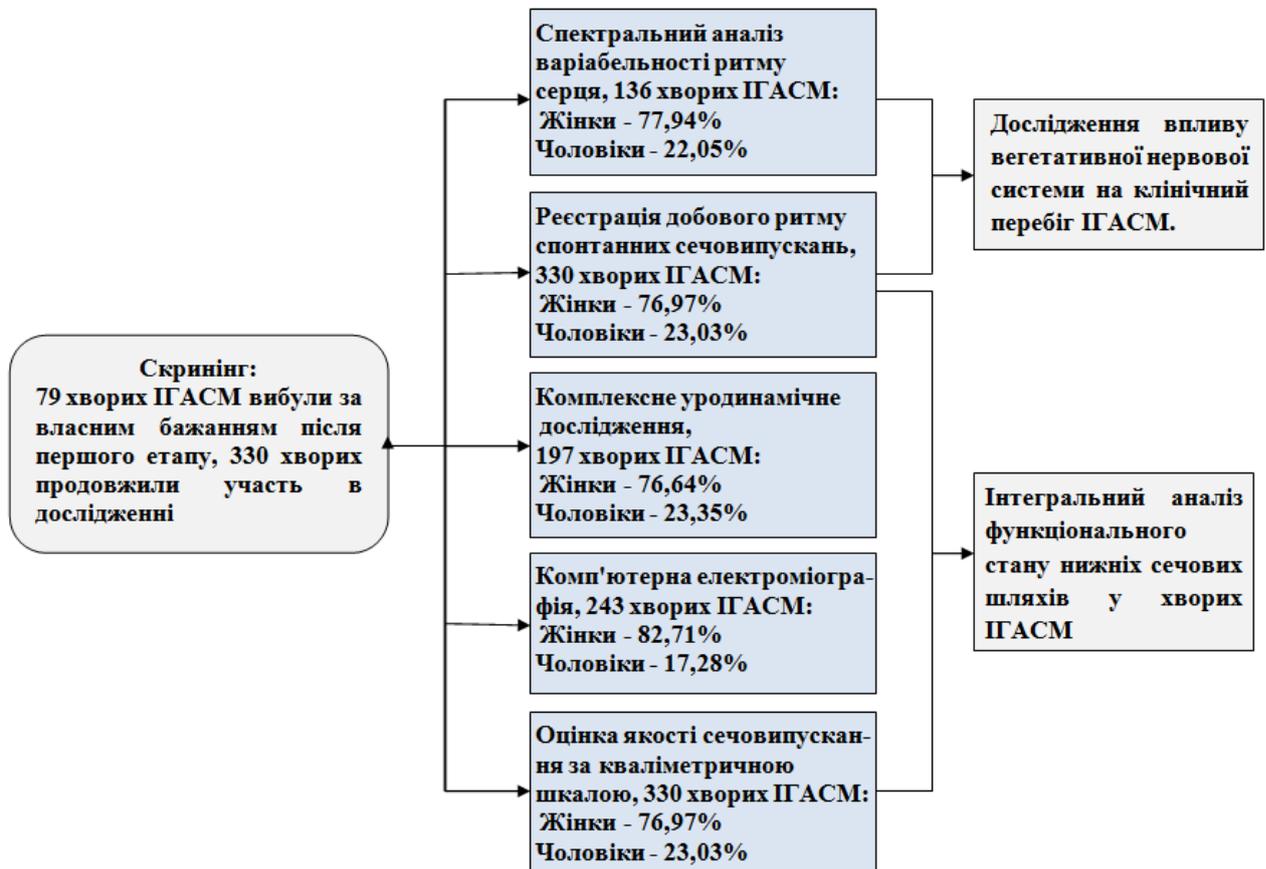


Рисунок № 2.2.2 Дизайн дослідження. Другий етап. Вивчення ролі етіологічних факторів і патогенетичних механізмів розвитку ІГАСМ в контексті дослідження уродинамічних патернів і характеру вегетативної регуляції уродинаміки НСШ.

Третім етапом, після аналізу вихідних показників з урахуванням фону вегетативної регуляції, серед обстежених були сформовані групи для лікування (Рисунок 2.2.3). Лікування з приводу ІГАСМ було призначено 330 пацієнтам, розподіленим на 4 лікувальні підгрупи і 3 підгрупи порівняння. Серед пролікованих хворих виявилось 76 (23,03 %) чоловіків і 254 (76,97%) жінок. Умовами вибору даних пацієнтів для подальшого аналізу ефективності і переносимості терапії з'явилися незастосування хворими протягом усього курсу лікування будь-яких препаратів, що впливають на сечовипускання, дотримання режиму лікування для кожної групи, виконання всіх процедур, пов'язаних з даним дослідженням.

В основній клінічній групі (n=235) підгрупи формувались на основі ускладнення ІГАСМ основними симптомами, що потребували диференційованого підходу до фармакотерапії. Хворі були розділені на підгрупи залежно від виявлених клінічних особливостей ІГАСМ: перша підгрупа - 63 хворих ІГАСМ без інконтиненції, друга підгрупа - 67 хворих ІГАСМ з ургентною формою НС та третя підгрупа - 56 хворих ІГАСМ з больовим синдромом. При виборі лікування в різних підгрупах хворих ми спиралися на механізм дії лікарського препарату, симптоми, супутні захворювання у конкретного пацієнта, але в деяких випадках визначальним фактором був результат комплексного уродинамічного дослідження.

Відомо, що симптоми ІГАСМ нерідко продовжують турбувати хворих навіть після застосування медикаментозної або поведінкової терапії, вправ для м'язів тазового дна або хворі можуть достроково закінчити лікування через непереносимість тих чи тих медичних засобів. У цьому випадку нами було запропоновано хворим метод БЗЗ в поєднанні з ЕМГ- тригерною електростимуляцією м'язів тазового дна. Таким чином, було сформовано підгрупу для оцінки значення методів біологічного зворотного зв'язку і нейромодуляції при консервативному лікуванні симптомів ІГАСМ. У цій групі продовжили лікування та погодились на іншу терапевтичну стратегію 49

хворих (14 хворих із «сенсорними» симптомами ІГАСМ без інконтиненції та 35 хворих ІГАСМ з ургентним НС).



Рисунок № 2.2.3 Дизайн дослідження. Третій етап. Диференційована фармакотерапія ІГАСМ.

Хворих ІГАСМ без інконтиненції, в основній групі, було застосовано комбіновану терапію препаратом з групи антиконвульсантів, що має структурну схожість з g-аміномасляною кислотою (ГАМК), 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 Міртазапіном (по 15 мг на ніч) загальним курсом 8 тижнів.

Згідно з дизайном дослідження, хворим ІГАСМ з НС застосовували комбіновану терапію Толтероїдином тартрат, по 2 мг на 2 рази на добу 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. Такий вибір препаратів продиктований намаганням здійснити подвійний вплив на НСШ хворих на

ІГАСМ: усунути як сенсорний, так і рефлекторний складник 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.

Також було сформовано групу порівняння (n=95): 32 хворих з ГАСМ без інконтиненції, 32 хворих з ургентною формою НС та 31 хворий на ІГАСМ з больовим синдромом. Міжнародні рекомендації до фармакологічного лікування ІГАСМ [97, 169, 170, 192] ґрунтуються на застосуванні м-холінолітиків, по суті як патогенетично обґрунтованих засобів медіаторної терапії. Структура патології, в групі порівняння, відповідає такій що у хворих основної клінічної групи з різницею лише у запровадженій лікувальній тактиці, яка ґрунтувалася на призначенні патогенетично обґрунтованих засобів базової терапії. Згідно з дизайном дослідження, хворим в групах порівняння було призначено терапію конкурентним антагоністом м-холінорецепторів, що локалізуються в СМ Толтеродином тартрат, по 2 мг 2 рази на добу.

Розподіл хворих по групах лікування здійснювався методом простої рандомізації: випадковий розподіл хворих де кожний хворий мав однакову ймовірність потрапити в основну групу або в групу порівняння.

### 2.3. Матеріали і методи обстежень

Методи дослідження для пацієнтів з ІГАМП.

1. Анонімне анкетування (n= 5682).

2. Клініко-анамнестичний метод, сімейний анамнез з виявленням захворювань нервової та сечової систем, анкетування (n= 409).

3. Загально-лабораторні методи дослідження, включаючи: загальний аналіз крові та сечі, біохімічний аналіз крові, аналіз сечі за Нечипоренком, проба сечі за Зимницьким, визначення осмолярності сечі (n= 409).

4. Огляд, проведення функціональних проб: проба Вальсальви, кашльова проба, оцінка за класифікацією POP-Q (n= 330).

5. Огляд невропатолога (n= 330), гінеколога (n= 254).

6. Оцінка якості сечовипускання за кваліметричною шкалою (n= 330).

7. Заповнення щоденників сечовипускання протягом трьох діб (n= 330).

8. Заповнення візуальної аналогової шкали (ВАШ) (n= 87).

9. Комплексне уродинамічне дослідження – урофлоуметрія (n= 330), цистотонометрія наповнення, цистотонометрія тиск-потік, профілометрія уретри (n= 197), 2 - канална комп'ютерна електроміографія сфінктерного апарату тазових органів (n= 243).

10. Для виключення інфекційно-запальних захворювань сечових органів проводився посів сечі на стерильність і визначалася чутливість виділеної мікрофлори до антибіотиків (n= 330).

11. Інструментальний метод - УЗД органів малого таза, СМ і уретри (n= 330).

12. За показаннями проводилися додаткові методи дослідження: уретроцистоскопія, комп'ютерна томографія сечової системи, магнітно-резонансна томографія (МРТ) тазових органів (n= 68).

13. За показаннями для виявлення органічного ураження кінцевих відділів спинного мозку і виключення органічної природи нейрогенної дисфункції СМ проводилося МРТ хребта і спинного мозку, електроенцефалографія (n= 57).

14. Статистичні методи.

Методи загальноклінічного обстеження урологічних хворих доволі широко висвітлені у сучасній літературі і добре апробовані.

Стандартний алгоритм обстеження при підозрі на ГАСМ відповідно до вимог пропедевтики полягає в послідовній оцінці скарг, анамнезу захворювання, анамнезу життя, даних огляду. Надалі застосовуються методи

інструментальної та лабораторної діагностики. Коло питань, які повинні бути з'ясовані вже при першому візиті пацієнта, дуже широкий. Зручна в застосуванні пам'ятка для лікаря з перерахуванням основних пунктів, за якими необхідно отримати інформацію. Тільки після такого ґрунтовного розпитування можна скласти думку про те, які фактори ризику присутні у даного пацієнта і на чому необхідно сконцентрувати увагу при подальшому обстеженні.

Неврологічне обстеження мало виняткове значення при діагностиці ГАСМ. Визначали можливість пацієнта орієнтуватися в просторі і часі, ставлення до власного стану. Оцінювали збереження сенсорної чутливості в області промежини, стегон, періанальної області. Проводили дослідження ряду рефлексів: активності глибоких сухожильних рефлексів.

Анальний рефлекс визначали легким дотиком до шкірно-слизового переходу ануса, що в нормі викликає рефлекторне скорочення анального сфінктеру. Бульбокавернозний або кліторний рефлекс визначають як скорочення анального сфінктеру і м'язів тазового дна у відповідь на стискання пальцями клітора або головки статевого члена. Симптоми ГАСМ часто є наслідком неврологічних захворювань, а іноді можуть бути їх дебютним проявом.

Клінічні прояви. Відмінності в застосуванні термінів можуть привести до зниження об'єктивності комунікації як в науковій роботі, так і при спілкуванні з пацієнтами. Ми визначаємо і рекомендуємо стандартну термінологію з метою досягнення однаковості, особливо в науковій сфері.

Ургентність розцінювали як періодично повторюване нездоланне бажання випорожнити СМ з різким зменшенням проміжку часу (до декількох секунд) від появи позиву до обов'язкового, інколи неконтрольованого, випорожнення СМ.

Полакіурією (справжньою) позначали один з найпоширеніших симптомів розладів акту сечовипускання, що його характеризують три обов'язкові ознаки:

- частішання сечовипускання;
- зменшення кількості одномоментно виділеної сечі;

– повне (без залишкової сечі) випорожнення СМ.

Часте сечовипускання (полакіурія) - скарга пацієнта, який вважає, що мочиться дуже часто. Таким чином, часте сечовипускання - це суб'єктивна оцінка пацієнтом частоти своїх сечовипускань і норм по частоті сечовипускання немає.

Переривання сну декілька разів за ніч для випорожнення СМ, за звичайного для пацієнта питного режиму, вважали нічною полакіурією або ноктурією.

Нетримання сечі - скарга на будь-яке мимовільне виділення сечі через уретру.

Розрізняли декілька варіантів везикального НС:

- ургентне (гостре, імперативне) НС – виділення її більшої чи меншої кількості через уретру на «піку» імперативного (наказового) позиву до сечовипускання;

- стресове НС – стан, коли пацієнт втрачав сечу через уретру винятково під час фізичного навантаження (кашель, сміх, чхання, ходіння, підняття ваги тощо) за рахунок недостатності (слабкості) зовнішнього поперечно-смугастого уретрального сфінктеру та м'язів тазового дна. У цей момент (фізичне навантаження) відбувається різке підвищення внутрішньочеревного і внутрішньоміхурового тиску, а «слабкі» зовнішній сфінктер і тазове дно неспроможні здійснити ситуаційну оклюзію уретри з адекватним підвищенням у ній тиску.

- у випадках, коли порушення мають комбінований характер з елементами імперативного і стресового НС, говорять про змішаний тип НС.

Парадоксальна ішурія - НС від переповнення СМ.

Нейрогенний ГАСМ - клінічний синдром, що включає ургентне (наказове) сечовипускання з ургентним НС або без такого, зазвичай у поєднанні з частим сечовипусканням і ноктурією, викликаний неврологічними порушеннями.

Гіперактивність детрузора - уродинамічний феномен, що виявляється скороченням СМ під час фази наповнення.

Ургентність визначається як сильний позив до сечовипускання, що супроводжується загрозою НС або виникнення болю. Ми ургентністю вважали скарги на раптовий нездоланий, важко стримуваний позив до сечовипускання. Клінічно важлива не тільки констатація, а й кількісна оцінка ургентності. Для чого застосовували шкалу ізольованої оцінки інтенсивності симптому ургентності IUSS (International Urgency Severity Scale), в якій стан оцінюється в балах:

0 - відсутність ургентності;

1 - легкий ступінь, коли пацієнт може легко переносити імперативний позив, не перериваючи своїх занять (> 60 хвилин);

2 - середній ступінь, коли виникла імперативність заподіює дискомфорт і змушує скоріше завершити розпочате заняття, щоб відвідати туалет (від 10 до 60 хвилин);

3 - важкий ступінь, коли імперативність заподіює виражений дискомфорт і змушує негайно припинити розпочате заняття, щоб відвідати туалет.

Згідно рекомендацій Міжнародного комітету зі стандартизації термінології та уродинамічних досліджень, під НС мали на увазі стан, що характеризувався мимовільним виділенням (витіканням) сечі через уретру – везикальне НС або через інші канали (нориці) – екстравезикальне НС, яке могло бути продемонстроване об'єктивно і становило соціально-гігієнічну проблему.

Ефективним об'ємом СМ вважали кількість сечі в мл, виділеної за одне сечовипускання.

Залишковою сечею – сечу, що залишається в СМ після сечовипускання.

Коефіцієнт ефективності сечовипускання (К) вираховували відношенням ефективного об'єму СМ (V1) до кількості залишкової сечі (V2):  $K = V1/V2$ .

За норму вважали коефіцієнт ефективності сечовипускання, що дорівнював 95–100%. Що виразніше порушення евакуаторної функції СМ, то менше коефіцієнт. Наприклад, при парадоксальній ішурії він дорівнював «0».

При обстеженні хворих з розладами акту сечовипускання, ми додержувалися наступних правил:

- застосування активної тактики, оскільки зчаста хворі через хибну сором'язливість та психологічні особливості можуть не висувати скарг;

- окрім звичайного обстеження хворим з підозрою на дисфункції СМ проводили уродинамічне обстеження і оцінювався стан та функція нирок і верхніх сечових шляхів;

- для визначення причини захворювання, окрім урологічного обстеження, залучалися фахівці інших спеціальностей, частіше за все гінекологи і невропатологи.

Слід відзначити, що в оцінці порушень сечовипускання, на нашу думку, важлива роль належить реєстрації ритму спонтанних сечовипускань. Перелічені поняття (діурез, ноктурія, ефективний об'єм СМ, залишкова сеча, коефіцієнт ефективності сечовипускання, полакiурія справжня, несправжня, нічна, рідкі сечовипускання) надзвичайно важливі для аналізу розладів сечовипускання лише за того випадку, якщо мають кількісний вираз. Тому спочатку усіма хворими була проведена реєстрація ритму сечовипускань протягом 3 днів у звичних умовах (вдома). Це єдиний об'єктивний метод неінструментального визначення здатності СМ до накопичення й утримання сечі, який являє собою багаторазову неінструментальну цистометрію, що дозволяє судити про стан порогу рефлекторної збудливості СМ. Суть даного дослідження полягає у вимірі кількості одномоментно виділеної сечі при кожному сечовипусканні з «прив'язкою» до часу доби протягом 3 днів удома і внесенні результатів у відповідну таблицю-щоденник. Європейська Асоціація урологів рекомендує заповнювати щоденник протягом 72 годин. Новим в оцінці щоденника є визначення часу проміжків між сечовипусканнями (intervoids). Деякі фахівці

вважають, що обсяг сечовипускання, за даними щоденника, відповідає цистометричній функціональній ємкості СМ.

До початку заповнення щоденника для реєстрації ритму спонтанних сечовипускань пацієнти не приймали супутніх препаратів, якщо препарати, що впливають на тонус детрузору, приймалися раніше, пацієнти проходили мінімальний період вимивання, який відповідав періоду виведення конкретних препаратів. По завершенні дослідження дані підсумовуються за конкретний час дослідження (3 дні) (табл. 2.1) з указанням наприкінці таблиці-щоденника:

- кількість сечовипускань за добу;
- загальної кількості сечі за добу, мл;
- невідкладні (імперативні) позиви до сечовипускання;
- або епізоди денного і нічного нетримання сечі;
- час кожного сечовипускання;
- середній ефективний об'єм сечового міхура, мл;
- кількості сечі з 6.00 до 18.00, мл;
- кількості сечі з 18.00 до 6.00, мл;
- співвідношення діурезу в першу та другу половину доби, %.

Отримані результати зіставлялися з основними показниками ритму спонтанних сечовипускань, отриманими у практично здорових людей.

Після оцінки щоденника сечовипускань обов'язковим елементом обстеження вважається об'єктивізація симптомів за допомогою опитувальників і анкет. Застосування таких інструментів спрощує обстеження, приводячи його до певного стандарту. Зазвичай використовуються опитувальники і шкали, в яких оцінюються різні симптоми ГАСМ.

Крім оцінки щоденника сечовипускань обов'язковим елементом обстеження була об'єктивізація симптомів за допомогою опитувальників і анкет. При вияві НС хворі заповнювали анкету-опитувальник для амбулаторного вияву виду нетримання сечі, що розроблена в Інституті урології НАМН України. Якщо хвора набирала від 7\0 до 5\2 балів нетримання сечі

попередньо розцінювалося як імперативне. Якщо кількість балів коливалася між 4\3 і 2\5 – змішана форма нетримання сечі, за кількості балів 2\5 – 0\7 – нетримання сечі при напруженні. Бальна оцінка, що характеризує суб'єктивний стан хворого, дає можливість установити тільки попередній діагноз. Потім хворі проходили ретельне урологічне обстеження.

Таблиця 2.3.1

Таблиця-щоденник для реєстрації ритму спонтанних сечовипускань

П., І., Б. \_\_\_\_\_ Дата народження \_\_\_\_\_

Дата обстеження \_\_\_\_\_

Щоденник сечовипускань

Порядкове число сечовипускання протягом доби	Час доби (год., хв.)	Кількість виділеної сечі, під час сечовипускання, мл
1		
2		
3		
4		
5		
6		
7		
8		
9		
10		
11		
12		

Підсумкові дані:

число сечовипускань за добу

загальна кількість сечі за добу, мл

кількість сечі з 6.00 до 18.00, мл

кількість сечі з 18.00 до 6.00, мл

середній ефективний об'єм сечового міхура, мл.

Для оцінки наявності, ступеня інтенсивності болю і больових пароксизмів, а також викликаних сенсорних симптомів у хворих з ІГАСМ використовували візуальну аналогову шкалу (ВАШ). Візуальна аналогова шкала є досить чутливим методом для кількісної оцінки болю, і дані, отримані за допомогою ВАШ, добре корелюють з іншими методами вимірювання інтенсивності болю. За допомогою шкали рекомендується окремо оцінювати інтенсивність болю і вираженість неприємних сенсорних відчуттів. 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, потім далі слабкий, помірний, сильний, кінцевий та нестерпний біль - 10. Відстань між лівим кінцем лінії і зробленою відміткою вимірюється в міліметрах. Завдяки своїй простоті, шкала ВАШ незамінна для оцінки лікування, як у повсякденній практиці, так і в дослідницькій роботі, оскільки вона дає можливість використовувати для оцінки болю методи параметричної статистики.

Лабораторні та інструментальні тести:

При бактеріологічному дослідженні сечі встановлювали різновид мікробного збудника і мікробне число. Дані про ступінь бактеріурії отримували при посіві сечі і підрахунку кількості бактерій в 1 мл. Виявлення у хворої до 20 000 мікроорганізмів в 1мл сечі розцінювалося нами як низький ступінь бактеріурії; від 20 000 до 100 000 мікроорганізмів у 1мл сечі – критичний ступінь бактеріурії; понад 100 000 мікроорганізмів у 1мл сечі – високий ступінь бактеріурії. При виявленні у хворої асоціації бактерій враховувалося сумарне мікробне число сечі.

Цистоуретроскопія проводилася за показаннями для вияву органічних причин дизурії, наприклад, пухлини СМ, каменя СМ та ін.

Ультразвукове дослідження проводилося для оцінки цілості паренхіми нирки і вияву розширення чашково-мискової системи нирки. Порушення відтоку сечі з нирок може мати місце як за гіпер-, так і за гіпоактивності детрузору, особливо у пацієнтів зі зниженою розтяжністю СМ. Ультразвукове

дослідження СМ проводилося із секторальним і піхвовим давачем (абдомінальний, промежинний, трансвагінальний підходи). Оцінювалася конфігурація шийки СМ, задній уретровезикальний кут, локалізація міхурово-уретрального сегменту по відношенню до лонного зчленування, а також товщину стінок СМ, діаметр і довжину уретри, товщину уретровагінальної перетинки.

Оцінка кількості залишкової сечі проводилася через кілька хвилин після сечовипускання ультразвуковим дослідженням. Клінічно значущою вважали кількість залишкової сечі понад 50 мл, що свідчить про неадекватне випорожнення СМ.

Функціональний стан НСШ, зокрема функції сфінктеру уретри і шийки СМ, накопичувальної й евакуаторної функцій СМ, його 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 (НС). Вивчення біоелектричної активності м'язової системи тазового дна шляхом комп'ютерної електроміографії (ЕМГ) сфінктерного апарату тазових органів було виконане на 2-канальному комп'ютерному електроміографі «NeuroTrac™ MyoPlus4» в режимі Work / Rest Assessment.

Стандартне УД включає в себе урофлоуметрію (УФМ), цистотометрію (ЦТМ), реєстрацію профілю внутриуретрального тиску (профілометрія уретри), електроміографію (ЕМГ), а також дослідження «тиск-потік».

При обстеженні деяких хворих з підозрою на ГАСМ, які не володіють достатнім абстрактним мисленням і насилу описують симптоми, заповнення будь-яких анкет і шкал досить важке, а складання щоденника сечовипускань часто істотно спотворює інформацію, тому що вимірюючи обсяг виділеної сечі, вони намагаються пити більше і мочитися частіше. Якщо достовірних даних отримати не вдається, в обов'язковому порядку проводиться уродинамічні

обстеження, яке у хворих з підозрою на ГАСМ відноситься до розряду факультативних.

З огляду на різноманітність проявів ГАСМ і часта наявність ускладнювальних факторів, проведення УФМ для оцінки типу сечовипускання ми відносимо до розряду обов'язкових методів. КУДД проводиться, коли первинне обстеження не дозволило поставити чіткий діагноз, немає відповідності між суб'єктивними і об'єктивними даними, є скарги або результати обстеження, які свідчать про наявність додаткових, таких, що не входять в структуру ГАСМ, порушень. Це доводять численні клінічні випадки, коли полакіурія та імперативні позиви існують на тлі неврологічних розладів, наприклад, детрузорно-сфинктерної дісінергії.

Неоднозначною є клінічна оцінка ГАСМ у пацієток з НС змішаного типу, яке згідно ICS має симптоматичне і уродинамічне визначення. Симптоматичне визначення ґрунтується на понятті змішаного НС як мимовільної втрати сечі, пов'язаної з ургентністю, а також з напругою, натуженням або кашлем. Уродинамічно змішане НС визначається як комбінація уродинамічного стресового НС та ідіопатичної детрузорної гіперактивності.

Оскільки ГД пов'язана з активацією рефлексу сечовипускання, імперативне НС зазвичай супроводжується більшою втратою сечі, яка відбувається стрімко, а обсяг такої втрати може перевищувати місткість прокладки. В рамках змішаної форми частка імперативного НС менше, що не знижує ступеня завданого занепокоєння. При уродинамічній оцінці потрібно пам'ятати, що модель детрузорної гіперактивності залежить і від функціонального стану уретри. Так, при низькому максимальному тиску закриття уретри навіть невисоке за амплітудою скорочення детрузору може призводити до значної втрати сечі.

Клінічне значення визначення часу виникнення й амплітуди гіперактивності при її КУДД полягає в тому, що від зазначених факторів часто залежить ефективність лікування. Амплітуда скорочень детрузору вище 30-35 см вод. ст. зумовлює низьку ефективність консервативної терапії. При

позитивних кашльових пробах КУДД допомагає диференціювати гіперактивність, спровоковану кашлем або фізичною напругою, від імперативного НС. Таким чином, метою КУДД при ГАСМ частіше є виявлення та інтерпретація супутніх порушень та об'єктивізація детрузорної гіперактивності.

У складних ситуаціях або коли в клінічній картині присутні додаткові чинники (дані анамнезу, фізикального обстеження та ін.), або є ознаки нейрогенних дисфункцій, виявлених при КУДД, виконували комп'ютерну або ядерно-магнітно резонансну томографію попереково-крижового відділу хребта з метою виявлення причини порушення. В окремих випадках доводиться вдаватися до томографії головного мозку для виключення уражень центрального генезу.

ЕМГ - це комплекс методів оцінки функціонального стану нервово-м'язової системи з метою діагностики патологічного процесу, оцінки ефективності проведеного лікування і прогнозу захворювання та заснований на реєстрації та якісно-кількісному аналізі різних видів електричної активності нервів і м'язів. Нами було проведено одночасне комплексне уродинамічне дослідження і вивчення параметрів біоелектричної активності тазових сфінктерів. Це важливо, тому що ці три нервово-м'язові структури (детрузор, шийка СМ і сечові сфінктери) в функціональному відношенні являють єдине ціле, бо детрузор здійснює резервуарну й евакуаторну функції, а шийка СМ і сечові сфінктери - замикальну функцію.

Вивчення біоелектричної активності м'язової системи тазового дна і типу дисфункції СМ в ході ретроградної цистометрії і при стимуляції позиву до сечовипускання зовнішнім тиском і адекватність забезпечення адаптації в ортостатичній пробі, проведене по двох каналах зворотного зв'язку з визначенням динаміки рівня внутрішньоміхурового тиску одночасно з комп'ютерною електроміографією (ЕМГ) сфінктерного апарату тазових органів було виконано на 2 - каналному комп'ютерному електроміографі «NeuroTrac™ MyoPlus4».

Сучасне обладнання для проведення сеансів біологічного зворотного зв'язку є комбінацією медичних діагностичних приладів з комп'ютерними апаратно-програмними комплексами для візуалізації отриманих даних. «NeuroTrac™ MyoPlus4» - це універсальний прилад для проведення лікувально-діагностичних процедур заснованих на принципах м'язової зворотного біологічного зв'язку (ЗБЗ), яка є похідною формою електроміографічного сигналу. ЕМГ сфінктерного апарату тазових органів виконувалася в режимі Work / Rest (Робота / Відпочинок) Assessment - метод реєстрації біоелектричної активності м'язових і периферичних волокон, який відображає їх стан почергово в режимах повного розслаблення і максимального напруження (Рисунок № 2.3.1).

Технологія використання приладу полягає в тому, що в СМ встановлюється спеціальний цистотонетричний катетер, для ЕМГ використовували одноразові шкірні електроди, які фіксували на шкірі промежини і порожнинні ректальний і вагінальний електроди. Суть процедури полягає у введенні в піхву спеціального давача, таким чином, щоб він робочою поверхнею був звернений до задньої стінки уретри, що дозволяє виміряти ЕМГ сфінктерного апарату НСШ. Другий давач встановлюється ректально і вимірює ЕМГ сфінктерів прямої кишки.

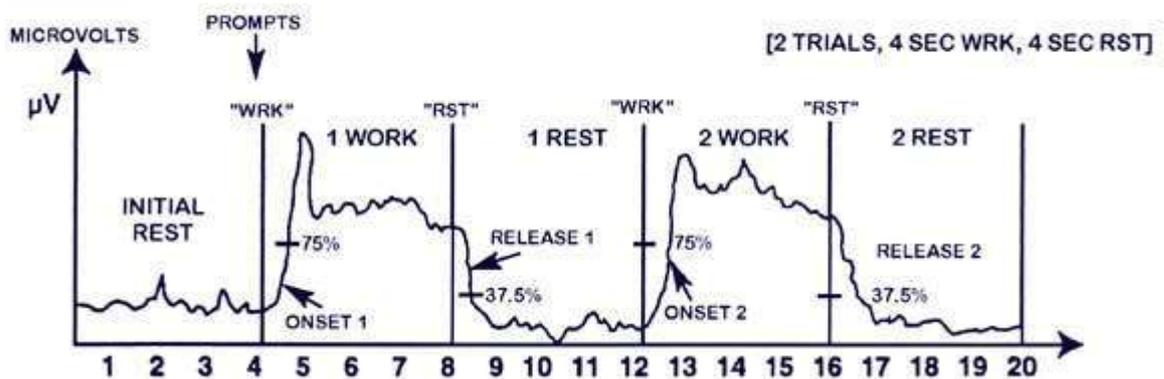


Рисунок № 2.3.1 Схема електроміографічного дослідження м'язів тазового дна в режимі Work / Rest Assessment.

У ході процедури на першому етапі реєстрували показники ЕМГ у стані розслабленої бадьорості на тлі спорожнення СМ протягом 5 хвилин, потім при формуванні позиву до сечовипускання, проводили реєстрацію електричної активності м'язів сфінктерного апарату НСШ протягом 5 хвилин (5 сесій в режимі Work / Rest Assessment по 1 хвилині кожна) в положенні лежачи з порожнинними ректальним і вагінальним датчиками і шкірними, розташованими параректально, датчиками. Потім піддослідним проводили проби з пресорним впливом на область СМ (на надлобкову область встановлювали вантаж масою 1 кг з діаметром поверхні 15 см і температурою поверхні 20° С), що дозволило виявити закономірності зміни електричної активності м'язів сфінктерного апарату НСШ в умовах поступового формування позиву до сечовипускання і при стимуляції позиву зовнішнім тиском, створення емоційного стресу зі специфічним «сечовим» компонентом. Потім піддослідним пред'являли стандартну ортостатичну пробу, в ході якої також продовжували реєструвати електричну активність м'язів протягом ще 5 сесій в режимі Work / Rest Assessment по 1 хвилині кожен.

Статистична обробка даних проводилася за наступними показниками (Рисунок № 2.3.2):

Work Average [ $\mu\text{V}$ ] - загальна середня досягнутих в ході всіх періодів роботи за всю тривалість сесії (в мікрвольтах). Узагалі, що вище Work Average, то краще функціональна здатність м'язів. Найкраща відповідність (Compliance): хороший прогрес, коли Work Average стає вище з кожним наступним сеансом.

Rest Average [ $\mu\text{V}$ ] - загальна середня відпочинку протягом всього часу сесії (в мікрвольтах). Як правило, що нижче Rest Average, то краще функціональна здатність м'язів. Це дуже важливий показник, який демонструє, наскільки пацієнт може розслабити м'язи після інтенсивного напруження.

При показнику нижче 4 $\mu\text{V}$  м'язи починають відпочивати. Якщо значення Rest Average вище 4 $\mu\text{V}$ , то зазвичай це свідчить про надмірну м'язову стимуляцію або м'язову втоми після тривалої ЕМГ сесії. Найкраще

відповідність (Compliance): хороший прогрес досягається, якщо Rest Average вдається знизити з кожним наступним сеансом.

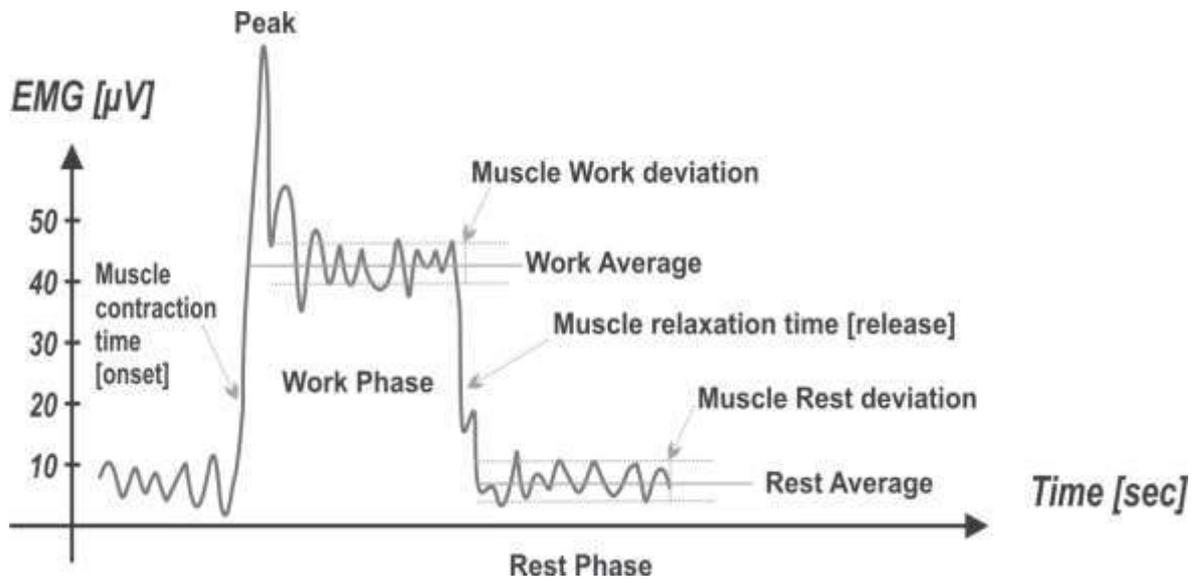


Рисунок № 2.3.2 Статистичні показники для обробки даних електроміографічного дослідження м'язів тазового дна в режимі Work / Rest Assessment.

Onset Average [sec] - це середній час в секундах, необхідний для досягнення 75% значення Work Average всіх сегментів сесії. Будь-які значення більш 2 секунд ігноруються. Зазвичай цей параметр показує, наскільки швидко можуть м'язи включитися в роботу. Що коротше час Onset Average, то краще функціональна здатність м'язів. Час нижче 1 секунди можна вважати нормальним. Час, необхідний для контракту м'язів дає вказівку про включення швидких волокон. Зниження Onset Average свідчить про недостатню кількість включених швидких волокон. Найкраще відповідність (Compliance) для Onset Average: хороший прогрес досягається, якщо Onset Average вдається знизити з кожним наступним сеансом.

Release Average [sec] - це середній час в секундах для розслаблення нижче ніж 37,5% значення Work Average всіх сегментів сесії. Будь-які значення більш 2 секунд ігноруються. Зазвичай цей параметр показує, наскільки швидко

можуть розслабитися м'язи, що коротше середній час випуску, то краще функціональна здатність м'язів.

Здорові м'язи зазвичай повертаються до низького значення ЕМГ спокою менш ніж за одну секунду. Якщо цей процес займає більше часу, то можна думати про пошкодження м'яза або відповідного нерва.

Найкраще відповідність (Compliance): хороший прогрес досягається, якщо Release Average вдається знизити з кожним наступним сеансом.

Work Average deviation [ $\mu\text{V},\%$ ] - середнє відхилення в мікрвольтах періоду роботи за всю тривалість сесії за винятком першої секунди кожної частини роботи. Зазвичай відхилення означає середнє розходження між показаннями ЕМГ.

Якщо м'язи скорочуються і релаксуються судомно (треморovidна електроміограма), графік ЕМГ хвилястий і має гострі піки (високі відхилення ЕМГ). Якщо м'язи не втомилися, в хорошій формі і залишаються твердими в скороченні, графік ЕМГ буде згладжений (низьке відхилення ЕМГ).

$$\text{Work Deviation } \% = \frac{\text{Work average deviation } [\mu\text{V}]}{\text{Work Average } [\mu\text{V}]} \times 100 \%$$

Якщо відхилення в фазі роботи більш ніж на 20%, то такий м'яз вважається нестабільним.

Найкраща відповідність (Compliance): хороший прогрес досягається, якщо значення Work Deviation % вдається знизити з кожним наступним сеансом.

Rest Average deviation [ $\mu\text{V},\%$ ] - середнє відхилення в мікрвольтах за періоди відпочинку всієї сесії, за винятком першої секунди кожної частини відпочинку.

Як правило, високі відхилення Rest Average deviation демонструє надмірну стимуляцію або перетренованість м'язів або труднощі в м'язовому контролі через пошкодження рухових нейронів.

$$\text{Rest Deviation } \% = \frac{\text{Rest average deviation } [\mu\text{V}]}{\text{Rest Average } [\mu\text{V}]} \times 100 \%$$

Показник Rest Deviation% називається коефіцієнтом мінливості. Відхилення більше 20% зазвичай вказують на відсутність контролю над м'язом (нестабільність).

Найкраще відповідність (Compliance): хороший прогрес досягається, якщо значення Rest Deviation % вдається знизити з кожним наступним сеансом.

Average peak / minimum value [ $\mu\text{V}$ ] - це максимальне / мінімальне значення м'язової активності за сесію. Ця інформація є менш важливою для загального аналізу.

Статистика ETS (тригерна електростимуляція м'язів).

ETS Target [ $\mu\text{V}$ ] - показник характеризує наскільки успішно досягається середній поріг мети під час фази тригерної електростимуляції м'язів. ETS мети визначаються показниками ЕМГ, тобто поріг, який пацієнт повинен досягти за рахунок довільного скорочення м'язів.

ETS Score [%] – показник, що характеризує наскільки успішно досягається поріг ЕМГ. Високим є показник в 60-90%. Якщо у пацієнта є труднощі в досягненні мети, цей показник буде низьким (10-50%).

Добове моніторування ЕКГ проводили за допомогою апарата «DX-АКМ-03» (Росія), аналізували отримані результати з використанням комп'ютерної програми Нейрософт, показники ВРС автоматично розраховувалися з частотою запису 5 хв. Електроди накладали таким чином, щоб отримати відведення з максимальною амплітудою зубця R, що забезпечувало коректне розпізнавання комплексу QRS та аналіз отриманих даних (Макаров Л.М., 2000).

Основним етапом, проводили 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. Відповідно до рекомендацій Комітету експертів Європейського товариства кардіологів та Північноамериканського товариства кардіостимуляції і електрофізіології [290] оцінювали наступні тимчасові індекси ВРС: стандартне відхилення середньої тривалості всіх інтервалів R-R

протягом доби (SDNN), стандартне відхилення середньої тривалості інтервалів R-R протягом 5-хвилинних інтервалів (SDANN), квадратний корінь із середнього квадратів різниць послідовних інтервалів R-R (rMSSD), відсоток послідовних інтервалів R-R, різниця між якими перевищує 50 мс (pNN50), середнє зі стандартних відхилень середніх значень тривалості інтервалів R-R протягом 5-хвилинних інтервалів (SDNIDX). 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), де ейтонія (ІН 30-90 у.о.), симпатикотонія (ІН більше 90 у.о.) і парасимпатикотонія (ІН менше 30 у.о.). ІН регуляторних систем, що вказує на ступінь централізації управління серцевим ритмом.

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 переважно 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 – імовірно відображають гуморальний вплив на регуляцію серцевого ритму. Розраховували симпато-парасимпатичний індекс - співвідношення низько і високочастотних компонентів (LF / HF) - своєрідний баланс симпатичної і парасимпатичної активності.

Отримані результати обробляли методами варіаційної статистики, вірогідність різниці середніх арифметичних величин визначали за допомогою t-критерію Стьюдента, достовірними вважали відмінності при  $p < 0,05$ .

Оцінка якості життя:

Для оцінки якості життя (ЯЖ) в обстежуваних хворих ми використали впроваджений в повсякденну клінічну практику метод анкетування

EuroQualityofLife (EQ-5D) (українська версія). Шкала EQ-5D, розроблена європейською дослідницькою групою з вивчення ЯЖ - EuroQolGroup в 1987 р, безперервно удосконалюється по теперішній час, є запитальник, призначений для оцінки загальної ЯЖ, пов'язаної зі здоров'ям і орієнтований на самостійне заповнення респондентами. Вона гранично проста і має всі вказівки і пояснення. Даний опитувальник дозволяє більш повно оцінити сфери життєдіяльності, що становлять основу поняття "якість життя".

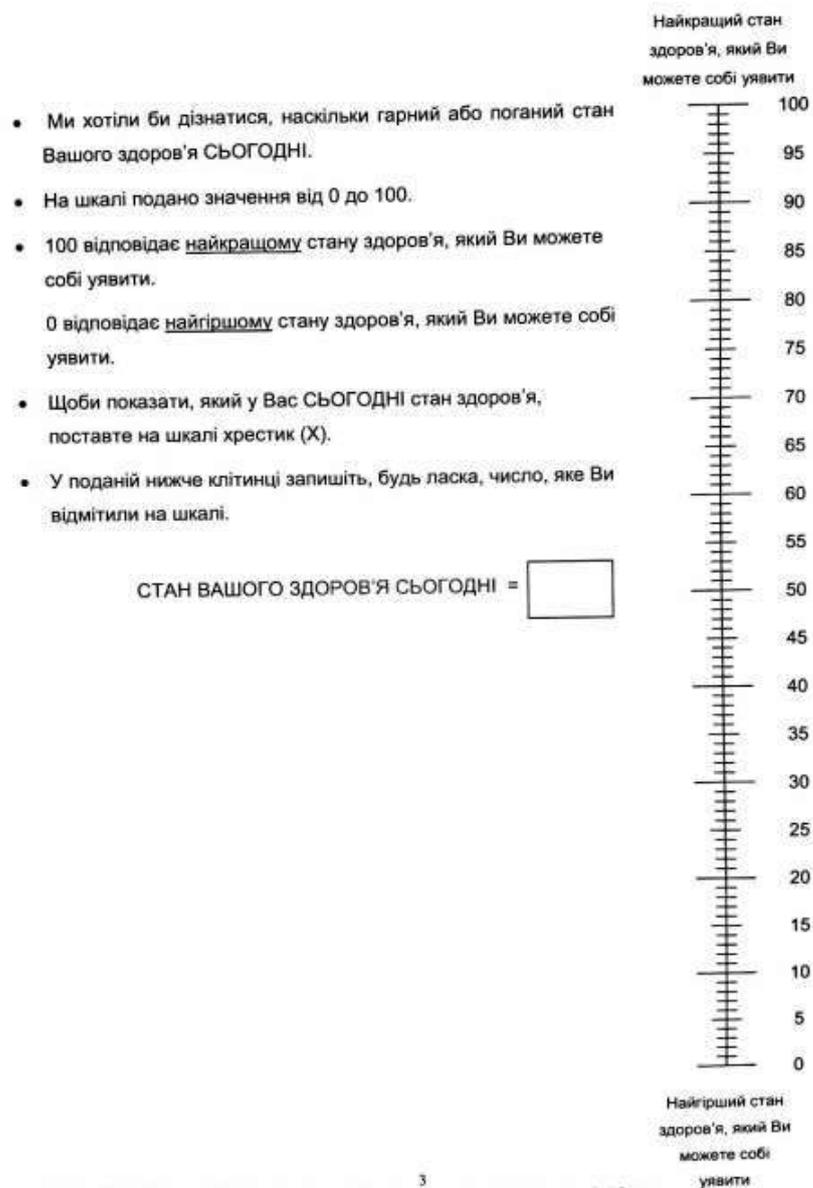


Рисунок № 2.3.3 Схематичне зображення візуально-аналоговою шкали “термометра здоров’я” EQ-5D utility.

Всі 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. Опитувальник складається з двох частин: перша частина представлена як індекс здоров'я, друга частина має візуально-аналогову шкалу - "термометр здоров'я", який оцінюється від 0 до 100 балів.

Перша частина опитувальника включає 5 компонентів, пов'язаних з наступними аспектами життя: рухливість, самообслуговування, активність у повсякденному житті, біль / дискомфорт і занепокоєння / депресія. Кожен компонент розділений на три рівні залежно від ступеня вираженості проблеми (відсутність проблеми -1, незначна проблема - 2, значна проблема-3). Результати відповідей респондентів були представлені як у вигляді профілю "стан здоров'я" EQ-5D profile, так і кількісного показника "індексу здоров'я" EQ-5D utility. Друга частина опитувальника передбачає оцінку стану здоров'я в балах від 0 до 100 за візуально-аналоговою шкалою -"термометру здоров'я", де 100 представляє повне здоров'я (рисунок № 2.3.3).

В таблиці 2.3.2 представлені терміни візитів пацієнтів і виконувани на цих візитах процедури дослідження. У хворих, яким лікування призначали на строк 8 тижнів, кількість візитів в клініку було 5. Перед кожним візитом, в рамках даного дослідження, пацієнти протягом 3-х діб заповнювали щоденник сечовипускання, заповнювали анкету індексу якості життя за шкалою EQ-5D.

Ефективність терапії оцінювали, зіставляючи об'єктивні дані (динаміку інтенсивності полакіурії, ноктурії, епізодів ургентності, НС та показників ефективності сечовипускання), а також суб'єктивну оцінку 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), яку хворі заповнювали на кожному візиті, а також оцінювали обсяг залишкової сечі за даними ультразвукового дослідження. Важкість розладів сечовипускання вимірювали за сумарним балом кваліметричної таблиці.

Критерієм ефективності лікування вважали зменшення кількості ургентних позивів і частоти сечовипускань на 50% і більше, що розцінювали як позитивний ефект. При цьому диференціювали позитивний ефект наступним чином: поліпшення даних параметрів на 75% і більше від початкового значення - хороший результат; зниження симптомів в інтервалі 50 - 75% - задовільний; менше 50% - незадовільний результат. Результати оцінювалися на тижні через 2, 4, 6 і 8 тижнів лікування

Таблиця 2.3.2

Терміни візитів пацієнтів та графік планових процедур дослідження у хворих на ІГАСМ на тлі лікування.

Дослідження	Тижні лікування				
	0	2	4	6	8
Заповнення щоденника сечовипускання	X	X	X	X	X
Уродинамічні дослідження	X				X
Вимірювання обсягу залишкової сечі	X		X		X
Лабораторні аналізи	X		X		X
Оцінка ефективності лікування		X	X	X	X
Оцінка переносимості лікування		X	X	X	X
Індекс ЯЖ за шкалою EQ-5D	X				X
Сумарний бал за кваліметричною таблицею	X		X		X
Інтенсивність ургентності за шкалою ІUSS	X	X	X	X	X

На початку лікування і на 8-й тиждень дослідження хворим проводили уродинамічні дослідження, вимірювали обсяг залишкової сечі і виконували

лабораторні аналізи крові та сечі (Таблиця 2.3.2). Починаючи з 2-го тижня лікування проводили опитування хворих щодо ефективності і переносимості лікування. Ефективність лікування ІГАСМ оцінювали за суб'єктивною оцінкою пацієнтами, даними щоденників сечовипускання, результатами уродинамічного дослідження і зміни ЯЖ хворих. Переносимість лікування оцінювали за наявністю побічних явищ, зміни в лабораторних аналізах, обсягу залишкової сечі і швидкості потоку сечі за результатами урофлоуметрії.

Статистичну обробку отриманих результатів виконали стандартними методами варіаційної статистики з використанням пакета статистичних програм «Statistica 6.0». Результати представлені як  $M \pm m$ , де  $M$  - середнє значення показника,  $m$  - стандартна похибка. Достовірність відмінностей між досліджуваними показниками визначали за допомогою двохвибіркового  $t$ -критерію Стьюдента. Для дослідження взаємозв'язків між досліджуваними показниками проведено кореляційний аналіз з розрахунком парних коефіцієнтів кореляції Пірсона ( $r$ ). Імовірність формування клінічної картини ІГАСМ при дії різних факторів ризику ми оцінили за показником «Відношення шансів» (odds ratio, OR), який являє собою статистичний показник, що дозволив порівняти силу впливу чинників ризику й оцінити вплив даного чинника ризику 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.

### РОЗДІЛ 3

#### КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХВОРИХ НА ІДІОПАТИЧНИЙ ГІПЕРАКТИВНИЙ СЕЧОВИЙ МІХУР.

СМ має обмежену кількість засобів для виразу власної патології. Він може викликати біль або порушення однієї або обидвох своїх функцій: накопичення і евакуація сечі. Розпізнавання розладів акту сечовипускання у хворих на ІГАСМ, за правило, не становить особливих складнощів, позаяк вони виявляються комбінацією доволі однотипних симптомів – частішанням сечовипускання протягом доби, зниженням кількості одномоментно виділеної сечі, порушеннями чутливості СМ, різними варіантами НС. Таким чином, діагностика функціональних порушень нижнього відділу сечового тракту ґрунтується на симптоматології, урологічному обстеженні й виключенні інших ймовірних причин скарг хворих. Отже, позірنا простота діагностики оманлива і, як і будь-який інший діагностичний процес, потребує систематизації та розумної методології.

У нашій роботі, для визначення ГАСМ ми керувалися трактуванням цього стану ICS, яке визначає ГАСМ як симптомокомплекс, що виявляється, перш за все, ургентними позивами до сечовипускання, і які супроводжуються, зазвичай, частими сечовипусканнями, частими нічними сечовипусканнями (ноктурією) і, можливо, ургентним НС (при виключенні інших локальних патологічних або метаболічних факторів). Уся численна різноманітність захворювань, пов'язаних з СМ, що призводять до симптомокомплексу ГАСМ проявляється лише цими трьома симптомами. Тому, за основний критерій включення пацієнтів у дослідження ми взяли саме поєднання частого сечовипускання (не менше 8 разів за добу), ноктурії та ургентності. Це було зроблено для того, щоб виключити потрапляння в дослідження респондентів з симптомами НСШ внаслідок інших захворювань, не пов'язаних з гіперактивністю СМ. Також, за основу діагностики ГАСМ ми взяли наявність у хворих саме 2 і більше ургентних позивів за добу. Це зроблено з кількох причин. По-перше, менша

кількість таких позивів не чинить вираженого впливу на ЯЖ та, за правило, не вимагає консервативного і, ба більше, інвазивного лікування. По-друге, для того, щоб виключити випадки ургентних позивів внаслідок переповнення СМ при придушенні сечовипускання в силу тих чи інших соціальних обставин (відсутність туалету, перебування в громадському транспорті та ін.). Імовірність дворазового повторення такої події протягом однієї доби і протягом цілого місяця невелика, отже, виключається потрапляння здорових людей в групу хворих. Важливо, що обов'язковою умовою діагностики ГАСМ ми вважали тривалість ургентної симптоматики не менше 1 місяця.

У таблиці № 3.1 наведена віково-статева характеристика в групі обстежених хворих з ІГАСМ. Кожна з форм ІГАСМ серед чоловіків і жінок зустрічається достовірно частіше після 40 років (за винятком «мокрого» ГАСМ серед жінок). Темпи збільшення кількості пацієнтів з симптомами ІГАСМ мають різні значення і найбільш виражені (19,56%) при переході від вікової групи 51-60 років. У наступних вікових групах частота появи ІГАСМ зменшується (відповідно 14,18% для вікової групи 41-50 років і 17,84% для вікової групи 61-70 років) і знову зменшується у віковій групі 71-80 років і старше (12,47%). Максимальну кількість хворих зареєстровано у віковій групі 51-60 років, однак переломним моментом є вікова група 41-50 років.

З таблиці № 3.1 видно, що «сухий» ГАСМ у жінок зустрічається в 1,8 разів частіше, ніж «мокрый». Розглядаючи динаміку частоти симптомів ІГАСМ у обстежених нами пацієнтів (Таблиця №3.1), ми виявили гендерні особливості, пов'язані з збільшенням поширеності симптомів ІГАСМ у чоловіків у вікових групах 41-50 років, 21-30 і 51-60 років і жінок у віковій групі 51-60 років, 61-70 років. Динаміка зростання зустрічальності симптомів ІГАСМ у жінок носить лінійний характер до вікової групи 51-60 років, у чоловіків - ступінчастий, де критичним є вік 41-50 років.

Таблиця № 3.1

Віково-статеву характеристику респондентів основної групи ІГАСМ (n = 409).

Вікові групи респондентів, років	Усього		Чоловіки, n		Жінки, n	
	n	%	Без НС	з НС	Без НС	з НС
до 20	21	5,13	7	1	11	2
21-30	61	14,91	11	4	31	15
31-40	44	10,75	8	4	27	5
41-50	58	14,18	17	5	25	11
51 -60	80	19,56	12	4	38	26
61 -70	73	17,84	8	2	34	29
71-80	51	12,47	5	2	29	15
старше за 80	21	5,13	4	2	8	7
Усього	409	100	72	24	203	110
			96		313	

Як видно з таблиці № 3.2, у більшості хворих (36,98%) тривалість захворювання становила більше 3 років, проти 34,94 % з тривалістю захворювання від 1 до 3 років та 27,80% з тривалістю захворювання до 1 року. Також слід зазначити, що раніше (більш ніж 6 місяців до включення в дослідження) отримували лікування з приводу дизуричних розладів, пов'язаних з ІГАСМ, 269 (65,77%) хворих, серед них 174 хворих отримували терапію

виключно медикаментозними лікарськими засобами, 19 хворих виключно немедикаментозними засобами (фізіотерапія, вправи Кегеля) та 76 хворих отримували комбіновану терапію.

Таблиця № 3.2

Розподіл хворих на ІГАСМ за тривалістю захворювання (n = 409).

Тривалість захворювання, років	Усього		Чоловіки	Жінки
	n	%	n	n
до 1 року	103	25,18	37	66
від 1 до 3 років	161	39,36	33	128
більше 3 років	145	35,45	28	117

У таблиці 3.3 наведені групи препаратів, які отримували пацієнти з приводу ІГАСМ до включення в дослідження. Антихолінергічні препарати приймали 135 (68,52%) пацієнтів: у 36 (26,66%) випадках це був оксibuтинін, в 72 (53,33%) - толтерадін, в 21 (15,55%) - соліфенацин і в 6 (4,44%) - тропіа хлорид. Альфа-адреноблокатори були призначені 127 (64,46%) пацієнтам, з них у 102 (80,31%) випадках це був тамсулозин, в 11 (8,66%) - докказозин і в 14 (11,02%) - силодозин. Лікування дизуричних симптомів іншими засобами в 107 (54,31%). Однак, через відсутність ефективності чи низьку ефективність, або внаслідок побічної дії цих препаратів, їх прийом було скасовано.

У всіх пацієнтів було організовано реєстрацію ритму спонтанних сечовипускань шляхом заповнення щоденників сечовипускання протягом трьох діб у звичних домашніх умовах. Заповнення щоденника сечовипускання починали з часу підйому пацієнта і завершували до моменту підйому на наступний день. При цьому, пацієнти відзначали час відходу до сну, що давало

можливість згодом підрахувати кількість сечовипускань, ургентних позивів і епізодів НС у нічний час. Усіх хворих було детально інструктовано щодо правильного заповнення щоденників сечовипускання. При цьому хворим було рекомендовано не змінювати свій звичайний розпорядок дня і питний режим.

Таблиця № 3.3

Аналіз методів спеціалізованої фармакотерапії за даними анамнезу (n = 250).

Назва лікарського засобу	Усього		чоловіки	жінки
	n	%	n	n
Антихолінергічні препарати: Толтеродин тартрат Троксиум гідрохлорид Соліфенацин Оксибутиніну гідрохлорид	135	68,52	32	103
Альфа-адреноблокатори: Тамсулозин Доксазозин Сілодозин Альфузозин	127	64,46	41	86
Нестероїдні протизапальні препарати: Діклофенак Ібупрофен Німесулід	124	62,94	37	87
Трициклічні антидепресанти: Амітриптилін Іміпрамін	28	14,72	7	21
Уроантисептики, в т.ч. інстиляції СМ	107	54,31	35	102

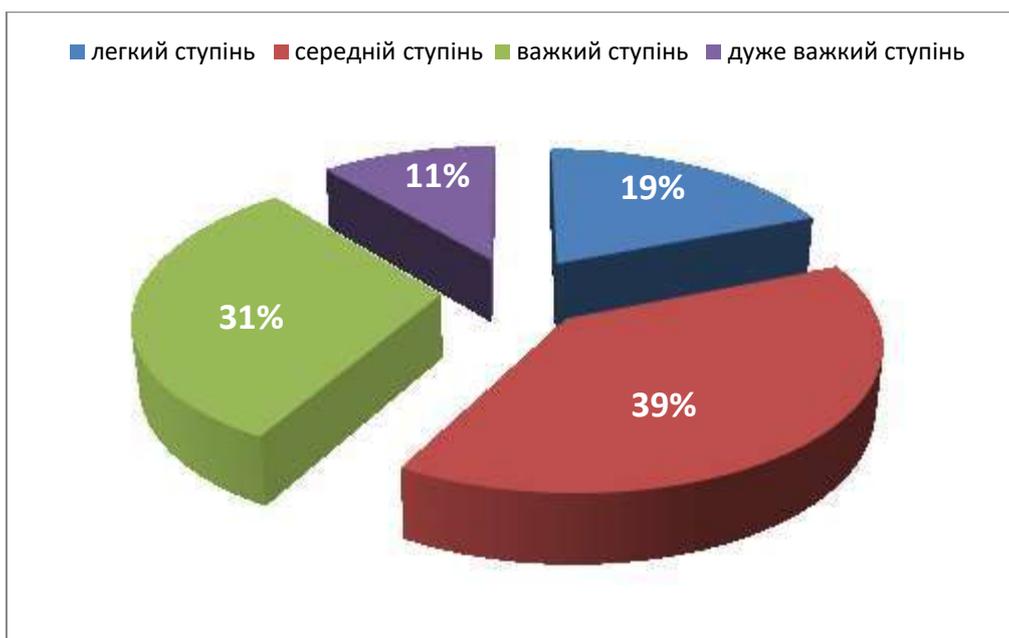


Рисунок № 3.1 Ступінь вираженості інтенсивності симптомів ІГАСМ (n = 409).

Крім оцінки щоденника сечовипускань обов'язковим елементом обстеження була об'єктивізація симптомів за допомогою опитувальників і анкет. Інтенсивність симптомів та їхній вплив на повсякденне життя, виявлені у респондентів з ознаками ІГАСМ, оцінювалися таким чином: легкий ступінь – пацієнт майже не звертає уваги на симптоми, якщо не нагадувати; середній ступінь – симптоми ІГАСМ турбують, але не заважають у повсякденному житті; важкий ступінь - симптоми ІГАСМ супроводжують людину постійно і заважають у повсякденному житті; дуже важкий ступінь – завжди заважають у повсякденному житті, доходить до такої міри, що хворий стає практично непрацездатним. Згідно з отриманими нами результатами, більшість респондентів оцінили наявні у них симптоми ІГАСМ як середньої інтенсивності 159 хворих (38,87%) і важкі 126 хворих (30,80%), значно рідше зустрічалися симптоми, які трактувались респондентами як легкі 46 хворих (11,24%) і дуже важкі 78 хворих (19,07%) (рисунок № 3.1).

Таблиця 3.4

Розподіл хворих на ІГАСМ залежно від інтенсивності ургентних позивів до сечовипускання (n = 409).

Частота ургентних позивів, кількість за три доби	Кількість хворих			
	Усього		Чоловіки	Жінки
	n	%	n	n
6-9	21	5,13	5	16
10-12	28	6,84	4	24
13-15	29	7,09	6	23
16-18	52	12,71	16	36
19-21	105	25,67	26	79
22-24	77	18,82	19	58
25-27	68	16,62	14	54
28 і більше	29	7,09	6	23

Ключовими симптомами у хворих на ІГАСМ є ургентність - (раптове, «вимушене» бажання спорожнити СМ, яке важко або неможливо відкласти) і ургентне НС - мимовільна втрата сечі, пов'язана з епізодом ургентності або виникає відразу після нього.

Ургентне сечовипускання і ургентне НС, зі слів хворих, найбільш «неприємні» симптоми ІГАСМ. Вони чинять найбільш негативний вплив на хворих, нерідко викликаючи нервово-психічні розлади. У важких випадках такі хворі мають соціальні проблеми на рівні спілкування з родичами і колегами по роботі. Ці симптоми змушують хворих змінювати їхній звичний спосіб життя. Багато хворих змушені залишити улюблену роботу і проводять більшу частину свого часу вдома, поблизу туалету.

Оцінку інтенсивності ургентності проводили також і за шкалою ізольованої оцінки інтенсивності симптому ургентності IUSS (International Urgency Severity Scale). За шкалою IUSS інтенсивність ургентності оцінюється в балах: 0 - відсутність ургентності; 1 - легкий ступінь, коли пацієнт може легко переносити імперативний позив, не перериваючи своїх занять (> 60 хвилин); 2 - середній ступінь, коли імперативність заподіює дискомфорт і змушує скоріше завершити розпочате заняття, щоб відвідати туалет (від 10 до 60 хвилин); 3 - важкий ступінь, коли імперативність заподіює виражений дискомфорт і змушує негайно припинити розпочате заняття, щоб відвідати туалет (таблиця №3.5).

Таблиця №3.5

Інтенсивність симптому ургентності у хворих на ІГАСМ за шкалою IUSS, n= 409.

Ступінь інтенсивності	чоловіки		жінки	
	n	%	n	%
Легкий ступінь	24	25,00%	71	22,68%
Середній ступінь	37	38,54%	142	45,36%
Важкий ступінь	35	36,45%	100	31,94%
Усього	96	100	313	100

У таблиці 3.6 наведено розподіл хворих на ІГАСМ залежно від частоти епізодів ургентного НС за три доби. Найбільшу групу утворюють хворі з кількістю до 10 епізодів ургентного НС за три доби, що спостерігається у майже третини хворих на ІГАСМ загальної кількості респондентів – 49 (36,56%). Від 11 до 15 ургентних позивів за три доби мали 30,59 хворих на ІГАСМ.

Аналіз симптомів ІГАСМ залежно від статі дозволив виявити важливу закономірність. Виявилось, що ургентне НС найбільш часто зустрічається у жінок, тоді як часте денне і нічне сечовипускання зустрічаються приблизно однаково часто як у жінок, так і у чоловіків. Ургентне сечовипускання і НС в клінічному аспекті мають ще одну важливу особливість. Періодичне підтікання

сечі викликає роздратування і мацерацію шкіри промежини і внутрішньої поверхні стегон. Використання підгузників і прокладок (як вимушений захід) не покращує стан шкіри.

Таблиця 3.6.

Розподіл хворих на ІГАСМ залежно від частоти епізодів ургентного НС за три доби (n =134).

Частота епізодів ургентного НС за три доби	Кількість хворих			
	Усього		Чоловіки	Жінки
	n	%	n	n
до 10	49	36,56	8	41
11-15	41	30,59	7	34
16-20	26	19,40	5	21
21 і більше	18	13,43	4	14
Усього	134	100	24	110

Симптоми НС, які проявляються поодинокими епізодами або носять регулярний характер, за даними реєстрації добового ритму сечовипускань (1 епізод і більше за три доби), відзначалися у 134 (32,76%) хворих. З числа тих, що страждають на НС у 74 (55,22%) діагностовано ургентне НС, у 60 (44,77%) – комбінована форма НС (ургентне у сполученні зі стресовим). Серед чоловіків ургентне або змішане НС зустрічалося в 24 хворих (25,00%), а в жінок – 110 хворих (35,14%). Таким чином, у хворих на ІГАСМ жіночої статі НС спостерігається достовірно частіше, ніж у чоловічої статі. Також встановлено, що у більшій частини хворих на ІГАСМ ургентне НС виникає до 10 разів за три доби (Рисунок 3.2), що становить 36,56% (49 хворих) від загального числа хворих, що страждають на НС. Від 11 до 15 епізодів НС за три доби виникає у

41 хворого, що становить 30,59% від загальної кількості хворих з «мокрим» ІГАСМ. Від 16 до 20 епізодів НС за три доби виникає у 26 хворих, що становить 19,40%. Більше 21 епізоду НС за три доби виникає у інших 18 хворих (13,43%).

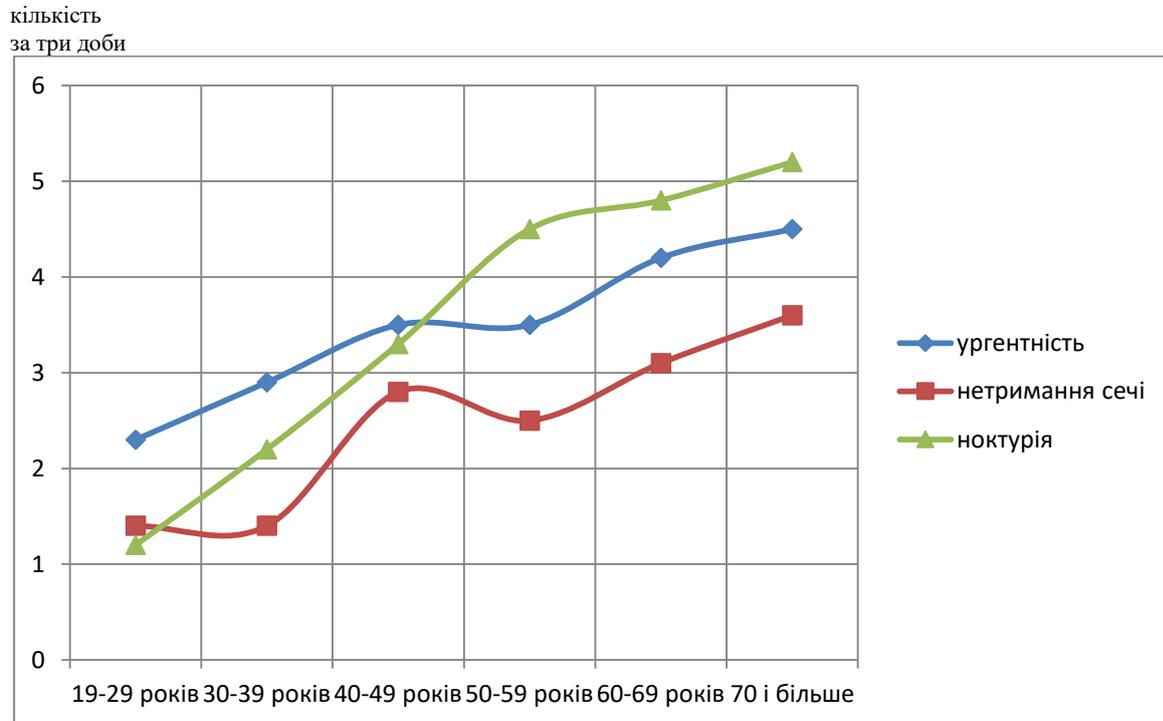


Рисунок № 3.2 Поширеність основних симптомів ІГАСМ залежно від віку хворих (n = 409).

При аналізі розподілу частоти епізодів ургентного НС за три доби серед чоловічої і жіночої статі встановлено, що у більшій частині як чоловіків (8 хворих), так і жінок (41 хвора) НС виникає до 10 разів на три доби. До п'ятнадцяти і більше епізодів ургентного НС за три доби виникає у 7 чоловіків і 34 жінок. «Сухий» ГАСМ у чоловіків зустрічається в 3 рази частіше, ніж «вологий». Більш висока поширеність «вологого» ІГАСМ серед жінок обумовлена, наймовірніше, анатомо-функціональними особливостями НСШ у жінок.

Поширеність ургентного НС залежно від віку хворих демонструє тенденцію до її збільшення зі збільшенням віку респондентів (таблиця 3.1). Після 50 років ургентне НС зустрічається в 41,39% хворих, що в 1,59 разів

вище, ніж в віковій категорії 20 - 29 років (25,98%). Крім цього, можна зробити висновок, що в усіх вікових категоріях жінки мають ургентне НС достовірно частіше, ніж чоловіки.

Полакіурія відзначалася нами у 100% хворих, тільки «денна» полакіурія у 124 (30,31%) хворого, тільки «нічна» полакіурія (або ноктурія) у 53 (12,95%) хворих та в 232 (56,72%) хворих спостерігалась і «денна», і «нічна» полакіурія. Ступінь вираженості полакіурії варіювала істотно, від мінімальної, коли діагностувалася тільки за результатами реєстрації ритму сечовипускань, до гранично максимальної. В останньому випадку позиви носили імперативний характер з невеликими інтервалами, кількість сечовипускань обчислювалася десятками.

Комітетом Міжнародного товариства з утримання сечі для позначення симптому нічного сечовипускання було запропоновано єдиний термін - ноктурія, під яким, згідно з прийнятим визначенням, слід розуміти необхідність вставати вночі один і більше разів з метою спорожнення СМ. При цьому саме вираженість ноктурії надає найбільш негативний вплив на ЯЖ порівняно з виразністю «денних» розладів сечовипускання.

Саме ноктурія була одним з перших і основних симптомів ІГАСМ, що обумовлено як зниженням ефективного об'єму СМ, так і збільшенням «нічного» діурезу (за нашими спостереженнями, при ІГАСМ до 70 % добової кількості сечі виділяється вночі, що справляє істотний вплив на клініку розладів сечовипускання).

За результатами дослідження добового ритму сечовипускань можна умовно виділити три групи хворих залежно від переважання «денних» чи «нічних» симптомів. Найчисельнішу групу (302 пацієнта або 73,83%) становлять хворі з розладами акту сечовипускання удень і вночі у наступних проявах: полакіурія, імперативне сечовипускання, НС. Другу за частотою – становлять хворі (86; 21,76%) з переважно «нічними» симптомами, і третю (21; 5,13%) – з розладами сечовипускання тільки удень.

Особливості частоти симптомів гіперактивного сечового міхура серед різних верств дорослого населення Південного регіону України.

З метою виявлення розповсюдженості проявів різновидів розладів сечовипускання, в тому числі симптомів гіперактивного сечового міхура (ГАСМ), серед дорослого населення Південного регіону України були проаналізовані відповіді на спеціально розроблені анкети. Соціологічне дослідження виконувалось в рамках масштабного популяційного вивчення багатоаспектних питань існуючої загальної проблеми розладів сечовипускання серед дорослого населення України, яким було охоплено усі її регіони. Виконувалось воно шляхом опитування, що, за бажанням, носило анонімний характер. Анкета складалась із трьох частин. Перша була присвячена соціально-побутовому статусу респондентів, друга – характеру порушень сечовипускання, їхньої частоти та особливостям, третя – їх впливу на якість життя. Варто зазначити, що, виходячи із суті вирішуємого питання, до документу були внесені найбільш значимі для виявлення ГАСМ ознаки. Відповідно до методології комплексного дослідження, загальний обсяг респондентів складав 6 тис., саме стільки анкет було запропоновано заповнити населенню вказаного регіону під час звернень за медичною допомогою, а також тим, хто отримував стаціонарне лікування в обласних лікарнях у відділеннях терапевтичного профілю. 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 зв'язку, а також на недостатню інформативність окремих відповідей. Зазначений відсоток цілком вписується в рамки 10% допустимої при такому дослідженні втрати, з різних причин, відомостей. Серед загальної кількості анкет (5682) 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 поширенішою серед них проблемою розладів сечовипускання.



Рисунок № 3.2 Розподіл респондентів за видами розладів сечовипускання згідно відповідям анкети, А – жінки, Б – чоловіки.

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 ( $p < 0,05$ ). Решта в кожній із повікових груп не увійшла в подальше вивчення. Таким чином, за результатами розподілу 4582 анкет жінок – 2381 (52%) мали проблеми із нетриманням сечі, 907 (19,8%) – симптоми ГАСМ, а 1294 (28,2%) – в документах не було простежено будь-яких розладів сечовипускання. Що стосується чоловіків, то, як відмічалось, із 1100 осіб 157 були віднесені, за виявленими скаргами, до групи з ГАСМ, 125 (11,4%) – відмічали нетримання сечі і у 818 (74,3%) – розладів не було. Таким чином, в дослідження всього увійшло 1064 анкети. На рис. № 3.2 представлена подана вище інформація.

Розподіл респондентів за віком в залежності від статі наведений в таблиці № 3.7. За результатами аналізу даних в таблиці видно, що з віком проблема ургентного сечовипускання зростає. Найбільш актуальною вона стає в 50 – 69 років, на їх відсоток в повіковій 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 віддаленими даними із 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 зростання хвороби 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.

Стосовно соціальної активності респондентів інтерес представляють дані за їх містом проживання. Виявилось, що серед загальної кількості (1064 анкет) 731 була від жителів міст ( $68,7\%$ ) та 333 ( $31,3\%$ ) – мешканців сіл, тобто перших було удвічі більше. При чому серед перших переважали чоловіки ( $75,2 \pm 3,4\%$  проти  $67,6 \pm 1,5\%$ ,  $p < 0,05$ ), що ми схильні вважати наслідком консерватизму сільських жителів, особливо чоловіків та більшою поінформованістю міських жителів частотою розвитку у них, зокрема доброякісної гіперплазії передміхурової залози, з якою пов'язуються симптоми гіперактивного сечового міхура. В даному контексті звертає увагу на себе факт, що серед респондентів удвічі більше було осіб з вищою та середньою спеціальною освітою, серед усіх (1064) їх мали 702 особи ( $66,0\%$ ), різниця за статтю не була простежена:  $64,1 \pm 1,5\%$  та  $76,4 \pm 3,4\%$  відповідно серед жінок та чоловіків.

Таблиця 3.7

Розподіл респондентів за віком в залежності від статі з урахуванням відповідей на наявність ургентного сечовипускання.

Вік (роки)	Всього			в тому числі					
				жінки n = 907			чоловіки n = 157		
	абс.	%	m	абс.	%	m	абс.	%	m
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
До 40	76	7,1	0,7	69	7,6	0,8	7	4,4*	1,6
40-49	104	10,7	0,9	103	10,7	1,0	11	7,0	2,2
50-59	150	14,1	1,0	121	13,3	1,1	29	18,5*	3,0
60-69	345	32,4	1,3	296	32,6	1,5	49	31,2	3,8
≥70	379	35,6 <sup>Δ</sup>	1,4	318	35,1	1,5	61	38,9	3,8
Разом	1064	100,0		907	100,0		157	100,0	

Примітка: \*/ різниця достовірна  $p_{5-6} < 0,05$ ; <sup>Δ</sup>/ різниця достовірна в стовпчику;  $p < 0,05$ .

Для підкреслення соціальної актуальності проблемності наявності ургентного сечовипускання, замітимо, що переважна більшість опитаних були працюючими: 682 із 1064 (64,1%). При цьому різниці за ознакою серед чоловіків та жінок не було ( $67,5 \pm 3,7\%$  та  $63,5 \pm 1,5\%$  відповідно). Якщо до цього додати особливість соціального статусу у вигляді більшої половини (550 із 1064, що становить 51,7%) службовців та підприємців як серед чоловіків (49,7%), так й жінок (52,0%), то можна опосередково це вважати результатом поширеного серед зазначеної категорії населення уважливого ставлення до власного здоров'я, затребуваності його збереження при більшій доступності до необхідної інформації та медичної допомоги, зокрема.

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 ( $\geq 8$  разів на добу) вказувало 889 осіб, що становить 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%);  $p < 0,05$ . При чому практично у всіх епізодах ургентності було більше 2 – 3 разів за добу, а у кожного п'ятого – шостого їх кількість перевищувала 5 – 6 епізодів. Безперечно, респонденти відмічали погіршення якості життя, ургентність позивів на сечовипускання негативно відбивались на їх психоемоційному стані, униможлювала спокійно виконувати повсякденну роботу, ускладнювала передування 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 оцінкою 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). 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. 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 помірної 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;  $p < 0,05$ .

Таким чином, за результатами соціологічного дослідження була отримана інформація, яку безумовно, не можна вважати остаточною, щодо частоти проявів симптомів ургентного сечовипускання серед дорослого населення України, простежені їх повікові, статеві особливості, викристалізувався соціальний вектор, незважаючи на суб'єктивність ознак та сприйняття їх впливу на якість життя, отримані відомості разом вказують на існування проблеми, що має медико-соціальний характер, і нагальну потребу вирішення її з метою покращення здоров'я населення.

## РОЗДІЛ 4

## ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ІДІОПАТИЧНОГО ГІПЕРАКТИВНОГО СЕЧОВОГО МІХУРА.

4.1 Клінічне значення чинників ризику розвитку ідіопатичного гіперактивного сечового міхура.

Етіологія ІГАСМ є проблемою, вирішеною не до кінця. У зв'язку з чим можливі причини хвороби можна поділити на кілька груп різного рівня складності. Однією з основних завдань нашого дослідження було вивчити частоту та значення чинників ризику розвитку ІГАСМ.

Анкетування проводилося тільки після отримання інформованої згоди пацієнтів. Спеціально складена анкета включала в себе соціально-демографічні дані та інформацію про перенесені раніше захворювання, результати фізикального огляду пацієнта, а також відомості щодо одержуваної протягом останнього місяця лікарської терапії. Обмежень за часом заповнення анкет не було. Анкета складалася з наступних блоків:

- Паспортні дані (вік, стать, зріст, маса тіла, професія);
- Скарги на даний момент;
- Анамнез життя (пологи, хвороби, операції, фізична праця і т.п.);
- Наявність почастішання сечовипускання, ноктурії, ургентності, нетримання сечі, наявність болю (локалізація);
- Тривалість існування симптомів;
- Їхній вплив на якість життя;
- Якість струменя сечі (нормальна, млява, переривчаста, ін.) ;
- Спорожнення сечового міхура (повне, неповне);
- Необхідність напружуватися при сечовипусканні;
- Наявність інфекції, гематурії;
- Опитувальник захворювань і шкідливих звичок, які є факторами ризику розвитку ІГАСМ;
- Сексуальна функція;

- Для чоловіків якість / наявність ерекції, еякуляції;
- Сімейний стан (вплив на стосунки з рідними);
- Які препарати приймає пацієнт зараз;
- Наявність алергії;
- Особливості харчування, питного режиму.

Спеціаліст, який проводить анонімне анкетування, був зобов'язаний перевірити правильність заповнення опитувальників і за необхідності уточнити пропущені питання. Потім всі заповнені опитувальники були піддані статистичній обробці після виключення з обробки неправильно заповнених.

Таблиця № 4.1.1

Соціально-демографічна характеристика хворих на ІГАСМ (n=409) і респондентів контрольної групи (n=83).

Характеристики	Хворі з ІГАСМ (n=409)	Контрольна група (n=83)
Вік, років	56,5 ± 7,4	51,3 ± 4,6
Освіта середня / вища, n (%)	175 (42,78%) / 234 (57,21%)	39 (46,98%) / 44 (53,01%)
Одружений/ Неодружений, n (%)	282 (68,94%) / 127 (31,05%)	63 (75,90%) / 20 (24,09%)
Працює / безробітний, n (%)	287 (70,17%) / 122 (29,82%)	61 (73,49%) / 22 (26,50%)
Інвалідність немає / є, n (%)	373 (91,19%) / 36 (8,80%)	77 (92,77%) / 6 (7,22%)
Щоденне вживання кави, немає / є	213 (52,08%) / 196 (47,92%)	57 (68,67%) / 26 (31,32%)
Щоденне куріння, немає / є	303 (74,08%) / 106 (25,91%)	64 (77,10%) / 19 (22,89%)
Щоденне вживання алкоголю, немає / є	371 (90,70%) / 38 (9,29%)	76 (91,56%) / 7 (8,43%)

Отримані результати були зіставлені з даними отриманими при анкетуванні й обстеженні контрольної групи. Методикою дослідження було анонімне анкетування. Обмежень за часом заповнення анкет не було. У контрольній групі було видано 98 анкети, з яких було повернуто 83 (84,69%), 49 жінок та 34 чоловіка.

Вік респондентів в контрольній групі коливався від 20 до 71 року і склав в середньому  $51,3 \pm 9,6$  року. Середню або середню спеціальну освіту мали 39 (46,98%), а неповну або повну вищу освіту - 44 (53,01%) респондентів. Серед усіх опитаних 22 (26,50%) пацієнта були безробітними, а інвалідність по загальносоматичних захворювань мали 6 (7,2%). Свій сімейний стан не вказали 10 (12,04%), 63 (75,90%) були одружені і проживали зі своєю сім'єю, а 10 (12,04%) були в розлученні або раніше не вступали в шлюб. 27 жінок та 14 чоловіків в контрольній групі мали зайву вагу.

Аналіз впливу соціально-демографічних чинників на розвиток ІГАСМ представлений в таблиці № 4.1.1. Не було встановлено достовірної різниці між обстежуваними пацієнтами і контрольною групою по жодній із зазначених соціально-демографічних характеристик.

Фонові захворювання. Одним з важливих аспектів роботи була оцінка впливу соматичної патології на формування симптомів ІГАСМ. Результати такого аналізу представлені в таблиці 4.1.2. Для хворих ІГАСМ характерно більш високе значення систолічного артеріального тиску, а також тенденція до більш високого рівня діастолічного артеріального тиску. У той же час, відношення об'єму талії до об'єму стегон, що характеризує вираженість абдомінального ожиріння, було достовірно вище у жінок з ІГАСМ, ніж у жінок з контрольної групи. Окружність талії, маса тіла у чоловіків з ІГАСМ також були дещо більше (хоча недостовірно), ніж у чоловіків з контрольної групи. Негативний вплив підвищеного артеріального тиску та ожиріння на формування симптомів ІГАСМ добре пояснюється з позицій уротеліогенної гіпотези походження спонтанної скорочувальної активності детрузору. Відповідно до цієї концепції, найбільш поширеною причиною виникнення ІГАСМ є зміни в уротелії - мережі інтерстиціальних клітин. Такі фактори, як куріння, дисліпідемія, гіперглікемія, ожиріння, АГ, порушують вироблення уротелієм NO і опосередковано, через циклічний гуанозинмонофосфат (цГМФ), розслаблення гладких клітин, а отже, і вазодилатацію. Внутрішньоклітинну дію NO, продукованого за участю NO-синтази нейронального типу самими

епітеліальними клітинами СМ, засновано на стимуляції цитозольної гуанілатциклази, збільшенні рівня цГМФ та активації цГМФ-залежної протеїнкінази в клітинах епітелію, що призводить до гальмування вбудовування аквапоринів в апікальну мембрану клітини або зниження їхніх транспортних властивостей (Fock et al., 2004; Vachteeva et al., 2007). Наявні дані свідчать про те, що патологія СМ призводить до порушення зв'язків між інтерстиціальними клітинами і міофібробластами, що, у свою чергу, веде до формування функціонального синцитію з пейсмеркерною активністю (автономний водій ритму), викликаючи патологічні скорочення детрузору. Таким чином, уротеліальна дисфункція у вигляді порушення синтезу і біодоступності NO, будучи системним процесом і зачіпаючи уротелій СМ, служить однією з основних причин розвитку симптомокомплексу ГАСМ.

У більшості хворих основної групи симптоми ІГАСМ поєднувалися з патологією інших органів. У 351 (85,81%) хворого виявлені фонові патологічні стани (ожиріння, артеріальна гіпертензія, анемія, дефіцит маси, виразкова хвороба дванадцятипалої кишки), які, безсумнівно, знижують імунологічну реактивність організму, що найчастіше є пусковим механізмом у розвитку патологічного процесу в органах сечовидільної системи. Серед суб'єктивних проявів супутніх захворювань (Таблиця № 4.1.2): серцево-судинні порушення (серцебиття, підвищення артеріального тиску, болі в області серця, аритмії), церебральні прояви (головний біль, запаморочення, шум у вухах, порушення сну, погіршення пам'яті, зниження концентрації уваги), порушення функції шлунково-кишкового тракту (біль в животі, метеоризм, диспепсія, дискінезії жовчовивідних шляхів, нудота, відрижка) і психоемоційні прояви (зниження працездатності, швидка стомлюваність, дратівливість, часта зміна настрою, погане самопочуття).

З супутньої патології були встановлені: артеріальна гіпертензія у 122 (29,82%), хронічна серцева недостатність (ХСН) відповідно до критеріїв Національних рекомендацій з діагностики та лікування ХСН (2003), була у 134 (32,76%) пацієнтів. У 98 хворих це була ХСН I стадії, у 33 хворих - II А та у 3

хворих - ІІБ стадії. Більш висока частота ІГАСМ у хворих з ХСН добре пояснюється патогенезом цього синдрому (основу якого становить хронічна активація нейрогормональних систем, що призводить до вираженого порушення уротеліальної функції), а також використанням препаратів, що стимулюють дизурію (наприклад діуретики).

Таблиця № 4.1.2

Соматична патологія у хворих на ІГАСМ і респондентів контрольної групи.

Клінічні критерії	Хворі з ІГАСМ (n-409)	Контрольна група (n-83)
Церебральні розлади, є / немає	229 (55,99%) / 180 (44,00%)	28 (33,73%) / 55 (66,26%)*
Артеріальна гіпертонія, є / немає	122 (29,82%) / 287 (70,17%)	21 (25,30%) / 62 (74,70%)
Серцево-судинні розлади, є / немає	286 (69,92%) / 123 (30,07%)	43 (51,80%) / 40 (48,19%)*
Псіхоемоційне перевантаження, є / немає	213 (52,07%) / 196 (47,92%)	11 (13,25%) / 72 (86,74%)*
Хронічні захворювання жіночої статевої сфери, є / немає	103 (32,90%) / 210(67,09%)	11(22,44%) / 38(77,55%)*
Хронічні хвороби органів дихання, є / немає	171 (41,80%) / 238(58,19%)	27 (32,53%) / 56(67,46%)
Порушення функції шлунково- кишкового тракту, є / немає	196 (47,92%) / 213(52,07%)	20 (24,09%) / 63 (75,90%)*
Хронічні захворювання ЛОР-органів, є / немає	115 (28,11%) / 294(71,88%)	22 (26,50%) / 61(73,50%)
Хірургія малого таза в анамнезі, є / немає	155 (37,89%) / 254 (62,10%)	19 (22,89%) / 64 (77,11%)*
Зайва вага, є / немає	250 (61,12%) / 159 (38,87%)	41 (49,39%) / 42 (50,61%)*
Абдомінальне ожиріння, є / немає	135 (33,00%) / 274 (66,99%)	17 (20,48%) / 66 (79,51%)*

\* Дані представлені у вигляді абсолютних значень і частки ознаки; порівняння за допомогою точного критерію Фішера ( $p < 0,05$ ).

Крім ролі супутньої соматичної патології, у пацієнтів аналізувалася також і структура лікарських призначень, оскільки добре відомо прямий і опосередкований вплив фармакологічних засобів на дизурію. Результати такого аналізу представлені в таблиці 3.2.3. Лікарська терапія сама по собі не чинила негативного впливу на НСШ. У обох групах достовірно не розрізнялися частки пацієнтів, які регулярно приймають фармакологічні засоби. Лікування супутньої патології отримували в 155 (37,89%). Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту приймали 74 (18,09%) пацієнта: у 11 (14,86%) випадках це був периндоприл, у 22 (29,72%) - лізіноприл, в 3 (4,05%) - каптоприл і в 38 (51,35%) - еналаприл. Бета-адреноблокатори були призначені 57 (13,93%) пацієнтам, з них в 23 (40,35%) випадках це був атенолол, в 21 (36,84%) - бісопролол, в 11 (19,29%) - метопролол і в 2 (3,50%) - небіволол. Діуретики отримували 52 (2,64%) пацієнта, з них у 13 (25,00%) випадках це був індапамід, в 28 (53,84%) - гіпотіазид, в 5 (9,61%) - спіронолактон і в 6 (11,53%) - хлорталідон у складі комбінованих препаратів. Антагоніст кальцію амлодипін було призначено 12 (2,9%) пацієнтам. Пролонговані пероральні форми ізосорбиду - динітрата отримували 35 (8,55%), а аспірин - 55 (13,44%) пацієнтів. Статини брали 22 (5,37%) обстежених, з них в 12 (54,54%) випадках це був симвастатин, а в 10 (45,45%) - аторвастатин.

У той же час, в групі пацієнтів з ІГАСМ достовірно більше була частка тих, що приймали бета-адреноблокатори: 57 (13,93%) проти 6 (7,22%). У контрольній групі спостерігалася тенденція до частішого застосування антагоністів кальцію. Показана здатність діуретиків, спіронолактону, неселективних бета-блокаторів, препаратів центральної дії сприяти, а інгібіторів ангіотензин-перетворювального ферменту і особливо антагоністів рецепторів ангіотензину, навпаки, запобігати розвитку ургентного сечовипускання. Важливо відзначити, що прийом таких (істотних для прогнозу кардіологічних хворих) препаратів, як інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, антиагреганти і статини не чинить достовірного впливу на стан рефлекторності СМ.

Таблиця № 4.1.3

Препарати терапії супутньої патології хворих на ІГАСМ і контрольної групи.

Препарати	Хворі з ІГАСМ (n – 409)	Контрольна група (n – 83)
Регулярний прийом препаратів так / ні	155 (37,89%) / 254 (62,10%)	29 (34,99%) / 54 (65,06%)*
Інгібітори ангіотензин- перетворювального ферменту так / ні	74 (18,09%) / 335 (81,90%)	22 (26,50%) / 61 (73,49%)*
Бета-адреноблокатори так / ні	57 (13,93%) / 352 (86,06%)	5 (6,02%) / 78 (93,97%)*
Діуретики так / ні	52 (12,71%) / 357 (87,28%)	5 (6,02%) / 78 (93,97%)*
Антагоністи кальцію так / ні	12 (2,9%) / 397 (97,06%)	6 (7,22%) / 77 (92,77%)*
Нітрати так / ні	35 (8,55%) / 374 (91,44%)	6 (7,22%) / 77 (92,77%)
Антиагреганти так / ні	55 (13,44%) / 354 (86,55%)	12 (14,45%) / 71 (85,54%)
Статини так / ні	22 (5,37%) / 387 (94,62%)	6 (7,22%) / 77 (92,77%)

\* Дані представлені у вигляді абсолютних значень і частки ознаки; порівняння за допомогою точного критерію Фішера,  $p < 0,05$ .

У той же час, в групі пацієнтів з ІГАСМ достовірно більше була частка тих, що приймали бета-адреноблокатори: 57 (13,93%) проти 6 (7,22%). У контрольній групі спостерігалася тенденція до частішого застосування антагоністів кальцію. Показана здатність діуретиків, спіронолактону, неселективних бета-блокаторів, препаратів центральної дії сприяти, а інгібіторів ангіотензин-перетворювального ферменту і особливо антагоністів рецепторів ангіотензину, навпаки, запобігати розвитку ургентного

сечовипускання. Важливо відзначити, що прийом таких (істотних для прогнозу кардіологічних хворих) препаратів, як інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, антиагреганти і статини не чинить достовірного впливу на стан рефлекторності СМ.

У 115 (28,11%) пацієнтів з ІГАСМ виявлені хронічні захворювання ЛОР-органів. В анамнезі у 171 (41,80%) хворого серед перенесених захворювань відзначалися часті гострі респіраторні захворювання верхніх дихальних шляхів. Хронічні захворювання органів жіночої статеві сфери виявлені у 103 (32,90%) жінок, що страждають ІГАСМ.

Порушення моторної і секреторної функції шлунково-кишкового тракту у 196 (47,92%) хворих з ІГАСМ мають такі клінічні прояви (таблиця 3.2.): запори, проноси, біль в животі, диспепсія, дискінезія жовчно-вивідних шляхів, прокталгія, метеоризм.

Досить часто ІГАСМ розвивається у людей, які страждають від ожиріння або порушення дефекації (хронічні запори або проноси). Запор викликається порушенням процесу формування калу і його просування по кишковоки. Тверді калові маси, затримуючись у нижніх відділах кишківника, тиснуть на навколишні вени і перекривають нормальний потік крові. Тривале сидіння на унітазі при розслабленні м'язів промежини і надмірне напруження призводить до ослаблення природної підтримки тазових органів та, в подальшому, порушенню їхнього взаємного розташування.

Звичка подовгу тужитися при дефекації, що властива страждаючим на хронічний закреп, також може вельми сприяти розвитку ІГАСМ, оскільки напруження при дефекації діє на вени тазових органів аналогічно підняттю важких предметів. При хронічних закрепах відзначається збільшення внутрішньочеревного тиску і посилення припливу крові до тазових органів, що може стати причиною, в подальшому, порушення їхньої функції. Тріщини, виразки, свищі заднього проходу також можуть бути факторами ризику ІГАСМ, тому що при подразненні виникає спазм тазових сфінктерів (кругового

м'язу, що закриває вихід з уретри та прямої кишки), в результаті чого відводячи вени стискаються і травмуються.

Таблиця 4.1.4

Порушення функції шлунково-кишкового тракту у хворих ІГАСМ (n = 196).

Симптоми	Кількість хворих, (%)
Біль у животі	49 (25,0%)
Метеоризм	62 (31,63%)
Диспепсії	72 (36,73%)
Дискінезії жовчовивідних шляхів	92 (46,93 %)
Схильність до закрепів	111 (56,63%)
Прони	27 (13,77 %)
Хронічний геморої	77 (39,28%)

Одним із завдань цього дослідження було вивчення частоти і значення чинників ризику розвитку ІГАСМ: що привертають (стать, спадковість, культурологічні особливості), що провокують (хірургічні втручання, пологи тощо), що сприяють (вага, хронічні інфекції, особливості дієти, прийом медикаментів та ін.).

Зайва вага. Фізикальний огляд включав в себе вимір артеріального тиску (АТ) і визначення основних антропометричних даних. Індекс маси тіла (ІМТ) - важливий показник, за яким оцінюють відповідність маси тіла нормативним значенням. У всіх пацієнтів визначали ІМТ, який представляє собою співвідношення ваги і зросту, що розраховується за формулою:  $ІМТ = \text{маса тіла (кг)} / \text{зріст (м}^2\text{)}$ . Відповідно до критеріїв ВООЗ, нормою для дорослих людей є цільове значення ІМТ, відповідне 18-25 кг / м<sup>2</sup>, надлишковою масою тіла - 25-30 кг / м<sup>2</sup>. ІМТ більше 30 кг / м<sup>2</sup> вказує на наявність ожиріння першого ступеня.

Відповідність між масою тіла людини та його зростом представлено в таблиці № 4.1.5.

Таблиця № 4.1.5

Відповідність між масою тіла людини та його зростом за критеріями ВООЗ.

Індекс маси тіла	Відповідність між масою тіла людини і його зростом
16 і менше	Виражений дефіцит маси тіла
16-18,5	Недостатня маса тіла (дефіцит)
18,5-24,99	Норма
25-30	Надлишкова маса тіла (передожиріння)
30-35	Ожиріння першого ступеня
35-40	Ожиріння другого ступеня
40 і більше	Ожиріння третього ступеня

Окружність талії (ОТ) вимірювали на середині відстані від нижнього краю реберної дуги до гребеня клубової кістки. Округність стегон (ОС) вимірювали на рівні вертелів стегнових кісток. Як вимірювальний інструмент використовували марковану сантиметрову стрічку. Для оцінки типу розподілу жирової тканини використовували критерій ОТ і розраховували індекс талія / стегна (ІТС):  $ІТС = ОТ / ОС$ . Критерієм абдомінального ожиріння вважали: у жінок, якщо ІТС перевищує 0,85, у чоловіків, якщо ІТС перевищує 0,95.

За даними нашого дослідження, дефіцит маси тіла (ДМТ) в основній групі у чоловіків становив 7,29% (n=7), у жінок - 9,26% (n=29), тобто знаходився в порівняних величинах з аналогічним показником серед чоловіків. Показник нормальної маси тіла (НМТ) знаходився в одному статистичному коридорі і не має статистично значущих статевих відмінностей серед хворих на ІГАСМ, становлячи 33 (34,37%) у чоловіків і 90 (28,75%) у жінок.

Показник передожиріння у хворих з ІГАСМ, знаходився в порівняних величинах з показником НМТ і становить 34,37% (n = 33) серед чоловіків і 26,19% (n = 82) серед жінок. Найбільш статистично значущі відмінності виявлені при оцінці різних ступенів ожиріння. Так, якщо ожиріння I ступеня

серед чоловіків виявлено у 10 (10,41%), то серед жінок - у 64 (20,44%). Ожиріння II ступеня відповідно у 7 (7,29%) чоловіків і у 34 (10,86%) жінок, ожиріння III ступеня - у 3 (3,12%) і 14 (4,47%) відповідно. Таким чином, наведені дані вказують, що 56 (58,33%) чоловіків хворих на ІГАСМ страждають від зайвої ваги і 23 (23,95%) - від ожиріння, серед жінок хворих на ІГАСМ 194 (61,98%) страждають від зайвої ваги і 112 (35,78%) жінок хворих на ІГАСМ страждають ожирінням. У той же час з числа осіб, які страждають на ожиріння, на частку II і III ступеня доводиться 43,47% чоловіків і 42,85% жінок. При оцінці статевих особливостей поширеності ДМТ серед хворих ІГАСМ виявлено, що в міру збільшення вікових градацій показник має тенденцією до зниження. Найбільш високі значення відзначені у віковій групі 20-29 років, особливо серед жінок, і у віковій групі 30-39 років. Серед чоловіків хворих ІГАСМ показник статистично неоднорідний залежно від вікової групи. Так, у старших вікових групах, серед хворих з ІГАСМ, він в 1,5-2 рази нижче, ніж в молодших вікових групах. Найбільш статистично значущі відмінності відзначені в старших вікових групах серед жінок, у яких показник в рази нижче, ніж в молодших вікових групах.

Показово, що частота виявлення симптомів ІГАСМ у пацієнтів з ожирінням була в 6 разів вище, ніж у пацієнтів з низьким ІМТ: 61,12% (n=250) і 8,80% (n=36) відповідно (p < 0,01).

Негативний вплив ожиріння на формування симптомів ІГАСМ можна пояснити збільшенням добової екскреції сечової кислоти, фосфатів і зниження рН сечі, що пов'язано з розвитком в результаті ожиріння інсулінорезистентності каналцевого епітелію і надмірним споживанням з їжею тваринного білка, що призводить до порушення ниркового амоніогенезу і підвищення кислотності сечі. Супутня гіперурикурія, підвищуючи перенасиченість сечі, погіршує ситуацію, будучи одним із факторів ініціації гіперсенсорності СМ. Крім цього, за зайвої ваги підвищується інтраабдомінальний та інтравезікальний тиск, що призводить до хронічного впливу на нерви органів малого таза і, відтак, до порушення функції СМ.

Слід зазначити, що якщо в цілому у всій групі хворих чоловіків і жінок з високим ІМТ відзначена тенденція до зростання частоти виявлення симптомів ІГАСМ ( $p = 0,01$ ), то відмінностей за цим показником між жінками і чоловіками виявлено не було. Порівняння пацієнтів з ІГАСМ за статевою ознакою показує достовірне ( $p < 0,01$ ) відносне переважання пацієнтів-жінок з високим ІМТ, в порівнянні з чоловіками, що мають такі ж значення ІМТ. У той же час, при низькому ІМТ спостерігали тенденцію до переважання пацієнтів-жінок з ІГАСМ, на відміну від чоловіків, у яких зовсім не спостерігали симптоми ІГАСМ при низькому ІМТ.

Таблиця № 4.1.6

Розрахунок співвідношення шансів появи симптомів ІГАСМ в жінок з зайвою вагою з 95% довірчим інтервалом ( $n=313$ ).

Шанс знайти фактор ризику в основній групі ( $n=313$ )	1.630
Шанс знайти фактор ризику в контрольній групі ( $n=49$ )	1.227
Співвідношення шансів (OR)	1.328
Стандартна помилка співвідношення шансів (S)	0.310
Нижня межа 95% ДІ (CI)	0.724
Верхня межа 95% ДІ (CI)	2.438

Результати показують, що при високому ІМТ шанси формування симптомокомплексу ІГАСМ підвищуються в 6,5 разів ( $p < 0,01$ ) порівняно з особами, що мають низький ІМТ. Крім того, пацієнти з ожирінням мають досить високий ризик ( $p < 0,01$ ) формування ургентного НС. У той же час, у осіб з низьким ІМТ, порівняно з огрядними людьми, шанси комбінованого НС достовірно ( $p < 0,01$ ) зростають в 3,96 раза. Що стосується ноктурії, то ймовірність її формування та її вираженість не залежала від величини ІМТ.

Імовірність формування клінічної картини ІГАСМ при високих і низьких значеннях ІМТ ми оцінили за показником «співвідношення шансів» (odds ratio, OR), який являє собою статистичний показник, що дозволив порівняти силу впливу чинників ризику і оцінити вплив даного чинника ризику 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. Передбачуваний фактор ризику (зайва вага) є значущим, тобто з великою ймовірністю викличе прихід події (симптоми ІГАСМ), якщо OR більше одиниці. У нашому дослідженні в жінок із зайвою вагою і з 95% довірчим інтервалом співвідношення шансів (OR) дорівнювало 1,328 (таблиця 4.1.6) та в чоловіків з зайвою вагою і з 95% довірчим інтервалом – 1,960 (таблиця 4.1.7).

Таблиця № 4.1.7

Розрахунок співвідношення шансів появи симптомів ІГАСМ в чоловіків із зайвою вагою з 95% довірчим інтервалом.

Шанс знайти фактор ризику в основній групі (n-96)	1.400
Шанс знайти фактор ризику в контрольній групі (n-34)	0.700
Співвідношення шансів (OR)	2.000
Стандартна помилка співвідношення шансів (S)	0.405
Нижня межа 95% ДІ (CI)	0.904
Верхня межа 95% ДІ (CI)	4.426

При цьому зареєстровано, що істотно більший середній вік респондентів з підвищеним ІМТ в контрольній групі -  $62 \pm 5,3$  року, ніж у хворих з ІГАСМ -  $56,9 \pm 7,6$  років ( $p < 0,01$ ), тобто хворі з ІГАСМ страждають підвищеною масою тіла і ожирінням в більш молодому віці.

Таким чином, наведені дані вказують на чітко виражені вікові та статеві особливості розподілу ІГАСМ у хворих з ожирінням різних ступенів з переважанням ургентного НС у жінок у старших вікових групах і наявністю ДМТ в жіночій субпопуляції у віковій групі 20-29 років. Так само нами були вивчені особливості поширеності різних клінічних варіантів ІГАСМ у хворих з ожирінням (таблиця 4.1.8). Показано, що ІГАСМ з НС характерно для 96 (38,40%) хворих на ІГАСМ і з ІМТ > 25,1 кг / м<sup>2</sup> та лише для 38 (24,50%) хворих на ІГАСМ і з ІМТ < 24,1 кг / м<sup>2</sup>. Переломним моментом у формуванні даного клінічного варіанту ІГАСМ є вік 40-49 років незалежно від статі. Для чоловіків характерна статистично значуща стабілізація показника в межах близько 15%, у жінок - стрімке зростання з досягненням максимуму у віковій групі 70 років і старше (48,54%). Таким чином, наведені дані відображають особливості клінічного перебігу ІГАСМ серед респондентів з різною масою тіла за рахунок превальовчої частки жінок в пост- і періменопаузальному періоді. Як свідчать дані проведених нами досліджень із застосуванням критеріїв доказової медицини, за показником співвідношення шансів (OR) досягло свого максимуму - 3,000 у жінок у віковій групі 70 років і старше (95% довірчий інтервал - ДІ від 0,25 до 35,3) і в цілому була більш висока в жіночій субпопуляції).

За показником ожиріння встановлено, що найбільші шанси за наявністю ІГАСМ у жінок у вікових групах 21-30 років, 51-60 і 61-70 років, де відповідно співвідношення шансів склало 2,444 (при 95% ДІ від 1,425 до 4,192); 4,067 (при 95% ДІ від 2,402 до 6,884); 3,556 (при 95% ДІ від 2,094 до 6,036). Подібна картина спостерігалася у вікових групах 21-30 років, 41-50 і 51-60 років і в чоловічій субпопуляції, де OR склало 1,889 (при 95% ДІ від 1,091 до 3,270); 2,667 (при 95% ДІ від 1,59 до 4,561); 2,222 (при 95% ДІ від 1,292 до 3,824), причому найуразливішою групою населення є чоловіки у віці 41-50 років, які страждають на ожиріння. Характеристика OR за показником ожиріння демонструє, що найвищі шанси розвитку ІГАСМ (OR 9,78) у жінок у віковій групі 51 років і старше. При введенні в аналіз градації надлишкової маси тіла і

ожиріння відповідно до класифікації ВООЗ видно, що шанси виникнення ІГАСМ перевищують одиницю вже з градації передожиріння, причому в жіночій субпопуляції ця тенденція більш виражена. Максимальні шанси відзначені незалежно від статі за наявності ожиріння II і III ступеня. З урахуванням верхньої межі 95% ДІ найбільш вразлива жіноча субпопуляція, що пов'язано, очевидно, з порушенням гормонального фону вже у віці 51-60 років. Таким чином, доведено значний вплив ожиріння на можливість розвитку ІГАСМ у респондентів.

Таблиця № 4.1.8

Імовірність формування різних клінічних варіантів ІГАСМ при високих і низьких значеннях ІМТ (за значенням OR).

Показник	ІГАСМ без НС	ІГАСМ з НС	ІГАСМ з больовим синдромом
ІМТ > 25,1 кг / м <sup>2</sup> (n-250)	154 (61,60%)	96 (38,40%)	48 (19,20%)
ІМТ < 24,1 кг / м <sup>2</sup> (n-156)	118 (75,64%)	38 (24,50%)	34 (21,79%)
Співвідношення шансів (OR)	0,517	1,936	0,853
Стандартна помилка (S)	0,227	0,227	0,252
Нижня межа 95% ДІ (СІ)	0,331	1,240	0,521
Верхня межа 95% ДІ (СІ)	0,807	3,02	1,397

Щоденне куріння. В обстежених нами хворих ІГАСМ частка щоденних курців становила 25,91% (n-106) хворих, а в контрольній групі - 22,89% (n-19). Хоча статистично значущої різниці між групами не знайдено, але співвідношення шансів незначно більше одиниці (OR - 1,178), що констатує: ймовірний фактор ризику є значущим. У групі хворих ІГАСМ чоловіків, які щоденно курять 42,70% (n-41) випадків, а жінок-курців - 20,76% (n-65) випадків, в контрольній групі чоловіки-курці 41,17% (n-14), а жінки-курці

10,20% (n-5) випадків (таблиця 4.1.9). І у випадку респондентів-чоловіків, і у випадку респондентів-жінок величина показника співвідношення шансів більше одиниці, що означає ймовірність події в основній групі вище, ніж в контрольній, але у випадку респондентів-жінок показник співвідношення шансів більш ніж удвічі вищий, ніж аналогічний показник у випадку респондентів-чоловіків (OR - 2.306 і 1.065 відповідно).

Таблиця № 4.1.9

Розрахунок співвідношення шансів появи симптомів ІГАСМ в щоденних курців з 95% довірчим інтервалом.

Показник	Чоловіки	Жінки	Загалом
Шанс знайти фактор ризику в основній групі (n-409)	0.745	0.262	0.350
Шанс знайти фактор ризику в контрольній групі (n-83)	0.700	0.114	0.297
Співвідношення шансів (OR)	1.065	2.306	1.178
Стандартна помилка співвідношення шансів (S)	0.405	0.492	0.285
Нижня межа 95% ДІ (CI)	0.482	0.879	0.675
Верхня межа 95% ДІ (CI)	2.355	6.051	2.058

Таким чином, щоденне куріння може сприяти розвитку симптомів НСШ у жінок більше ніж у чоловіків у 2,16 раза. Збільшення ризику виникнення ІГАСМ у жінок-курців можливо пов'язано з індукованими нікотинном фазними скороченнями детрузору, антиестрогенною дією нікотину на СМ і уретру в жінок, а також з порушенням синтезу колагену.

Обтяжена спадковість. З метою виявлення істотного впливу спадкового чинника на формування симптомокомплексу ІГАСМ, ми вивчили залежність

виникнення симптомів НСШ у респондентів основної групи та їх найближчих родичів. За обтяжену спадковість ми вважали наявність у найближчих родичів хворих на ІГАСМ дизуричних розладів (у жінок молодше 45 років, а у чоловіків молодше 55 років).

Сімейний анамнез показав, що у родичів хворих на ІГАСМ частіше ніж у респондентів у контрольній групі реєструвалися симптоми НСШ: ургентність (28,11% (n-115) проти 8,43% (n-7)), полакіурія (50,85% (n-202) проти 19,27% (n-16)), ноктурія (42,05% (n-172) проти 14,45% (n-12)), НС (21,76% (n-89) проти 4,81% (n-4)), переважно по материнській лінії. Загалом, в контрольній групі 26 респондентів вказували на наявність у своїх родичів першої лінії спорідненості сечових симптомів, характерних для ІГАСМ. Дані представлені у вигляді абсолютних значень і частки ознаки; порівняння за допомогою точного критерію Фішера ( $p < 0,05$ ). Серед обстежених в основній групі хворих на ІГАСМ у 287 (70,17%) пацієнтів було зареєстровано як мінімум один родич (а у 35 випадках двоє і більше родичів), як правило жіночої статі першої лінії спорідненості з підтвердженими проявами ІГАСМ.

Клінічно хворі родичі обстежених нами пацієнтів по ступеню споріднення розподілилися наступним чином: діти хворих з симптомами ІГАСМ - 84 особи (73 дочки і 11 синів) (29,26%), рідні сестри або брати ІГАСМ - 93 (32,40%) особи і 110 (38,32%) осіб - батьки хворих ІГАСМ. Таким чином, аналізуючи спадковий анамнез досліджуваних хворих, можна зробити припущення, що значну роль у розвитку симптомів ІГАСМ відіграють генетичні або сімейні компоненти. У 36 (8,80%) хворих мали місце прояви одразу двох дисфункцій НСШ - ІГАСМ з больовим синдромом СМ. Серед родичів першої лінії спорідненості (діти, брати і сестри, батьки) в основному відзначені більш легкі варіанти ІГАСМ (без НС), лише в 8 випадках ІГАСМ поєднувалося з ургентним або змішаним НС.

Вагітність і пологи. Під час вагітності та в період грудного вигодовування відзначається ослаблення сполучної тканини і підвищення внутрішньочеревного тиску. Матка, збільшуючись у міру розвитку плоду,

займає все більшу частину очеревини. При цьому рухливі органи зміщуються вгору, а СМ, навпаки, притискається до кісток тазу, що призводить до стискання венозних судин, переповнюючи кров'ю тазові органи. До того ж, у процесі пологів жінка відчуває інтенсивні навантаження, що в подальшому може стати причиною ІГАСМ.

У нашому дослідженні 254 (81,15%) обстежених хворих на ІГАСМ жінок мали в анамнезі хоча б одні пологи, з них 199 (63,57%) жінок мали в анамнезі повторні пологи. Медіана кількості пологів у групах склала 2, у групі вікових проявів ІГАСМ розмах коливався від 1 до 3 пологів в анамнезі. Найбільшу кількість пологів відзначено в групі вікових хворих. 154 (60,62%) жінки мали в анамнезі тільки вагінальні пологи, 53 (20,86%) жінок мали в анамнезі тільки кесарів розтин та ще 47 (18,50%) жінок мали в анамнезі і вагінальні пологи, і кесарів розтин. У контрольній групі 33 (67,34%) жінки мали в анамнезі хоча б одні пологи, з них 15 (45,45%) жінок мали в анамнезі тільки вагінальні пологи (показник співвідношення шансів проти основної групи, OR- 2.195), 11 (33,33%) жінок мали в анамнезі тільки кесарів розтин (показник співвідношення шансів проти основної групи, OR- 0.911) та ще 7 (21,21%) жінок мали в анамнезі і вагінальні пологи і кесарів розтин (показник співвідношення шансів проти основної групи, OR- 1.362). Дані представлені у вигляді абсолютних значень і частки ознаки; порівняння за допомогою точного критерію Фішера ( $p < 0,05$ ). Згідно з отриманими даними, після вагінальних пологів ризик розвитку ІГАСМ майже у три рази вище, ніж після кесаревого розтину (підвищення абсолютного ризику на 15%). Крім того, вагінальні пологи дещо підвищують ризик розвитку і ургентного НС, проте підвищення абсолютного ризику цієї патології становить лише 4%.

Менопауза. З віком збільшується дефіцит естрогенів, що призводить до порушення кровообігу і мікроциркуляції тканин, це може посилювати клінічну картину ІГАСМ, що почався в молодому віці. У групі хворих з ІГАСМ відзначено більш ранній початок менопаузи, порівняно з контрольною групою. Відзначено прямий кореляційний зв'язок віку початку менопаузи і віку, коли

вперше виникли симптоми ІГАСМ: що раніше наступала менопауза, то раніше формувалася клініка ІГАСМ ( $p < 0,05$ ).

У 186 (59,42%) хворих-жінок на дизуричні прояви ІГАСМ перебували в клімаксі, з них 126 (67,74%) – у фізіологічній менопаузі і 60 (32,25%) – в постопераційній менопаузі (таблиця 4.1.10). Тривалість постменопаузи на момент обстеження у 38 (12,14%) хворих була до 5 років, у 69 (24,7 %) хворих від 6 до 10 років і у 79 (22,04%) жінок тривалість постменопаузи була 11 і більше років. Початок ІГАСМ в періменопаузі визначили 51 (16,29%) пацієнток.

Таблиця 4.1.10

Тривалість постменопаузи на час обстеження хворих на дизуричні прояви УГР у клімаксі

	Тривалість постменопаузи, років			
	1 – 5	6 - 10	11 і більше	Разом
Кількість хворих	38 (12,14%)	69 (24,7 %)	79 (22,04%)	186 (59,42%)

У контрольній групі 15 (30,62%) жінок перебували в менопаузі. Атрофічні зміни в структурах уrogenітального тракту є характерною ознакою менопаузи, тому в цей період функціональні розлади виникають частіше, ніж у репродуктивному віці. У свою чергу, атрофічні зміни слизових нижнього відділу сечостатевої системи пов'язані з віковим дефіцитом естрогенів. Виникнення симптомів розладів сечовипускання можна пояснити підвищеною чутливістю атрофічної слизової оболонки уретри і сечоміхурового трикутника до потрапляння навіть мінімальних порцій сечі.

Проведене нами дослідження дозволило зв'язати появу симптомів ІГАСМ насамперед із тривалістю постменопаузи. Важкість симптомів ІГАСМ у нашому дослідженні зростала в жінок старшої вікової групи з тривалістю

постменопаузи більше 10 років. Можливо, наростаюча з віком вага симптомів ІГАСМ пов'язана з приєднанням до естрогензалежних атрофічних змін у структурах уrogenітального тракту незворотних вікових змін. Це дозволяє припустити, що поява симптомів ІГАСМ і, головним чином, полакіурії та ургентності є обумовленим віком феноменом.

Як у пацієток з ІГАСМ, так і в респондентів-жінок у контрольній групі було виявлено ознаки опущення тазових органів. Анатомічні зміни (пролапс тазових органів) однаково часто виявлялися, як у тих, що утримують, так і у тих, що не утримують сечу жінок. Ба більше, жінки з цистоцеле 3-4 ступеня відчували утруднене сечовипускання, що відбивалося на показниках урофлоуметрії. Позитивний вплив замісної терапії ймовірно пояснюється більш стабільним перебігом клімактеричного синдрому в таких пацієнтів, а також запобіганням розвитку у них пізніх клімактеричних розладів.

Хірургія малого таза в анамнезі. Додатково було проведено порівняння стану рефлекторності СМ у пацієнтів, що перенесли в анамнезі хірургічні втручання на органах малого тазу. На вираженість і частоту ІГАСМ може впливати наявність хірургії малого тазу в анамнезі. Це може бути пов'язано з натягуванням спайок при зміщенні органів малого тазу. При цьому відбувається подразнення больових рецепторів і короткочасна ішемія (порушення кровообігу) в результаті як механічної дії самих тяжів, так і рефлекторного спазму судин. Так, в основній групі 155 (37,89%) хворих в анамнезі мали хірургічні втручання на органах малого тазу. Серед них 38 чоловіків (39,58% від загальної кількості чоловіків) та 117 жінок (37,38% від загальної кількості жінок). Значно збільшується частота виникнення ІГАСМ після повторних операцій: після першої операції вона становить в середньому 14,42%, а після третьої - 23,47% (96 хворих мали більш ніж одне оперативне втручання на органах малого тазу). Також, з амнестичних даних відомо, що 73 хворих (всі жінки) перенесли видалення одного або декількох органів малого тазу (видалення маткової труби, яєчника, надпівхова ампутація матки без придатків або її екстірпація і т. д.), тобто втручання, внаслідок якого можлива

зміна взаєморозташування органів і порушення процесу трансмісії внутрішньочеревного тиску на НСШ.

У контрольній групі 19 (22,89%) респондентів мали в анамнезі хірургічні втручання на органах малого тазу. Серед них, 7 чоловіків і 11 жінок. 5 респондентів (6,02%) мали більш ніж одне оперативне втручання на органах малого тазу, а 7 хворих (8,43%) перенесли видалення одного або декількох органів малого тазу.

Отже, наявність в анамнезі хірургії тазових органів збільшує ризик розвитку ургентного сечовипускання. Як свідчать дані проведених нами досліджень із застосуванням критеріїв доказової медицини, за показником співвідношення шансів: OR - 2,056 (95% довірчий інтервал - ДІ від 1,186 до 3,562). Для чоловіків відношення шансів: OR - 2,527 (95% довірчий інтервал - ДІ від 1,001 до 6,383), для жінок OR - 2,062 (95% довірчий інтервал - ДІ від 1,015 до 4,190).

Також встановлена залежність виникнення симптомів ІГАСМ від доступу, обсягу операції, введення дренажів в малий таз для відтоку крові і запальної рідини. Так, наприклад, ендоскопічний доступ менш травматичний, ніж лапаротомічний (з розтином передньої черевної стінки) і закономірно в структурі оперативних втручань у хворих основної групи має лише 11,61% (18 хворих). Натомість, у контрольній групі малоінвазивна або ендоскопічна хірургія малого тазу становила 57,89% (11 хворих).

Таким чином, своєчасна та малоінвазивна або ендоскопічна хірургічна техніка може вважатися одним із предикторів збереження функції НСШ у хворих, що потребують хірургічного втручання на органах малого тазу.

Психоемоційне перевантаження. За результатами анкетування виявлені деякі особливості перебігу ІГАСМ - ремітуючий характер перебігу захворювання в 239 (58,43%) спостереженнях. При цьому загострення захворювання в 213 (52,07%) хворих пов'язано з емоційним стресом. 148 (36,18%) пацієнток відзначили відсутність частого сечовипускання або ургентних позивів у певних соціальних умовах - вдома, на відпочинку, при

виконанні цікавої або термінової роботи. Гостру психотравматичну подію в дебюті ІГАСМ (протягом 6 місяців до появи перших симптомів) виявлено у 142 (34,71%) хворих, у 71 (17,35%) хворого психотравматична подія спостерігалася протягом 12 місяців до початку захворювання.

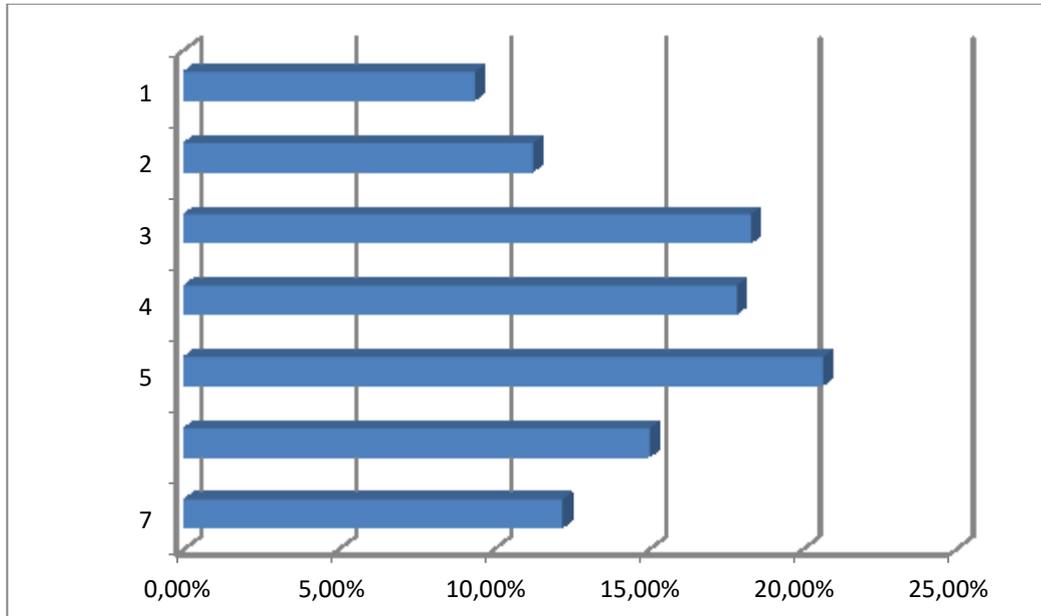


Рисунок № 4.1.1 Причини емоційного стресу серед хворих на ідіопатичний ГАСМ (n -213); 1 - автомобільні аварії, 2 - зміна житлових умов, 3 - соціальні фактори, 4 - хвороба родичів, 5 - сімейні фактори, 6 - неможливість відвідування громадських туалетів, 7 - епізоди НС в громадському місці.

Серед причин такого емоційного стресу були: епізоди НС в громадському місці, транспорті - 26 (12,20%) хворих, необхідність тривалого утримування сечі у зв'язку з відсутністю туалету або неможливості відвідування (гидливість) громадських туалетів - 32 (15,02%) хворих, хвороба родичів у зв'язку з захворюванням органів малого тазу – 38 (17,84%) хворих, сімейні фактори (смерть близьких, хронічний сімейний конфлікт, розлучення) 44 (20,65%) хворих, соціальні фактори (тривалі неприємності на роботі) 39 (18,30%) хворих, зміна житлових умов – 24 (11,26%) хворих, автомобільні аварії - 20 (9,38%) хворих. Нерідко у хворих ГАСМ виникають проблеми в сімейних відносинах,

які пов'язані з відмовою від статевих відносин через страх посилення симптомів ГАСМ або виникнення мимовільного сечовипускання в період коїтусу.

Отже, наявність психоемоційного перевантаження збільшує ризик розвитку ургентного сечовипускання. Як свідчать дані проведених нами досліджень із застосуванням критеріїв доказової медицини, за показником відношення шансів: OR - 4,238 (95% довірчий інтервал - ДІ від 2,060 до 8,719). Для чоловіків відношення шансів: OR - 0,997 (95% довірчий інтервал - ДІ від 0,432 до 2,301), для жінок OR - 6,843 (95% довірчий інтервал - ДІ від 3,361 до 13,932).

Сечова інфекція в анамнезі. Схожий механізм діє і при перенесеному в дебюті розвитку симптомів ГАСМ захворювання урогенітальної сфери (наприклад гострий цистит). Початок свого захворювання пов'язують з гострим циститом або з частими загостреннями хронічного циститу 122 (29,82%) пацієнти. У цих хворих дизуричні симптоми, через недостатню діагностику ще довго можуть трактуватися як прояв інфекційно-запального процесу. Подальший розвиток симптомокомплексу ГАСМ, на наш погляд, відбувається через формування патологічної домінанти внаслідок больового і дизуричного синдромів у зв'язку з перенесеним гострим циститом чи частими загостреннями хронічного циститу, які супроводжуються вираженим больовим синдромом. Патологічна домінанта болю або дизурії пригнічує волю пацієнта. Підкріплення домінанти відбувається, якщо сечовипускання або наповнення СМ провокує посилення суб'єктивних проявів. У результаті пацієнт прагне випорожнити СМ з появою першого позиву до сечовипускання, або ще до появи першого позиву, не дожидаючись посилення суб'єктивних проявів, що клінічно проявляється полакіурією.

В контрольній групі 7 (8,43%) респондентів мали в анамнезі гостру сечову інфекцію, за показником відношення шансів: OR - 4.008 (95% довірчий інтервал - ДІ від 1.788 до 8.986).

Мікроелементний гомеостаз. З метою оцінити варіабельність змін абсолютних концентрацій, пропорцій і кореляційних взаємодій есенціальних і токсичних макро- та мікроелементів було виконано 67 досліджень елементного статусу (54 жінок та 13 чоловіків) у волоссі хворих з ІГАСМ.

Волосся - унікальний індикатор стану здоров'я. У них накопичуються всі хімічні елементи, які надходять в організм з їжею, водою і повітрям. Грамотне дослідження складу волосся дозволяє заздалегідь виявити порушення в роботі організму і вчасно вжити відповідні заходи. Елементний склад волосся дає інформацію про зміст макро-, мікроелементів і важких металів у тканинах організму людини. Існування дефіциту, надлишку або дисбалансу елементів у складі волосся свідчить про порушення їхнього надходження, засвоєння, виведення і розподілу в організмі.

Аналіз волосся на вміст хімічних елементів здійснено у Науково-технічному центрі "ВІРІА-Ltd" (м. Київ). Для оцінки елементного статусу була використана методика вимірювань масової частки хімічних елементів у волоссі рентгено-флуоресцентним методом (МВВ № 081 \ 12-4502-00 від 21.07.00, атестована Українським державним НПЦ стандартизації, метрології та сертифікації Укр ЦСМ).

У волоссі визначали вміст 28 хімічних елементів: основні (есенціальні) мінерали (кальцій, калій, сірка, цинк, йод, залізо, мідь, марганець, селен, молібден, хром), додаткові елементи (бром, кобальт, срібло, ванадій, хлор, нікель, рубідій, стронцій, титан), токсичні елементи (барій, свинець, миш'як, ртуть, кадмій, сурма, цирконій, олово). Оцінка ступеня відхилень проведена за методом професора А.В. Скального за чотирибальною шкалою. Градація здійснювалася від -4 ступені за максимальної виразності гіпоелементоза до 4 - за максимальної виразності гіперелементоза. 1 бал відповідав 1 ступеню відхилення ознаки від нормативних значень. Для характеристики вираженості гіпер- або гіпоелементоза кожного елемента в обстежуваній групі ми проводили підсумовування балів.

У всіх обстежених були виявлені порушення елементного статусу (рисунок 4.1.2). 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, в 45% - хрому, в 40% - брому, стронцію. Вміст заліза у всіх обстежених хворих були в межах норми. Підвищення концентрації у волоссі умовно-токсичних елементів зустрічався не так часто: у 15% виявлено гіперелементоз свинцю, у 5% - кадмію.

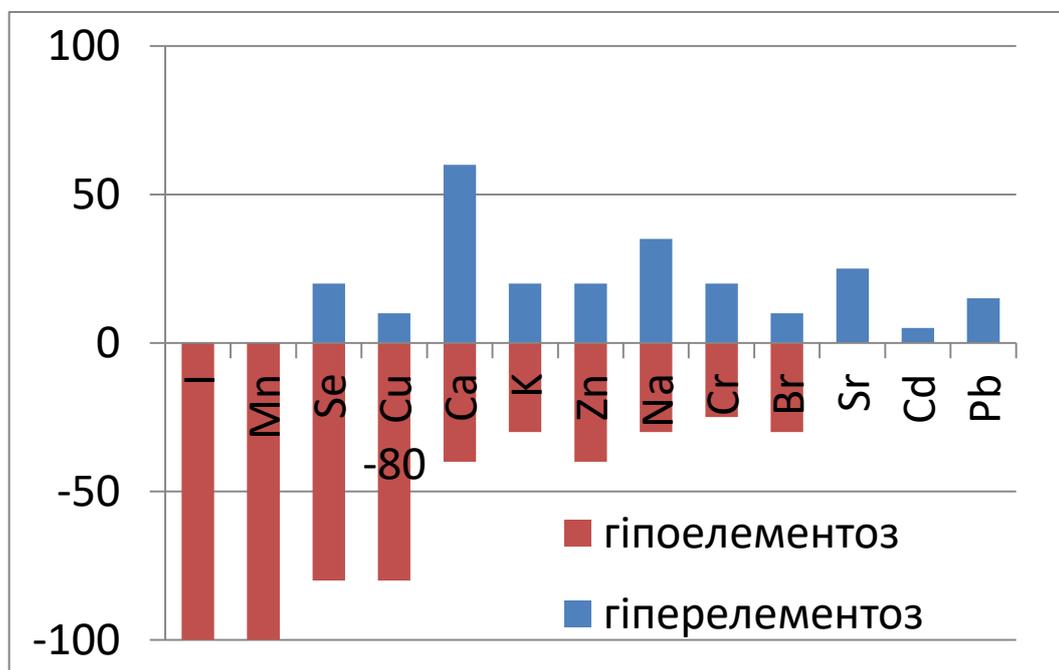


Рисунок 4.1.2. Гіпо- і гіперелементози у хворих з ІГАСМ (n = 67).

При оцінці ступеня вираженості дизелементозів за бальною шкалою провідні місця займають дисбаланси селену, йоду, цинку і марганцю. Підводячи підсумки виявлених дисбалансів хімічних елементів у обстежених хворих з ІГАСМ, можна відзначити, що досить часто зустрічалися порушення обміну мікро-макроелементів, що беруть участь у глибинних системах регуляції гомеостазу. Так, на зацікавленість окислювально-відновлювальних процесів, окисдантно-антиоксидантної системи може вказувати дисбаланс Cu,

Mn, Se, Zn (зустрічався у 50% - 100% обстежених хворих). Порушення імунної системи можливі при порушеннях обміну Zn, Se, I, які зустрічалися у 40% - 100% хворих. Порушення вегетативної нервової системи, що здійснює нейро-ендокринно-гуморальну регуляцію, могло бути спровоковане дисбалансом K, Na, Mn, який був відзначений у більшості обстежуваних.

Щоденне вживання кави. 51 (61,44%) респондент у контрольній групі віддають перевагу чаю, тоді як каві - лише 26 (31,32%), ще 6 (7,22%) респондентів не змогли відповісти на питання про свої уподобання. Натомість, в групі хворих на ІГАСМ 196 (47,92%) (показник відношення шансів контрольної групи проти основної групи, OR- 2,017) респондентів віддають перевагу каві, 171 (41,80%) (показник відношення шансів контрольної групи проти основної групи, OR- 0,451) респондентів віддають перевагу чаю та 42 (10,26%) респондентів не змогли відповісти на питання про свої уподобання. Передбачуваний фактор ризику (щоденне вживання кави) є значущим, тобто з великою ймовірністю викличе наступ події (симптоми ІГАСМ), тому що OR більше одиниці (OR- 2,017). Таким чином, згідно з отриманими даними, щоденне вживання кави підвищує абсолютний ризик розвитку ІГАСМ більш ніж на 10 %.

Щоденне вживання алкоголю і гострої їжі. Алкоголь викликає розширення судин по всьому сечовому тракту та судин органів малого тазу. Розширення судин, у свою чергу, призводить до застою крові й асептичного запалення в тазу.

Гострі страви, рясно приправлені спеціями, з одного боку, стимулюють травлення, але одночасно можуть викликати різкий приплив крові до тазових органів і подразнення слизової оболонки СМ.

21 (25,30%) респондент в контрольній групі віддають перевагу гострій їжі або щоденно вживають алкоголь, тоді як в групі хворих на ІГАСМ 127 (31,05%) пацієнтів віддавали перевагу гострим стравам або щоденно вживають алкоголь, але ще 28 (6,84%) респондентів не схотіли відповідати на питання про свої дієтичні уподобання.

Згідно з отриманими результатами, щоденне вживання алкоголю підвищує абсолютний ризик розвитку ІГАСМ.

Трудова діяльність. Люди, які в силу своєї професійної діяльності змушені постійно сидіти на місці і які страждають від гіподинамії, знаходяться в групі ризику по розвитку ІГАСМ. Справа в тому, що між сидінням стільця й тілом утворюється свого роду тепловий компрес, що веде до застою крові в тазових органах. До таких професій належать офісні службовці, програмісти, водії, касири, оператори комп'ютерів, бухгалтери та представники інших «сидячих» професій. Збільшення застійних явищ у венозній системі тазових органів може також спостерігатися у тих, хто любить проводити своє дозвілля за комп'ютером і біля телевізора, уникаючи фізичної активності, ходіння пішки, прогулянок в парку. Крім того, малорухливий спосіб життя є фактором ризику венозної недостатності, тоді як помірна фізична активність, заняття плаванням і гімнастикою, навпаки, підсилюють і стимулюють кровообіг і перешкоджають застою крові у венах.

До другої групи ризику входять професії, чия діяльність безпосередньо пов'язана з підняттям важких предметів (вантажники, будівельники, танцюристи, спортсмени). Підняття важких предметів викликає велике навантаження на м'язи тазового дна і підвищується внутрішньочеревний тиск, що при регулярній дії може стати причиною хронічного збільшення венозного тиску внаслідок затримки крові в тазових венах, що поступово призводить до втрати еластичності венозних стінок. Крім професіоналів з підняття важких предметів в цю групу ризику входять домогосподарки, що носять важкі сумки та перукарі, вчителі - тобто ті, хто займається важкою фізичною працею або проводить свій робочий день стоячи.

До професій, загрозливих до розвитку ІГАСМ, також відносяться боротьба, верхова їзда і ті види спорту, в яких наголошується підвищене навантаження на сполучну тканину.

Таблиця 4.1.11

Розрахунок відношення шансів появи симптомів ІГАСМ, пов'язаної з наявністю передбачуваного фактора ризику в основній (n=409) та контрольній (n=83) групах з 95% довірчим інтервалом (ДІ).

Передбачуваний фактор ризику	Співвідношення шансів (OR)	Стандартна помилка співвідношення шансів (S)	Нижня межа 95% ДІ/ Верхня межа 95% ДІ
Зайва вага	2,000	0,405	0,904/ 4,426
Абдомінальне ожиріння	1,913	0,292	1,080 / 3,388
Хірургія малого тазу в анамнезі	2,527	0,280	1,001 / 6,383
Психоемоційне перевантаження	2,248	0,311	1,380 / 3,917
Щоденне куріння	1,065	0,405	0,482/ 2,355
Щоденне вживання кави	2,342	0,187	1,000 / 3,845
Обтяжена спадковість	2,214	0,232	1,054/3,348
Порушення функції шлунково-кишкового тракту	3,365	0,298	1,578 / 5,680
Щоденне вживання алкоголю і гострої їжі	1,330	0,274	0,777/ 2,276
Особливості трудової діяльності	2,015	0,367	1,008 / 3,436

У нашому дослідженні 216 (52,81%) хворих в основній групі в силу своєї професійної діяльності змушені постійно сидіти на місці, тобто страждають від гіподинамії або чия діяльність безпосередньо пов'язана з підняттям важких предметів. У контрольній групі ми спостерігали 31 (37,34%) респондента, що за трудовою діяльністю можна віднести до цієї групи ризику. Таким чином, передбачуваний фактор ризику є значущим, тобто за показником відношення шансів контрольної групи проти основної групи, OR= 1,877.

Таблиця 4.1.12

Розрахунок відношення шансів появи симптомів ІГАСМ у жінок, пов'язаної з наявністю передбачуваного фактора ризику в основній (n=313) та контрольній (n=49) групах з 95% довірчим інтервалом (ДІ).

Передбачуваний фактор ризику	Співвідношення шансів (OR)	Стандартна помилка співвідношення шансів (S)	Нижня межа 95% ДІ/ Верхня межа 95% ДІ
Зайва вага	1,328	0,310	0,724/ 2,438
Абдомінальне ожиріння	2,119	0,241	1,110 / 3,238
Хірургія малого тазу в анамнезі	2,062	0,280	1,015 / 4,190
Психоемоційне перевантаження	4,238	0,368	2,060 / 8,719
Щоденне куріння	2,306	0,492	0,879 / 6,051
Вагінальні пологи	2,195	0,330	1,150/ 4,191
Щоденне вживання кави	2,017	0,257	1,220 / 3,335
Обтяжена спадковість	5,157	0,260	3,097 /8,588
Хронічні захворювання жіночої статеві сфери	1,694	0,363	0,832 / 3,451
Менопауза	3,320	0,331	1,736 / 6,347
Порушення функції шлунково-кишкового тракту	2,899	0,275	1,691 / 4,970
Особливості трудової діяльності	1,877	0,248	1,156 / 3,050
Сечова інфекція в анамнезі	4,008	0,412	1,788 / 8,986

Таким чином встановлено, що для розвитку ідіопатичного гіперактивного сечового міхура найбільш значущими є такі чинники ризику:

1. Сприятливі чинники - це біологічні особливості організму хворого. До них відносяться зайва вага (відношення шансів (OR) 1,611), особливо абдомінальне ожиріння (OR =1,913), обтяжена спадковість (OR = 5,157);

2. Стимулюючі чинники - це чинники, що безпосередньо сприяють розвитку хвороби. Вони можуть викликати клінічні прояви ІГАСМ внаслідок того, що призводять до порушення уротеліальної функції, зміни анатомії органів малого тазу, порушень механізму утримання сечі. До них можна віднести хірургічні операції на органах малого тазу (OR=2,195), сечову інфекцію в анамнезі (OR =5,157), менопаузу (OR = 3,320), куріння в жінок (OR=2,306), психоемоційне перевантаження (OR = 4.238), дисбаланс метало-елементного гомеостазу;

3. Провокуючі чинники - це чинники, що підвищують ризик розвитку хвороби, особливості способу життя пацієнта або інші непостійні особливості. До цих факторів належать регулярне вживання кави (OR=2.017), вагінальні пологи (OR=2.195), порушення функції шлунково-кишкового тракту (OR=2.899), деякі групи лікарських препаратів (діуретики, альфа-адреноблокатори та ін.) і харчова сенсibiliзація.

Проведені дослідження показали неоднозначність впливу основних факторів ризику у виникненні ІГАСМ в обстежених хворих. Так, наявність провокувальних чинників ризику розвитку ІГАСМ (неодноразові вагінальні пологи, хірургія малого тазу в анамнезі) і декомпенсованих факторів ризику (похилий вік і тривалість менопаузи) неоднозначно проявляються у пацієнтів основної та респондентів контрольної груп і частіше мають ізольовану значимість у групі вікових пацієток. Ініціюючі фактори у групі сімейних випадків мають пусковий механізм, провокуючи початок ІГАСМ на тлі скомпromетованої спадковості. При розвитку ІГАСМ у молодих жінок повинен бути присутній шуканий спадковий фактор, що викликає ранню дисфункцію НСШ за наявності або відсутності інших факторів ризику.

Досить часто ІГАСМ розвивається у людей, які страждають від ожиріння або порушення дефекації (хронічні закрепи або проноси). Закреп викликається порушенням процесу формування калу і його просування по кишковику. Тверді калові маси, затримуючись у нижніх відділах кишківника, тиснуть на навколишні вени і перекривають нормальний потік крові. Тривале сидіння на

унітазі при розслабленні м'язів промежини і надмірне напруження призводить до ослаблення природної підтримки тазових органів та, в подальшому, порушення їхнього взаємного розташування.

Крім зазначених вище факторів ризику, слід мати на увазі особливу групу факторів, що викликають загострення захворювання, коли характерна для ІГАСМ гіперсенсорність слизової оболонки СМ та уретри вже сформувалися. Такі фактори називаються тригерами або провокаторами. В якості останніх можуть виступити сечова інфекція, фізичне або емоційне навантаження (наприклад, психологічні травми), переохолодження, погані кліматичні умови, подразнення слизової оболонки НСШ, а також причинні фактори, якщо тривалість їхнього впливу на організм значно підвищується (продовжується).

4.2 Типологія розладів акту сечовипускання у хворих на ідіопатичний гіперактивний сечовий міхур.

ГАСМ, відповідно до рекомендацій ICS, це лише тільки три симптоми: полакіурія, ноктурія і ургентність, яка може бути з ургентним нетриманням сечі або без. Уся численна різноманітність захворювань, пов'язаних з СМ, що призводять до симптомокомплексу ГАСМ проявляється лише цими трьома симптомами. Однак, в реальному житті, клінічна картина ідіопатичного ГАСМ більш багата і різноманітна.

Аналіз клінічної картини обстежених нами хворих виявив достовірну кореляцію симптомів, які супроводжують різні варіанти клінічного перебігу ІГАСМ та можуть бути супутніми, або «сателітними» сечовими симптомами. У таблиці № 4.2.1 представлені основні симптоми порушеного сечовипускання, які супроводжують різні клінічні варіанти ІГАСМ.

Крім частого, ургентного сечовипускання і ургентного НС клінічний перебіг захворювання у багатьох хворих відзначався додатково іншими дизуричними симптомами, у тому числі й, на перший погляд, не характерними для ГАСМ. Найбільш часто ми спостерігали такі «сателітні» симптоми: нічна

поліурія, больовий синдром, біль внизу живота, посткоїтальна дізурія, симптоми функціональної обструкції, мимовільні нічні сечовипускання під час сну, відчуття неповного випорожнення СМ, НС під час статевого акту.

Таблиця № 4.2.1

«Сателітні» сечові симптоми ідіопатичного ГАСМ (n =409).

Симптоми	Кількість хворих	
	n	%
Больовий синдром	162	41,32%
Симптоми функціональної обструкції	126	30,80%
Посткоїтальна дізурія	98	23,96%
Нічна поліурія	126	30,80%
Енурез	77	18,82%
НС при статевому акті	68	16,62%
Відчуття неповного випорожнення СМ	235	57,45%
Біль в нижніх відділах живота під час позиву до сечовипускання	74	18,09%
Дискомфорт у сечівнику	237	57,94%

Так, у деяких хворих крім іритативних симптомів відзначалися симптоми обструкції у вигляді утрудненого (53 хворих, 12,95%), переривчастого сечовипускання (32 хворих, 7,82%) і тривалого періоду часу від появи ургентного позиву до сечовипускання до його фактичного початку (44 хворих, 10,75%). Часто поєднання іритативних і обструктивних симптомів спостерігалось у хворих на ПТОЗ тазових органів, коли нерідко відзначається поліморфізм клінічних проявів ІГАСМ через складність етіопатогенезу дизурії у таких хворих.

Больовий синдром (цисталгія) - це особливо важкий варіант хронічного болю, що виявляється цілим набором сенсорних феноменів, таких як постійна присутність позиву до сечовипускання, часте і болюче сечовипускання, відчуття печії, часто з болем над лоном і в парауретральній зоні, різями, відчуттям дискомфорту в області сечівника. Раніше дизурія при відсутності запалення називалася цисталгією або гінекологічним неврозом СМ. Уперше цей термін запропонував в 1928 р G. Marion, а захворювання було описано ще в 1875 р K. Winckel. У 1949 році J. Mombaerts дав таке визначення цисталгії: хворобливий стан СМ з чистою сечею, при якому домінують часті і наказові позиви до сечовипускання. Ми спостерігали больовий синдром у 162 хворих. Таким чином, нам вдалося визначити поширеність ІГАСМ з больовим синдромом, що становив 41,32%, в структурі цього захворювання.

Не викликає сумніву той факт, що тривалий больовий синдром завжди є хронічним стресом для мозку, супроводжується негативним афектом і формує підкоркову лімбічну домінанту незалежно від етіології захворювання. Це є ще одним підтвердженням необхідності включення в лікувальний план ІГАСМ антидепресантів, які впливають на відновлення активності мозку, знижену в результаті розвитку депресії і тривоги, асоційованих з болем, ургентністю, НС, а також антиконвульсантів, здатних гасити патологічну домінанту в лімбічних структурах. У цілому, емоційно-когнітивний механізм є одним з провідних у розвитку хронічного больового синдрому СМ.

Дискомфорт у сечівнику, який пацієнти характеризували як постійне бажання до сечовипускання з необхідністю періодичного натискання на область промежини або спорожнення СМ при відсутності його наповнення (хибний позив), відзначили в 237 (57,94%) спостереженнях. Це відчуття у хворих виникало періодично і зазвичай супроводжувалося станом тривоги.

Відчуття неповного випорожнення СМ мали 235 (57,45%) хворих. Цей симптом у хворих на ІГАСМ слід відносити до «сенсорних» (іритативних) симптомів, тобто велика кількість залишкової сечі не характерна для цієї патології.

Мимовільне сечовипускання під час нічного сну або нічний енурез (НЕ), спостерігалися у 77 (18,82%) хворих. Цей симптом ми також розглядаємо як прояв синдрому ургентного сечовипускання. Хоча питання про включення енурезу в синдром ГАСМ залишається дискусійним, менше з тим, вважаємо, що ургентність і мимовільне сечовипускання під час сну доцільно розглядати у взаємозв'язку, оскільки вони часто об'єднуються і є наслідком одних і тих же дисфункцій СМ в різний час доби.

Аналіз симптомів ІГАСМ залежно від статі дозволив виявити важливу закономірність. Виявилось, що ургентне НС найбільш часто зустрічається у жінок, тоді як часте денне і нічне сечовипускання зустрічаються приблизно однаково часто як у жінок, так і у чоловіків. У переважної більшості хворих першим симптомом ІГАСМ було часте сечовипускання з подальшим розвитком ургентного сечовипускання і ургентного НС. У той же час у 73 з 409 хворих (17,84%) початком ІГАСМ стало ургентне НС. Ургентне сечовипускання і НС в клінічному аспекті мають ще одну важливу особливість. Періодичне підтікання сечі викликає роздратування і мацерацію шкіри промежини і внутрішньої поверхні стегон. Використання підгузників і прокладок (як вимушеного заходу) не покращує стан шкіри.

Порушення контролю над сечовипусканням також пов'язане з ГАСМ. Симптоми НС, які проявляються поодинокими епізодами або носять регулярний характер, відзначалися у 134 (32,76%) хворих. З числа тих, що страждають на НС у 92 (68,65%) діагностовано ургентне НС, у 42 (31,35%) – комбінована форма НС (ургентне у сполученні зі стресовим). У структурі нетримання сечі НС у жінок спостерігалось у всіх вікових групах (35,14%): 15 (13,63%) - 21-30 років, 11 (10,00%) - 41-50 років, 26 (23,63%) - 51-60 років, 29 (26,36%) - 61-70 років і 15 (13,63%) - 71-80 років. Частота НС в чоловіків також збільшувалася з віком пацієнтів і загалом становить 25,00% (24 з 96 хворих). При змішаному типі НС у 27 (64,28%) досліджуваних пацієнтів переважало ургентне НС, а у 15 (35,71%) пацієнтів - стресове НС.

Серйозною проблемою є НС під час статевих контактів. Незважаючи на обмежену кількість досліджень у цій області, очевидно, що НС при статевому акті має серйозний вплив на ЯЖ сексуально активних хворих, та за літературними даними зустрічається у 10-24% пацієток, що страждають різними дисфункціями тазових органів.

Використання спеціальних урологічних прокладок при НС рекомендовано і жінкам, і чоловікам. Ці прокладки позбавляють від неприємного запаху і оберігають від сечового дерматиту, дозволяють людині похилого віку відірватися від будинку, вести більш активний спосіб життя.

Згідно з проведеним опитуванням з числа досліджуваних пацієнтів у повсякденному житті 33 (24,62%) пацієнта не використовували спеціальних урологічних прокладок, мотивуючи це відсутністю необхідності, стисненням або своєю некомпетентністю, тому достовірно визначити ступінь НС у цих пацієнтів неможливо. До 3-х прокладок на добу використовували 48 (35,82%) пацієнтів; до 4-6 шт. - 45 (33,58%) пацієнтів і більш 6 шт. - 6 (4,47%) пацієнтів.

Цей факт свідчить про те, що у більшості досліджуваних пацієнтів з ІГАСМ спостерігалось НС різного ступеня тяжкості: легкий (менше 3 прокладок на добу), середній (4-6 прокладок на добу), важкий (більше 6 прокладок на добу).

Надалі при уродинамічному дослідженні підтвердження ступеня тяжкості НС проводили за допомогою прокладкового тесту, за даними якого більшість пацієнтів 62 (46,26%) мали середній ступінь стресового НС, легкий ступінь виявлявся у 38 (28,35%) пацієнтів і важкий ступінь - у 7 (5,22%) пацієнтів (рисунок № 4.2.1), що підтвердило факт того, що близько 25% звернулися за медичною допомогою пацієнтів похилого віку, мають приховані симптоми НС.

Аналіз анамнезу захворювання показав, що більшість пацієнтів не змогли зв'язати початок захворювання з яким-небудь фактором. Через

делікатність проблеми тільки 17 з 68 жінок пред'являли скарги на мимовільне виділення сечі під час статевого життя, у той час як інші жінки зізналися про наявність даної проблеми при цілеспрямованому зборі анамнезу.

З числа обстежених нами хворих на ІГАСМ 27 жінок, які скаржилися на НС, що виникає при статевому акті (тобто факт мимовільної втрати сечі спостерігався тільки при статевому акті), та ще 41 жінок скаржилися на НС при статевому акті в поєднанні з іншими видами НС.

Виявлені деякі клінічні особливості в обстежених хворих: 37 жінок мали скарги на втрату сечі під час копулятивної фази (пенетрації) статевого акту, 22 жінки мали скарги на втрату сечі під час оргазму й 9 жінок, що мали скарги на НС в обох випадках.

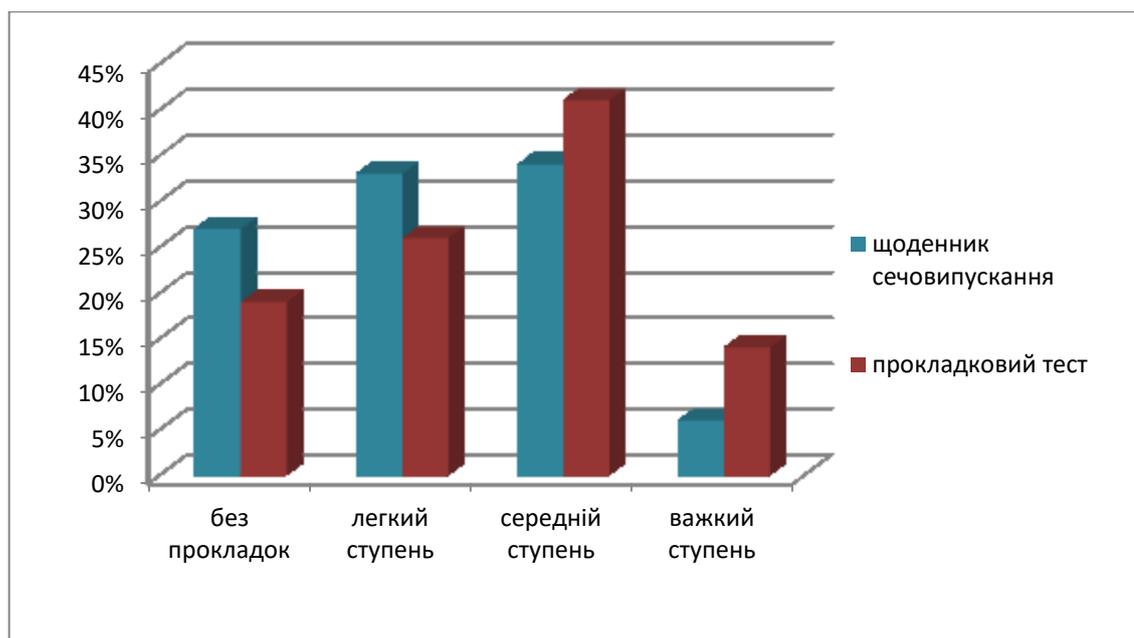


Рисунок № 4.2.1 Ступінь вираженості нетримання сечі у хворих ІГАСМ за даними щоденників сечовипускання і прокладкового тесту (n = 134).

Сечові симптоми, що виникають після завершення коїтусу, названі нами «посткоїтальна» дізурія, часте і болюче сечовипускання, біль над лоном і в парауретральній зоні, відчуття дискомфорту в області сечівника, симптоми, які

з'являються після завершення статевого акту і можуть тривати від декількох годин до декількох діб. Ці симптоми не відносяться безпосередньо до ІГАСМ, але мають етіопатогенетичну схожість з ним та спостерігалися нами у 98 (23,96%) хворих.

Біль в нижніх відділах живота, особливо під час ургентного позиву відзначена у 74 (18,09%) хворих ІГАСМ. Біль в нижніх відділах живота поза позивом до акту сечовипускання не є характерним симптомом ІГАСМ і її наявність має змусити лікаря подумати про інші причини хвороби. У той же час у деяких хворих ІГАСМ виражений і сильний позив до акту сечовипускання може відчуватися як біль в нижніх відділах живота, який проходить після спорожнення СМ.

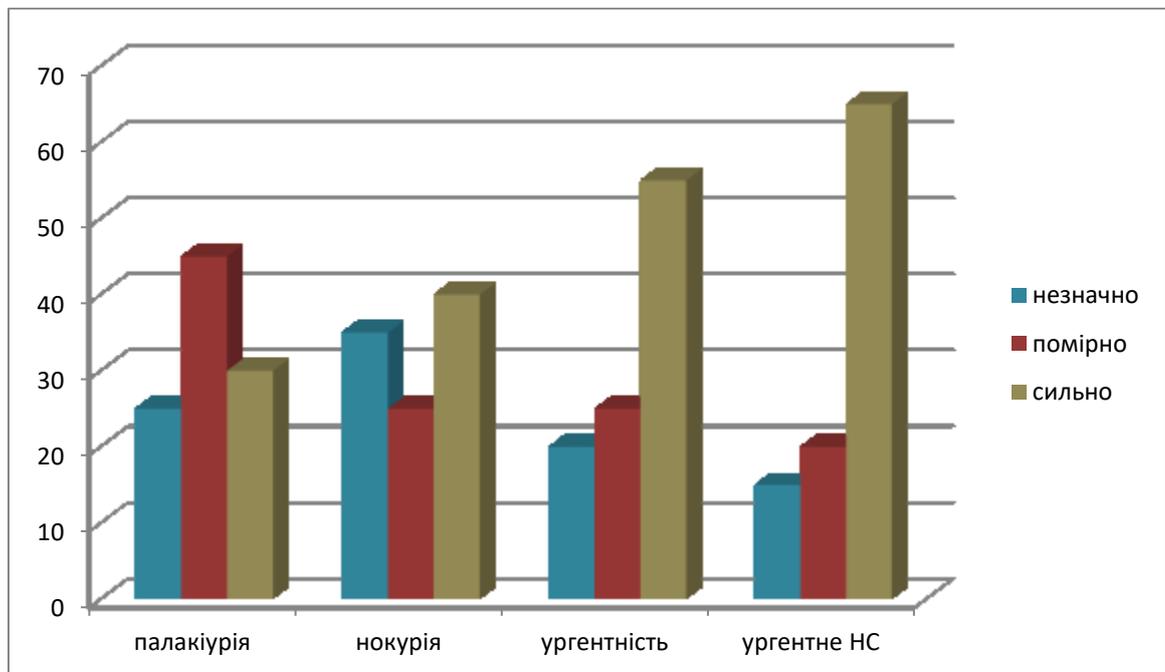


Рисунок № 4.2.2 Вираженість окремих дизуричних симптомів у хворих ІГАСМ (n= 409).

Дисфункції СМ становлять усього лише один найяскравіший прояв складного симптомокомплексу розладів вегетативної нервової системи, який спостерігається при ІГАСМ. При цьому, за правило, страждає і регуляція ниркового кровотоку, що відбивається на стані діурезу, появі нічної поліурія. У нормі – 2/3 добової кількості сечі припадає на першу половину доби, з 6 до 18 годин. У деяких хворих на ідіопатичний ІГАСМ, за нашими спостереженнями,

до 70% її добової кількості виділяється вночі, що справляє істотний вплив і на клініку розладів сечовипускання. Нічну поліурію ми спостерігали у 126 (30,80%) хворих.

Крім цього, пацієнтам було запропоновано оцінити якою мірою їх турбує кожен із симптомів ІГАСМ, вибравши з трьох варіантів відповіді (незначно, помірно або сильно) найбільш підходящий. Результати щодо основних симптомів ІГАСМ представлені на рисунку.

Так само ми запропонували пацієнтам оцінити і «сателітні» сечові симптоми. З таблиці видно, що найбільш негативно впливають на хворих больовий синдром (близько 65% негативних відповідей), НС при статевому акті (53% негативних відповідей), НС під час сну (44% негативних відповідей).

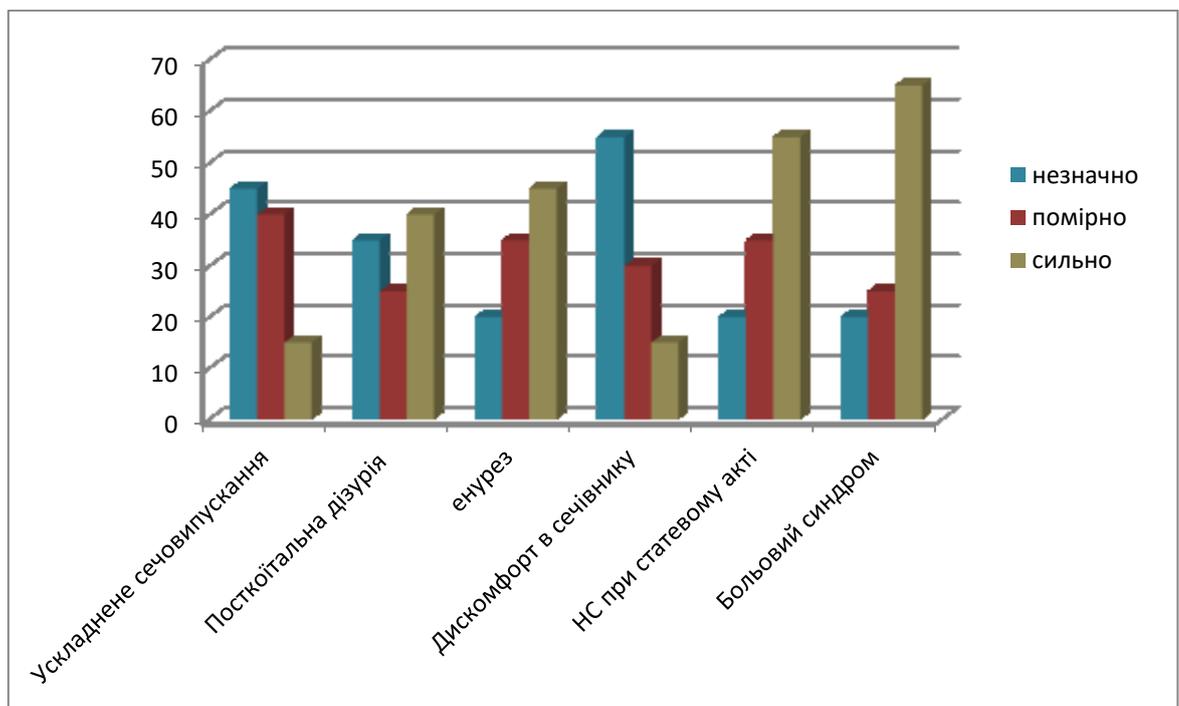


Рисунок № 4.2.3 Вираженість «сателітних» сечових симптомів у хворих ІГАСМ (n= 409).

Присутність важких дизуричних симптомів, особливо наявність больового синдрому, тривалий перебіг захворювання, емоційне виснаження, все це здатне змінити поведінку людини. Ми спостерігали у хворих на ІГАСМ наступні поведінкові симптоми: неможливість сечовипускання у присутності сторонніх (в тому числі медперсоналу), обмеження питного режиму,

використання гігієнічних засобів (прокладок, памперсів), контрольні сечовипускання «на доріжку», складання карти туалетів тих місць які хворі планують відвідати, неможливість сечовипускання сидячи (для жінок) або стоячи (для чоловіків). Цікавим нам видаються спроби хворих здійснити випереджувальне сечовипускання, так би мовити, сечовипускання наперед. Ми назвали цей симптом «запобіжне» сечовипускання. Відраза до громадських туалетів, перспектива сечовипускання не в «своєму» туалеті викликає такий страх або тривогу, що змушує перетримувати сечу або мочитися в задалегідь одягнений памперс.

Таблиця № 4.2.2

Поведінкові симптоми у хворих на ідіопатичний ГАСМ (n = 409).

Симптоми	Кількість хворих	
	n	%
Неможливість сечовипускання у присутності сторонніх (медперсоналу)	36	8,80%
Обмеження питного режиму	126	30,80%
Використання гігієнічних засобів	110	26,89%
Контрольні сечовипускання	85	20,78%
Складання карти туалетів	53	12,95%
Неможливість сечовипускання сидячи (для жінок), стоячи (для чоловіків)	28	6,84%
«запобіжне» (випереджувальне) сечовипускання	61	14,91%

За результатами анкетування виявлені деякі особливості перебігу ІГАСМ - ремітуючий характер перебігу захворювання в 159 (38,87%) спостереженнях. При цьому загострення захворювання в 208 (50,85%) хворих, так чи інакше, пов'язано з емоційним стресом. 77 (18,82%) хворих відзначили

відсутність частого сечовипускання або ургентних позивів у певних соціальних умовах - вдома, на відпочинку, при виконанні цікавої або термінової роботи. Гостра психотравматична подія в дебюті ГАСМ (протягом 6 місяців до появи перших симптомів) виявлена у 142 (34,71%) хворих, у 71 (17,35%) хворих психотравмуюча подія спостерігалися протягом 12 місяців до початку захворювання.

Серед причин такого емоційного стресу були: епізоди НС в громадському місці, транспорті - 26 (12,20%) хворих, необхідність тривалого утримування сечі у зв'язку з відсутністю туалету або неможливості відвідування (гідливість) громадських туалетів 32 (15,02%) хворих, хвороба родичів у зв'язку з захворюванням органів малого тазу – 38 (17,84%) хворих, сімейні фактори (смерть близьких, хронічний сімейний конфлікт, розлучення) 44 (20,65%) хворих, соціальні фактори (тривалі неприємності на роботі) 39 (18,30%) хворих, зміна житлових умов – 24 (11,26%) хворих, автомобільні аварії - 20 (9,38%) хворих. Нерідко у хворих ГАСМ виникають проблеми в сімейних відносинах, які пов'язані з відмовою від статевих відносин з остраху посилення симптомів ГАСМ або виникнення мимовільного сечовипускання в період коїтусу.

Залежно від присутніх провідних сечових симптомів вдалося виділити три основні варіанти посимптомного розвитку ІГАСМ. У переважної більшості хворих, при перенесеному в дебюті розвитку симптомів ІГАСМ захворювання урогенітальної сфери (наприклад гострий цистит), першим дизуричним симптомом було часте сечовипускання, з подальшою появою ургентного сечовипускання та розвитком частого нічного сечовипускання. У цих хворих дизуричні симптоми через недостатню діагностику ще довго можуть трактуватися як прояв інфекційно-запального процесу. Подальший розвиток симптомокомплексу ГАСМ, на наш погляд, відбувається через формування патологічної домінанти внаслідок больового і дизуричного синдромів у зв'язку з перенесеним гострим циститом чи частими загостреннями хронічного циститу, які супроводжуються вираженим больовим синдромом. Патологічна домінанта болю або дизурії пригнічує волю пацієнта. Підкріплення домінанти

відбувається, якщо сечовипускання або наповнення СМ провокує посилення суб'єктивних проявів. У результаті пацієнт прагне випорожнити СМ з появою першого позиву до сечовипускання або ще до появи першого позиву, не дожидаючись посилення суб'єктивних проявів, що клінічно проявляється полакіурією. Нічна поліурія, в цій групі хворих, практично не відзначалася, що можна пов'язати з відсутністю прямого фізіологічного зв'язку між сечоутворенням і функціонуванням СМ.

Таким чином, перший варіант посимптомного розвитку ГАСМ має таку послідовність: в дебюті ГАСМ перенесене захворювання урогенітальної сфери (гострий цистит, аднексит) → Полакіурія, Цисталгія → Ургентність → Нетримання сечі → Ноктурія.

Особливо яскраво цей взаємозв'язок простежується при спостереженні за пацієнтами, що страждають на ГАСМ у поєднанні з цисталгією. Хронічний біль значно знижує компенсаторні адаптаційні можливості центрів сечовипускання і сечоутворення. Симптоми ГАСМ, з одного боку, тривога і депресія - з другого, є взаємозалежними: хронічний біль та тривалі дизуричні розлади створюють умови для розвитку тривожно-депресивних розладів, а вони, у свою чергу обумовлюють хронізацію перебігу хвороби. Таким чином, загальний функціональний стан організму зумовлює баланс між ноцицептивними і антиноцицептивними механізмами, а, отже, формування больового порогу. Тому медикаментозний вплив на емоційний стан пацієнта, на наш погляд, є основою для ефективності терапевтичних засобів для лікування ГАСМ. Описана послідовність повторювалася у 122 (29,82%) хворих.

Другий варіант посимптомного розвитку ГАСМ має наступну послідовність: в дебюті захворювання психотравматична подія → Полакіурія → Ургентність (нерідко з НС) → Цисталгія → Нічна поліурія + Ноктурія. Описана послідовність повторювалася у більшості хворих з числа пацієнтів, що мали в дебюті захворювання психотравматичну подію (132 з 213 хворих, або 61,97%). У той же час, у частини пацієнтів (53 хворих, або 24,88%), першими симптомами була ургентність та полакіурія, а вже потім приєднувалася

цисталгія. Дизуричні симптоми цієї групи хворих з'являються поступово і неухильно прогресують. Переважають чутливі розлади (сенсорні симптоми), внаслідок чого хворі обмежують собі питний режим. Характерною особливістю виникнення симптомів ІГАСМ у цієї групи хворих є досить швидкий їхній розвиток на тлі нормального сечовипускання. Зокрема, ноктурія спочатку у вигляді 2 або 3-х сечовипускань за ніч з'являється несподівано для хворого і в подальшому відзначається щоночі, частіше у прогресовчому кількісному еквіваленті. Це відноситься і до інших проявів симптомокомплексу ІГАСМ. З поведінкових симптомів переважає використання гігієнічних прокладок і контрольне сечовипускання «на доріжку». Переважання поведінкових і моторних симптомів вказувало на виражену стресову реакцію, яку переживає організм.

В даному дослідженні у 77 пацієнтів з ГАСМ, спостерігалось мимовільне сечовипускання під час нічного сну або нічний енурез (НЕ). Ще у 40 пацієнтів під час дослідження не було виявлено НЕ, але в анамнезі, в дитинстві (у віці старше 5 років), в підлітковому віці або в дорослому житті спостерігався НЕ. Таким чином, разом кількість пацієнтів з ГАСМ в які в дебюті дисфункцій НСШ страждали від НЕ в дослідженні склала 28,60% (117 пацієнт). Цей відсоток не можна ігнорувати або вважати збігом, він свідчить про взаємозв'язок фізіопатологічної причини цих двох станів. Таким чином, можна вважати, що відсутність НЕ в дорослому житті не є еквівалентом вирішенню спостережуваних дисфункцій мікції в дитинстві або в підлітковому віці, а для ряду пацієнтів - це тільки початкова стадія розвитку нових захворювань СМ, які проявляються в дорослому житті.

ГАСМ дуже впливає на якість життя пацієнтів, пов'язану зі здоров'ям, і, як таке, надає значний фінансовий тягар. Виявлення причинно-наслідкового зв'язку між НЕ і ГАСМ не тільки надасть великий вплив на численні галузі медицини (лікарі загальної практики, педіатри, неврологи, урологи та інш.), Але також дозволить батькам дітей, які страждають НЕ, бути поінформованими про можливі дисфункції НСШ, з якими їхні діти можуть зіткнутися в зрілому

віці. Це допомогло б в ранній діагностиці та лікуванні ГАСМ і, таким чином, зниження витрат, пов'язаних з ГАСМ.

Послідовність розвитку окремих симптомів, що становлять синдром ІГАСМ, у хворих цієї групи, можна представити в такий спосіб: Нічний енурез → Полакіурія → Ноктурія → Ургентність (можливо з НС). Слід наголосити на тому, що ургентність, часте денне сечовипускання, ургентне НС і ноктурія приєднуються до клінічної картині вже в дорослому віці. Ургентне НС у цих пацієнтів зустрічається частіше ніж в інших пацієнтів з ІГАСМ. Описана послідовність повторювалася у 117 (28,60%) хворого.

### **Висновки до розділу.**

1. Для розвитку ідіопатичного гіперактивного сечового міхура найбільш значущими є такі чинники ризику: Сприятливі чинники - зайва вага (відношення шансів (OR) 1,611), особливо абдомінальне ожиріння (OR – 1,913), обтяжена спадковість (OR – 5,157); Стимульовчі чинники – сечова інфекція в анамнезі (OR - 5,157), менопауза (OR - 3,320), куріння в жінок (OR - 2,306), психоемоційне перевантаження (OR - 4,238), вагінальні пологи (OR- 2,195), хірургія малого таза в анамнезі (OR- 2,195); Провокувальні чинники - регулярне вживання кави (OR-2,017), порушення функції шлунково-кишкового тракту (OR- 2,899), деякі групи лікарських препаратів (діуретики, альфа-адреноблокатори та ін.) і харчова сенсibiliзація.

2. Встановлені гендерні особливості поширення чинників ризику ідіопатичного гіперактивного сечового міхура. Серед чоловіків частіше зустрічаються порушення функції шлунково-кишкового тракту (OR - 2,899), хірургія малого тазу в анамнезі (OR - 2,527), особливості трудової діяльності (OR - 1,877), абдомінальне ожиріння (OR – 2,000) і порушення харчування (OR - 1,877), тоді як серед жінок частіше виявляються щоденне куріння (OR - 2,306), вагінальні пологи (OR - 2,195), менопауза (OR - 3,320), сечова інфекція в анамнезі (OR - 4,008), психоемоційне перевантаження (OR - 6,843) і обтяжена спадковість (OR - 5,157).

3. У хворих на ІГАСМ виявлено достовірну кореляцію із «сателітними» сечовими симптомами, які супроводжують різні варіанти клінічного перебігу ІГАСМ, серед яких переважають: відчуття неповного випорожнення сечового міхура 57,45%, дискомфорт у сечівнику 57,94%, больовий синдром 41,32%, нічна поліурія 30,80%, функціональна інфравезикальна обструкція 30,80%, посткоїтальна дизурія 23,96%.

4. Присутність важких дизуричних симптомів, особливо наявність больового синдрому ургентного сечовипускання, тривалий перебіг захворювання та емоційне виснаження, здатні провокувати у хворих на ІГАСМ появу поведінкових симптомів, що виявляються у 30,80% хворих обмеженням питного режиму, у 26,89% хворих використанням гігієнічних засобів (прокладок, памперсів), у 20,78% хворих контрольними сечовипусканнями «на доріжку», у 12,95% хворих складанням карти туалетів та у 14,91% хворих «запобіжним» сечовипусканням.

#### **Матеріали цього розділу опубліковані у наступних роботах:**

Дехтяр Ю.М., Костев Ф.І. Типологія розладів акту сечовипускання у хворих на ідіопатичний сечовий міхур. Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. 2017. №1/2. С. 139-146. (Дисертантом виконано клінічне дослідження, зібрано фактичний матеріал, проведено статистичну обробку клінічного матеріалу, оформлено статтю.)

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.)

Дехтяр Ю.М., Костев 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.)

Костев Ф.И., 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.)

## РОЗДІЛ 5

### УРОДИНАМІЧНІ СИМПТОМИ ТА ЇХНІЙ МОНІТОРІНГ У ХВОРИХ НА ІДІПАТИЧНИЙ ГІПЕРАКТИВНИЙ СЕЧОВИЙ МІХУР.

#### 5.1 Уродинамічні патерни ідіопатичного гіперактивного сечового міхура.

Для розуміння патофізіологічних процесів, що лежать в основі симптомів порушення сечовипускання, потрібно відтворити симптоматичні скарги пацієнта під час уродинамічних тестів і забезпечити їхнє патофізіологічне пояснення шляхом зіставлення симптомів пацієнта з результатами уродинамічних досліджень. У цих цілях закладене визнання того, що в той час як симптоми НСШ мають важливе значення, тому що саме вони приводять пацієнта до лікаря, але вони і часто вводять в оману клініциста [4]. Це прерогатива уродинамічного дослідження. Це дослідження є логічним продовженням ретельного збору скарг, анамнезу, об'єктивного фізикального дослідження і є інтерактивним процесом між пацієнтом і клініцистом.

Комбіноване уродинамічне дослідження (урофлоуметрія, профілометрія уретри, цистотонOMETрія наповнення і випорожнення, електроміографія тазового дна) було проведене нами 197 хворим з ІГАСМ (151 жінок (76,64%), 46 чоловіка (23,35%)). Дослідження проводили на уродинамічних установках «Pico Compact» (Menfis BioMedica, Італія) та «Delphis KT» (Laborie, Канада) відповідно до рекомендацій Комітету зі стандартизації Міжнародного товариства з НС. Дослідження складалося з кількох частин: урофлоуметрія, цистотонOMETрія наповнення, профілометрія уретри, дослідження «тиск-потік».

Вивчення біоелектричної активності м'язової системи тазового дна шляхом комп'ютерної електроміографії (ЕМГ) сфінктерного апарату тазових органів було виконане на 2-канальному комп'ютерному електроміографі «NeuroTrac™ MyoPlus4».

НСШ прекрасно пристосовані для здійснення функцій накопичення та евакуації сечі. СМ приймає велику кількість сечі не викликаючи болючих

відчуттів. Під час фази накопичення навіть за великих обсягів не відбувається скільки-небудь значної зміни внутрішньоміхурового тиску. Утримання сечі відбувається завдяки сфінктерній дії шийки СМ і проксимальної уретри, які утворюють непроникне для рідини кільце, незважаючи на великі коливання внутрішньоміхурового тиску, які відбуваються при звичайній фізичній активності людини. У міру наповнення СМ зростає внутрішньоміхуровий тиск, проте внутрішньоуретральний тиск залишається великим до початку довільного або мимовільного сечовипускання.

Таблиця № 5.1.1

Частота уродинамічних симптомів у хворих на ІГАСМ (n= 197).

Симптоми	Кількість хворих (%)
Підвищена чутливість (гіперсенсорність)	139 (70,55%)
Зниження комплаєнтності	86 (43,65%)
Детрузорна гіперактивність	71 (36,04%)
Нетримання сечі під час дослідження	45 (22,84%)
Функціональна інфравезикальна обструкція	69 (35,02%)
Сфінктерна недостатність	88 (44,67%)
Скорочення функціональної довжини уретри	81 (41,11%)
Дисфункціональне сечовипускання (псевдодисинергія)	15 (7,61%)
Нестабільність уретри	49 (24,87%)
Цисталгія під час дослідження	54 (27,41%)
Зниження максимальної цистометричної ємкості	171 (86,80%)

Нормальне сечовипускання супроводжується активізацією безумовного рефлексу, який є координованою нейромускулярною подією, що характеризується такою послідовністю: швидка і повна релаксація посмугованих м'язів сфінктеру (ізолінія на ЕМГ сфінктерів НСШ); зниження уретрального тиску; підвищення детрузорного тиску; відкриття шийки СМ і уретри; сечовипускання.

Довільне переривання акту сечовипускання супроводжується швидким скороченням посмугованих м'язів уретри, що активізує рефлекс, який припиняє скорочення детрузору і зупиняє сечовипускання.

Стандартна ЦТМ дозволила нам документувати максимальну цистометричну ємкість, визначити чутливість детрузору, виявити наявність або відсутність ГД (таблиця № 5.4.1). При ЦТМ з наповненням СМ розчином зі швидкістю 50 мл/хв нами виявлене зниження максимальної цистометричної місткості у 171 (86,80%) і порогу чутливості (гіперсенсорність) у 139 (70,55%) хворих. Поріг чутливості в середньому становив  $107 \pm 13,1$  мл, а середня максимальна цистометрична місткість –  $197 \pm 19,6$  мл. Достовірних відмінностей цистометричних об'ємних показників від ступеня вираженості ІГАСМ виявлено не було.

При дослідженні функції СМ у фазу накопичення методом ретроградної ЦТМ у хворих найчастіше ми спостерігали наступні зміни: зсув порогу чутливості вліво (підвищена чутливість СМ або гіперсенсорність СМ) (рисунок 5.1.1) – перший позив до сечовипускання виникав при об'ємі –  $65,4 \pm 6,5$  мл; ГД – пороговий об'єм дорівнював  $137,0 \pm 13,3$  мл; нормальний або помірно підвищений внутрішньоміхуровий опір до  $3,2 + 0,7$  см вод. ст. \ 50 мл. т. У 71 (36,04%) хворих основною ознакою дисфункції була інтермітуюча внутрішньоміхурова гіпертензія протягом усього періоду заповнення СМ, внаслідок спонтанних скорочень детрузору. Їхнє число в одну фазу накопичення могло коливатися від 1 до 12. Якщо мінімальне за силою скорочення підвищувало внутрішньоміхуровий тиск до 15 см вод. ст., то максимальне до 100 см вод. ст., тобто до значень мікційного.

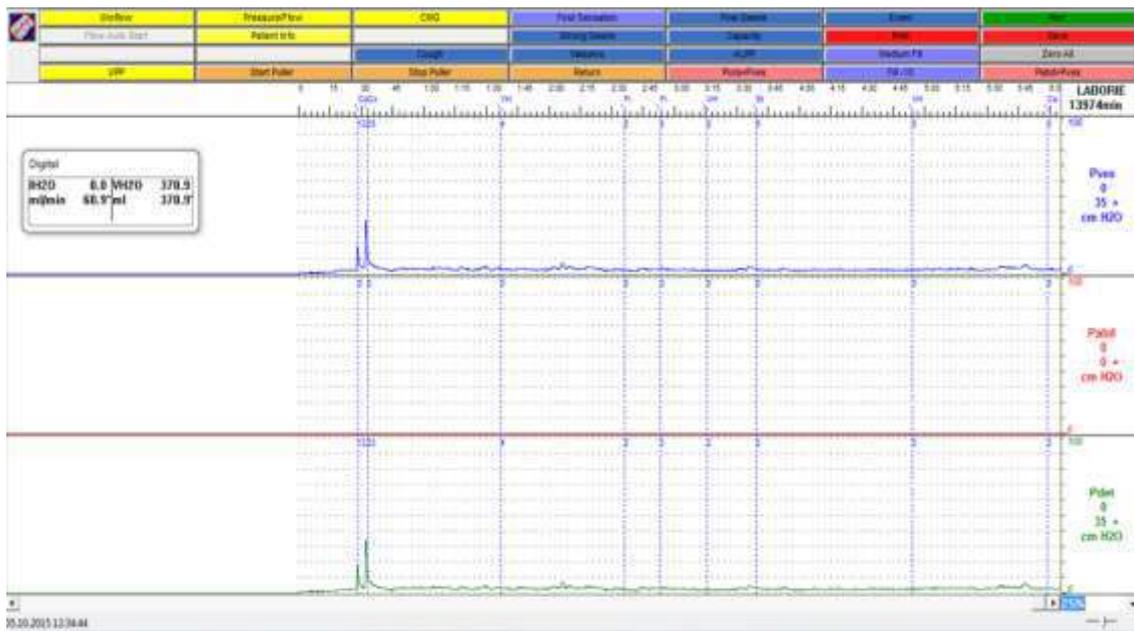


Рисунок № 5.1.1. Ретроградна цистотометрія хворої Т., 41 років. Гіперсенсорність СМ. Рання поява першого, нормального і сильного позивів до сечовипускання під час дослідження без істотних змін детрузорного тиску.

Чутливість СМ - єдиний суб'єктивний параметр, оцінка якого залежить тільки від пацієнта. Визначається чутливість СМ під час ретроградної ЦТМ і тісно пов'язана з обсягом і швидкістю введення при дослідженні рідини. Чутливість СМ оцінювали за обсягом введеної в СМ рідини до моменту досягнення першого, нормального і сильного позивів до сечовипускання. Значення цих показників висловлювали в мілілітрах і реєстрували на основі суб'єктивних відчуттів пацієнта під час дослідження. Підвищену чутливість СМ (гіперсенсорність) визначали як позив до сечовипускання, який рано виникає і зберігається до кінця дослідження (перший позив виникає при обсязі рідини в СМ менше 50% від максимальної цистометричної ємності, нормальний позив – менш 75%, сильний позив - менше 90%). ICS уточнює, що «оцінка чутливості СМ є суб'єктивною і тому неможливо кількісно характеризувати «малий обсяг СМ» у визначенні підвищеної чутливості СМ».

Ми спостерігали три варіанти ГД за результатами ретроградної ЦТМ: фазова ГД, термінальна ГД, та стрес-індукована ГД. Фазову ГД визначили як наявність фазових хвиль з витоком сечі або без неї, а термінальну - як єдине неінгібоване скорочення детрузору. У результаті фазову ГД виявили у більш молодих пацієнтів незалежно від статі (жінки: 43,7 років у порівнянні з 59,5 років; чоловіки: 47,6 років у порівнянні з 63,5 років).

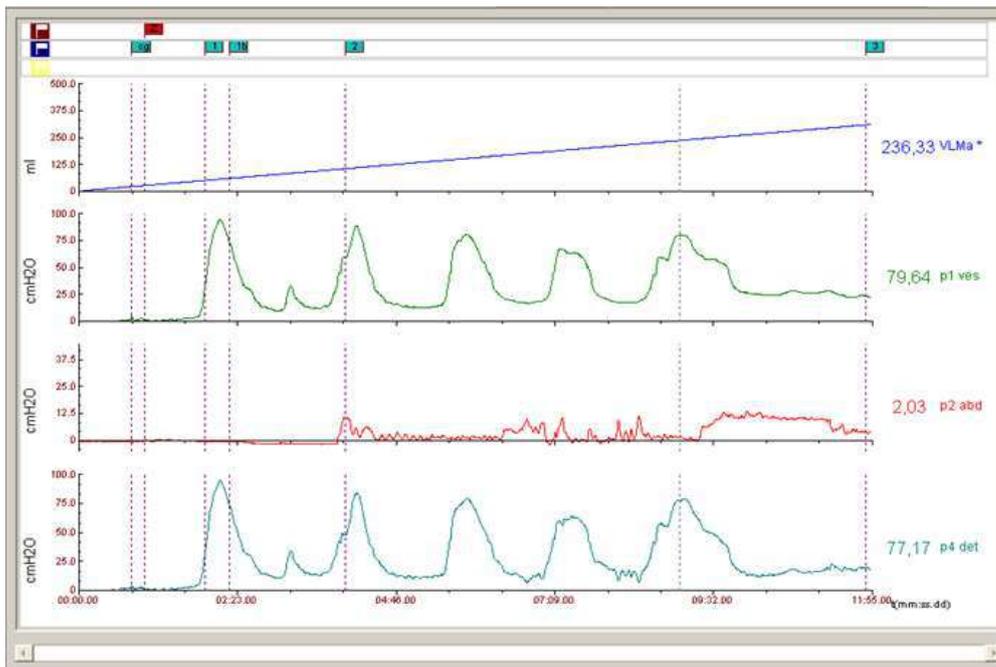


Рисунок № 5.1.2. Ретроградна цистотометрія хворої Е., 36 років. Фазова гіперактивність детрузору, хвилеподібні мимовільні скорочення детрузору.

Об'єм СМ при одному неінгібованому скороченні детрузору виявився більшим при фазовій гіперактивності ( $117,3 \pm 11,7$  мл порівняно з  $83,8 \pm 9,1$  мл). Інші параметри у представників обох статей суттєво не розрізнялися. Амплітуда одного неінгібованого скорочення детрузору під час фазової гіперактивності була значно нижче, ніж при термінальній у обох статей.

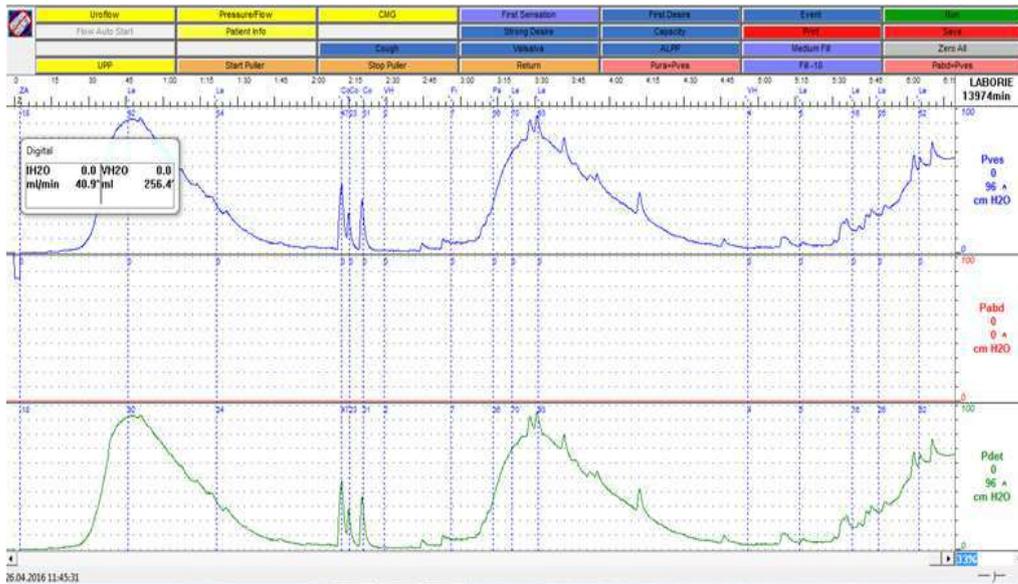


Рисунок № 5.1.3. Ретроградна цистотонетрія хворої А., 42 роки. Фазова гіперактивність детрузору, хвилеподібні мимовільні скорочення детрузору.

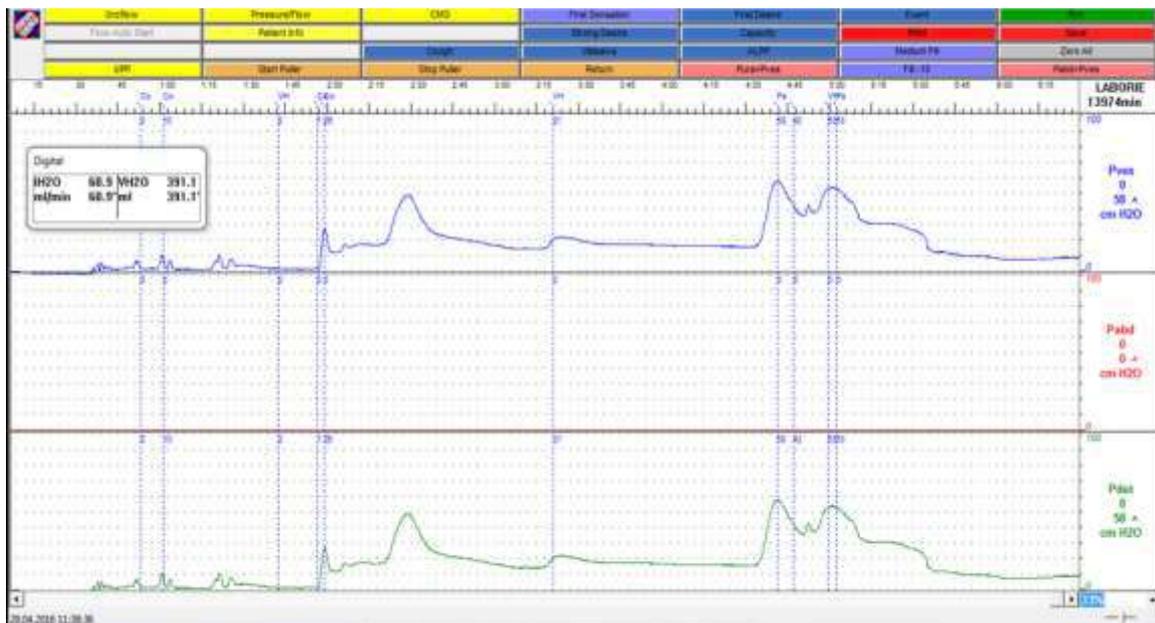


Рисунок № 5.1.4. Ретроградна цистотонетрія хворої С., 37 років. Варіант фазової гіперактивності детрузору.

Фазова ГД - хвилеподібне мимовільне скорочення детрузору, яке нерідко призводило до НС (рисунки №№ 5.1.2, 5.1.3, 5.1.4). При цьому фазне скорочення детрузору не завжди супроводжувалося певними відчуттями

пацієнта або могло бути сприйнято як перше відчуття наповнення СМ, або як стандартний позив до сечовипускання.

Термінальна ГД характеризується наявністю єдиного мимовільного скорочення детрузору, яке відбувається при наповненні СМ до максимальної цистометричної ємкості (рисунки №№ 5.1.4, 5.1.5).

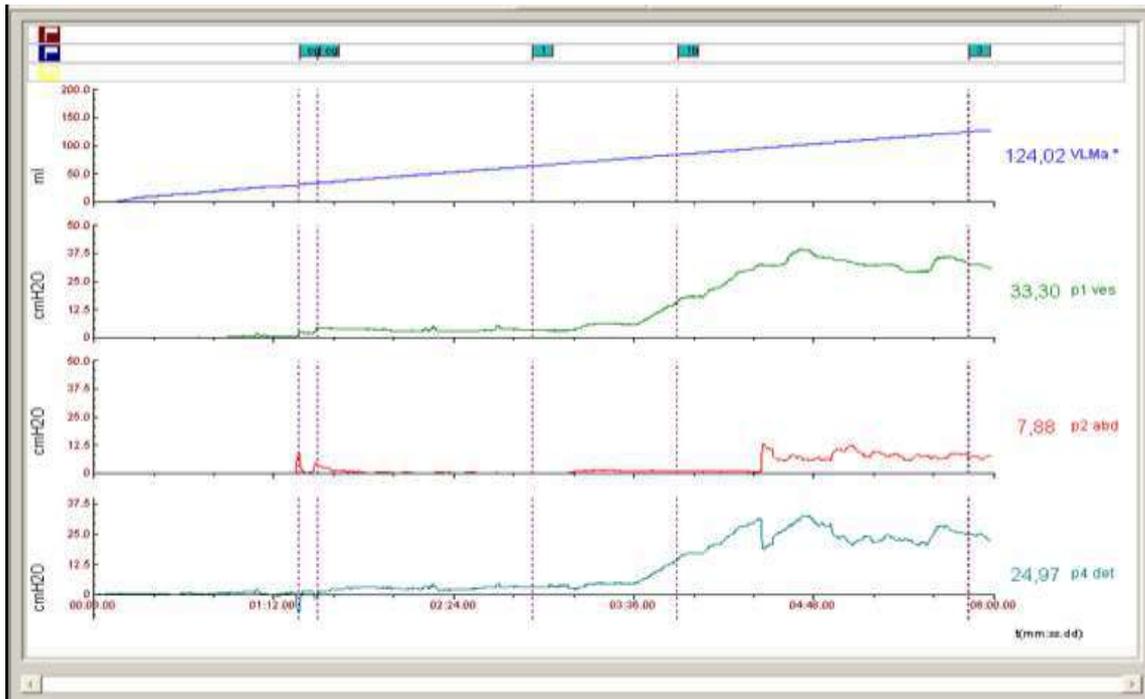


Рисунок № 5.1.5. Ретроградна цистотометрія хворої Г., 53 роки. Термінальна гіперактивність детрузору.

Стрес-індукована ГД – значне збільшення внутрішньоміхурового тиску, яке виникає у відповідь на фізичне зусилля, кашель, чхання або зміну положення тіла (рисунок 5.1.7).

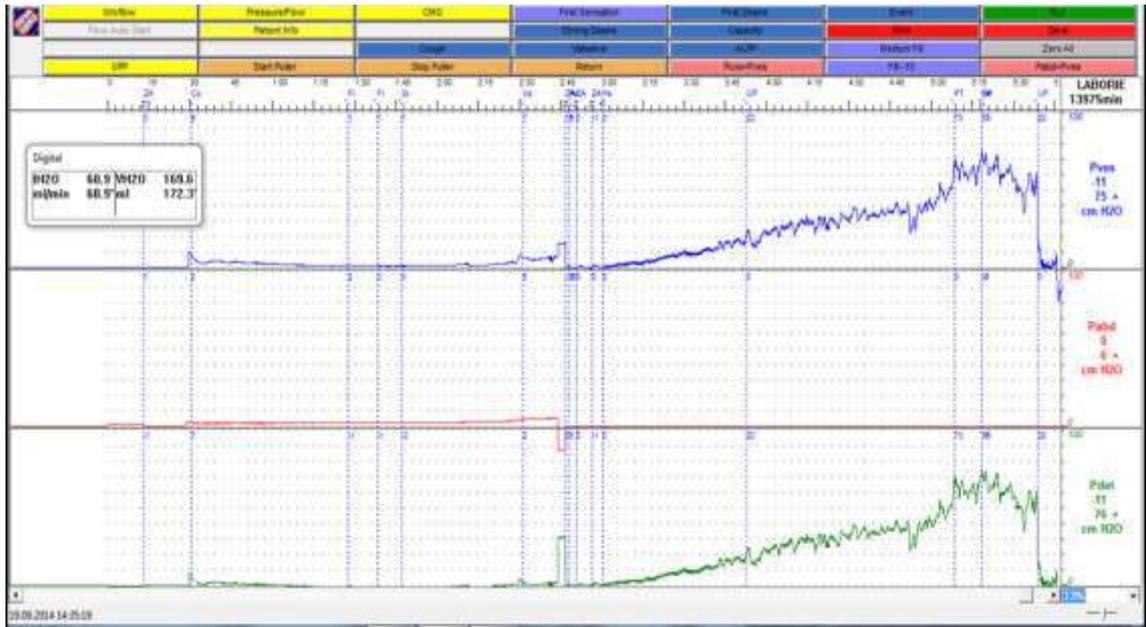


Рисунок № 5.1.6. Ретроградна цистотонетрія хворого С., 34 роки. Термінальна гіперактивність детрузору.

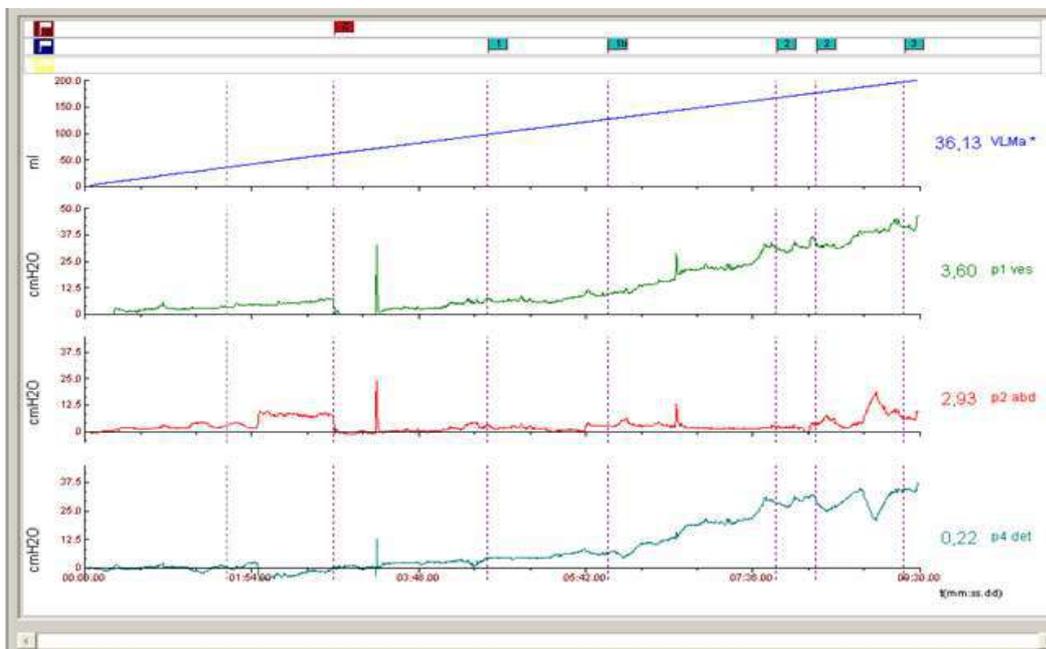


Рисунок № 5.1.7 Ретроградна цистотонетрія хворої В., 41 рік. Стрес-індукована гіперактивність детрузору, яка виникла після кашлевої проби.

Одним із найважливих функціональних показників НСШ є розтяжність (комплаєнтність) СМ, що констатує відношення між зміною обсягу наповнення СМ і відповідним збільшенням детрузорного тиску під час ЦТМ. Іншими словами, комплаєнтність СМ – це здатність СМ підтримувати стабільні показники внутрішньоміхурового тиску при наповненні СМ рідиною. У нормі він становить > 30-40 мл / см H<sub>2</sub>O. Важливо пам'ятати, що патологічні значення комплаєнтності можуть бути артефактом при занадто швидкому наповненні СМ. Для з'ясування цього ми проводили тест зі зміною швидкості наповнення. У разі нормалізації комплаєнтності дане явище розглядалося нами як артефакт. Зниження комплаєнтності СМ у ході ретроградної ЦТМ, на наш погляд, теж можна розглядати як уродинамічний патерн ІГАСМ (рисунок 5.1.8).

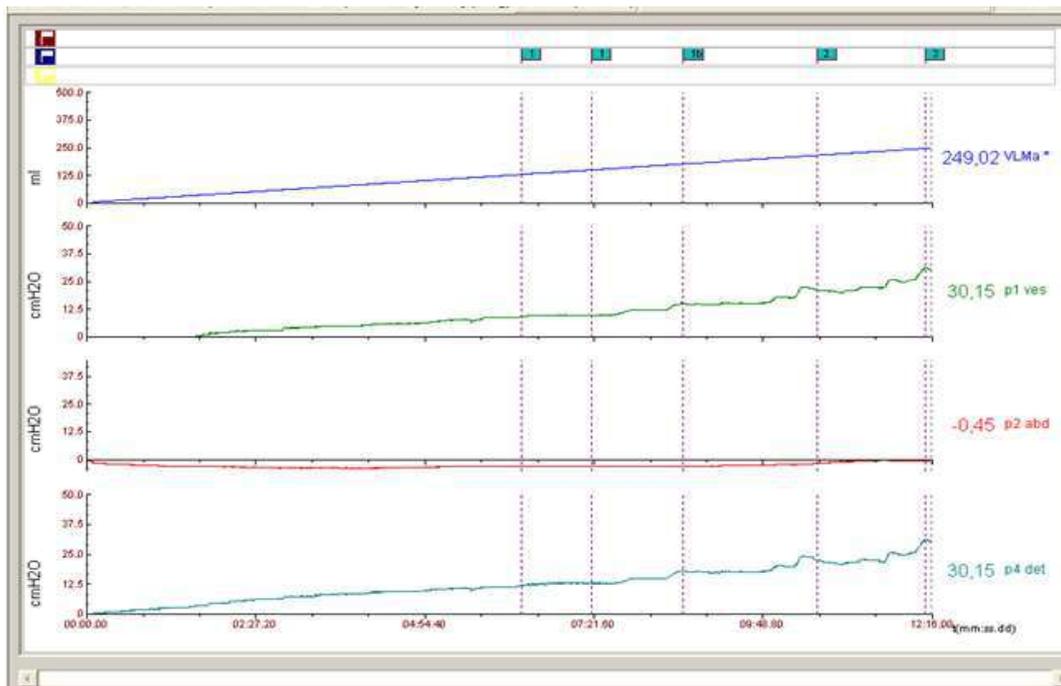


Рисунок 5.1.8 Ретроградна цистотонетрія хворого Л., 54 роки. Порухення (зниження) комплаєнтності сечового міхура.

Зміна положення тіла (з горизонтального у вертикальне) також може бути тригером підвищення тиску детрузору. Важливим аспектом є визначення тиску детрузору, за якого відбувається мимовільна втрата сечі (ДТВС). При

отриманні значень ДТВС > 40 см Н<sub>2</sub>О підвищується ризик порушення функції верхніх сечових шляхів (внаслідок потенційного виникнення міхурово-сечовідного рефлюксу), що теж необхідно враховувати при плануванні лікувальної стратегії щодо корекції дисфункції НСШ (рисунок 5.1.8).

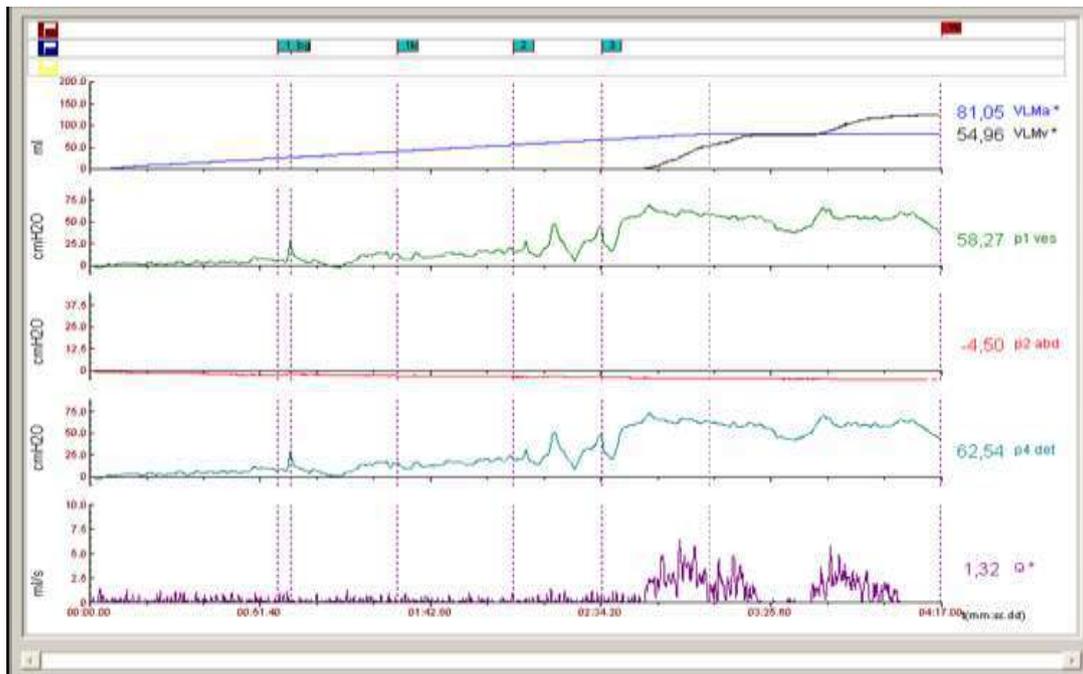


Рисунок № 5.1.8 Дослідження «тиск - потік». Хвора Л., 67 років. На тлі термінальної гіперактивності детрузору втрата сечі (ургентна інконтиненція).

Показники ЦТМ можуть не відображати справжньої анатомічної місткості СМ, проте цей уродинамічний показник, за правило, перевищував об'єм сечовипускань, який фіксують хворі у своїх щоденниках. Нормальні показники ЦТМ у нашому дослідженні виявлені у 22 (16,05%) хворих. У той же час ми не вважаємо за обов'язкове вилучення цих пацієнтів з групи хворих, що отримують лікування з приводу ІГАСМ.

Порівнюючи дані ЦТМ з клінічними даними, слід відзначити дисоціацію порогів чутливості і рефлекторності, тобто позиви до сечовипускання, цисталгія, відчуття переповнення СМ з'являлися при низькому внутрішньоміхуровому тиску. Підвищена чутливість і підвищена збудливість

СМ на тлі нормотонічності напевне пов'язані з підвищеною чутливістю слизової оболонки уретри і трикутника СМ до потрапляння навіть мінімальних порцій сечі. Таким чином, дисоціація порогів чутливості і рефлекторності детрузору є характерною для ІГАСМ.

Аналізуючи отримані дані при реєстрації спонтанних сечовипускань, можна відзначити, що у хворих з нормальною рефлекторною збудливістю СМ і частково з гіпореклексією, сечовипускання частіше було пришвидшеним. Ефективний об'єм СМ не зазнавав істотних змін. Цей факт ми пояснюємо тим, що сечовипускання якнайтіснішим чином пов'язане зі станом чутливості СМ. Остання визначає характер рефлекторної реакції. Тому чутливість СМ накладає основний відбиток на частоту сечовипускань. Окрім іншого, гіперсенсорність СМ у цих хворих може бути причиною імперативних позивів та імперативного НС. Припущення про нормальну рефлекторну активність СМ підтверджується реєстрацією ритму сечовипускань, у якій є окремі нормальні або великі порції.

Функція сфінктерного апарату, за правило, страждає так само. За результатами профілометрії уретри у 88 (44,67%) хворого на ІГАСМ величина максимального уретрального тиску не перевищувала 30 см вод. ст., що свідчило про наявність у них уретральної сфінктерної недостатності. У 81 (41,11%) хворих виявлено зменшення функціональної довжини уретри. У 49 (24,87%) хворих – коливання максимального внутрішньоуретрального тиску, при статичному положенні давача протягом 5-10 хв, амплитудою 15-20 см вод. ст., що було визначено нами як нестабільність уретри. Коливання максимального уретрального тиску можуть приводити, з одного боку, до ургентності, а з другого - до обструктивного сечовипускання. Нестабільність сечівника може існувати як в поєднанні з ГД, так і ізольовано. Для нестабільності сечівника характерні значні, спонтанні, не спровоковані девіації уретрального тиску, що призводять до критичного зниження величини замикального тиску. Якщо в цей момент виникло підвищення внутрішньочеревного тиску або детрузорного

тиску (через детрузорну гіперактивність) може з'явитися мимовільна втрата сечі внаслідок негативного уретрально-міхура градієнта тиску.

За результатами УФМ ми спостерігали 3 вірогідних варіанти випорожнення СМ: у 40,87% хворих – нормальне сечовипускання, у 24,81% – стрімке і у 34,30% – обструктивне. Окрім того, у 17,51% хворих спостерігалось переривчасте сечовипускання.

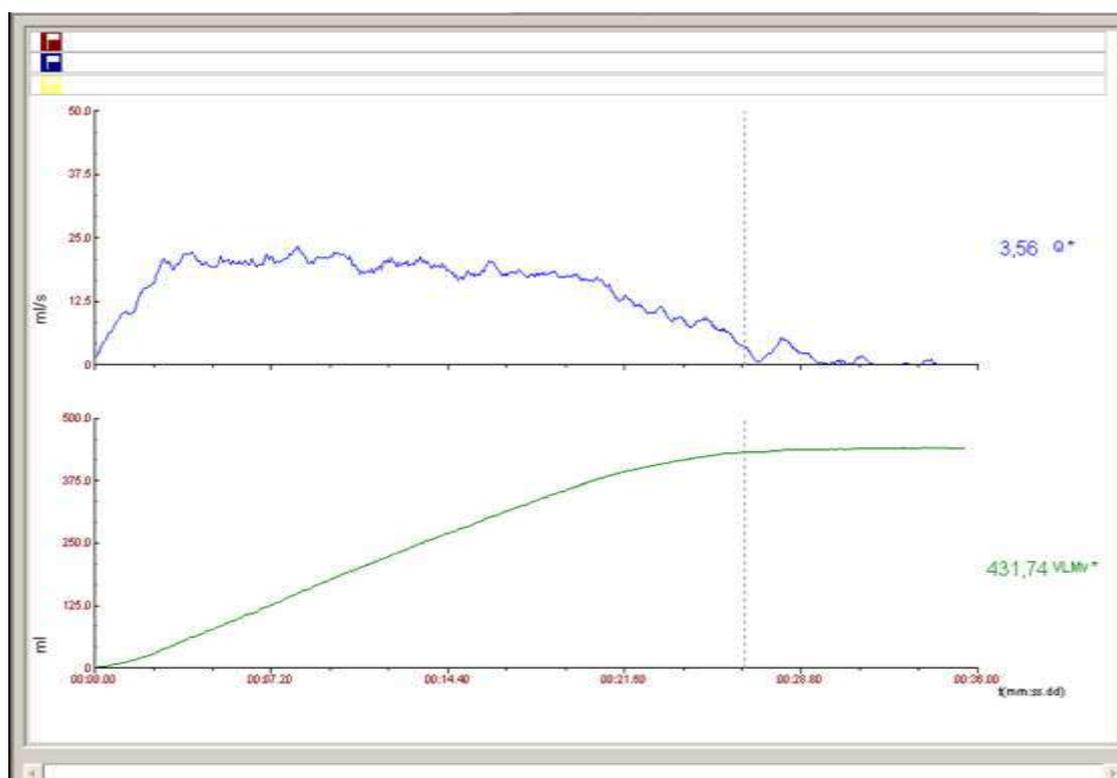


Рисунок № 5.1.10 Дослідження урофлоуметрія. Хвора А., 29 років. Субнормальний графік урофлоуметрії (відсутність симетричного піку).

У більшості хворих на ІГАСМ, судячи з результатів ретроградної ЦТМ, безпосередньо перед сечовипусканням має місце підвищення тонуусу детрузору. Відтак, є усі підстави сподіватися «стрімкого» сечовипускання (за умов пропорційного тонуусу збільшення ефективного діаметра уретри). Проте, останнє спостерігається тільки у 47 хворих. У решти його відсутність, напевне, пов'язана з непропорційним відкриттям сфінктерного апарату. В одних

випадках (при мінімальному неповному розслабленні сфінктеру під час мікції) спостерігається нормальне сечовипускання, в інших – обструктивне.

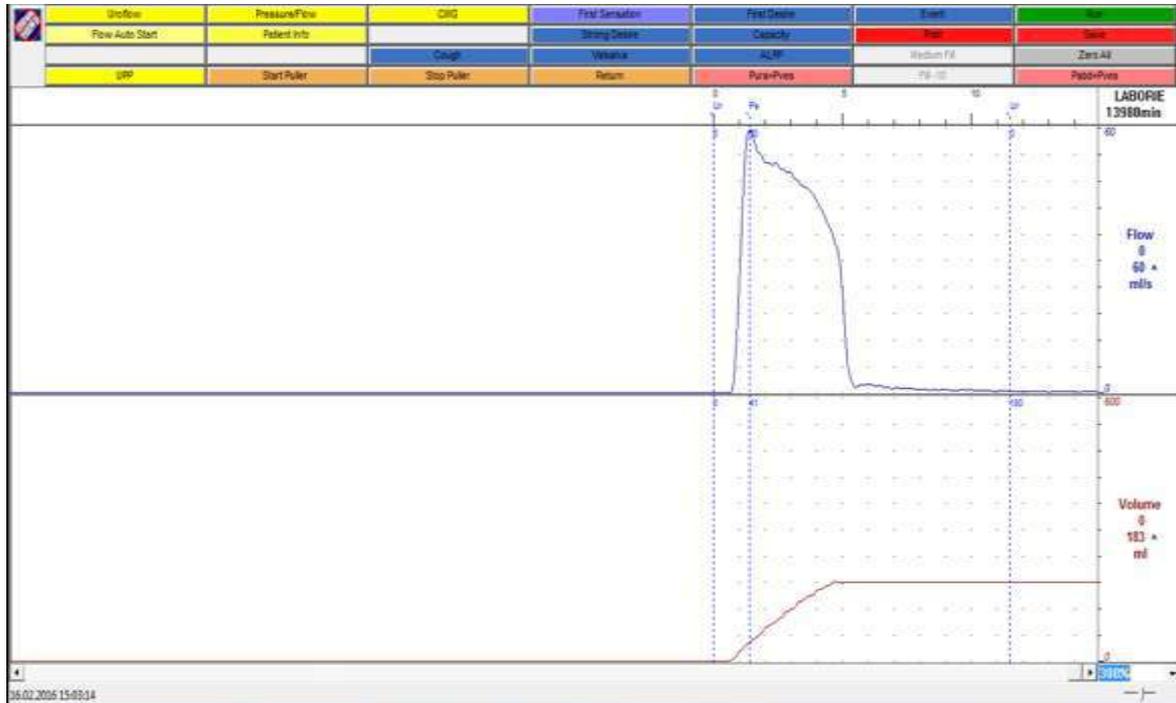


Рисунок № 5.1.11 Дослідження урофлоуметрія. Хвора З., 63 роки. Стрімке сечовипускання.

Одним із проявів порушення механізму евакуації сечі у хворих з ІГАСМ є обструктивне сечовипускання, яке обумовлене функціональними причинами. Причинами розвитку у хворих з ІГАСМ обструктивного сечовипускання виступають: нестабільність сечівника, неповне розслаблення шийки СМ або сфінктеру під час фікції, псевдодисинергія детрузорно-сфінктерного сегменту. Утруднення сечовипускання у хворих з ІГАСМ може бути наслідком порушення скорочувальної здатності СМ через детрузорну гіперактивність. Утруднення сечовипускання у жінок з ІГАСМ може також бути обумовлене опущенням стінок піхви, формуванням цистоцеле і порушенням кута уретровезікального сегмента.

При уродинамічному обстеженні групи хворих з обструктивним сечовипусканням, ми дійшли висновку, що вже при первинній УФМ у них виявляються деякі особливості показників сечовипускання, котрі дозволяють здогадно поділити цих пацієнтів на три групи: 1 – з підозрою на детрузорно-сфінктерну дисинергію (за ненеурогенного походження прийнято застосовувати термін псеводисинергія); 2 – з підозрою на первинну функціональну обструкцію шийки СМ; 3 – з ознаками так званого дисфункціонального сечовипускання (в основі такого поділу лежить класифікація J. Blaivas).

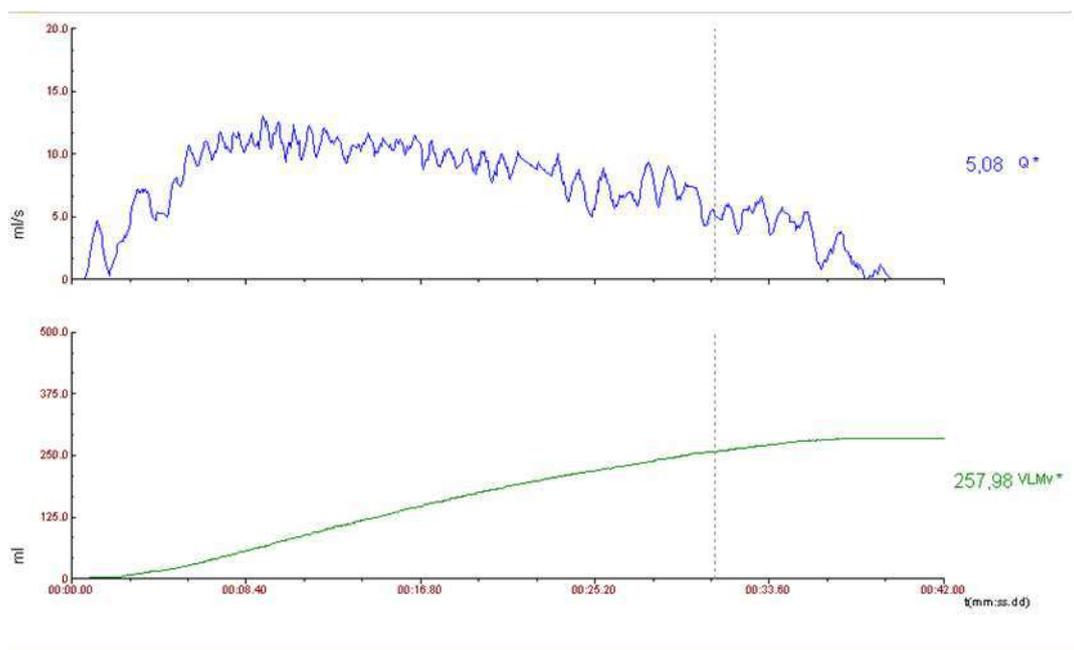


Рисунок № 5.1.12 Дослідження урофлоуметрія. Хворий Г., 21 рік. Первинна функціональна обструкція шийки сечового міхура.

Під псеводисинергією розуміють нескоординованість розслаблення м'язів тазового дна і скорочення детрузору при сечовипусканні у відсутності неврологічного порушення, що призводить до порушення спорожнення сечового міхура. Для діагностики такого порушення ЦТМ поєднують з ЕМГ м'язів тазового дна. У пацієнтів з підозрою на псеводисинергію при УФМ

визначається характерна багатофазова крива сечовипускання зі зниженням максимальної і середньої швидкостей сечовипускання. Первинна обструкція шийки СМ виникає через неможливість достатнього розслаблення гладкої мускулатури проксимальної уретри під час скорочення детрузору. При цьому урофлоуметрична крива більш полого, монотонна і характеризується збільшенням часу досягнення  $Q_{\max}$  на тлі помірного зниження максимальної і середньої швидкостей сечовипускання.

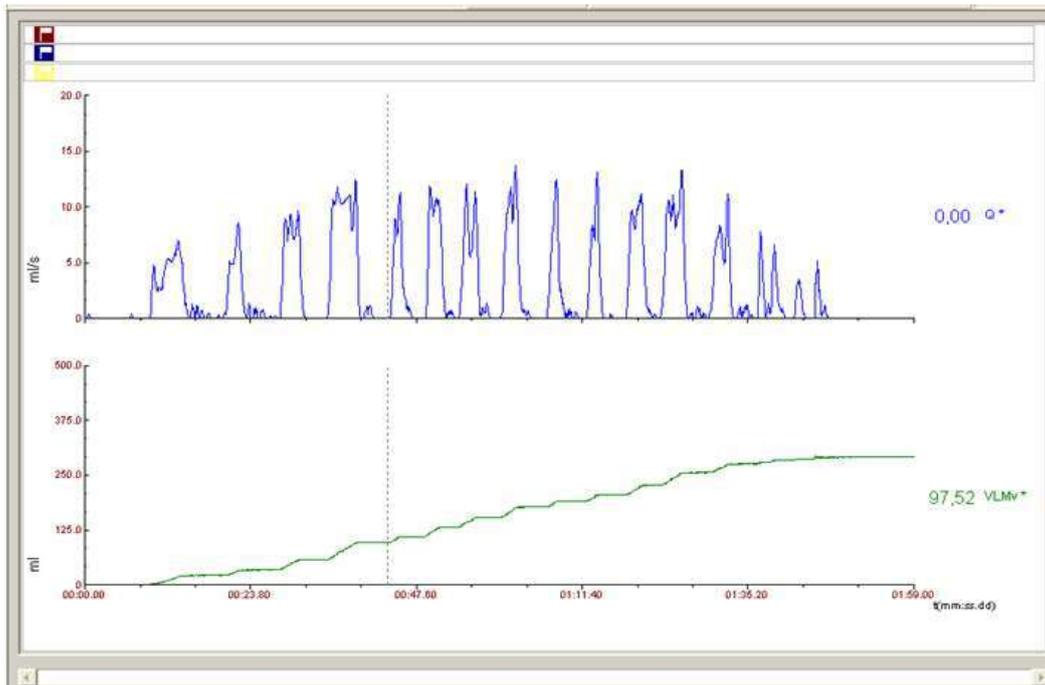


Рисунок № 5.1.13. Дослідження урофлоуметрії. Хвора Н., 49 років. Переривчасте сечовипускання (можливо, мимовільне скорочення сфінктеру внаслідок тривожності – псевдодисинергія детрузорно-сфінктерного сегменту).

Дисфункціональне сечовипускання є наслідком неповного розслаблення сфінктеру під час мікції. Урофлоуметрична крива за формою наближається до нормальної, має невеликі коливання, швидкість потоку сечі дещо знижена.

Найпоширенішою формою порушення у нашій групі стало сечовипускання з ознаками первинної обструкції шийки СМ, котре було виявлене у 23 хворих, дисфункціональне сечовипускання спостерігалось у 14 хворих, у 10 випадках висловлено підозру на ДСД. Клінічні прояви у цих

хворих зазвичай пов'язані з порушенням випорожнення СМ, але вторинно можуть виникати імперативні позиви і почастищення сечовипускання або внаслідок зменшення функціональної ємності СМ, або в результаті ГД.

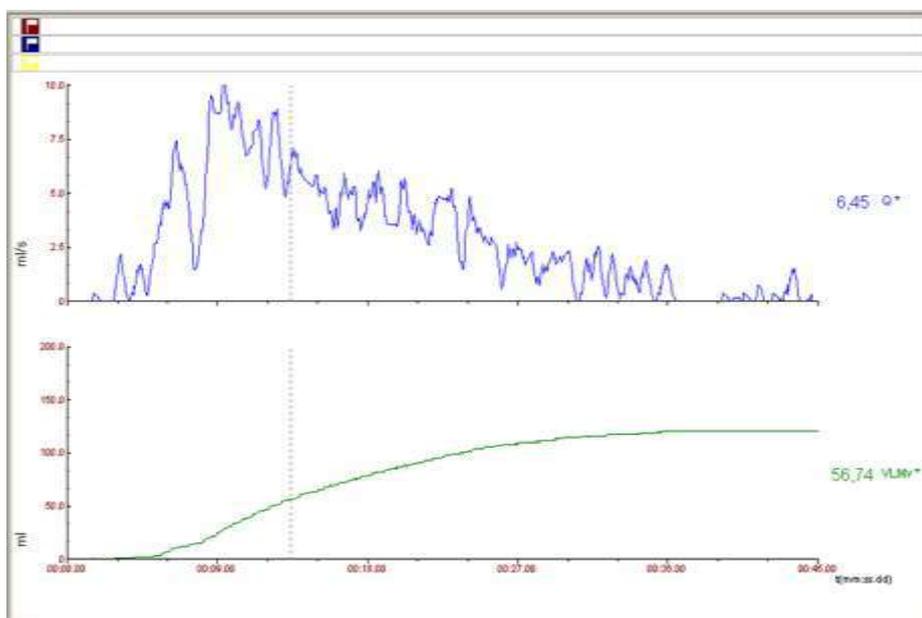


Рисунок № 5.1.14. Дослідження урофлоуметрії. Хвора Д., 33 роки. Обструктивний тип сечовипускання. Напруга передньої черевної стінки під час сечовипускання.

Дослідження функції СМ у фазі випорожнення методами УФМ та ЕМГ анального сфінктеру підтвердили зв'язок обструктивного сечовипускання з неповним вивільненням сечовипускального каналу від впливів сфінктеру: у цих випадках випорожнення СМ протікає на тлі доволі високої його електричної активності. Уродинамічно це виражалось реєстрацією «спалахів» скорочувальної активності посмугастого сфінктеру уретри і м'язів тазового дна, що утруднює, а нерідко повністю припиняє потік сечі.

При детальній оцінці характеру сечовипускання з допомогою дослідження «тиск – потік» у хворих з ознаками обструктивного сечовипускання і нестабільності уретри було виявлено, що під час сечовипускання падіння тиску в уретрі не відбувається, що, напевне, й

обумовлює інфравезикальну обструкцію. У хворих з ознаками нестабільності детрузору реєструвалися спонтанні підйоми і падіння детрузорного тиску і в момент мікції, що також могло обумовлювати сполучення полакіурії, імперативної інконтиненції й обструктивного сечовипускання.

Доступність НСШ для інструментальних досліджень сприяла розвитку функціональної діагностики. У результаті дослідження уродинаміки стали переважно пов'язувати зі спеціальними методами (ретроградна цистометрія, профілометрія уретри, урофлоуметрія та ін.) [209]. Дійсно, будь-яким клінічним ознакам порушень сечовипускання, за правило, відповідають цілком певні зміни уродинамічних параметрів. Наприклад, за ургентного НС за результатами ретроградної ЦТМ досить імовірно очікувати зменшення порогу чутливості і максимального об'єму СМ з або без інтермітуючої ГД. У цих випадках КУДД використовують для диференціальної діагностики функціональних розладів НСШ і визначення ступеня вираженості ГД у фазу накопичення СМ або для індивідуального підбору фармакологічних препаратів та інших засобів і методів з лікувальною метою (фармакоцистометрія). Подібний підхід виправданий і у випадках НС, для уточнення причини якого необхідні результати профілометричної кашлевої проби. Остання дозволяє встановити наявність і ступінь синхронізації змін внутрішньочеревного і внутрішньоуретрального тиску і є достовірним прийомом для виявлення збереження м'язів тазового дна, що забезпечують ситуаційну оклюзію уретри.

Дотепер не припиняється дискусія про клінічне значення уродинамічних досліджень у діагностиці різних форм розладів акту сечовипускання. Ми вважаємо, що показаннями до уродинамічного дослідження є: відсутність ефекту від емпірично призначеної терапії, плановане хірургічне лікування (наприклад, при стресовому нетриманні сечі), супутні неврологічні захворювання. І, менше з тим, якщо в діагностиці будь-якого захворювання або патологічного стану НСШ ґрунтуватися лише на зазначених даних уродинамічних досліджень, що нерідко і відбувається насправді, то лікаря неминуче чекає розчарування.

Інструментальну оцінку уродинаміки НСШ слід вважати лише складовою загального плану урологічного обстеження хворого і проводити на заключному його етапі. Знання фізичних параметрів уродинаміки дозволяє більш повно описати картину її розладів (характер, ступінь тяжкості) і з більшою вірогідністю обґрунтувати діагноз захворювання. КУДД є доповненням клінічного обстеження. Отримані дані мусять бути зіставлені з клінічними симптомами, використання ж голих цифр, за правило, приречене на діагностичну помилку. Діагностувати той чи той вид порушення акту сечовипускання у більшості хворих можна не вдаючись до інвазивних методів уродинамічних досліджень. І лише в деяких випадках, у хворих зі складними порушеннями сечовипускання (наприклад, при сполученні НС й обструктивного сечовипускання) встановлення діагнозу вимагає комплексного уродинамічного дослідження.

5.2 Особливості електроміографії тазових сфінктерів у хворих на ідіопатичний гіперактивний сечовий міхур.

Вивчення біоелектричної активності м'язової системи тазового дна шляхом комп'ютерної електроміографії сфінктерного апарату тазових органів було виконане нами 243 хворим з ІГАСМ (201 жінок (82,71%), 42 чоловіка (17,28%)). Дослідження проводили на 2-канальному комп'ютерному електроміографі «NeuroTrac™ MyoPlus4» відповідно до рекомендацій Комітету зі стандартизації Міжнародного товариства з НС.

За результатами ЦТМ і сфінктерної ЕМГ можна судити про координованість функції детрузору і зовнішнього сфінктеру СМ. У 24 (17,57%) хворих на ІГАСМ симптоми дисфункції м'язів промежини і сфінктерного апарату при ЕМГ не виявлялись. Під час фази накопичення сечі в СМ у цих пацієнтів посилювалася ЕМГ-активність сфінктерів НСШ з максимальною виразністю ЕМГ-сигналів у момент появи першого позиву до сечовипускання. У періоді евакуаторної фази сечовипускання при довільному скороченні

детрузору спостерігали розслаблення періуретральної посмугової мускулатури, що відбивалося на сфинктерній ЕМГ-кривій зникненням електричних сигналів.

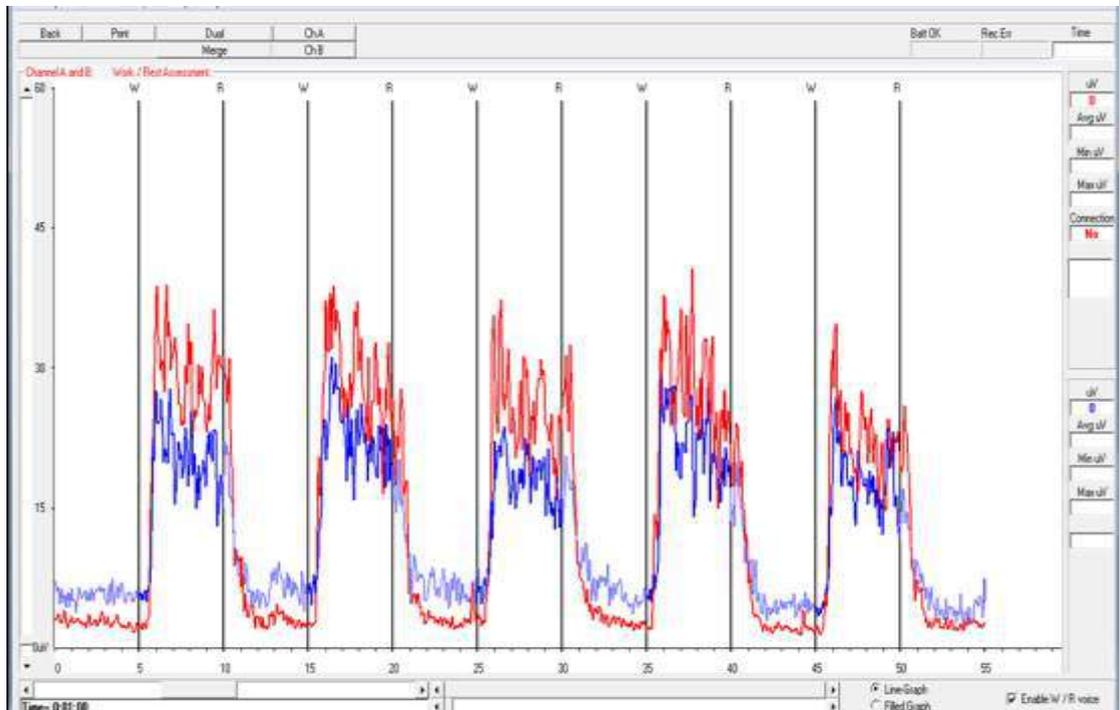


Рисунок 5.2.1 Хвора Я., 39 років. Дослідження ЕМГ тазових сфинктерів у режимі Work / Rest Assessment в реальному часі (вагінальний давач - синя крива, ректальний давач - червона крива). Субнормальний графік електроміограми.

У хворих з ІГАСМ проведений аналіз ЕМГ в режимі Work / Rest Assessment дозволив виявити характерні зміни в показниках біопотенціалів тазових сфинктерів і вказав на їхній взаємозв'язок з клінічними особливостями перебігу захворювання. Дослідженням ЕМГ симптоми дисфункції посмугованих м'язів промежини і сфинктерного апарату тазових органів, в тій чи іншій мірі вираженості, були нами встановлені у 105 (78,35%) хворих з ургентною формою НС (134 хворих). У хворих із «сенсорними» симптомами ГАСМ без інконтиненції дисфункції м'язів промежини і сфинктерного апарату були встановлені у 101 (36,72% з 275 пацієнтів) та у 87 (53,70% з 162

пацієнтів) хворих на ГАСМ з больовим синдромом. Симптоми дисфункції проявляються скороченнями зовнішнього сфінктеру СМ при цистометрично визначеному рефлексі скорочення детрузору, тобто характеризуються втратою здатності до скорочення або розслаблення зовнішнього сфінктеру в періоді скорочення детрузору (таблиця № 5.2.1).

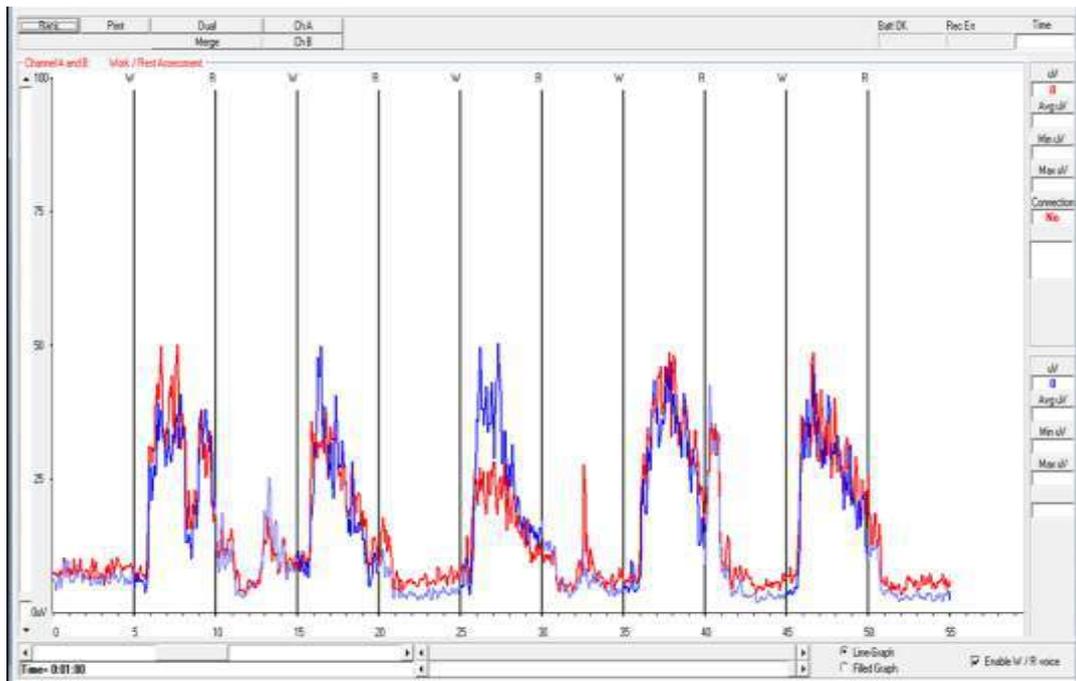


Рисунок № 5.2.2 Хвора П., 44 роки. Дослідження ЕМГ тазових сфінктерів в режимі Work / Rest Assessment. Гіперактивність сфінктерного апарату. У фазі Rest спостерігаються поодинокі піки електричної активності.

З таблиць 5.2.1 і 5.2.2 випливає, що у хворих з ІГАСМ і ГД характерною особливістю ЕМГ в режимі Work / Rest Assessment (62%) було зниження амплітуди біопотенціалів посмугованих м'язів промежини та збільшення біопотенціалів сфінктерного апарату тазових органів. У цих пацієнтів у стані відносного фізіологічного спокою під час виконання КУДД в період накопичення сечі при ЕМГ виявлялася спонтанна активність біопотенціалів посмугованих м'язів зовнішнього сфінктеру СМ і сфінктеру заднього проходу при імперативних позивах до сечовипускання, кашлі, чханні, що відбивається на ЕМГ-кривій підвищенням амплітуди сигналів, яка досягала 100 мкВ.

Таблиця № 5.2.1

Показники ЕМГ тазових сфінктерів (вагінальним давачем - канал А, ректальним давачем - канал В) в режимі Work / Rest Assessment у хворих з гіперактивним сечовим міхуром з детрузорною гіперактивністю (n – 34).

Показники ЕМГ в режимі Work	Канал А	Канал В
Work Average [ $\mu\text{V}$ ]	31,2 $\pm$ 3,7	28,9 $\pm$ 2,9
Work Average deviation [%]	17,8 $\pm$ 2,2	18,5 $\pm$ 1,5
Peak value [ $\mu\text{V}$ ]	59,8 $\pm$ 7,3	36,4 $\pm$ 5,1
Onset Average [sec]	1,6 $\pm$ 0,3	1,1 $\pm$ 0,3
Показники ЕМГ в режимі Rest	Канал А	Канал В
Rest Average [ $\mu\text{V}$ ]	2,6 $\pm$ 0,6	2,8 $\pm$ 0,7
Rest Average deviation [%]	19,2 $\pm$ 3,4	25,0 $\pm$ 3,8
Minimum value [ $\mu\text{V}$ ]	1,3 $\pm$ 0,4	1,7 $\pm$ 0,4
Release Average [sec]	1,6 $\pm$ 0,3	1,9 $\pm$ 0,3

Водночас, при розвитку ІГАСМ порушення сечовипускання первинно не пов'язані з дисфункцією зовнішнього сфінктеру СМ. Це підтверджується відсутністю достовірних відмінностей характеристик ЕМГ - кривих у хворих з ІГАСМ, аналізованих у режимі Work / Rest Assessment, що включає амплітуду, тривалість одного ЕМГ - сигналу та кількість хвиль на одиницю часу. Таким чином, сфінктерна ЕМГ у режимі Work / Rest Assessment у хворих з ІГАСМ в поєднанні зі сфінктерною ЕМГ у ході уродинамічних тестів дозволяє отримати повну інформацію про функціональний стан НСШ. Сфінктерна ЕМГ набуває

особливої значущості у хворих з ІГАСМ та інфравезикальною обструкцією у зв'язку з дисфункцією сфінктерного апарату СМ.

Таблиця № 5.2.2

Показники ЕМГ тазових сфінктерів (вагінальним давачем - канал А, ректальним давачем - канал В) в режимі Work / Rest Assessment у хворих з гіперактивним сечовим міхуром без детрузорної гіперактивності (n – 39).

Показники ЕМГ в режимі Work	Канал А	Канал В
Work Average [ $\mu\text{V}$ ]	43,4 $\pm$ 4,1	39,5 $\pm$ 4,1
Work Average deviation [%]	19,7 $\pm$ 1,4	18,1 $\pm$ 0,4
Peak value [ $\mu\text{V}$ ]	66,2 $\pm$ 9,1	38,4 $\pm$ 8,1
Onset Average [sec]	1,4 $\pm$ 0,2	1,5 $\pm$ 0,2
Показники ЕМГ в режимі Rest	Канал А	Канал В
Rest Average [ $\mu\text{V}$ ]	4,2 $\pm$ 0,8	7,6 $\pm$ 0,9
Rest Average deviation [%]	15,5 $\pm$ 2,1	16,2 $\pm$ 1,9
Minimum value [ $\mu\text{V}$ ]	1,3 $\pm$ 0,4	1,7 $\pm$ 0,4
Release Average [sec]	1,1 $\pm$ 0,4	1,2 $\pm$ 0,5

Електроміографічне дослідження, проведене по двох каналах зворотного зв'язку з визначенням динаміки рівня внутрішньоміхурового тиску дозволило встановити, що у 35 (25,54%) хворих з ІГАСМ сфінктери СМ та анального

отвору знаходяться в різнодіючому стані, тобто мала місце наявність істотних відмінностей у рівнях електричної активності цих сфінктерів. Дана форма дисфункції відзначалася у 21 хворого з ГД і 14 хворих з ІГАСМ без ГД.

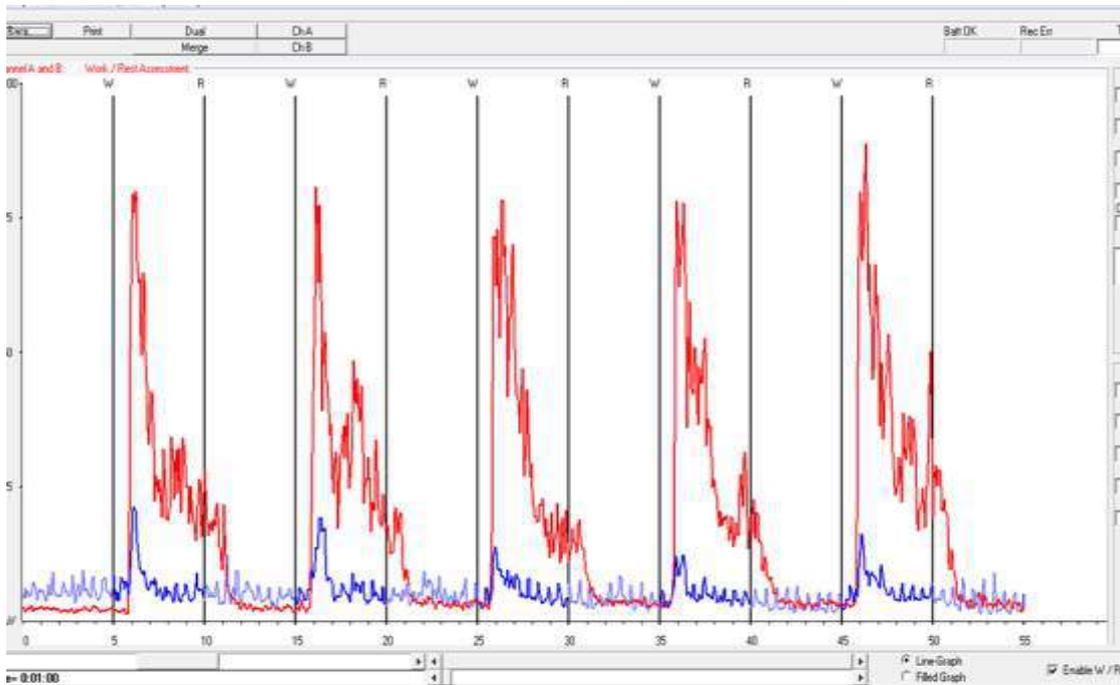


Рисунок № 5.2.3 Хвора Е., 54 роки. Дослідження ЕМГ в режимі Work / Rest Assessment. Сфінктери СМ та анального отвору знаходяться в різнодіючому стані, тобто має місце наявність істотних відмінностей у рівнях електричної активності цих сфінктерів.

Таким чином, при КУДД у 197 хворих на ІГАСМ були виявлені наступні уродинамічні симптоми або їхнє сполучення (таблиця № 4.1.1): 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%). Хоча достовірної різниці між тяжкістю дизуричних розладів ІГАСМ та вираженістю уродинамічних розладів НСШ не встановлено.

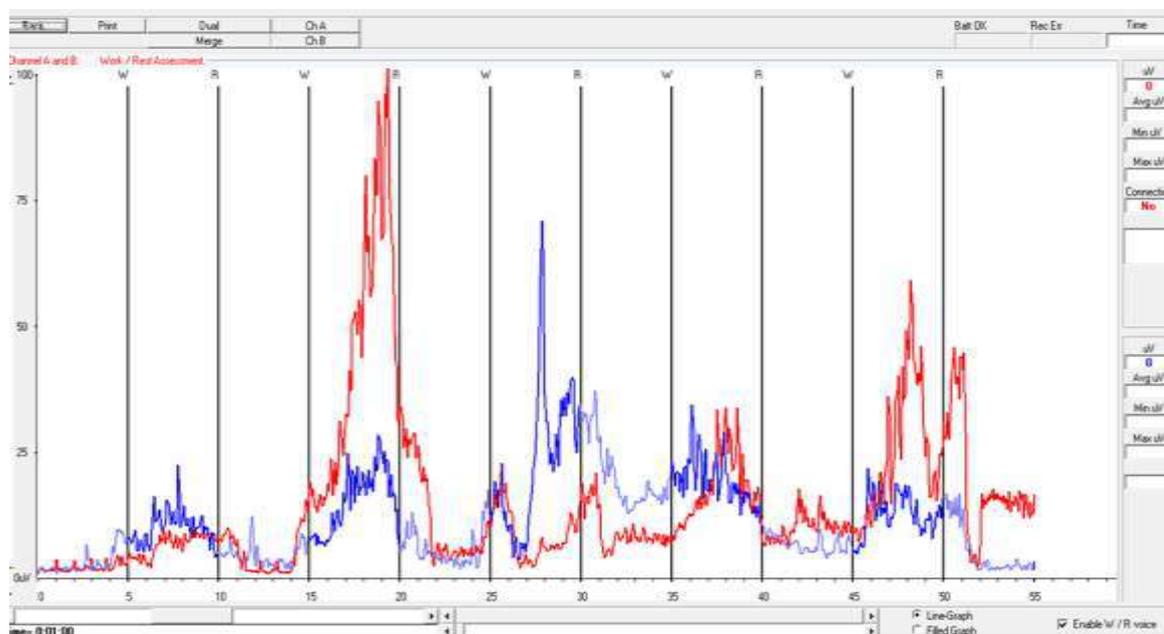


Рисунок № 5.2.4 Хвора О., 62 роки. Дослідження ЕМГ в режимі Work / Rest Assessment. Гіперактивність сфінктерного апарату. В обох фазах дослідження спостерігаються поодинокі піки електричної активності.

Уже при аналізі добового ритму сечовипускань у хворих на ІГАСМ можна відзначити, незважаючи на різноманітність клінічних проявів, у більшості хворих однотипні порушення резервуарної функції СМ, частіше пов'язані з гіперсенсорністю СМ. Це зниження середнього ефективного об'єму СМ, часті позиви до сечовипускання, наявність імперативних сечовипускань, епізодів НС. Слід відзначити, що в оцінці порушень сечовипускання, на нашу думку, важлива роль належить реєстрації ритму спонтанних сечовипускань. Це єдиний об'єктивний метод неінструментального визначення здатності СМ до накопичення й утримання сечі, який являє собою багаторазову неінструментальну цистометрію, що дозволяє судити про стан порогу рефлекторної збудливості СМ. КУДД є доповненням клінічного обстеження.

Отримані результати мусять бути зіставлені з клінічними симптомами, використання ж голих цифр, за правило, приречене на діагностичну помилку. Діагностувати той чи той вид порушення акту сечовипускання у більшості хворих можна не вдаючись до інвазивних методів уродинамічних досліджень. І лише в деяких випадках, у хворих зі складними порушеннями сечовипускання (наприклад, при сполученні НС й обструктивного сечовипускання) встановлення діагнозу вимагає КУДД.

Характеризуючи в цілому особливості порушень уродинаміки НСШ при ІГАСМ, можна зробити висновок, що на перший план виходить зниження здатності СМ до накопичення й утримання сечі за нормального або низького внутрішньоміхурового тиску, що є головною причиною нестабільності СМ. Вона визначає наполегливу потребу випорожнити СМ одразу після появи позиву. Другою особливістю є часте сполучення нестабільності СМ з ознаками обструктивного сечовипускання. Останнє найчастіше обумовлено первинною обструкцією шийки СМ. Відтак, вищенаведені клінічні стани можуть обумовлюватися різними, часом парадоксальними, сполученнями уродинамічних симптомів, що доконечно потрібно враховувати при обстеженні даних пацієнтів.

Аналізуючи велику кількість варіантів уродинамічних знахідок, необхідно звернути увагу на таку обставину. У кожного хворого, судячи з даних ритму спонтанних сечовипускань, спостерігається доволі широкий діапазон коливань ефективного об'єму СМ. Ці дані на перший погляд не відповідають даним цистометрії, що по суті й визначає доконечність проведення уродинамічних досліджень для верифікації дисфункцій. Проте, середній ефективний об'єм СМ зменшений, отже, можна зробити висновок, що у більшості випадків хворі на ІГАСМ, незалежно від їхніх форм, прагнуть випорожнити СМ з появою першого позиву до сечовипускання, котрий має імперативний характер (або не дожидаючись імперативного позиву), і значно рідше «демонструють» сечовипускання відповідно до справжнього стану рефлекторної збудливості СМ. На нашу думку, виражена гіперсенсорність СМ

у більшості хворих й особливості вольового контролю визначають клінічні прояви ІГАСМ.

У хворих з НС проведене дослідження дозволило виявити характерні зміни в показниках біопотенціалів тазових сфінктерів, вираженість яких залежала від клінічних особливостей захворювання. У 67,15% хворих отримані дані ЕМГ в спокої і в ході уродинамічних тестів демонстрували виражене зниження активності показників ЕМГ і м'язового тону тазових сфінктерів з компенсаторною напругою м'язів промежини, що підтверджувало розподіл показників біоелектричного потенціалу м'язів з надлонних і паранальних фаціальних давачів. Порожнинними давачами (вагінальним і ректальним) реєстрували низькоамплітудну, високочастотну електричну активність протягом тривалого часу після припинення довільного м'язового скорочення з повільним поступовим згасанням. Забезпечення адаптації до навантаження СМ при наповненні забезпечувалося активацією м'язового тону промежини при збереженні зниженого тону тазових сфінктерів (Рисунок 4.2.5). У період наповнення СМ, спостерігали труднощі в м'язовому контролі над сфінктерним апаратом уретри, про що свідчать підвищення показника Rest Average і зниження Work Average з відповідним підвищенням індексів Work Deviation (на 38 %) і Rest Deviation (на 53 %). У 37% жінок порожнинними давачами реєструвалася підвищена збудливість м'язових волокон - серія потенціалів дії однакової амплітуди у відповідь на слабе подразнення електродом. При ЕМГ тазових м'язів у цих хворих реєструвалося помірне підвищення амплітуди осциляцій різної частоти і тривалості з подальшим їхнім зниженням. При ортостатичній пробі у 64% хворих цієї групи спостерігали приріст активності м'язового тону сфінктерів і відповідне збільшення індексу Work deviation - в середньому на 37 % ( $p < 0,01$ ). Ці дані свідчили про незбалансованість м'язового тону і неадекватність забезпечення ортостаза, що мабуть і є причиною інконтиненції.

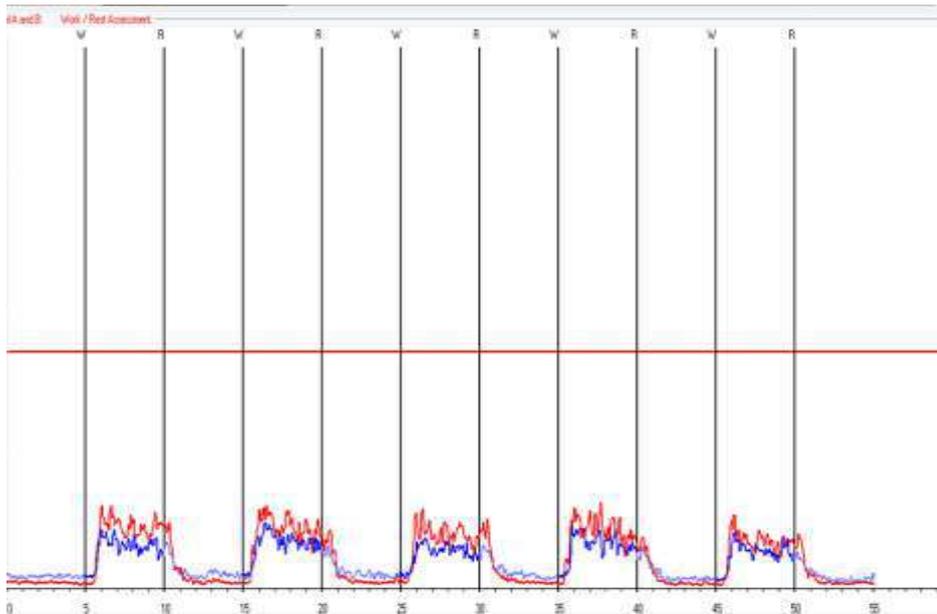


Рисунок № 5.2.5 Хвора Р., 27 років. Дослідження ЕМГ в режимі Work / Rest Assessment. Низький вольтаж електроміограми тазових сфінктерів.

При аналізі вихідних параметрів ЕМГ у більшості з ургентною формою НС (58 %) відзначено підвищення показників біоелектричного потенціалу тазових сфінктерів, яке спостерігалось вже при незначному наповненні або при напівпорожньому СМ. Це свідчить про те, що у жінок зі змішаною формою НС, на тлі психовегетативного синдрому, при якому вихідні механізми забезпечення тонузу реалізуються за рахунок напруги центральних симпатичних впливів і навіть незначне водне навантаження на СМ сприймається як значимий фізіологічний стрес, що супроводжується збільшенням симпатичних впливів.

### **Висновки до розділу.**

1. Комбінованим уродинамічним дослідженням встановлено, що у більшості хворих на ІГАСМ присутні однотипні порушення резервуарної функції СМ, частіше пов'язані зі зниженням середнього ефективного об'єму СМ, частими позивами до сечовипускання, наявністю імперативних сечовипускань, епізодів НС. Імперативний характер сечовипускання у хворих на ІГАСМ, що обумовлений гіперактивністю та гіперсенсорністю СМ залежно від виразності порушення інтегративної функції НСШ, призводить до зниження

максимальної цистометричної ємкості в 75,9% хворих, зниження порогу чутливості СМ в 70,8% хворих, детрузорної гіперактивності в 35,8% хворих, зниження комплаєнтності в 43,1% хворих, нестабільності уретри в 24,8% хворих.

2. За результатами сфінктерної ЕМГ у хворих з ГАСМ в ході уродинамічних тестів симптоми дисфункції посмугованих м'язів промежини і сфінктерного апарату тазових органів, в тій чи іншій мірі вираженості, були нами встановлені у 36,72% хворих із «сенсорними» симптомами ГАСМ без інконтиненції, у 78,35% хворих з ургентною формою НС та у 53,70% хворих на ІГАСМ з больовим синдромом. В хворих з НС причиною інконтиненції в 47,18% випадків є поєднані порушення стану тазових сфінктерів, в 25,36% - ізольоване порушення чутливості СМ до наповнення і в 28, 24% детрузорна гіперактивність.

**Матеріали цього розділу опубліковані у наступних роботах:**

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.I.]*, п. 1, р. 71-73, січ. 2018. ISSN 2522-1396. (Дисертантом проведено клінічні обстеження, статично опрацьовані отримані результати, підготовлено статтю до друку.)

3. 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.)

4. 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.)

5. 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.)

6. 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.)

7. Костєв 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.)

8. Костєв 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.)

## РОЗДІЛ 6

## РОЛЬ ВЕГЕТАТИВНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ В ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ АКТУ СЕЧОВИПУСКАННЯ ТА КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ПОРУШЕНЬ УРОДИНАМІКИ НИЖНІХ СЕЧОВИХ ШЛЯХІВ У ХВОРИХ З ІДІОПАТИЧНИМ ГІПЕРАКТИВНИМ СЕЧОВИМ МІХУРОМ.

Симптомокомплекс ІГАСМ - це тип дисфункції НСШ, який може виникати при зміні фізіологічного процесу сечовипускання або окремих структур, що беруть участь в підтримці і утриманні органів, відповідальних за адаптивну поведінку НСШ.

Слід зазначити, що сучасні економіко-політичні, соціально-психологічні й екологічні фактори формують стресовий вплив на людину, що є актуальним на фоні біологічно обумовленого патерну зниження резистентності до стресових факторів, підвищення чутливості до навіть мінімального психотравматичного впливу. Мінливі фактори внутрішнього та зовнішнього середовища вимагають активації механізмів адаптації, від адекватності яких багато в чому залежить подальша ЯЖ людини. Провідна роль в адаптивній поведінці організму належить вегетативній нервовій системі [255, 256].

Вегетативна нервова система (ВНС) являє собою комплекс структур, що забезпечує регуляцію тканин і органів, спрямованих на підтримання гомеостазу. Також ВНС бере участь у здійсненні адаптаційно-трофічних впливів і не схильна до регуляції з боку вищих відділів нервової системи. Більшість внутрішніх органів має подвійну іннервацію, часто з протилежними напрямками впливу. Так, НСШ іннервуються інтегрованим комплексом периферичних нервових ланцюгів, в які входять симпатична і парасимпатична ВНС, а також нейрони соматичної нервової системи. Симпатичний відділ ВНС стимулює закриття сфінктера уретри, а також розслаблення детрузора під час наповнення СМ. Парасимпатичний відділ ВНС відповідає за скорочення детрузора під час сечовипускання, одночасно розслабляючи сфінктерний апарат НСШ [6, 8, 192].

Сечовипускання відрізняється від інших вісцеральних функцій, оскільки воно знаходиться під довільним контролем і розвивається як засвоєна поведінка під час дозрівання нервової системи, а нервові ланцюги, які контролюють СМ, мають фазовий патерн активності в порівнянні з тонічним патерном, який регулює вегетативну активність серцево-судинної системи [38, 97, 98].

Симпатичний відділ ВНС - це система мобілізації резервів, генералізованого і швидкого залучення в реакцію і мобілізацію багатьох органів і систем. На відміну від нього, парасимпатичний відділ - система поточної регуляції фізіологічних процесів. Багато симпатичних і парасимпатичних еферентних волокон знаходяться в стані безперервного збудження отримав назву «тонус». У фізіологічних умовах між тонусом симпатичної і парасимпатичної нервової системи має місце відносна рівновага і в більшості випадків їхні дії є синергічними. Тонка координація діяльності відділів ВНС здійснюється надсегментарними центрами за участю кори головного мозку. Інтегральним об'єктивним показником стану психовегетативного адаптації є варіабельність ритму серця [22, 100, 133].

Неврологічний статус вивчали за загальноприйнятою методикою з поглибленим вегетологічним обстеженням (дослідження вегетативного тонусу і вегетативної реактивності). Оцінка стану ВНС проводилася відповідно до рекомендацій Центру патології вегетативної нервової системи (Вейн А.М., 1998). Вивчення структури і вираженості вегетативних порушень проводили за допомогою анкети «Опитувальник для виявлення ознак вегетативних змін» і «Схеми дослідження для виявлення ознак вегетативних порушень» [22]. Дані анкети рекомендовані для вивчення великих контингентів, прості у використанні й обробці результатів, дозволяє отримати об'єктивну картину вегетативних порушень, заповнюються лікарем, і є однією з найбільш часто застосовуваних методик оцінки вегетативних функцій. При вивченні ознак по схемі сума балів у здорових осіб не повинна перевищувати 25. У разі ж перевищення можна говорити про наявність вегетативної дисфункції. Для дослідження функціонального стану ВНС, вегетативного тонусу, реактивності і

вегетативного забезпечення діяльності, крім анкетування та фізикального обстеження, застосовували оцінку варіабельності ритму серця (ВРС), а також потужності і вкладу її коливальних складових. Аналіз ВРС є одним з основних методів, який використовується для оцінки нейрогуморальної регуляції внутрішніх органів та систем, визначає відношення між парасимпатичною і симпатичною ланками вегетативної нервової системи [22, 38]. Однією з основних завдань, що вирішуються при дослідженні ВРС, є аналіз стану нейрогуморальних механізмів адаптації - оцінка тону і реактивності ВНС та участі надсегментарних структур в регуляції вегетативного тону. Математичний аналіз параметрів синусового серцевого ритму дозволяє отримати об'єктивні дані про функціональний стан парасимпатичного і симпатичного відділів ВНС та їхню взаємодію.

Першим етапом проводили дослідження тону симпатичного і парасимпатичного відділів ВНС у пацієнтів з ІГАСМ у спокої і за активної ортостатичної проби. Згідно дизайну, дослідження вивчення ВРС проводили в ранкові години (з 9.00 до 14.00). Для реєстрації серцевого ритму використовувалося одне з трьох ортогональних відведень. Перед початком дослідження пацієнти відпочивали протягом 10 хвилин в положенні лежачи. Потім при контрольованій частоті дихальних рухів 15 на 1 хвилину (за допомогою метронома) проводили збір даних: у положенні пацієнта лежачи протягом 10 хвилин; під час активної ортостатичної проби протягом 3 хвилин; у положенні пацієнта навстоячки протягом 10 хвилин.

На другому етапі ми використовували розроблену нами систему для збору даних про ВРС і обробки сигналів для вимірювання активності ВНС. Хворим призначали стандартну схему дослідження із двох діагностичних процедур: добове моніторування ЕКГ в умовах звичайної активності пацієнта, одночасно з реєстрацією добового ритму спонтанних сечовипускань шляхом заповнення хворим щоденника, у якому хворі відзначали час появи першого позиву до сечовипускання, час появи інтенсивного позиву, імперативного позиву, епізодів НС та час й обсяг кожного сечовипускання. Добове

моніторингу ЕКГ одночасно з реєстрацією добового ритму спонтанних сечовипускань з наступним спектральним аналізом варіабельності кардіоритму є нашою оригінальною розробкою, що дозволяє виявити закономірності зміни діяльності ВНС в умовах фізіологічного наповнення СМ, формування позиву до сечовипускання і, за умов емоційного стресу, зі специфічним «сечовим» компонентом, що дозволяє об'єктивувати адаптаційні можливості СМ.

Добове моніторингу ЕКГ проводили за допомогою апарата «DX-АКМ-03», аналізували отримані результати з використанням комп'ютерної програми Нейрософт, показники ВРС автоматично розраховувалися з частотою запису 5 хв. Електроди накладали таким чином, щоб отримати відведення з максимальною амплітудою зубця R, що забезпечувало коректне розпізнавання комплексу QRS та аналіз отриманих даних.

Третім, основним етапом, порівнювали поведінку ВНС через варіабельність серцевого ритму під час багаторазового, різною мірою наповнення і випорожнення СМ за 24-годинний період у хворих з ІГАСМ (основна клінічна група) і без нього (контрольна група). Для оцінки вегетативного балансу розраховували часові та спектральні показники ВРС. Відповідно до рекомендацій Комітету експертів Європейського товариства кардіологів та Північно-американського товариства кардіостимуляції і електрофізіології [22, 192] оцінювали наступні тимчасові індекси ВРС: стандартне відхилення середньої тривалості всіх інтервалів R-R протягом доби (SDNN), стандартне відхилення середньої тривалості інтервалів R-R протягом 5-хвилинних інтервалів (SDANN), квадратний корінь із середнього квадратів різниць послідовних інтервалів R-R (rMSSD), відсоток послідовних інтервалів R-R, різниця між якими перевищує 50 мс (pNN50), середнє зі стандартних відхилень середніх значень тривалості інтервалів R-R протягом 5-хвилинних інтервалів (SDNIDX). 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). ІН регуляторних систем вказує на ступінь централізації управління серцевим ритмом, де ейтонія (ІН 30-90 у.о.), симпатикотонія (ІН більше 90 у.о.) і парасимпатикотонія (ІН менше 30 у.о.).

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 переважно 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– імовірно відображають гуморальний вплив на регуляцію серцевого ритму. Розраховували симпто-парасимпатичний індекс - співвідношення низько- і високочастотних компонентів (LF / HF) - своєрідний баланс симпатичної та парасимпатичної активності. Отримані результати обробляли методами варіаційної статистики, вірогідність різниці середніх арифметичних величин визначали за допомогою t-критерію Стьюдента, достовірними вважали відмінності при  $p < 0,05$ .

Виявлення перенапруження і виснаження регуляторних механізмів грає важливу роль у попередженні пошкодження зриву адаптації і появи патологічних відхилень та захворювань. Так, тривога і депресія, що викликає недостатність серотонінергічних і норадреналінергічних структур ЦНС, зменшують кількість серотоніну в сегментарних центрах сечовипускання. Саме це здатне знижувати симпатичний рефлекс наповнення та утримання сечі в СМ з одного боку і викликати розгальмування парасимпатичного рефлексу випорожнення СМ. Тому обстеження хворих було спрямоване, перш за все, на диференційоване виявлення їхньої можливої причини для подальшої, цілеспрямованої етіотропної і патогенетичної корекції. Важливим, вважали, використання таких методик, які доступні в повсякденній лікарській практиці. Можливості діагностики дисфункції ВНС при порушенні акту сечовипускання у хворих з ІГАСМ було одним із завдань нашого дослідження.

Таблиця 6.1

Поширення симптомів розладів ВНС у хворих на ІГАСМ (n - 409).

Вегетативні симптоми	Кількість хворих			
	Всього		Чоловіки	Жінки
	n	%	n	n
Почервоніння обличчя	237	57,94	76	161
Збліднення обличчя	73	17,84	22	51
Оніміння або похолодання пальців кистей, стоп	220	53,78	68	152
Пітливість при хвилюванні	52	12,71	15	37
Гіпергідроз при хвилюванні	179	43,76	56	123
Відчуття серцебиття, завмирання і зупинки серця	196	47,98	59	137
Відчуття браку повітря	208	50,85	63	145
Синкопальні стани в анамнезі	53	12,95	14	39
Наявність вегетосудинних кризів, мігрені, часті непритомності	286	69,92	91	195
Зниження працездатності	253	61,85	79	174
Погіршення самопочуття при зміні погоди	249	60,88	48	201
Погана переносимість холоду, спеки, духоти	211	51,58	53	158
Лабільність артеріального тиску (вказівка в анамнезі і при дворазовому вимірі): на початку і в кінці огляду	134	32,76	51	83
Лабільність ритму серця (коливання пульсу на початку і в кінці огляду на 10 за 1 хв)	94	22,98	24	70
Наявність підвищеної тривожності, дратівливості, гнівливості, нестриманості, почуття неспокою, страху, різка зміна настрою, астенія	286	69,92	71	215
Підвищена нервово-м'язова збудливість	196	47,98	52	144
Порушення сну відзначали: пресомнічне безсоння; поверхневий, неглибокий сон; почуття невиспаності	221	54,03	57	164

Загальний бал за схемою для виявлення ознак вегетативних змін у основній групі хворих на ІГАМП склав  $36,81 \pm 3,32$ , що перевищувало показник норми і достовірно відрізнялося від групи контролю, де той же результат склав

12,18 ± 3,58 (p <0,001) (таблиця 6.1). Деякі ознаки дисфункції ВНС спостерігалися як в основній клінічній групі, так і в контрольній групі. Серед них в основній групі відзначалися схильність до підвищеного потовиділення, головного болю, порушень сну. Однак, якщо у пацієнтів з ІГАСМ бал за опитувальниками для виявлення вегетативних порушень перевищував нормальний показник, то в контрольній групі кількісний показник симптомів вегетативної дисфункції не виявляв виражені вегетативні розлади.

Елементи розладу вегетативного симптомокомплексу, як поодинокі, так і в різних поєднаннях і з різним ступенем вираженості, були виявлені нами практично в абсолютній більшості обстежених: синдром вегетативної дистонії був діагностований нами за допомогою опитувальника у 384 (93,88%) хворих з ІГАСМ. При об'єктивній оцінці ознак вегетативної дисфункції у хворих з ІГАМП відзначені перманентні і пароксизмальні порушення терморегуляції у 81 (19,80%) і 61 (14,91%) обстежених відповідно, лабільність артеріального тиску - 134 (32,76%), пульсу - 94 (22,98%), гіпервентиляційний синдром - 155 (37,89%), схильність до непритомності - 114 (27,87%) хворих. Серед ознак, виявлених в більшості хворих, спостерігалися зміна забарвлення шкірного покриву у вигляді плямистої гіперемії, зміна забарвлення кистей стоп, стійкий дермографізм, дистальний гіпергідроз і генералізована пітливість, метеозалежність, тривожність, підвищена нервово-м'язова збудливість.

При аналізі вихідних даних було встановлено деякі гендерні особливості та відмінності які залежали від важкості клінічного перебігу захворювання. На підставі скарг, анамнезу, клінічного вегетологічного обстеження встановлено, що сукупність вегетативних симптомів у хворих складають наступні: найбільш частою скаргою була схильність до почервоніння обличчя (237 хворих, 57,94%, відзначали при будь-якому хвилюванні), до збліднення обличчя 73 (17,84%) хворих; 220 (53,78%) хворих пред'являли скарги на оніміння або охолодження пальців кистей, стоп, а також 75 (18,33%) хворих на зміну забарвлення (блідість, почервоніння, синюшність) кистей і стоп.

Постійна підвищена пітливість турбувала 52 (12,71%) і гіпергідроз при хвилюванні 179 (43,76%) хворих. Відчуття серцебиття, завмирання і зупинки серця відзначали 196 (47,98%) обстежених, а утруднення при диханні, відчуття браку повітря, прискорене дихання, при хвилюванні або в задушливому приміщенні відчували 208 (50,85%) хворих. Наявність синкопальних станів (раптова втрата свідомості або відчуття що може його втратити) в анамнезі було характерно для 53 (12,95%) обстежених. Нападоподібні, дифузні, стискальні або пульсові головні болі були присутні у 69,92% (286 хворих) дослідженого контингенту. Зниження працездатності, швидка стомлюваність турбували 253 (61,85%) пацієнтів. Тахікардія (більше ніж 90 ударів на 1 хв) - у 167 (40,83%) і брадикардія - у 110 (22,44%) хворих. Порушення сну відзначали 221 (54,03%) хворий, з них у 101 (45,70%) хворого було пресомнічне безсоння, у 51 (23,07%) хворого поверхневий, неглибокий сон з частими пробудженнями, у 69 (31,22%) хворих було присутнє почуття невиспаності, втоми при пробудженні вранці. При цьому нами не були встановлені достовірні відмінності за частотою та виразністю того або того вегетативного симптому залежно від форми або тяжкості клінічних проявів ІГАСМ.

Встановлено, що вегетативні розлади у хворих на ІГАСМ залежали від тривалості захворювання, спостерігалася певна тенденція до зростання ступеня вираженості вегетативних змін відзначалася: до 1 року хвороби ( $n = 103$ ) загальний бал за схемою склав  $31,38 \pm 2,15$  балів, при тривалості захворювання від 1 року до 3 років ( $n = 161$ ) склав  $34,73 \pm 3,13$  балів і при тривалості хвороби більше 3 років ( $n = 145$ ) склав  $39,87 \pm 3,91$  балів. З іншого боку, вегетативні розлади, при їх кількісному вираженні, чітко обумовлювалися особливостями клінічного перебігу захворювання: загальний бал за схемою для виявлення ознак вегетативних змін у основній групі хворих на ІГАСМ без інконтиненції ( $n = 113$ ) дорівнював  $28,42 \pm 1,82$  балів, загальний бал у хворого в основній групі на ІГАСМ з ургентним НС ( $n = 134$ ) дорівнював  $37,57 \pm 2,07$  балів і загальний бал у хворого в основній групі на ІГАСМ и з больовим синдромом ( $n = 162$ ) дорівнював  $42,04 \pm 2,47$  балів.

Для оцінки особливостей вегетативного забезпечення реалізації акту сечовипускання при ГАСМ, 136 хворим (106 жінки (77,94%) і 30 чоловіка (22,05%)) було виконане дослідження СА ВРС під час багаторазового, різною мірою наповнення і випорожнення СМ за 24-годинний період. 49 хворих (39 жінка і 10 чоловіків) було з «сенсорними» симптомами ІГАСМ без інконтиненції, 46 хворих (37 жінка і 9 чоловіків) на ІГАСМ з ургентною формою НС й 41 хворий (30 жінок і 11 чоловіків) на ІГАСМ з больовим синдромом. Віково-статева характеристика на хворих наведена в таблиці 6.2. Всі хворі за 3 місяці до початку дослідження не отримували препарати, які могли вплинути на стан ВНС. Отримані дані були зіставлені з даними в контрольній групі (21 здорових жінок і 13 чоловіків, які відповідають за віком основним групам).

Таблиця 6.2

Віково-статева характеристика хворих на ІГАСМ в основній групі (n = 136) та в контрольній групі (n = 34).

Основна група	Кількість хворих			
	Середній вік, год	Чоловіки n	Жінки n	Всього n
ІГАСМ без НС	47,5±2,1	10	39	49
ІГАСМ з НС	39,6±3,3	9	37	46
ІГАСМ з больовим синдромом	49,7±1,6	11	30	41
Контрольна група	43,4 ±2,6	13	21	34

Аналіз поточного стану організму, який характеризується таким показником, як загальна потужність спектра - ТР, у пацієнтів з ІГАСМ і НС показав зменшення ТР, значення якого становило  $4\ 573,14\ \text{мс}^2 / \text{Гц}$ , що на 21,23% менше показників групи контролю ( $5\ 806\ \text{мс}^2 / \text{Гц}$ ). У пацієнтів з ІГАСМ і больовим синдромом цей показник варіював у широких межах, середнє значення якого  $2\ 832,8\ \text{мс}^2 / \text{Гц}$ , що на 51,21% менше значень групи контролю. Дані показники можна трактувати як погіршення функціонального

стану і зниження адаптаційних резервів організму у пацієнтів з ургентною формою НС і у пацієнтів з больовим синдромом.

Результати дослідження показників функції ВНС представлені в таблиці 6.3. У контрольній групі переважала вегетативна рівновага (55,88%), що свідчить про відсутність істотного дисбалансу між симпатичним і парасимпатичним відділами ВНС. Кількість респондентів-симпатотоників і респондентів-парасимпатотоників виявилось меншим, 32,35% і 11,76% відповідно ( $p < 0,05$ ). При дослідженні взаємозв'язку наявних у хворих вегетативних порушень з клінічними особливостями ІГАСМ було встановлено, що вивчені показники у хворих основної клінічної групи достовірно відрізнялися від контрольних.

Таблиця 6.3

Функціональний стан вегетативної нервової системи у хворих з ІГАСМ ( $n = 136$ ) та в контрольній групі ( $n = 34$ ),  $p = 0,05$ .

Тип функціонального стану ВНС	Основна група						Контрольна група, $n = 34$	
	ІГАСМ без НС, $n = 49$		ІГАСМ з НС, $n = 46$		ІГАСМ з больовим синдромом, $n = 41$		Абс.	%
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%		
<b>Вегетативний тонус</b>								
симпатикотонія	24	48,97	26	56,52	29	70,73	11	32,35
парасимпатикотонія	17	34,69	14	30,43	8	19,51	4	11,76
вегетативна рівновага	8	16,32	6	13,04	4	9,75	19	55,88
<b>Вегетативна реактивність</b>								
недостатня	21	42,85	28	60,86	29	70,73	11	32,35
збочена	8	16,32	6	13,04	8	19,51		0
надлишкова	5	10,20	3	6,52	2	4,87		0
нормальна	15	30,61	9	19,56	2	4,87	23	67,64

Стан вихідного вегетативного тону у хворих основної групи суттєво відрізнявся від контрольної групи, що полягало в достовірному превалюванні вегетативних реакцій, асоційованих з підвищеним тонусом симпатичного відділу ВНС, і наявності системної вегетативної симпатичної гіперактивності.

При цьому найбільш виражені зміни вегетативного тону спостерігались у пацієнтів з больовим синдромом та, в цілому, характеризувалися симпатичною спрямованістю вегетативних функцій (у 70,73% пацієнтів з больовим синдромом), що достовірно свідчило про наявність у них системної вегетативної симпатичної гіперактивності. Симпатикотонія, як відомо, є чинником, що сприяє посиленню проведення нервового імпульсу, тому наявність останньої в обстежених хворих було фоном, що сприяє виникненню або посиленню болю СМ. У частини хворих на ІГАСМ і больовим синдромом (19,51%) вегетативний тонус характеризувався парасимпатичною спрямованістю, що поєднувалося зі схильністю до синкопальних станів і вестибулярних пароксизмів. Вегетативну рівновагу виявлено у 9,75% пацієнтів.

Отримані дані свідчать про те, що у 56,52% хворих на ІГАСМ з НС ( $p < 0,05$ ) переважали симпатикотонічні реакції. При цьому високий рівень симпатикотонії зберігався протягом усього періоду спостережень. Парасимпатикотонія спостерігалася у хворих на ІГАСМ з НС значно рідше - у 30,43% хворих. Нормотонія була виявлено достовірно частіше у хворих на ІГАСМ без НС, ніж у хворих з ургентним НС ( $p < 0,05$ ), симпатикотонічні прояви відзначалися у 24 (48,97%) хворих, парасимпатикотонія спостерігалася найрідше – у 17 (34,69%) хворих. Симпатикотонія мала тенденцію також до підвищення залежно від тривалості захворювання. Отримані дані мають важливе клінічне значення, оскільки вони відображають наявність у хворих на ІГАСМ достовірного дисбалансу між симпатичним і парасимпатичним відділами ВНС: симпатотонії, або системної вегетативної симпатичної гіперактивності.

Вивчення вегетативної реактивності також дозволило виявити ряд характерних особливостей у хворих на ІГАСМ. Вегетативна реактивність відображає адекватність включення ВНС у регуляцію гомеостазу, тому її дослідження доповнює вивчення стану ВНС. Вегетативна реактивність у обстежених пацієнтів характеризувалася зниженням парасимпатичних і підвищенням симпатичних впливів у хворих. Зміна вегетативного гомеостазу,

який характеризує вегетативну реактивність, знаходило відображення в неадекватній зміні частоти серцевих скорочень у пробах. Виділялося чотири типи вегетативної реактивності в обстежених хворих: нормальна (у 30,61% обстежуваних хворих без НС, у 19,56% обстежуваних хворих з НС, у 4,87% обстежуваних з больовим синдромом); недостатня (у 42,85% обстежуваних без НС, у 60,86% обстежуваних з НС, у 70,73% обстежуваних з больовим синдромом); надлишкова і збочена спостерігались у меншій кількості хворих.

Аналіз структури спектра нейрогуморальної регуляції виявив, що дана закономірність розвивалася за рахунок нерівнозначного вкладу симпатичних і в більшій мірі парасимпатичних впливів. Як у хворих на ІГАСМ без НС, так і у досліджуваних хворих на ІГАСМ з НС відзначалася надлишкова активність симпатoadреналової системи з незначним переважанням показників у хворих з НС. 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 у представників контрольної групи, який становив 1,68, на 15,38% і 14,06% відповідно. Показник HF, що відображає внесок парасимпатичного відділу ВНС, змінювався по різному: в хворих на ІГАСМ з НС відзначалося на 38,96% зниження активності (тонусу) парасимпатичної системи регуляції, а у хворих групи ІГАСМ без НС, навпаки, була тенденція до підвищення даного показника, на 43,86% вище значень групи контролю. Було виявлено 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 пацієнтів з ІГАСМ (62,29%) при проведенні активної ортостатичної проби виникало запаморочення несистемного характеру.

Порівняльний аналіз механізмів регуляції НСШ було нами проведено в групі контролю за оцінкою змін показників активності ВНС у нормі і

визначення вектора їхньої спрямованості при природному, поступовому наповненню СМ до моменту появи позиву до сечовипускання. Перш за все, оцінювали параметри СА ВРС у стані спокою (період після сечовипускання) і адекватність забезпечення адаптації при фізіологічному наповненні СМ (таблиця 6.5). У спокою в контрольній групі спостерігалася вегетативна рівновага з помірним переважанням парасимпатичних впливів ( $52,11 \pm 0,48\%$ ).

Таблиця 6.4

Аналіз вихідних часових показників варіабельності ритму серця у групах спостереження хворих на ІГАСМ ( $n = 136$ ) та в контрольній групі ( $n = 34$ ).

Показник	Величина показника ( $M \pm m$ ) у групах хворих			
	контрольна група ( $n - 34$ )	I група ( $n - 49$ )	II група ( $n - 46$ )	III група ( $n - 41$ )
SDNN, мс	$141 \pm 8$	$166 \pm 18$	$118 \pm 11^*$	$98 \pm 5^{*\circ}$
SDANN, мс	$124 \pm 15$	$103 \pm 14$	$97 \pm 11$	$92 \pm 13$
SDNN index, мс	$54 \pm 7$	$46 \pm 10$	$35 \pm 6$	$31 \pm 7^*$
RMSSD, мс	$27 \pm 12$	$28 \pm 15$	$25 \pm 12$	$23 \pm 9$
ІН, %	$21 \pm 1,7$	$23,2 \pm 1,4$	$25,4 \pm 2,4$	$27,2 \pm 1,4^*$

Примітка. Відмінності показників достовірні у порівнянні з такими: \* - у хворих з контрольної групи;  $\circ$  - у хворих з I групи ( $P < 0,05$ ).

Наповнення СМ, за реакцією ВНС, можна розділити на дві фази: першу фазу повільного і прогресивного наповнення «початкова стадія наповнення СМ», яка в контрольній групі, представляла більш високі значення HF і зменшене співвідношення LF / HF, яке вказує на активацію парасимпатичної системи. При природному, поступовому наповненню СМ до моменту появи позиву до сечовипускання не відзначали значущих змін показників розподілу потужностей спектра ВРС. Крім того, значення LF збільшується в кінці наповнення СМ в контрольній групі ( $35,23 \pm 0,41\%$ ), тоді як значення HF знижується ( $34,42 \pm 0,48\%$ ). Під час позиву до сечовипускання, який формувався природним чином та оцінювався як позив слабкої інтенсивності,

що не вимагав довільних континентних зусиль, ми не відзначали значущих змін показників розподілу потужностей спектра ВРС. Другий етап, який відповідає сильному позиву до сечовипускання, «перед сечовипусканням», проходить статистично значимим приростом активності сегментарної симпатичної ланки, відповідно з достовірним зниженням активності парасимпатичної системи ( $13,63 \pm 0,49\%$ ), поступовим збільшенням надсегментарного впливу ( $66,36 \pm 0,42\%$ ), підвищенням загальної потужності спектру.

Таблиця 6.5

Аналіз частотних показників варіабельності ритму в контрольній групі (n =34).

Показник	Величина показника (M ± m)			
	спокій	наповнення СМ	перший позив до сечовипускання	сильний позив до сечовипускання
VLF, %	27,03 ± 0,34	29,45 ± 0,47	31,45 ± 0,61	66,36 ± 0,42
LF, %	21,12 ± 0,53	26,36 ± 0,41	35,23 ± 0,41	21,82 ± 0,44
HF, %	52,11 ± 0,48	44,62 ± 0,56	34,42 ± 0,48	13,63 ± 0,49
LF/HF ум. од.	0,41± 0,01	0,59±0,02	1,02±0,03	1,56±0,03

Таким чином, ми встановили, що нормальною адаптивною реакцією на фізіологічне наповнення СМ є ситуаційна перевага парасимпатичного відділу ВНС, з поступовим збільшенням симпатичного впливу. Ці дані свідчили про збалансованість вегетативного тону та адекватність забезпечення резервуарної функції СМ. При появі позову до сечовипускання, вже на етапі його природного виникнення, та зі збільшенням інтенсивності позову забезпечення резервуарної функції СМ здійснювалося за рахунок переважного впливу надсегментарних структур, що виявляється в значному збільшенні частки VLF в загальному спектрі ВРС.

СА ВРС, що базувався на добовому моніторингу ЕКГ і ритму спонтанних сечовипускань, у хворих на ІГАСМ в порівнянні з контролем

встановлено характер забезпечення адаптаційної функції СМ до накопичення сечі та забезпечення континентних механізмів НСШ. Вегетативний тонус хворих достовірно відрізнялися від респондентів в контрольній групі та в цілому, характеризувався вегетативною дисфункцією у вигляді порушення симпатико-парасимпатичних взаємовідносин, зриву сегментарних механізмів регуляції функціонування НСШ і компенсаторним підвищенням надсегментарних впливів на НСШ.

Таблиця 6.6

Аналіз частотних показників варіабельності ритму серця у хворих на ІГАСМ без НС (n =49).

Показник	Величина показника (M ± m)			
	спокій	наповнення СМ	перший позив до сечовипускання	ургентний позив до сечовипускання
VLF, %	29,09 ± 0,39	31,15 ± 0,42	29,45 ± 0,36	69,65 ± 0,37
LF, %	24,32 ± 0,38	28,27 ± 0,62	38,42 ± 0,72	18,41 ± 0,39
HF, %	47,14 ± 0,35	40,63 ± 0,38	32,42 ± 0,43	11,48 ± 0,36
LF/HF ум. од.	0,51 ± 0,02	0,69 ± 0,02	1,18 ± 0,03	1,60 ± 0,03

В основній групі в хворих з ІГАСМ без НС при природному, поступовому наповненню СМ до моменту появи позиву до сечовипускання не відзначали значущих змін показників розподілу потужностей спектра ВРС (таблиця 6.6). При появи позову до сечовипускання, вже на етапі його природного виникнення, та зі збільшенням інтенсивності позову забезпечення резервуарної функції СМ здійснювалося за рахунок переважного впливу надсегментарних структур. Переважання тону симпатичної нервової системи (збільшення значень показника LF / HF до 1,18 ± 0,03 ум. од.) з'являлося вже при

необхідності включення довільних зусиль для утримання сечі. Це свідчить про переважання симпато-адреналових впливів і дозволяє характеризувати вегетативний тонус в хворих з ІГАСМ без НС, як напружений вегетативний баланс.

Таблиця 6.7

Аналіз частотних показників варіабельності ритму серця у хворих на ІГАСМ з НС (n =46).

показник	величина показника (M ± m)			
	спокій	перший позив до сечовипускання	ургентний позив до сечовипускання	нетримання сечі
VLf, %	47,43 ± 0,31	45,64 ± 0,24	69,18 ± 0,39	71,14 ± 0,44
LF, %	32,71 ± 0,43	33,26 ± 0,41	20,23 ± 0,43	19,57 ± 0,38
HF, %	21,47 ± 0,38	22,52 ± 0,36	11,34 ± 0,52	10,24 ± 0,41
LF/HF ум. од.	1,52 ± 0,03	1,47±0,03	1,78 ±0,03	1,91±0,03

СА ВРС в хворих з ІГАСМ з НС демонструє значно нижчі значення HF, що відображають активність парасимпатичного нерва (22,52 ± 0,36%) і, отже, переважання симпатичної активності (таблиця 6.7). Збільшення відносини LF / HF при наповненні СМ, до формування позиву на сечовипускання, вказує на відносне збільшення симпатичної активності і відносне зниження парасимпатичного впливу. При наповненні СМ була зафіксована певна відносна перевага парасимпатичної нервової активності в хворих з ІГАСМ з НС, тоді як симпатична активність необхідна в кінці наповнення СМ для контролю над сфінктером і придушення скорочень детрузора. Параметри ВРС були подібними у хворих з НС і без НС, але баланс між двома компонентами ВНС

(LF як симпатична активність і HF як парасимпатична активність) у відповідь на наповнення СМ був різним.

Зниження парасимпатичної функції, а також посилення симпатичної функції у хворих з НС може вказувати на зниження здатності детрузора до релаксації і посилення скорочень СМ, який все ще знаходиться в фазі наповнення, що пов'язано з ГД. Це контрастує з майже стабільним співвідношенням LF / HF у хворих з ІГАСМ без НС та в респондентів в контрольній групі, що вказує на кращий баланс між симпатичною і парасимпатичною нервовою активністю під час наповнення СМ у хворих з ІГАСМ без НС. Посилення надсегментарного впливу і відносна перевага сегментарного симпатичного впливу на НСШ спричиняє феномен ургентного сечовипускання у хворих на ІГАСМ.

Таблиця 6.8

Аналіз частотних показників варіабельності ритму серця у хворих на ІГАСМ з больовим синдромом (n = 41).

показник	величина показника (M ± m)			
	спокій	перший позив до сечовипускання	ургентний позив до сечовипускання	больовий синдром
VLF, %	56,25 ± 0,41	54,62 ± 0,62	53,14 ± 0,44	47,86 ± 0,52
LF, %	27,11 ± 0,33	25,43 ± 0,63	29,23 ± 0,38	36,68 ± 0,51
HF, %	17,73 ± 0,51	19,47 ± 0,43	17,58 ± 0,41	15,52 ± 0,43
LF/HF ум. од.	1,52 ± 0,03	1,30 ± 0,22	1,68 ± 0,03	2,36 ± 0,03

У хворих на ІГАСМ з больовим синдромом СА ВРС свідчив про наявність у них надлишкової активації надсегментарних систем мозку при відносній недостатності сегментарних (симпатичних і парасимпатичних) механізмів вже на початковій стадії наповнення СМ (таблиця 6.8). При аналізі вихідних параметрів ВРС відмічено зниження загальної активності ВНС (значень показника SDNN), підвищення ІН і переважання тону симпатичної

нервової системи (збільшення значень показника LF / HF до  $1,52 \pm 0,03$  -  $2,36 \pm 0,03$  ум. од.) у порівнянні з пацієнтами з ІГАСМ без НС та з пацієнтами з ІГАСМ з НС (таблиця 6.4), що свідчило про найбільшу напругу регуляторних систем у хворих на ІГАСМ з больовим синдромом.

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 відбувається більш рання активація симпатичної ланки ВНС, що призводить до формування імперативного позиву. У хворих на ІГАСМ без НС отримані дані СА ВРС у стані спокою (після сечовипускання) і при різного ступеня наповненні СМ, демонстрували відносно переважання сегментарних парасимпатичних впливів при забезпеченні адаптації СМ і збалансованість вегетативного тону цієї групи пацієнтів, що відповідало патерну активності ВНС в контрольній групі. З цієї точки зору постулюємо, що порушення ВНС модулює гіперактивність СМ і спричиняє НС, а дисфункція НСШ пов'язана з дисфункцією ВНС, особливо з симптомами накопичення СМ.

Отже, вегетативна дісrefлексія (збільшення симпатичної активності в кінці наповнення СМ, що супроводжується зниженням парасимпатичної активності) залучена в патофізіологію ІГАСМ.

### **Висновки до розділу.**

1. Комплексним дослідженням статусу ВНС синдром вегетативної дистонії був діагностований у 93,88% хворих на ідіопатичний гіперактивний сечовий міхур. Серед характерних ознак симптомокомплексу вегетативних розладів переважають симптоми вторинної периферичної вегетативної недостатності у вигляді порушення потовиділення (66,47%), терморегуляції (34,71%), схильність до почервоніння обличчя (57,94%), дисфункції кардіоваскулярної (47,98%) та респіраторної (50,85%) систем, а також більше ніж у половини пацієнтів зустрічається психовегетативний синдром (69,92%), вегетосудинні кризи (69,92 %).

2. Дослідженням спектрального аналізу варіабельності кардіоритму встановлено, що у хворих на ІГАСМ вихідні механізми забезпечення тонузу детрузору реалізуються активацією симпатичної сегментарної ланки при збереженні підвищення надсегментарних симпатичних впливів. Це свідчить про те, що, навіть, незначне наповнення СМ у хворих з ІГАСМ сприймається як істотний фізіологічний стрес, який супроводжується збільшенням симпатичних впливів. У хворих з ІГАСМ та больовим синдромом СМ виявлено зниження активності сегментарних механізмів в регуляції тонузу детрузору з компенсаторним напруженням надсегментарних ( $47,86 \pm 0,52\%$ ). Забезпечення адаптації при інтенсивному позиві до сечовипускання досягається напруженням центральних симпатичних впливів.

**Матеріали цього розділу опубліковані у наступних роботах:**

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.)

Дехтяр Ю.М., Костев Ф.І., Багрєнцова 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.)

Костев 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 Листопад 25 (Здобувачем здійснено патентний пошук, набір та обробка результатів, аналіз та узагальнення, підготовка до друку).

## РОЗДІЛ 7

## ОБГРУНТУВАННЯ ШКАЛИ КВАЛІМЕТРИЧНОЇ МОДЕЛІ ОЦІНЮВАННЯ СЕЧОВИПУСКАННЯ У ХВОРИХ З ІДІОПАТИЧНИМ ГІПЕРАКТИВНИМ СЕЧОВИМ МІХУРОМ.

Синдром гіперактивного СМ є одним з варіантів розладів сечовипускання, що найбільш часто зустрічається та включає полакіурію, ургентні позиви, ургентне НС. Цей патологічний стан неспецифічний і спостерігається у людей будь-якого віку і статі, а також при деяких захворюваннях і вадах розвитку нижнього відділу сечового тракту і спинного мозку. Однак цей термін частіше застосовують для клінічної характеристики супраспінальних дисфункцій СМ.

Для оцінки стану НСШ та побудови діагнозу у хворих на ІГАСМ, крім інструментальних і лабораторних методів обстеження, велика роль належить оцінці клінічних симптомів, яка прямо або побічно характеризує стан мимовільного (характер позиву до сечовипускання, кількість сечовипускань, ефективний об'єм СМ, здатність утримання сечі) і вольового контролю (здатність відтермінувати сильний позив, здатність затримувати і переривати сечовипускання, участь черевних м'язів, поведінкові симптоми) основних функцій СМ.

Доступність НСШ для інструментальних досліджень сприяла розвитку функціональної діагностики. У результаті дослідження уродинаміки стали переважно пов'язувати зі спеціальними-методами (ретроградна цистометрія, профілометрія уретри, урофлоуметрію та ін.) [209]. Дійсно, будь-яким клінічним ознакам порушень сечовипускання, за правило, відповідають цілком певні зміни уродинамічних параметрів. Наприклад, за ургентного НС за результатами ретроградної ЦТМ досить імовірно очікувати зменшення порогу чутливості і максимального об'єму СМ з або без інтермітуючої ГД. У цих випадках КУДД використовують для диференціальної діагностики функціональних розладів НСШ і визначення ступеня вираженості ГД у фазу накопичення СМ або для індивідуального підбору фармакологічних препаратів

та інших засобів і методів з лікувальною метою (фармакоцистометрія). Подібний підхід виправданий і в випадках НС, для уточнення причини якого необхідні результати профілометричної кашлевої проби. Остання дозволяє встановити наявність і ступінь синхронізації змін внутрішньочеревного і внутрішньоуретрального тиску і є достовірним прийомом для виявлення збереження м'язів тазового дна, що забезпечують ситуаційну оклюзію уретри.

Дотепер не припиняється дискусія про клінічне значення уродинамічних досліджень у діагностиці різних форм розладів акту сечовипускання. Ми вважаємо, що показаннями до уродинамічного дослідження є: відсутність ефекту від емпірично призначеної терапії, плановане хірургічне лікування (наприклад, при стресовому нетриманні сечі), супутні неврологічні захворювання. І, менше з тим, якщо в діагностиці будь-якого захворювання або патологічного стану НСШ ґрунтуватися лише на зазначених даних уродинамічних досліджень, що нерідко і відбувається насправді, то лікаря неминуче чекає розчарування.

Слід відзначити, що початкову і надзвичайно важливу інформацію щодо стану уродинаміки НСШ, яку неможливо замінити ніякими інструментальними методами та можна отримати за допомогою класичного клінічного обстеження хворого (скарги, анамнез, клінічна симптоматика) за умови, що вона зібрана в рамках певної системи. В оцінці порушень сечовипускання, на нашу думку, надзвичайно важлива роль належить реєстрації ритму спонтанних сечовипускань. Це єдиний об'єктивний метод неінструментального визначення здатності СМ до накопичення й утримання сечі, який являє собою багаторазову неінструментальну ЦТМ, що дозволяє судити про стан порогу рефлекторної збудливості СМ. Уже при аналізі добового ритму сечовипускань у хворих з ІГАСМ можна відзначити, незважаючи на різноманітність клінічних проявів, у більшості хворих на ІГАСМ однотипні порушення резервуарної функції СМ, частіше пов'язані з гіперсенсорністю. Це зниження середнього ефективного об'єму СМ, часті позиви до сечовипускання, наявність імперативних сечовипускань, епізодів НС. Слід додати, що в щоденник сечовипускань слід

заносити тільки ті результати, які отримані при сечовипусканні за природним позивом. Це зауваження має принципове значення. При деяких захворюваннях, коли хворим т. з. примусове сечовипускання (нав'язаний ритм) - спорожнення СМ не за природним позивом, а за підказкою - через певні проміжки рекомендують часу (частіше через 1-3 години). Цей захід носить лікувальний характер при збереженій або частково порушеній евакуаторній функції СМ.

Інструментальну оцінку уродинаміки НСШ слід вважати лише складовою загального плану урологічного обстеження хворого і проводити на заключному його етапі. Знання фізичних параметрів уродинаміки дозволяє більш повно описати картину її розладів (характер, ступінь тяжкості) і з більшою вірогідністю обґрунтувати діагноз захворювання. КУДД є доповненням клінічного обстеження. Отримані дані мусять бути зіставлені з клінічними симптомами, використання ж голих цифр, за правило, приречене на діагностичну помилку. Діагностувати той чи той вид порушення акту сечовипускання у більшості хворих можна не вдаючись до інвазивних методів уродинамічних досліджень. І лише в деяких випадках, у хворих зі складними порушеннями сечовипускання (наприклад, при сполученні НС й обструктивного сечовипускання) встановлення діагнозу вимагає комплексного уродинамічного дослідження.

Іншими словами, клінічна оцінка стану основних функцій СМ в різні фази його діяльності надзвичайно важлива для діагностики деяких сторін порушень уродинаміки при будь-якому захворюванні, і перш за все для побудови індивідуального плану спеціального уродинамічного обстеження, результати якого можуть змінити первинний діагноз.

Клінічний аналіз патологічного стану НСШ досить складний. Це пов'язано з декількома об'єктивними обставинами. По-перше, акт сечовипускання надзвичайно динамічний процес, клініко-уродинамічні константи якого мають широкий діапазон і багато в чому залежать від загального стану пацієнта й умов його життя. Навіть у нормі, наприклад, емоційне напруження в деяких людей супроводжується полакїурією. Далекі не

всі здорові люди можуть спорожнити СМ у присутності сторонніх; під час огляду (або проведення УФМ) деякі пацієнти нерідко демонструють затримку початку і / або обструктивне сечовипускання, якого немає в звичних для нього умовах.

По-друге, розлади сечовипускання, а вірніше функції СМ, у хворих на ІГАСМ, відрізняються певним різноманіттям, на яке впливає вік та стать хворих. Так, для більш молодих хворих характерні ургентне сечовипускання без ургентного НС як відображення порушень процесу дозрівання вищих центрів вегетативної регуляції функції СМ; для молодих жінок - змішане НС, частою причиною якого є ускладнення під час пологів (пошкодження м'язів тазового дна); у чоловіків після 50 років – іритативні й обструктивні симптоми розладів акту сечовипускання, пов'язані з процесом старіння СМ, порушенням його кровообігу.

Таблиця 7.2.1

Кваліметрична таблиця для клінічної оцінки якості сечовипускання у хворих на ІГАСМ.

Параметр	Характеристика	Бали
1. Ургентний позив до сечовипускання	Немає	0
	Декілька разів на місяць	1
	Декілька разів на тиждень	2
	Кожен день до 2 разів	3
	Кожен день більше 2 разів	4
2. Ургентне нетримання сечі	Немає	0
	Декілька разів на місяць	1
	Декілька разів на тиждень	2
	Кожен день до 2 разів	3
	Кожен день більше 2 разів	4
3. Ритм спонтанних сечовипускань удень	До 8	0
	9-15	1
	16-20	2
	Більше 20	3

Продовження табл. 7.2.1

4. Ритм спонтанних сечовипускань уночі	1	0
	2-3	1
	4-5	3
	Більше 5	5
5. Середній ефективний об'єм сечового міхура	Більше 250 мл	0
	200-250 мл	1
	150-200 мл	2
	100-150 мл	3
	До 100 мл	4
6. Діурез з 18 години до 6 години (відношення до добового, %)	До 40%	0
	41-50%	1
	51-60%	2
	61-70%	3
	Більше 71%	4
7. Наявність супутніх сечових симптомів	Ні	0
	Обструктивні симптоми	2
	Посткоїтальна дізурія	2
	Нетримання сечі під час сну	2
	Дискомфорт у сечівнику	2
	Нетримання сечі при статевому акті	2
	Відчуття неповного випорожнення СМ	2
	Больовий синдром	5
	Інші симптоми	+ 2 бали за кожний
8. Наявність поведінкових симптомів	Ні	0
	Так	5
Сума балів		

Навіть за сучасного розвитку інструментальних уродинамічних методів дослідження важко переоцінити значення результатів реєстрації добового ритму сечовипускань. Вони особливо важливі для виявлення субклінічних варіантів дисфункцій НСШ, що клінічно проявляються частими або рідкісними

сечовипусканнями. Ба більше, це практично єдина можливість об'єктивно оцінити стан уродинаміки НСШ, за неможливості виконати інструментальні уродинамічні дослідження.

Назріла необхідність створення специфічних опитувальників для хворих на ІГАСМ за аналогією специфічних опитувальників, які раніше були запропоновані для хворих з інфравезикальною обструкцією. Відомо, що створення специфічних опитувальників (IPSS і QOL) для оцінки симптоматики та її впливу на ЯЖ хворих з інфравезикальною обструкцією, безумовно, справило величезний вплив на розвиток клінічної фармакології в урології. На цей час відомо більше двох десятків препаратів різних груп для лікування розладів сечовипускання при доброякісній гіперплазії простати.

Для практичної роботи з хворими на ІГАСМ потрібна більш конкретна система аналізу, яка дозволяє виявляти не тільки факт відповідності або невідповідності нормативам «нормального» сечовипускання, але і судити про ступінь відхилення. Не менш важливо, щоб результати тестування можна було порівняти в динаміці та щоб вони не залежали від спеціальності і кваліфікації лікаря, у якого спостерігається хворий. На цей час відсутня загальновизнана система оцінки тяжкості симптоматики ІГАСМ, яка була б заснована на об'єктивних показниках. Тому для виявлення симптомокомплексу ГАСМ, визначення ступеня його виразності і об'єктивізації оцінки ефективності проведеного лікування, нами розроблена і впроваджена кваліметрична таблиця для клінічної оцінки якості сечовипускання у хворих на ІГАСМ (таблиця 7.2.1).

У ній представлено чотири обов'язкових для симптомокомплексу ГАСМ параметри (позив до сечовипускання, ургентне НС, палакіурія, ноктурія) і кілька варіантів їхнього стану, ступінь вираженості яких позначена в балах - що більше його значення, то більш важкий симптом. Також, вона містить додаткові питання за п'ятьма параметрами та кілька варіантів відповіді на кожний, що відображають їхній стан за шкалою балів.

Оцінку стану сечовипускання за допомогою таблиці можна проводити амбулаторно, в поліклініці. Попередньо хворому пропонують провести

реєстрацію ритму спонтанних сечовипускань протягом трьох діб в домашніх, звичних для хворого умовах, з обчисленням середнього числа сечовипускань і середнього ефективного об'єму СМ за добу. Лише після цього приступають до заповнення таблиці.

Перші два параметри - якісні, що характеризують стан вольового контролю основних функцій СМ. У клінічній практиці сенсорну (аферентну) іннервацію СМ оцінюють за позивом до сечовипускання - відчуття наповнення СМ. У нормі позив виникає у відповідь на розтягнення детрузору сечею (поріг чутливості), поступово посилюється і, що найбільш істотно, на певний час може бути пригніченим вольовим зусиллям.

Ургентний позив до сечовипускання - періодично виникаюче непереборне бажання спорожнити СМ з різким зменшенням проміжку часу (до декількох секунд) від появи позиву до обов'язкового, часом неконтрольованого, спорожнення СМ. Наявність ургентного позиву до сечовипускання підтверджується зміною поведінки пацієнта.

Ургентне НС - виділення через сечі уретру на «висоті» ургентного позиву до сечовипускання. Питання про включення в даний синдром мимовільного сечовипускання під час сну (енурез) є дискусійним. Зазвичай його відносять до самостійної форми патології. Та й за формальною ознакою до ургентного позиву він не має прямого відношення. Проте, вважаємо, що симптомокомплекс імперативного сечовипускання і мимовільне сечовипускання під час сну доцільно розглядати у взаємозв'язку, оскільки вони дуже часто поєднуються і є наслідком одних і тих же дисфункцій СМ, тільки в різний час доби.

Наступні три параметри - кількість сечовипускань протягом доби, ночі та середній ефективний об'єм у СМ - є кількісними і визначаються за результатами реєстрації ритму спонтанних сечовипускань. Полакіурію передбачено визначити за двома показниками ритму спонтанних сечовипускань - кількістю сечовипускань за добу та середній ефективний об'єм СМ. У практично здорових людей перший показник коливається в межах 5-8

сечовипускань за добу (бал = 0). Середній ефективний об'єм СМ у практично здорових людей істотно коливається в межах 250-350 мл, що зазначено в таблиці з нульовим балом.

ГАСМ, відповідно до рекомендацій ICS, це лише поєднання трьох симптомів: полакіурії, ноктурії та ургентності, яка може бути з ургентним НС або без нього. Однак, в реальному житті, клінічна картина ідіопатичного ГАСМ більш багата і різноманітна.

Аналіз клінічної картини обстежених нами хворих дозволив виявити достовірну кореляцію симптомів, які супроводжують різні варіанти клінічного перебігу ІГАСМ, та можуть бути супутніми, або «сателітними» сечовими симптомами. Крім частого ургентного сечовипускання і ургентного НС клінічний перебіг захворювання у багатьох хворих відзначався додатково іншими дизуричними симптомами, у тому числі й, на перший погляд, не характерними для ГАСМ. Найчастіше ми спостерігали такі «сателітні» симптоми: нічна поліурія, больовий синдром, біль внизу живота, посткоїтальна дізурія, обструктивні симптоми, мимовільні нічні сечовипускання під час сну, відчуття неповного випорожнення СМ, НС при половому акті. Наявність кожного «сателітного» сечового симптому у кваліметричній таблиці оцінюється в 2 бали. Окрім больового синдрому, який ми пропонуємо оцінювати в 5 балів у зв'язку з у край негативним впливом на якість життя хворих.

Присутність важких дизуричних симптомів, особливо наявність больового синдрому, тривалий перебіг захворювання, емоційне виснаження, все це здатне змінити поведінку людини. Ми спостерігали у хворих на ІГАСМ додатково до сечових симптомів і наступні поведінкові симптоми: неможливість сечовипускання у присутності сторонніх (в тому числі медперсоналу), обмеження питного режиму, використання гігієнічних засобів (прокладок, памперсів), контрольні сечовипускання «на доріжку», складання карти туалетів тих місць, які хворі планують відвідати, неможливість сечовипускання навсидячки (для жінок) або стоячи (для чоловіків). Цікавим

нам видаються спроби хворих здійснити випереджувальне сечовипускання, так би мовити, сечовипускання наперед. Ми назвали цей симптом «запобіжне сечовипускання». Відраза до громадських туалетів, перспектива сечовипускання не в «своєму» туалеті викликає такий страх або тривогу, що змушує перетримувати сечу або мочитися в заздалегідь одягнений памперс. Ми пропонуємо наявність будь-якого поведінкового симптому, або комбінацію декількох симптомів оцінювати додатково в 5 балів.

Дисфункції СМ становлять усього лише один, найяскравіший прояв складного симптомокомплексу розладів вегетативної нервової системи. При цьому, за правило, страждає і регуляція ниркового кровотоку, що відбивається на стані діурезу. У нормі – 2/3 добової кількості сечі припадає на першу половину доби, з 6 до 18 годин. При ІГАСМ, за нашими спостереженнями, до 70% її добової кількості виділяється вночі, що справляє істотний вплив і на клініку розладів сечовипускання. Саме ця обставина спонукала нас внести в таблицю графу «Діурез».

Хворому необхідно роз'яснити сенс кожного параметру і в таблиці позначають їхній стан. У кінці підраховують суму балів, згідно таблиці, вона може варіювати від 0 до 50. Якщо значення дорівнює 0, то можна зробити висновок, що сечовипускання є «нормальним», тобто що більше ступінь відхилення якості сечовипускання від «норми», то вище сумарний бал.

Передбачено також можливість роздільного розподілу загальної суми балів на дві приблизно однакові частини - одна для тестування т. з. «денних», інша - «нічних» симптомів. У цьому випадку не буде ілюзії високої ефективності (зменшення сумарного балу) лікування при відновленні нормального сечовипускання вдень і збереженні нічної полакіурії, енурезу і навпаки.

Зазначена кваліметрична таблиця багатофункціональна. Але найбільшу практичну цінність вона має для підтримки клінічного спостереження за перебігом розладів сечовипускання при фармакотерапії конкретного захворювання, а саме ІГАСМ. З її допомогою можна отримати досить

об'єктивну картину відповіді нижнього відділу сечового тракту на медикаментозний вплив і звести до розумного мінімуму число контрольних інструментальних досліджень.

Таблицю заповнює лікар-уролог поліклініки зі слів хворого та додатково вносячи результати трьохдобової реєстрації ритму спонтанних сечовипускань. Поряд з даними про ступінь вираженості розладів сечовипускання на цьому етапі обстеження з великим ступенем вірогідності за показником середнього ефективного об'єму СМ можна диференціювати практично всі основні варіанти його дисфункцій, не вдаючись до КУДД, і за необхідності намітити план інструментального урологічного обстеження.

Таким чином, слід особливо підкреслити, що діагностична роль клінічного аналізу функціональних розладів НСШ до теперішнього часу залишається основоположною і принципово не змінювалась упродовж останніх десятиліть і після впровадження в практику уродинамічних методів дослідження. З вдосконаленням уродинамічних методів обстеження відкрились нові можливості отримання важливої діагностичної інформації, щодо уродинаміки НСШ. За певних умов інтерпретацію клінічної картини можна істотно поліпшити. Використання кваліметричної моделі оцінки розладів акту сечовипускання з допомогою спеціальних таблиць для різних вікових груп пацієнтів і нозологій видається найбільш реальним шляхом вирішення даного завдання.

На першому етапі обстеження, коли характер захворювання до кінця не ясний, головним завданням уролога є визначення сумарного ступеня розладів сечовипускання. Пізніше, при уточненні діагнозу, вихідна інформація про клінічні прояви буде служити відправною точкою при судженні про перебіг захворювання, ефективності медикаментозного, оперативного або комбінованого лікування.

*Клінічний приклад. Хвора А., 29 років, спрямована на консультацію до уролога зі скаргами на часте сечовипускання, ургентні позиви до сечовипускання 3-4 рази на день, ургентне НС 2-3 рази в тиждень. Нічне*

сечовипускання - один раз щочі. В аналізах сечі і крові змін немає. При ультразвуковому дослідженні нирок і сечових шляхів патології не встановлено. За результатами реєстрації ритму спонтанних сечовипускань виявлено виражену полакіурію (число сечовипускань протягом дня 16 разів, середній ефективний обсяг СМ = 82 мл; залишкової сечі немає). Тестування за допомогою таблиці показало, що у хворої має місце синдром гіперактивного СМ з ургентними НС, обумовлений гіперрефлекторною дисфункцією СМ. Сумарний бал розладів сечовипускання 29 (важкий ступінь). Проведено місячний курс лікування М-холінолітиками. При контрольному огляді відзначено позитивну динаміку - обсяг СМ збільшився приблизно на 1/3 від вихідного, зменшення кількості сечовипускань. Сумарний бал розладів сечовипускання зменшився на 12 одиниць (з 29 до 17). Повторне лікування М-холінолітиками ефекту не дало (рисунок 6.1.1). Надалі проведено курс з 15 процедур методом біологічного зворотного зв'язку в поєднанні з ЕМГ-тригерною електростимуляцією м'язів тазового дна з вираженим і стійким ефектом. Відзначено, що у хворої повністю відновилася резервуарна функція СМ - норморефлексія (середній обсяг дорівнює 251 мл), сумарний бал розладів сечовипускання знизився до 5 (залишкові розлади сечовипускання у вигляді рідкісних епізодів полакіурії та ургентності).

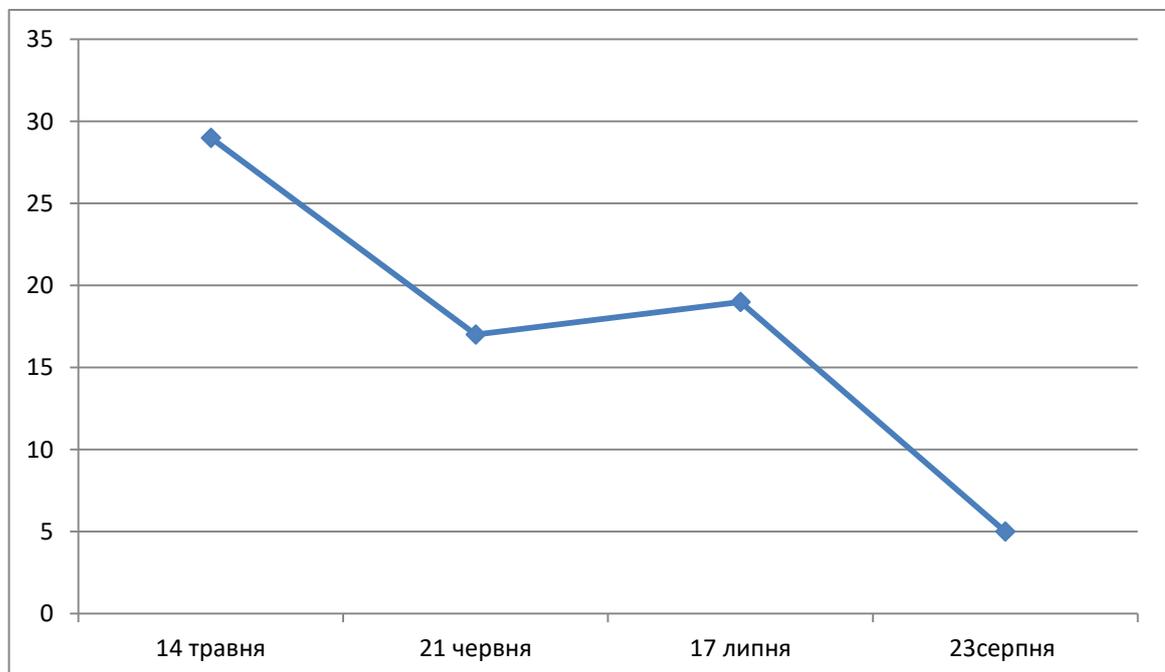


Рисунок 7.2.1 Динаміка розладів сечовипускання за сумарним балом кваліметричної таблиці хворої А. у процесі лікування: 14 травня - вихідні дані, 21 червня, 17 липня, 23 серпня - у процесі лікування.

Наявність тісного зв'язку між тяжкістю симптоматики ІГАСМ і погіршенням ЯЖ хворих вказує на необхідність оцінки вираженості симптомів ІГАСМ в рамках загальної класифікаційної системи. Основою даної системи було положення, що значущість тих чи тих клінічних проявів ІГАСМ полягає в тому, наскільки вони погіршують ЯЖ хворих. Будь-які інші критерії для оцінки тяжкості симптоматики ІГАСМ відсутні. У зв'язку з цим, для створення системи оцінки ступеня тяжкості ІГАСМ було проведено аналіз зв'язку вираженості окремих симптомів ІГАСМ з погіршенням якості життя хворих.

Нами проаналізовано опитувальні листи і клініко-лабораторні характеристики хворих на ІГАСМ, для чого було використано впроваджений у повсякденну клінічну практику метод оцінки якості життя WHOQOL – 100 (ВООЗ ЯЖ-100, українська версія під науковою редакцією д. мед. н. С.В. Пхиденка). Метод розроблено і рекомендовано ВООЗ для вивчення ефективності медичних і соціальних програм і вимірює якість життя, пов'язану зі здоров'ям. ВООЗ ЯЖ-100 дозволяє отримувати як загальну оцінку ЯЖ, так і оцінки, що відбивають ступінь задоволеності в різних сферах. Оцінці підлягають 6 великих сфер якості життя (фізичний стан (ФС), рівень незалежності (РН), соціальне функціонування (СФ), психологічний стан (ПС), навколишнє середовище (НС) і духовність (ДС), а також вираховується пряма оцінка загальної ЯЖ та здоров'я (ЗЗ).

За допомоги анкет, самостійно заповнюваних пацієнтами, оцінювалася їхня якість життя і чинники, які змінювали останню у найбільшому ступені, а також особливості особистості пацієнта, сприйняття болю. Додатково проводилася лікарська оцінка тих таки аспектів життя хворого.

З огляду на тісний зв'язок відповідей пацієнтів на питання ВООЗ ЯЖ-100 для подальшого аналізу і розробки класифікаційної системи, ми використовували загальну оцінку ЯЖ. На наступному етапі статистичними методами показано зв'язок між відповідями пацієнтів на питання ВООЗ ЯЖ-100 і виразністю клінічних проявів ІГАСМ за кваліметричною таблицею. Установлено, що характер відповіді на питання ВООЗ ЯЖ залежить від частоти

сечовипускання, частоти імперативних позивів і частоти ургентного НС та інші параметри кваліметричної таблиці. Ця обставина лягла в основу поділу важкості симптоматики ІГАСМ за сумою балів кваліметричної таблиці. Ми розділили всіх 409 обстежених нами, в рамках цього дослідження, хворих з ІГАСМ на групи за ступенем важкості симптоматики ІГАСМ, залежно від зведеної суми балів за кваліметричною таблицею.

ЯЖ хворих також залежала від ступеня важкості симптоматики ІГАСМ. Найбільше зниження якості життя, за опитувальником ВООЗ ЯЖ-100, найчастіше, відповідає більш ніж 21 сумарному балу за кваліметричною таблицею (загальна оцінка ЯЖ -  $6,7 \pm 0,6$ ). Така конфігурація зустрічалася в 31% хворих. Менш виражене зниження ЯЖ спостерігалось у хворих (43%), загальна оцінка ЯЖ за опитувальником ВООЗ, в ній становила  $10,4 \pm 0,6$ , що відповідало  $16 \pm 1,4$  балам за кваліметричною таблицею. Та у 26% хворих ( ) загальна оцінка ЯЖ за опитувальником ВООЗ становила  $11,6 \pm 0,5$ , що відповідало  $8 \pm 0,9$  балам за кваліметричною таблицею. Таким чином, проведений статистичний аналіз, зіставивши з результатами дослідження за ВООЗ ЯЖ-100, дозволив виділити три ступеня важкості симптоматики ІГАСМ: легку, середню і важку. Відповідно, перший (легкий) ступінь важкості симптоматики ІГАСМ діагностується при 10 і менше балах, другий (помірний) ступінь важкості - від 11 до 20 балів, третій (важкий) ступінь важкості – 21 і більше балів.

Таким чином, вважаємо, що розробка стандарту клінічної оцінки сечовипускання для хворих, які страждають розладами сечовипускання, є нагальним завданням мікціології. Аналіз сечовипускання у хворих з ІГАСМ за допомогою кваліметричної таблиці являє собою лише спосіб максимально повного і досить об'єктивного опису клінічної картини. Не менше значення тут має простота реєстрації, можливість накопичення і тривалого зберігання отриманих даних для їхнього порівняння у процесі лікування. Це простий і досить надійний «інструмент» оцінки функції НСШ. Такий підхід має безперечні переваги перед традиційним трактуванням симптоматики, особливо

в тих випадках, коли захворювання продовжується тривалий термін, лікування етапне і в ньому беруть участь лікарі різних спеціальностей і кваліфікацій (наприклад урологи та гінекологи у хворих-жінок з НС). Неодноразове їхнє заповнення і порівняння дозволяє (не вдаючись до складних методів інструментальної та уродинамічної діагностики) з досить великим ступенем вірогідності судити про динаміку патологічного процесу і ефективність медикаментозного, оперативного або комбінованого лікування в будь-якому медичному закладі.

## РОЗДІЛ 8

## ОПТИМІЗАЦІЯ АЛГОРИТМУ ДІАГНОСТИЧНОГО ПОШУКУ ПРИ СИНДРОМІ ІДІОПАТИЧНОГО ГІПЕРАКТИВНОГО СЕЧОВОГО МІХУРА.

Сьогодні в рамках доказової медицини зроблена спроба уніфікувати і алгоритмізувати дії лікаря, тим самим істотно заощадити час, матеріальні ресурси, одночасно підвищивши точність діагностики й ефективність лікувальних заходів. Розлади сечовипускання - складна, багатофакторна, комплексна і полінозологічна проблема. Розпізнавання розладів акту сечовипускання, за правило, не становить особливих складнощів, позаяк вони виявляються комбінацією доволі однотипних симптомів – частішанням сечовипускання протягом доби, зниженням кількості одномоментно виділеної сечі, порушеннями чутливості СМ, різними варіантами НС. Проте, відповідно до рекомендацій ICS, ГАСМ це лише тільки три симптоми полакіурія, ноктурія і ургентність, яка може бути з ургентним НС або без. Таким чином, діагностика функціональних порушень нижнього відділу сечового тракту у хворих на ГАСМ ґрунтується на симптоматології, урологічному обстеженні й виключенні інших ймовірних причин скарг хворої, передовсім інтерстиціального циститу, туберкульозу і раку СМ. Отже, позірна простота діагностики оманлива і, як і будь-який інший діагностичний процес, потребує систематизації і розумної методології. У реальній клінічній практиці лікар-уролог далеко не завжди стикається з ситуацією, коли до нього звертаються хворі з раніше встановленим діагнозом і від лікаря вимагається лише вибрати найраціональніший метод лікування стосовно конкретної нозологічної форми або відкоригувати раніше розпочату терапію. Набагато частіше доводиться мати справу з банальним набором симптомів і ознак, частина з яких неспецифічні, або взагалі не мають прямого відношення до основного захворювання. Завдання лікаря розібратися в подібних ситуаціях і прийняти стратегічно правильне рішення.

У той же час, діагностика розладів сечовипускання нерідко становить для лікарів складне завдання. Труднощі можуть бути пов'язані з різними факторами, включаючи різнопланову клінічну картину і відсутність чітких діагностичних критеріїв. Крім того, далеко не всі пацієнти можуть описати свої симптоми, користуючись дескрипторами, характерними саме для цього патологічного стану, що може призводити до постановки помилкового діагнозу і вибору неправильної терапії. Серйозною підмогою для діагностики розладів акту сечовипускання останнім часом стають анкетні методи, які дозволяють лікарю максимально об'єктивізувати діагноз.

Фактичною основою діагностики були і залишаються симптоми - ознаки, які виявляються лікарем при обстеженні хворого й які він використовував для встановлення діагнозу і визначення прогнозу перебігу захворювання. Ідентифікація симптому або симптомокомплексу аж ніяк не означає, що зрозуміла його патогенетична сутність, а, отже, не дозволяє виділити домінуючу ознаку, яка, в кінцевому рахунку, і визначає стратегію обстеження і тактику лікування хворого. Описуючи суб'єктивні прояви хвороби, хронологію їхнього розвитку та специфіку взаємодії, хворі мимоволі (чи свідомо) намагаються ранжувати їх, виділити найістотніші, і привернути увагу лікаря саме до них. На практиці все може бути інакше: симптом, який найбільше турбує хворого, виявляється незначним і, навпаки, нічим не примітна скарга містить найціннішу інформацію, здатну повністю модифікувати первинну діагностичну концепцію.

В огляді літератури ми представили в історичному аспекті можливості діагностики ІГАСМ. У цьому розділі ми намагалися дати критичну оцінку відомим методам діагностики, відокремити найбільш інформативні з них і запропонувати оптимальний, з нашого погляду, алгоритм діагностики, що дозволяв би обрати адекватне лікування. Тільки на підставі скарг на ургентність неможливо поставити остаточний патогенетично обґрунтований діагноз. Тому для подальшого детального виявлення причин синдрому ІГАСМ необхідно комплексне обстеження, що включає консультації кількох фахівців

Клінічні прояви будь-якого патологічного процесу та їхнє вербальне відтворення, тобто скарги хворого, зазвичай складають групу симптомів, яка в подальшому поповнюється результатами фізикального обстеження і лабораторно-інструментальних досліджень. В основі диференціальної діагностики завжди лежить послідовне, цілеспрямоване, алгоритмізувати виключення тих хвороб, які мають ідентичні клінічні прояви або, навпаки, значно різняться між собою за основними симптомами.

На першому етапі обстеження - клінічне обстеження, що включає збір анамнезу, ведення щоденників сечовипускання, фізикальне обстеження, гінекологічне дослідження з проведенням функціональних проб, лабораторне обстеження (дослідження осаду сечі з бактеріологічним дослідженням). Цей етап було нами доповнено спеціальними інформативними інструментами - анкети оцінки якості життя (за шкалою EuroQualityofLife) і анкети для вивчення структури і вираженості вегетативних порушень - «Опитувальник для виявлення ознак вегетативних змін» і «Схеми дослідження для виявлення ознак вегетативних порушень», що дозволяє здійснити підбір адекватної медикаментозної корекції симптомів ІГАСМ з урахуванням особливостей вегетативного забезпечення акту сечовипускання у конкретного хворого.

Особливу роль ми відводимо детальному збору анамнезу. Уже на початковому етапі обстеження слід звернути увагу на епізоди сечової інфекції в минулому, перенесені хірургічної операції на органах малого тазу, інтеркурентні захворювання (стан нервової системи, геніталій, товстого кишківника, цукровий діабет, алергія, системні захворювання тощо). Також належить з'ясувати, чи приймав хворий препарати, що впливають на тонус НСШ (транквілізатори, симпатолітики і симпатоміметики, антидепресанти, гормони, спазмолітики, блокатори кальцієвих каналів, діуретики та інші) та уточнити вплив зазначених препаратів на клінічну картину.

При деталізації анамнезу від лікаря потрібні не тільки вміння, терпіння і досвід, а й особлива професійна увага, що дозволяє оцінити емоційний стан хворого, рівень інтелекту, манеру триматися, нарешті, інтуїтивно відчутти,

наскільки правдива і сповнена розповідь хворого, тобто зрозуміти, які цілі вона переслідує, звертаючись за допомогою саме до вас і саме зараз. Практичний досвід показує, що ці, на перший погляд незначні нюанси, багато в чому зумовлюють спрямованість і кінцевий результат діагностичного пошуку. Також на першому етапі всім хворим слід проводили урологічне, гінекологічне, неврологічне обстеження для виключення соматичних захворювань, здатних спричинити симптомокомплекс ГАСМ. Також виконували оцінку об'єктивних та суб'єктивних симптомів ГАСМ шляхом використання опитувальників якості життя хворих, інтенсивності дизуричних симптомів, оцінку скарг, даних анамнезу, УЗ-дослідження органів сечової системи з визначенням залишкової сечі.

Для оцінки стану НСШ та побудови діагнозу у хворих на ІГАСМ, крім інструментальних і лабораторних методів обстеження, велика роль належить оцінці клінічних симптомів, які прямо або побічно характеризують стан мимовільного (характер позиву до сечовипускання, кількість сечовипускань, ефективний об'єм СМ, здатність утримання сечі) і вольового контролю (здатність відтермінувати сильний позив, здатність затримувати і переривати сечовипускання, участь черевних м'язів, поведінкові симптоми) основних функцій СМ. Виявлення об'єктивних симптомів - достовірний доказ існування хвороби, причому, їхнє значення суттєво зростає, якщо вони підтверджують функціональні або анатомічні зміни, наявність яких гіпотетично передбачалася на підставі даних анамнезу.

У практичній урології непоодинокі випадки, коли саме фізикальні ознаки служать єдиним свідченням наявності патологічного процесу, особливо, якщо дані анамнезу суперечливі, заплутані або відсутні зовсім. Усе це справедливо лише за умови, що фізичне обстеження виконується методично і ретельно, не дивлячись на спокусу обмежитися вивченням ураженого органу. Це не менш справедливо і щодо додаткових методів дослідження, які не тільки за назвою, а й по суті є такими, оскільки найчастіше (якщо мова не йде про скринінг)

доповнюють, уточнюють і розвивають ідеї лікаря, дозволяючи одночасно наблизитися до розуміння етіології і патогенезу конкретного симптому.

При обстеженні хворих у гінекологічному кріслі ми оцінюємо стан зовнішніх статевих органів, слизової піхви, зовнішнього отвору уретри, визначали його топографію, проводили забір матеріалу для мікроскопічного і бактеріологічного дослідження. Пальцеве піхвове обстеження виявило у 41% хворих біль у ділянці дна СМ різної інтенсивності. Пальпація дозволяє також оцінити стан сечовипускного каналу і парауретральних залоз.

Важливим, на наш погляд, є виявлення симптомів нейровегетативних порушень. Про наявність останніх можна судити за даними загального обстеження (тремор рук, дермографізм, акроціаноз, дратівливість, образливість, слабкий, млявий пульс тощо). Дисфункції СМ являють усього лише один, найяскравіший прояв складного симптомокомплексу розладів вегетативної нервової системи. При цьому, як правило, страждає і регуляція ниркового кровотоку, що позначається на стані діурезу. За норми – 2/3 добової кількості сечі припадає на першу половину доби, з 6 до 18 годин. При клімактеричному синдромі, за нашими спостереженнями, до 70% її добової кількості виділяється вночі, що чинить суттєвий вплив і на клініку розладів сечовипускання. Функціональний стан ВНС хворих з дисфункцією НСШ є клінічним відображенням стану надсегментарних вегетативних систем, які організують адаптивну поведінку пацієнта. Тому неврологічний статус потрібно вивчати за загальноприйнятою методикою з поглибленим вегетологічним обстеженням (дослідження вегетативного тону і вегетативної реактивності). Вивчення структури і вираженості вегетативних порушень проводяться за допомогою анкети «Опитувальник для виявлення ознак вегетативних змін» і «Схеми дослідження для виявлення ознак вегетативних порушень». Дані анкети рекомендовані для вивчення великих контингентів, прості у використанні і обробці результатів, дозволяють отримати об'єктивну картину вегетативних порушень, заповнюються лікарем, і є найбільш часто застосовуваною методикою оцінки вегетативних функцій.

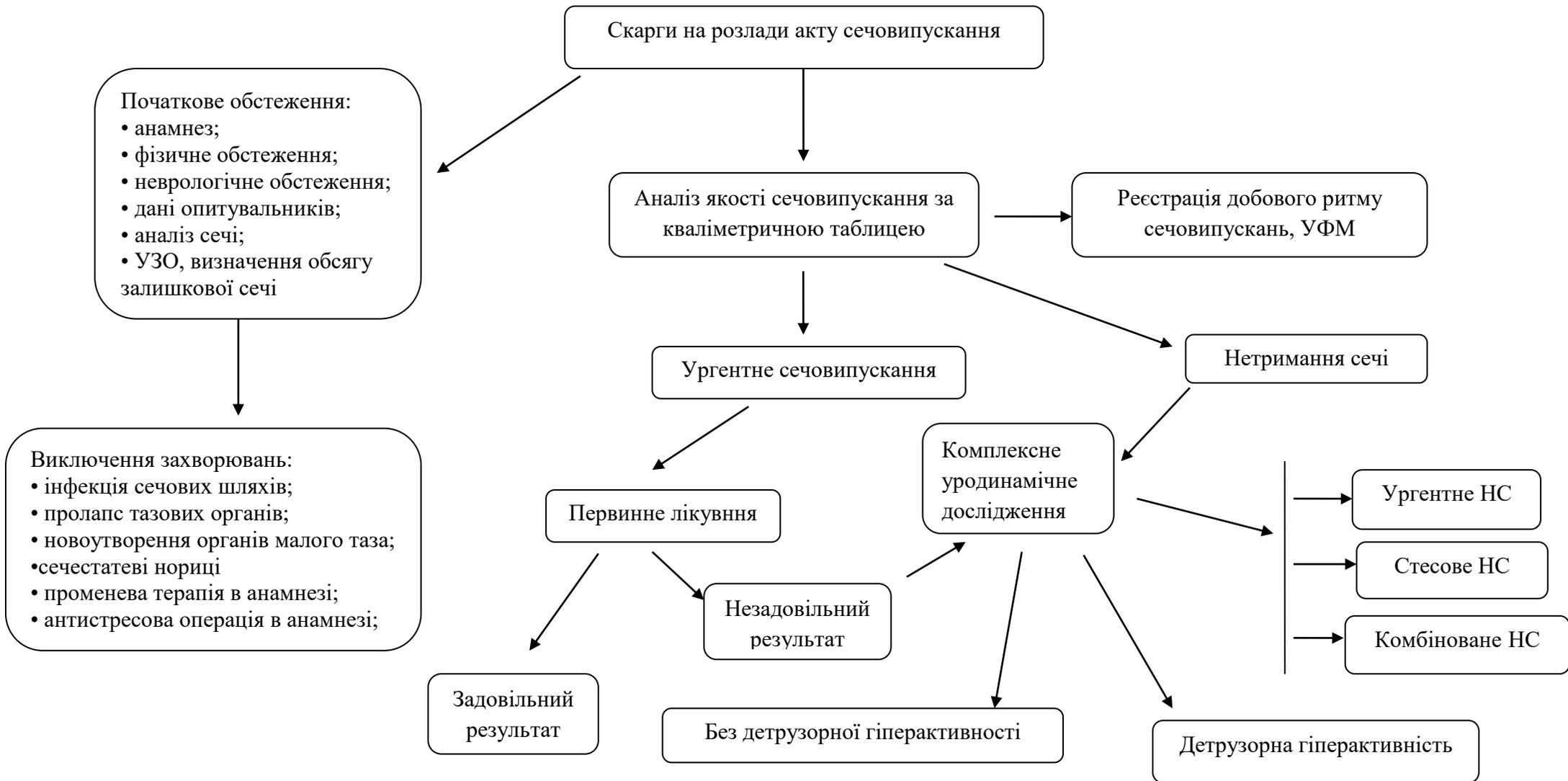


Рисунок 8.1 Діагностичний алгоритм ідіопатичного гіперактивного сечового міхура.

Нейроциркуляторні розлади у хворих на ІГАСМ характеризуються різноманітними суб'єктивними і об'єктивними симптомами. Серед суб'єктивних проявів: серцево-судинні порушення (серцебиття, підвищення артеріального тиску, болю в серці, аритмії), церебральні прояви (головні болі, запаморочення, шум у вухах, розлади сну, погіршення пам'яті, зниження концентрації уваги), порушення функції шлунково-кишкового тракту (абдомінальний біль, метеоризм, диспепсії, дискінезії жовчновидільних шляхів, нудота, відрижка) і психоемоційні прояви (понижена працездатність, швидка втомлюваність, дратівливість, нестійкість настрою, погане самопочуття).

Як правило, у таких хворих порушений сон, присутні депресивні і тривожні порушення. Саме тривога і депресія можуть викликати недостатність серотонінергічних і норадреналінергічних структур центральної нервової системи, зменшують кількість серотоніну в сегментарних центрах сечовипускання. А вже це здатне знижувати симпатичний рефлекс наповнення і утримання сечі в міхурі з одного боку, і викликати розгальмування парасимпатичного рефлексу спорожнення сечового міхура. Таким чином, виникає дисбаланс вегетативних регуляторних механізмів при порожньому і наповненому сечовому міхурі і клінічні прояви ІГАСМ.

Лабораторна діагностика, заснована на загальноприйнятих методах дослідження сечі і крові, не дає додаткових діагностично цінних відомостей у хворих з функціональними порушеннями нижніх сечових шляхів. Обов'язковою є клініко-лабораторне дослідження (загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі), мікробіологічні методи дослідження (бактеріологічний посів сечі з визначенням чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів). Лабораторні дослідження крові і виокремлювані з уретри і піхви за допомоги імуофлюоресцентної мікроскопії та PCR дозволяють виключити у хворих досліджуваної групи

специфічні інфекції, що передаються статевим шляхом (гонорея, трихомоніаз, герпетична інфекція, хламідіоз).

Ми вважаємо, що бактеріологічне дослідження осаду сечі і мікробіологічна діагностика піхвового вмісту у хворих-жінок з ІГАСМ є обов'язковою. У зв'язку з відсутністю інфекційного компонента в генезі розладів сечовипускання у хворих на ІГАСМ, призначення антибіотиків за даної патології необґрунтоване.

Ультрасонографічне дослідження необхідно здійснювати усім хворим, при цьому слід використовувати як надлонне, так і промежинне сканування. За допомоги даного дослідження оцінюють анатомічні зміни СМ, стан стінки органу, наявність залишкової сечі й ехоструктуру парауретрального простору, стан передміхурової залози у чоловіків. Обов'язкове і визначення стану верхніх сечових шляхів при ультрасонографії. Можливості ультрасонографічного дослідження у вивченні топографо-анатомічних змін в органах малого тазу і НСШ, неінвазивність даної методики і доступність для контролю за станом сечової системи в процесі лікування хворих роблять її, на наш погляд, обов'язковою у хворих з ІГАСМ.

Для оцінки стану НСШ та побудови діагнозу, у хворих на ІГАСМ, крім інструментальних і лабораторних методів обстеження, велика роль належить оцінці клінічних симптомів, які прямо або побічно характеризують стан мимовільного (характер позиву до сечовипускання, кількість сечовипускань, ефективний об'єм СМ, здатність утримання сечі) і вольового контролю (здатність відтермінувати сильний позив, здатність затримувати і переривати сечовипускання, участь черевних м'язів, поведінкові симптоми) основних функцій СМ.

У всіх пацієнтів необхідно організовувати заповнення щоденників сечовипускання протягом трьох діб у звичних домашніх умовах. Заповнення щоденника сечовипускання починали з часу підйому пацієнта і завершували до моменту підйому на наступний день. При цьому, пацієнти відзначали час відходу до сну, що давало можливість згодом підрахувати кількість

сечовипускань, ургентних позивів і епізодів НС у нічний час. Усіх хворих було детально інструктовано щодо правильного заповнення щоденників сечовипускання. При цьому хворим було рекомендовано не змінювати свій звичайний розпорядок дня і питний режим.

Слід відзначити, що в оцінці порушень сечовипускання, на нашу думку, важлива роль належить реєстрації ритму спонтанних сечовипускань. Це єдиний об'єктивний метод неінструментального визначення здатності сечового міхура до накопичення й утримання сечі, який являє собою багаторазову неінструментальну цистометрію, що дозволяє судити про стан порогу рефлекторної збудливості СМ. Навіть при сучасному розвитку інструментальних уродинамічних методів дослідження важко переоцінити значення результатів реєстрації добового ритму сечовипускань. Вони особливо важливі для виявлення субклінічних варіантів дисфункцій НСШ, що клінічно проявляються частими або рідкісними сечовипусканнями. Більш того, це практично єдина можливість об'єктивно оцінити стан уродинаміки НСШ, за неможливості виконати інструментальні уродинамічні дослідження.

Дані про характер сечовипускання оцінюються за добовим ритмом сечовипускання та аналізуються за допомогою кваліметричної таблиці для клінічної оцінки якості сечовипускання у хворих на ІГАСМ, в якій основні симптоми порушення сечовипускання оцінюються певною кількістю балів, залежно від ступеня тяжкості порушень. Кваліметрична таблиця було розроблено нами для практичної роботи з хворими на ІГАСМ як конкретну систему аналізу, що дозволяє виявляти не тільки факт відповідності або невідповідності параметрам «нормального» сечовипускання, але і судити про ступінь відхилення. Не менш важливо, що результати тестування, які отримані за допомогою кваліметричної таблиці оцінки якості сечовипускання можна порівняти в динаміці та що вони не залежать від спеціальності і кваліфікації лікаря, у якого обстежується хворий.

Наступним етапом є уродинамічне дослідження (урофлуометрія, цистометрія з проведенням провокативних тестів, профілометрія уретри, ЕМГ) для виявлення факту ГД, що послужить приводом диференціювати ІГАСМ. Уже на цьому етапі, при виявленні ГД, потрібно визначити нейрогенну або ідіопатичну природу явища. Тому неврологічне обстеження є обов'язковим для розглянутого контингенту хворих. Гіперрефлексія СМ може поєднуватися і з патологією тазового дна, при цьому може бути як одним із симптомів, пов'язаних з неспроможністю тазового дна і пролапсу геніталій, так і паралельно протікаючим процесом. Тому, всім хворим з дизуричними скаргами категорично показана консультація гінеколога для збору акушерського і гінекологічного анамнезу, виявлення гінекологічних захворювань і для оцінки ступеня зміни топографії тазових органів.

До сьогоднішнього часу не припиняється дискусія про клінічне значення КУДД у діагностиці різних форм розладів акту сечовипускання. Ми вважаємо, що показаннями до КУДД є: відсутність ефекту від емпірично призначеної терапії, плановане хірургічне лікування (наприклад, при стресовому НС), супутні неврологічні захворювання. Для розуміння патофізіологічних процесів, що лежать в основі симптомів порушення сечовипускання у хворих з ІГАСМ, подрібно відтворити симптоматичні скарги пацієнта під час уродинамічних тестів, і забезпечити їхнє патофізіологічне пояснення шляхом зіставлення симптомів з результатами уродинамічних досліджень. В цих цілях закладене визнання того, що симптоми НСШ мають важливе значення, тому що саме вони приводять пацієнта до лікаря, але вони і часто вводять в оману клініциста. Уродинамічне дослідження є логічним продовженням ретельного збору скарг, анамнезу, об'єктивного фізикального обстеження і є інтерактивним процесом між пацієнтом і клініцистом. Потрібно мати на увазі, що будь-які, навіть найдосконаліші, методи лабораторної та інструментальної діагностики, незважаючи на їх об'єктивність і надійність, здаються не позбавленими недоліків, пов'язаних як зі специфікою самого методу, так і з

умінням лікаря грамотно виконувати дослідження й інтерпретувати отримані дані. Проте, дуже часто тільки за допомогою цих високоінформативних технологій вдається виявити специфічні і патогномонічні симптоми, що визначає успіх діагностичного пошуку в цілому.

Уже при аналізі добового ритму сечовипускань можна відзначити, незважаючи на розмаїття клінічних проявів, що у більшості хворих однотипні порушення резервуарної функції СМ частіше пов'язані з гіперактивністю. Це зниження середнього ефективного об'єму СМ, часті позиви до сечовипускання, наявність імперативних сечовипускань, епізодів НС. КУДД є доповненням клінічного обстеження. Отримані дані мусять бути зіставлені з клінічними симптомами, використання ж голих цифр, за правило, приречене на діагностичну помилку. Діагностувати той чи той вид порушення акту сечовипускання у більшості хворих можна не вдаючись до інвазивних методів уродинамічних досліджень. І лише в деяких випадках, у хворих зі складними порушеннями сечовипускання (наприклад, при сполученні НС й обструктивного сечовипускання), встановлення діагнозу вимагає КУДД.

Інструментальну оцінку уродинаміки НСШ слід вважати лише складовою загального плану урологічного обстеження хворого і проводити на заключному його етапі. Знання фізичних параметрів уродинаміки дозволяє більш повно описати картину її розладів (характер, ступінь тяжкості) і з більшою вірогідністю обґрунтувати діагноз захворювання. КУДД є доповненням клінічного обстеження. Отримані дані мусять бути зіставлені з клінічними симптомами, використання ж голих цифр, за правило, приречене на діагностичну помилку. Діагностувати той чи той вид порушення акту сечовипускання у більшості хворих можна не вдаючись до інвазивних методів уродинамічних досліджень. І лише в деяких випадках у хворих зі складними порушеннями сечовипускання (наприклад, при сполученні НС й обструктивного сечовипускання) встановлення діагнозу вимагає комплексного уродинамічного дослідження.

Фактичною основою діагностики були і залишаються симптоми - ознаки, які виявляються лікарем при обстеженні хворого і які він використовував для встановлення діагнозу та визначення прогнозу перебігу захворювання. Іншими словами, клінічна оцінка стану основних функцій СМ - в різні фази його діяльності - надзвичайно важлива для діагностики деяких сторін порушень уродинаміки при будь-якому захворюванні, і перш за все для побудови індивідуального плану спеціального уродинамічного обстеження, результати якого можуть змінити первинний діагноз.

Наш досвід обстеження хворих з ідіопатичними функціональними порушеннями НСШ дозволяє обмежити, в алгоритмі обстеження, об'єм стандартних ендоскопічних досліджень, що включають цистоуретроскопію. У більшості випадків ці дослідження неодноразово здійснювалися пацієнтам раніше в різних лікувальних закладах і не мали суттєвої діагностичної вартості. При цистоуретроскопії можливі зміни епітелію, за правило, обмежувалися трикутником СМ, шийкою СМ і задньою уретрою. Змінена слизова оболонка мала білувато-сірий відтінок. У ділянці трикутника і шийки СМ не рідко спостерігалася гіперемія, що супроводжується набряком і розпушенням слизової, різким виділенням окремих судин. У ділянці зовнішнього отвору СМ часто виявляли характерні поліпоїдні зміни слизової. У більшості випадків вони виникають на ґрунті хронічного запалювального роз'ятрення задньої уретри абактеріального походження. У літніх хворих відзначаються зміни слизової уретри, переважно у вигляді її атрофії, випадіння слизової уретри відзначено у жінок. Усі перелічені зміни не є типовими для ІГАСМ ознаками, лише за наявності ознак функціонального порушення СМ, ці зміни слизової оболонки можна вважати доказом розвитку симптомокомплексу ургентного сечовипускання.

Відсутність структурних змін у верхніх сечових шляхах, за даними ультрасонографії, нормальні показники функціонального стану нирок при радіоізотопній ренографії, дають можливість не проводити комп'ютерну томографію сечової системи. Це дослідження показане лише хворим, що

перенесли раніше оперативні втручання на органах сечової системи, або при виявленні структурних змін у верхніх сечових шляхах, за даними ультрасонографії.

Інструментальне обстеження, за наявності підозри на обструктивне сечовипускання, ми починали з калібровки уретри – визначення діаметру сечовипускального каналу оливоподібними прямими уретральними бужами зростаючого діаметру. Критерієм відсутності органічної інфравезикальної обструкції вважали можливість безперешкодного проведення по сечовипускальному каналу оливоподібного бужа № 28 за шкалою Шар'єра. Калібровка уретри, поряд з урофлоуметрією, дозволяє виявити ознаки органічної інфравезикальної обструкції.

Отримані дані лабораторного, інструментального і бактеріологічного методів діагностики свідчать про переважання при ІГАСМ локальних етіологічних і патогенетичних чинників, що сприяють послабленню резистентності слизової оболонки СМ, розвитком її гіперсенсорності на тлі таких сприятливих чинників, як порушення уродинаміки НСШ.

Таким чином, діагностика ІГАСМ є складним і багатоетапним процесом. Основним напрямком діагностики є визначення чинників етіології, патогенезу і ступеня запалювальної реакції. Підсумовуючи накопичений досвід, ми спробували уникнути стандартного підходу до цієї складної проблеми, оскільки вважаємо, що кожний хворий потребує неформального, індивідуального плану обстеження. Разом із тим, на нашу думку, лише застосування комплексного обстеження здатне привести до оптимального результату, що полягає у правильному діагнозі й визначенні лікувальної тактики, що послужило базою для складання діагностичного алгоритму. Як видно з представленого алгоритму (рис. 7.1.1), необхідний комплекс досліджень у хворих з ІГАСМ зводиться до детальної, неформальної бесіди, фізикального обстеження, гінекологічного дослідження з проведенням функціональних проб, лабораторного обстеження (дослідження осаду сечі з бактеріологічним дослідженням),

оцінки добового ритму сечовипускань та аналізу якості сечовипускання за допомогою кваліметричної таблиці, ультрасонографії, цистоуретрографії, а також, за необхідності, до комбінованого уродинамічного дослідження.

**Матеріали цього розділу опубліковані у наступних роботах:**

Костев Ф.И., 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.)

Дехтярь Ю.М., Костев Ф.И., 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.)

Костев Ф.И., Дехтярь Ю.М., Залива К.А. Оптимізація лікування ідіопатичного гіперактивного сечового міхура без детрузорної гіперактивності. Здоровье мужчины. 2018. №1 (64) с. 109-112. (Дисертантом проаналізовано літературні джерела, зібрано фактичний матеріал, проведено статистичну обробку клінічного матеріалу, оформлено статтю.)

Дехтярь 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.)

## РОЗДІЛ 9

## ДИФЕРЕНЦІЙОВАНА ФАРМАКОТЕРАПІЯ ДИЗУРИЧНИХ СИМПТОМІВ ЗАЛЕЖНО ВІД КЛІНІЧНИХ ОСОБЛИВОСТЕЙ ПЕРЕБІГУ ІДІОПАТИЧНОГО ГІПЕРАКТИВНОГО СЕЧОВОГО МІХУРА.

Наразі запропоновано широкий спектр медикаментозних засобів для терапії ІГАСМ, що насамперед свідчить про їх недостатню ефективність, з одного боку, і необхідність комплексного підходу до вироблення індивідуального лікарського лікування – з другого. Препарати традиційної терапії симптомів, характерних для ІГАСМ, мають невелику ефективність у зниженні кількості епізодів ургентного НС і частоти сечовипускання на добу. Відповідно до огляду, опублікованого в онлайн-журналі *Obstetrics & Gynecology* (W. Stuart Reynolds з Vanderbilt University Medical Center, Нешвіл, Теннесі), у жінок з ІГАСМ терапія препаратами, що приймаються в щоденній терапевтичній дозі, корелює тільки з невеликим зниженням епізодів ургентного НС і частоти сечовипускання. «Дані, отримані при аналізі рандомізованих контрольованих досліджень, що включають 27000 пацієток, вказують на те, що антихолінергічні препарати помірно і вкрай рідко повною мірою вирішують симптоми НС», пишуть автори.

Одним із завдань нашого дослідження було визначити диференційований підхід до медикаментозної терапії хворих на ІГАСМ залежно від особливостей клінічного перебігу захворювання, а також вивчити значення методів біологічного зворотного зв'язку (БЗЗ) в діагностиці функціонального стану м'язів тазового дна при консервативному лікуванні ІГАСМ.

Обстеження та лікування пацієнтів у здійснювалося протягом всього дослідження, таким чином, формування груп дослідження проводилося не одномоментно, а після вивчення зібраного матеріалу. Безпосередній вибір методу лікування здійснювався на підставі результатів діагностичного обстеження з урахуванням вибору переважаючого симптому і даних

анамнезу, які свідчать про ефективність раніше проведеного лікування, що дозволило дати об'єктивну порівняльну оцінку ефективності різних способів лікування. В окремих випадках відсутності або низької ефективності проведеної терапії рішення про подальшу тактику лікування приймалося індивідуально.

З обстежених 409 хворих на ІГАСМ вдалося провести лікування і оцінити його результати у 330 пацієнтів, серед пролікованих хворих виявилось 76 (23,03 %) чоловіків і 254 (76,97%) жінок. Умовами вибору даних пацієнтів для подальшого аналізу ефективності і переносимості терапії було дотримання режиму лікування, виконання всіх процедур, пов'язаних з даним дослідженням, незастосування хворими протягом усього курсу лікування будь-яких препаратів, що впливають на сечовипускання, крім передбачених дизайном дослідження.

Хворі були розділені на три підгрупи залежно від виявлених клінічних особливостей ІГАСМ: 63 хворих з «сенсорними» симптомами ГАСМ без інконтиненції, 67 хворих з ургентною формою НС і 56 хворих на ІГАСМ з больовим синдромом. При виборі лікування хворих ми спиралися на механізм дії лікарського препарату, симптоми, супутні захворювання у конкретного пацієнта, але в деяких випадках визначальним фактором був результат комплексного уродинамічного дослідження.

Відомо, що симптоми ІГАСМ нерідко продовжують турбувати хворих навіть після застосування медикаментозної або поведінкової терапії, вправ для м'язів тазового дна або хворі можуть достроково закінчити лікування через непереносимість тих чи інших медичних засобів. У цьому випадку нами було запропоновано хворим метод БЗЗ у поєднанні з ЕМГ- тригерною електростимуляцією м'язів тазового дна. Таким чином, було сформовано ще одну підгрупу лікування для оцінки значення методів біологічного зворотного зв'язку і нейромодуляції при консервативному лікуванні симптомів ІГАСМ. В основній групі продовжили лікування та погодились на іншу терапевтичну стратегію 49 хворих.

ЕМГ- тригерна електростимуляція (ETS) є комбінацією довільних м'язових скорочень та електростимуляції. Процедура проводиться в режимі ЕМГ Work / Rest Assessment з різницею в тому, що як тільки пацієнт в період Work досягне рівня інтегрованої електроактивності до заданого значення, м'язи додатково стимулюються за допомогою електричних імпульсів. Завдяки такому впливу досягається більш інтенсивне скорочення м'язів.

У групах хворих лікування призначали на строк 8 тижнів та було заплановано 5 візитів у клініку. Перед кожним візитом, в рамках даного дослідження, пацієнти протягом 3-х діб заповнювали щоденник сечовипускання. За даними щоденника сечовипускання визначали час настання терапевтичного ефекту стосовно зміни кількості сечовипускання, епізодів НС, кількості епізодів ургентності і ступеня їхньої вираженості. Уже на візиті хворі заповнювали анкету індексу якості життя (ЯЖ) за шкалою EQ-5D. Результат терапії оцінювали, зіставляючи об'єктивні дані (динаміку інтенсивності полакіурії, ноктурії, епізодів ургентності, НС та показників ефективності сечовипускання), за шкалою ізольованої оцінки інтенсивності симптому ургентності IUSS (International Urgency Severity Scale), яку хворі заповнювали на кожному візиті. За шкалою IUSS інтенсивність ургентності оцінюється в балах: 0 - відсутність ургентності; 1 - легкий ступінь, коли пацієнт може легко переносити імперативний позив, не перериваючи своїх занять (> 60 хвилин); 2 - середній ступінь, коли виникла імперативність заподіює дискомфорт і змушує скоріше завершити розпочате заняття, щоб відвідати туалет (від 10 до 60 хвилин); 3 - важкий ступінь, коли імперативність заподіює виражений дискомфорт і змушує негайно припинити розпочате заняття, щоб відвідати туалет. На початку лікування і на 8-й тиждень дослідження хворим виконували комбіноване уродинамічне дослідження, вимірювали обсяг залишкової сечі і виконували лабораторні аналізи крові і сечі. Переносимість лікування оцінювали за наявністю побічних явищ, зміни в лабораторних аналізах, обсягу залишкової сечі і швидкості потоку сечі за результатами УФМ.

Критерієм ефективності лікування вважали зменшення кількості ургентних позивів і частоти сечовипускань на 50% і більше, що розцінювали як позитивний ефект. При цьому диференціювали позитивний ефект наступним чином: поліпшення даних параметрів на 75% і більше від початкового значення - хороший результат; зниження симптомів в інтервалі 50 - 75% - задовільний; менше 50% - незадовільний результат. Результати оцінювалися через 2, 4, 6 і 8 тижнів лікування.

9.1 Оцінка ефективності терапії ідіопатичного гіперактивного сечового міхура в групі порівняння.

Загальноприйняті рекомендації до фармакологічного лікування ІГАСМ ґрунтуються на застосуванні м-холінолітиків, по суті як патогенетично обґрунтованих засобів медіаторної терапії. Однак, корекція розладів сечовипускання у хворих на ІГАСМ з уродинамічно доведеною відсутністю ДГ має свої особливості, а саме в тому, що внаслідок гіперсенсорності СМ можливі зміни рецепторного апарату в цих хворих, а значить і чутливості до фармакологічної терапії, що також вносить свій вагомий негативний внесок в особливості медикаментозної терапії функціональних розладів НСШ. Особливо проблемне призначення терапії в разі ІГАСМ зі зниженням скорочувальної здатності СМ у фазі спорожнення, коли призначення м-холінолітиків у таких хворих може сприяти формуванню обструктивного сечовипускання. При детрузорно-сфінктерному дисбалансі, наприклад, внаслідок гіперактивності або гіперсенсорності уретри, препарати цієї групи також можуть призводити до вищезазначеного синдрому. У певному відсотку випадків, утруднене сечовипускання стає основною причиною, через яку доводиться припиняти застосування м-холінолітиків.

Серед учасників дослідження було сформовано групу порівняння: 32 хворих з «сенсорними» симптомами ІГАСМ без інконтиненції, 32 хворих з ургентною формою НС і 31 хворий на ІГАСМ з больовим синдромом. Згідно

з дизайном дослідження, хворим в групі порівняння було призначено терапію конкурентним антагоністом м-холінорецепторів, що локалізуються в СМ Толтеродином тартрат, по 2 мг 2 рази на добу.

Таблиця № 9.1.1

Динаміка інтенсивності полакіурії, ноктурії, епізодів ургентності та показників ефективності сечовипускання у хворих на ІГАСМ без НС у групі порівняння, до і після лікування (n = 32).

Показники	Група порівняння (n = 32)				
	До лікування	Через 2 тижні	Через 4 тижні	Через 8 тижнів	Зміна від вихідного, %
Середній ефективний об'єм СМ, мл	102,48 ± 3,31	137,63 ± 4,78	152,34 ± 4,52*	160,44 ± 4,91*	+ 56,56%
Кількість сечовипускань за 3 доби	45,37 ± 2,75	37,82 ± 2,23*	31,38 ± 2,18*	29,15 ± 1,77*	- 35,75%
Кількість нічних сечовипускань за 3 доби	12,52 ± 0,65	6,90 ± 0,29*	6,72 ± 0,72*	8,03 ± 0,20*	- 35,80%
Кількість епізодів ургентності за 3 доби	11,61 ± 0,61	8,83 ± 0,47*	8,43% ± 0,67*	6,64 ± 0,17*	- 42,81%
Інтенсивність ургентності за шкалою IUSS	2,37 ± 0,09	2,06 ± 0,09	1,25 ± 0,11*	1,22 ± 0,14*	- 48,53%
Сумарний бал розладів сечовипускання	7,94 ± 0,17	6,26 ± 0,47*	5,87% ± 0,67*	5,27 ± 0,14*	- 33,63%

\* достовірні зміни показника з початку лікування (p < 0.05)

У хворих в групі порівняння хворі з ІГАСМ без інконтиненції, до основного моменту контролю, тобто до кінця 8-го тижня терапії, спостерігалось помітне зменшення частоти полакіурії, ноктурії та епізодів ургентності від базового значення. Так, у цих хворих частота полакіурії за три доби знизилася з 45,37 ± 2,75 до 29,15 ± 1,77, це відповідало середньому значенню зміни від вихідної частоти - на 35,75%. Після 8 тижнів лікування закономірно збільшився і середній ефективний об'єм СМ на 56,56% (з 102,48

$\pm 3,31$  до  $160,44 \pm 4,91$ ). Частота епізодів нічних сечовипускань достовірно знизилася на 35,80% (таблиця № 9.1.1), що відповідало середньому значенню зміни від вихідної частоти - на 35,80%. Відповідно вираженість симптомів ІГАСМ в рамках загальної класифікаційної системи демонструє позитивну динаміку, а саме сумарний бал кваліметричної таблиці зменшився з  $7,94 \pm 0,17$  до  $5,27 \pm 0,14$ , на 33,63%.

За результатами лікування, через вісім тижнів, у хворих без НС в групі порівняння була також відмічена помірна позитивна динаміка і стосовно інтенсивності ургентних позивів до сечовипускання. Так, наприкінці другого тижня терапії, за шкалою IUSS інтенсивність ургентності знизилась на 13,09%, а на кінець восьмого тижня на 48,53% (з  $2,37 \pm 0,09$  балів до  $1,22 \pm 0,14$  балів).

Таблиця № 9.1.2

Динаміка уродинамічних показників у хворих на ІГАСМ без НС у групі порівняння, до і після лікування,  $M \pm m$  ( $n = 19$ ).

Об'єм, мл	До лікування	Після лікування	Зміна від вихідного, %
Об'єм СМ при першому позиві до сечовипускання	$76,13 \pm 3,19$	$96,74 \pm 4,23^*$	27,07%
Об'єм СМ при нормальному позиві до сечовипускання	$114,46 \pm 4,22$	$151,17 \pm 4,86^*$	32,07%
Об'єм СМ при сильному позиві до сечовипускання	$156,73 \pm 4,31$	$179,63 \pm 5,14^*$	14,61%
Максимальна цистометрична ємкість СМ	$222,16 \pm 5,41$	$256,52 \pm 6,42^*$	15,45%

\* достовірна зміна показника з початку лікування ( $p < 0,05$ )

При контрольному КУДД у хворих на ІГАСМ без НС у групі порівняння (на повторне КУДД погодились 19 хворих), виявлено стриману позитивну динаміку уродинамічних показників після 8 тижнів лікування об'єм рідини, що викликав перший позив до сечовипускання виріс на 27,07% і

становив  $96,74 \pm 4,23$  мл (таблиця № 9.1.2). Об'єм рідини, що викликав нормальний позив до сечовипускання виріс на 32,07% (до  $151,17 \pm 4,86$  мл), а об'єм рідини, що викликав сильний позив до сечовипускання виріс відповідно на 14,61% (до  $179,63 \pm 5,14$  мл). Показник максимальної цистометричної ємності СМ збільшився на 15,45% (до  $256,52 \pm 6,42$  мл). Ці зміни мали статистично значущу різницю порівняно з вихідними показниками ( $p < 0,05$ ).

Одним з основних критеріїв ефективності лікування вважали зменшення кількості ургентних позивів і частоти сечовипускань на 50% і більше, що розцінювали як позитивний ефект. Починаючи з 2-го тижня лікування, проводили опитування хворих щодо ефективності і переносимості лікування. Позитивний ефект від лікування у хворих на ІГАСМ без НС у групі порівняння через 8 тижнів лікування спостерігався у 17 (53,12 %) хворих, з них у 8 (25,00%) хворих відзначено хороший результат і у 9 (28,12%) хворих задовільний результат (рисунок № 9.1.1). Незадовільний результат спостерігали у 15 (46,87%) хворих.

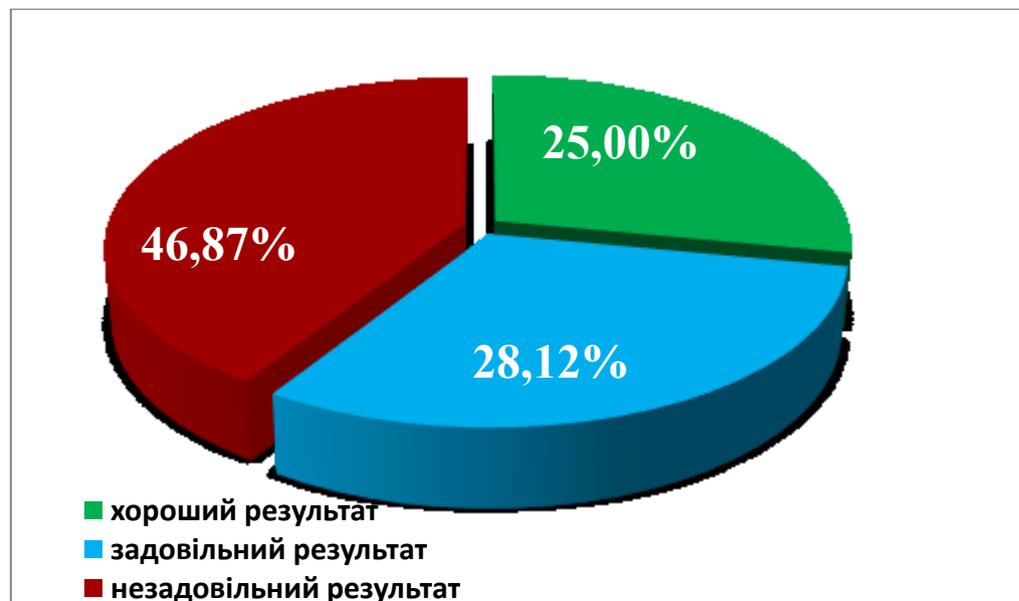


Рисунок № 9.1.1 Розподіл хворих на ІГАСМ без НС у групі порівняння, до і після лікування, залежно від клінічного ефекту через 8 тижнів терапії ( $n = 32$ ).

У хворих на ІГАСМ з НС у групі порівняння до кінця 8-го тижня терапії спостерігалось зменшення частоти полакіурії, ноктурії та епізодів ургентності від базового значення. Так, у хворих на ІГАСМ з НС у групі порівняння частота епізодів НС за три доби знизилася на 77,31%, а кількість епізодів ургентності знизилася на 65,61%. Відповідно, середній ефективний об'єм СМ збільшився на майже 87,96%. Кількість денних та нічних сечовипускань зазнали також вираженої позитивної динаміки, змінившись на 41,08% та 53,39% відповідно. Сумарний бал кваліметричної таблиці зменшився з  $15,94 \pm 0,81$  до  $10,27 \pm 0,64$ , на 35,58%.

Таблиця № 9.1.3

Динаміка інтенсивності полакіурії, ноктурії, епізодів ургентності та показників ефективності сечовипускання у хворих на ІГАСМ з НС у групі порівняння, до і після лікування (n – 32).

Показники	Група порівняння (n = 32)				
	До лікування	Через 2 тижні	Через 4 тижні	Через 8 тижнів	Зміна від вихідного, %
Середній ефективний об'єм СМ, мл	87,38± 2,74	117,6± 3,78*	142,3± 3,52*	146,76± 4,45*	+ 67,96%
Кількість сечовипускань за 3 доби	54,75± 2,23	37,82± 2,23*	41,38± 2,18*	32,25± 1,54*	- 41,08%
Кількість нічних сечовипускань за 3 доби	15,96± 0,82	10,90 ± 0,29*	8,72 ± 0,72*	7,44± 0,62*	- 53,39%
Кількість епізодів ургентності за 3 доби	16,37 ± 0,84	8,83 ± 0,47*	7,16 ± 0,52*	5,63± 0,51*	- 65,61%
Кількість епізодів НС за 3 доби	11,64± 0,47	6,49 ± 0,41*	4,32 ± 0,49*	2,63± 0,56*	- 77,31%
Інтенсивність ургентності за шкалою IUSS	2,58±0,14	1,96± 0,11*	1,43± 0,11*	1,38± 0,14*	- 46,52%
Сумарний бал розладів сечовипускання	15,94 ± 0,81	12,26 ± 0,47*	11,87%± 0,67*	10,27± 0,64*	- 35,58%

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

За результатами лікування, через вісім тижнів, в хворих у підгрупі В була також відмічена виражена позитивна динаміка і стосовно інтенсивності ургентних позивів до сечовипускання. Так, наприкінці другого тижня терапії, за шкалою IUSS інтенсивність ургентності знизилась на 24,04%, а на кінець восьмого тижня на 46,52% (з  $2,58 \pm 0,14$  балів до  $1,38 \pm 0,14$  балів).

Зміни уродинамічних показників у хворих в групі порівняння В, які отримували комбіновану медикаментозну терапію (на повторне КУДД погодились 14 хворих), після лікування були близькими до нормативних показників. Збільшення об'ємів наповнення СМ до першого, нормального і сильного позивів до сечовипускання, а також підвищення максимальної цистометричної ємності у пацієнтів, через 8 тижнів комбінованої терапії порівняно з вихідними значеннями були на 10 - 18% вище, ніж у пацієнтів в групі порівняння А (рисунок № 9.1.4).

Таблиця № 9.1.4

Динаміка уродинамічних показників у хворих на ІГАСМ з НС у групі порівняння, до і після лікування,  $M \pm m$  (n = 22).

Об'єм, мл	До лікування	Після лікування	Зміна від вихідного, %
Об'єм СМ при першому позиві до сечовипускання	$59,43 \pm 3,39$	$88,32 \pm 4,33^*$	27,20%
Об'єм СМ при нормальному позиві до сечовипускання	$112,56 \pm 5,45$	$136,27 \pm 5,64^*$	21,06%
Об'єм СМ при сильному позиві до сечовипускання	$151,38 \pm 5,72$	$203,57 \pm 5,71^*$	34,47%
Максимальна цистометрична ємність СМ	$208,84 \pm 6,59$	$254,68 \pm 7,38^*$	21,94%

\* достовірна зміна показника з початку лікування ( $p < 0,05$ )

Зменшення симптомів ІГАСМ при лікуванні супроводжувалося поліпшенням об'єктивних уродинамічних показників. Так, у всіх пацієнтів

було відзначено збільшення обсягів наповнення СМ до першого, нормального і сильного позивів до сечовипускання, а також підвищення максимальної цистометричної ємності, що свідчило про зниження чутливості СМ. Однак, ступінь змін цистометричних показників виявилася не настільки вираженою, як клінічних проявів.

Позитивний ефект від лікування у хворих на ІГАСМ з НС у групі порівняння через 8 тижнів лікування спостерігався у 14 (43,75 %) хворих, з них у 6 (18,75%) хворих відзначено хороший результат і у 8 (25,00%) хворих задовільний результат (рисунок № 9.1.2). Незадовільний результат спостерігали у 18 (56,25%) хворих.



Рисунок № 9.1.2 Розподіл хворих на ІГАСМ з НС у групі порівняння, до і після лікування, залежно від клінічного ефекту через 8 тижнів терапії (n = 32).

Найменш виражені зміни спостерігалися у хворих на ІГАСМ з больовим синдромом у групі порівняння. Динаміка інтенсивності дизуричних симптомів у хворих цієї групи не виходила за 30%-35% «бар'єр», за виключенням динаміки епізодів НС, частота яких зменшилася на 44,07%. Середній ефективний об'єм СМ збільшився на 30,11% (таблиця № 9.1.5).

За результатами лікування, через вісім тижнів, у хворих на ІГАСМ з больовим синдромом у групі порівняння була відмічена так само незначна динаміка стосовно інтенсивності ургентних позивів до сечовипускання (рисунок № 9.1.5). Так, наприкінці другого тижня терапії за шкалою IUSS інтенсивність ургентності знизилась на 13,43%, а на кінець восьмого тижня на 34,95% (з  $2,69 \pm 0,08$  балів до  $1,75 \pm 0,15$  балів).

Таблиця № 9.1.5

Динаміка інтенсивності полакіурії, ноктурії, епізодів ургентності та показників ефективності сечовипускання у хворих на ІГАСМ з больовим синдромом у групі порівняння, до і після лікування (n = 31).

Показники	До лікування	Через 2 тижні	Через 4 тижні	Через 8 тижнів	Зміна від вихідного, %
Середній ефективний об'єм СМ, мл	$76,38 \pm 2,74$	$94,8 \pm 3,18^*$	$91,23 \pm 3,12^*$	$99,37 \pm 3,45^*$	+ 30,11%
Кількість сечовипускань за 3 доби	$61,44 \pm 3,13$	$49,37 \pm 2,32^*$	$42,41 \pm 2,21^*$	$41,06 \pm 2,54^*$	- 33,16%
Кількість нічних сечовипускань за 3 доби	$25,16 \pm 2,82$	$21,68 \pm 1,95^*$	$18,46 \pm 1,92^*$	$17,44 \pm 1,62^*$	- 30,69%
Кількість епізодів ургентності за 3 доби	$19,37 \pm 1,84$	$12,47 \pm 1,78^*$	$13,34 \pm 1,83^*$	$11,63 \pm 1,51^*$	- 29,64%
Кількість епізодів НС за 3 доби	$13,64 \pm 1,47$	$9,23 \pm 1,52^*$	$7,73 \pm 1,63^*$	$7,63 \pm 0,56^*$	- 44,07%
Інтенсивність ургентності за шкалою IUSS	$2,69 \pm 0,08$	$2,06 \pm 0,12^*$	$1,83 \pm 0,14^*$	$1,75 \pm 0,15^*$	- 34,95%
Сумарний бал розладів сечовипускання	$25,94 \pm 2,41$	$21,43 \pm 2,51^*$	$21,52 \pm 2,36^*$	$19,27 \pm 2,44^*$	- 25,72%

\* достовірна зміна показника з початку лікування ( $p < 0,05$ )

Зміни уродинамічних показників у хворих на ІГАСМ з больовим синдромом у групі порівняння, які отримували комбіновану медикаментозну терапію (на повторне КУДД погодились 14 хворих), після лікування були

близькими до нормативних показників. Збільшення об'ємів наповнення СМ до першого, нормального і сильного позивів до сечовипускання, а також підвищення максимальної цистометричної ємності у пацієнтів, через 8 тижнів комбінованої терапії порівняно з вихідними значеннями були на 30 - 40% вище (рисунок № 9.1.6).

Зменшення симптомів ІГАСМ при лікуванні супроводжувалося поліпшенням об'єктивних уродинамічних показників. Так, у всіх пацієнтів було відзначено збільшення обсягів наповнення СМ до першого, нормального і сильного позивів до сечовипускання, а також підвищення максимальної цистометричної ємності, що свідчило про зниження чутливості СМ. Однак, ступінь змін цистометричних показників виявилася не настільки вираженою, як клінічних проявів.

Таблиця № 9.1.6

Динаміка уродинамічних показників у хворих на ІГАСМ з больовим синдромом у групі порівняння, до і після лікування,  $M \pm m$  ( $n = 14$ ).

Об'єм, мл	До лікування	Після лікування	Зміна від вихідного, %
Об'єм СМ при першому позиві до сечовипускання	74,58±5,39	124,42±5,33*	31,55%
Об'єм СМ при нормальному позиві до сечовипускання	96,35±5,35	132,72±4,54*	37,74%
Об'єм СМ при сильному позиві до сечовипускання	119,78±5,27	167,55±5,68*	39,88%
Максимальна цистометрична ємність СМ	178,58±5,49	236,86±6,73*	32,63%

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

Аналіз результатів застосування антихолінергічної монотерапії в хворих на ІГАСМ з больовим синдромом у групі порівняння дозволив з'ясувати, що в цілому даний вид лікування не призводить до істотного

покращення симптомів ургентного, частого сечовипускання у пацієнтів з ІГАСМ (рисунок № 9.1.3). Однак, у 3 пацієнтів (9,67%) відзначений хороший результат (скорочення частоти симптомів ургентного сечовипускання на 50% і більше), а у 7 хворих (22,58%) – задовільний (скорочення частоти симптомів ІГАСМ на 75% і більше), у решти (21 пацієнт, 67,74%) результат незадовільний (скорочення частоти симптомів ургентного сечовипускання менш ніж на 50% від ініціального значення).



Рисунок № 9.1.3 Розподіл хворих на ІГАСМ з больовим синдромом у групі порівняння, до і після лікування, залежно від клінічного ефекту через 8 тижнів терапії (n = 31).

9.2 Оцінка ефективності терапії ідіопатичного гіперактивного сечового міхура без нетримання сечі.

У першій групі спостереження домінуючими симптомами були частішання сечовипускання - скарги пацієнтів на занадто часті позиви протягом дня та частішання нічного сечовипускання. Комітетом Міжнародного товариства з утримання сечі (ICS) для позначення симптому нічного сечовипускання був запропонований єдиний термін - ноктурія, під

якою, згідно з прийнятим визначенням, слід розуміти необхідність вставати вночі один і більше разів з метою спорожнення СМ. При цьому саме вираженість ноктурії надає найбільш негативний вплив на ЯЖ порівняно з виразністю «денних» розладів сечовипускання.

Ноктурія негативно впливає на соматичне здоров'я, сприяє зниженню імунітету, появі запаморочень, ендокринних і метаболічних порушень, депресій, збільшує ризик розвитку серцево-судинних захворювань (стенокардія, аритмія, інфаркт міокарда). Ноктурія підвищує ймовірність виникнення переломів у літніх людей, що може призвести навіть до смертельного результату.

Ці результати в сукупності з даними про роль нейротрансмітерів (серотоніну, g-аміномасляної кислоти, норадреналіну) в регуляції акту сечовипускання дозволили запропонувати як патогенетичний метод лікування хворих у першій групі («сенсорні» симптоми ІГАСМ без інконтиненції) застосування комбінованої терапії препаратом з групи антиконвульсантів, що має структурну схожість з g-аміномасляною кислотою (ГАМК), 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. Саме Міртазапін був покликаний для коригування нічних симптомів ІГАСМ у хворих цієї групи. Це препарат - норадренергичний і селективний серотонінергичний антидепресант з унікальним механізмом дії. Він не впливає на систему зворотного захоплення моноамінів (серотоніну, норадреналіну і дофаміну), а діє безпосередньо на різні рецепторні структури. Таким чином, Міртазапін характеризується високим ступенем селективності, надаючи центральну і периферичну антихолінергічну дію, альфа-адренергічні ефекти і гальмівний вплив на центральну нервову систему, що виявляється седативною дією і нормалізацією сну.

Порівнюючи стан і варіабельність дизуричних симптомів до, протягом і після лікування, у більшості хворих на ІГАСМ без НС в основній групі

спостереження відбулося поліпшення за основними «маркерами» функціональних розладів НСШ. Отримано статистично значуще зменшення середнього показника частоти полакіурії, ноктурії та епізодів ургентності у хворих на ІГАСМ без НС в основній групі (таблиця № 9.2.1). Це підтверджується інтенсивністю зниження «сенсорних» симптомів ІГАСМ у цій підгрупі хворих.

Таблиця № 9.2.1

Динаміка інтенсивності полакіурії, ноктурії, епізодів ургентності та показників ефективності сечовипускання у хворих на ІГАСМ без НС в основній групі, до і після лікування (n = 63).

Показники	Основна група (n = 63)				
	До лікування	Через 2 тижні	Через 4 тижні	Через 8 тижнів	Зміна від вихідного, %
Середній ефективний об'єм СМ, мл	104,74 ± 2,45	167,71 ± 4,56	178,42 ± 4,47*	207,54 ± 5,26*	+ 98,14 %
Кількість сечовипускань за 3 доби	48,43 ± 1,68	29,36 ± 2,32*	26,42 ± 2,16*	19,32 ± 0,53*	- 60,09%
Кількість нічних сечовипускань за 3 доби	15,33 ± 0,81	6,90 ± 0,29*	6,72 ± 0,72*	4,12 ± 0,16*	- 73,13%
Кількість епізодів ургентності за 3 доби	12,72 ± 0,65	8,83 ± 0,47*	8,43 ± 0,67*	2,36 ± 0,11*	- 81,45%
Інтенсивність ургентності за шкалою IUSS	2,60 ± 0,06	1,34 ± 0,11*	1,12 ± 0,1*	0,76 ± 0,09*	- 67,84%
Сумарний бал розладів сечовипускання	8,31 ± 0,18	6,26 ± 0,47*	5,87 ± 0,67*	3,25 ± 0,15*	- 60,90%

\* достовірна зміна показника з початку лікування (p<0,05)

У хворих на ІГАСМ без НС в основній групі, до основного моменту контролю, тобто до кінця 8-го тижня терапії, було отримано статистично значуще зменшення частоти полакіурії, ноктурії та епізодів ургентності порівняно від базового значення. Так, частота сечовипускання за 3 доби

демонструє достовірні відмінності порівняно з початком лікування. Уже через 2 тижні лікування частота добової полакіурії в середньому знизилась на 39,38%, через 4 тижні на 45,45% та на 60,09% (з  $48,43 \pm 1,68$  до  $19,32 \pm 0,53$ ) через 8 тижнів лікування.

Таблиця № 9.2.2

Динаміка інтенсивності полакіурії, ноктурії, епізодів ургентності та показників ефективності сечовипускання хворих на ІГАСМ без НС в основній групі (n = 63) та в групі порівняння (n = 32), до і після лікування.

Показники	Група порівняння			Основна група		
	До лікування	Після лікування	Зміна від вихідного, %	До лікування	Після лікування	Зміна від вихідного, %
Середній ефективний об'єм СМ, мл	$102,48 \pm 3,31$	$160,44 \pm 4,91^*$	+ 56,56 %	$104,74 \pm 2,45$	$207,54 \pm 5,26^*$	+ 98,14 %
Кількість сечовипускань за 3 доби	$45,37 \pm 2,75$	$29,15 \pm 1,77^*$	- 35,75 %	$48,43 \pm 1,68$	$19,32 \pm 0,53^*$	- 60,09%
Кількість нічних сечовипускань за 3 доби	$12,52 \pm 0,65$	$8,03 \pm 0,20^*$	- 35,80 %	$15,33 \pm 0,81$	$4,12 \pm 0,16^*$	- 73,13%
Кількість епізодів ургентності за 3 доби	$11,61 \pm 0,61$	$6,64 \pm 0,17^*$	- 42,81 %	$12,72 \pm 0,65$	$2,36 \pm 0,11^*$	- 81,45%
Інтенсивність ургентності за шкалою IUSS	$2,37 \pm 0,09$	$1,22 \pm 0,14^*$	- 48,53 %	$2,60 \pm 0,06$	$0,76 \pm 0,09^*$	- 67,84%
Сумарний бал розладів сечовипускання	$7,94 \pm 0,17$	$5,27 \pm 0,14^*$	- 33,63 %	$8,31 \pm 0,18$	$3,25 \pm 0,15^*$	- 60,90%

\* достовірна зміна показника з початку лікування (p<0,05)

Частота епізодів нічних сечовипускань починає достовірно змінюватися через 2 тижні (на 55,00%), через 4 тижні виявлено ще більш виражені відмінності частоти ноктурії (на 46,17%) та до кінця лікування частота ноктурії знизилася на 73,13% (з  $12,72 \pm 0,65$  до  $4,12 \pm 0,16$ ). Після 8 тижнів лікування закономірно збільшився і середній ефективний об'єм СМ на 98,14 % (з  $104,74 \pm 2,45$  до  $207,54 \pm 5,26$ ). У хворих на ІГАСМ без НС в

основній групі частота ургентних позивів до сечовипускання за 3 доби також починає достовірно знижуватися починаючи з 2 тижня, досягаючи до кінця лікування зменшення на 81,45% (з  $12,72 \pm 0,65$  проти  $2,36 \pm 0,11$ ). Крім того, оцінювалася динаміка середнього бала розладів сечовипускання за кваліметричною таблицею. Сумарний бал розладів сечовипускання за кваліметричною таблицею на тлі проведеної терапії, через 8 тижнів зменшився з  $8,31 \pm 0,18$  до  $3,25 \pm 0,15$ , на 60,90%.

За результатами лікування, через вісім тижнів, у хворих в групі порівняння А була також відмічена виражена позитивна динаміка і стосовно інтенсивності ургентних позивів до сечовипускання. Так, наприкінці другого тижня терапії, за шкалою IUSS інтенсивність ургентності знизилась на 13,09%, а на кінець восьмого тижня на 48,53% (з  $2,37 \pm 0,09$  балів до  $1,22 \pm 0,14$  балів).

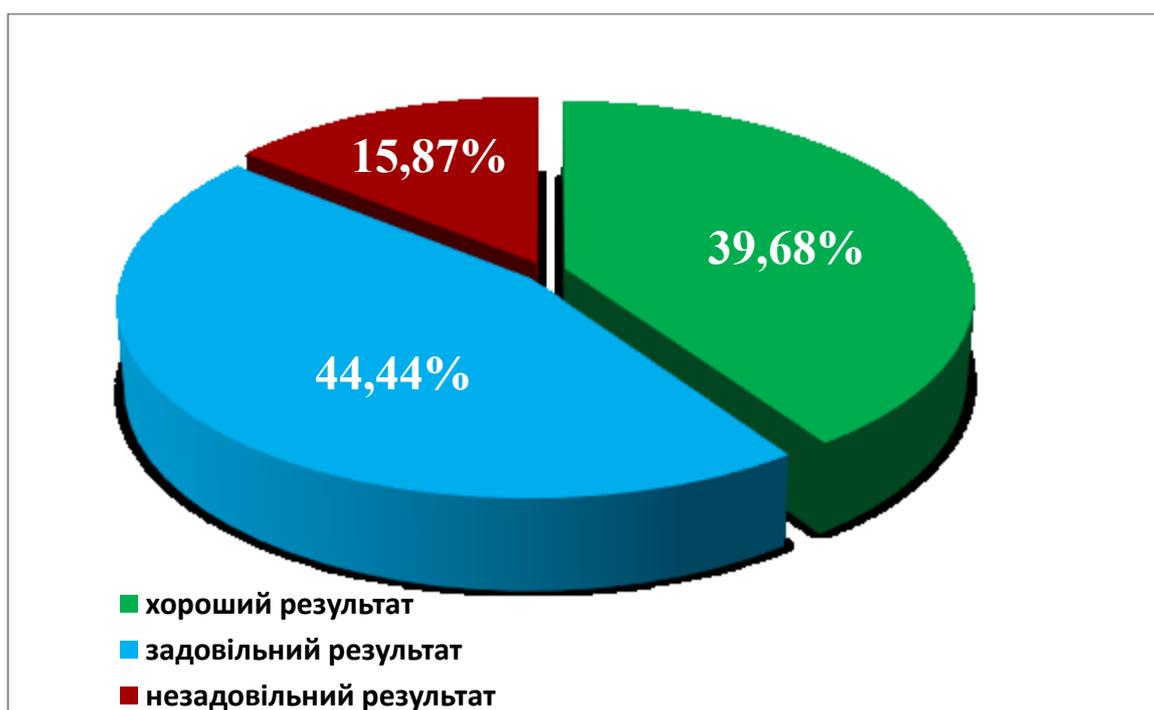


Рисунок № 9.2.1 Розподіл хворих на ІГАСМ без НС в основній групі, до і після лікування, залежно від клінічного ефекту через 8 тижнів комбінованої терапії (n = 63).

Одним з основних критеріїв ефективності лікування вважали зменшення кількості ургентних позивів і частоти сечовипускань на 50% і більше, що розцінювали як позитивний ефект. Починаючи з 2-го тижня лікування, проводили опитування хворих щодо ефективності і переносимості лікування. Позитивний ефект від лікування у хворих на ІГАСМ без НС в основній групі через 8 тижнів лікування спостерігався у 53 (84,12%) хворих, з них у 25 (39,68%) хворих відзначено хороший результат і у 28 (44,44%) хворих задовільний результат (рисунок № 9.2.1). Незадовільний результат спостерігали у 10 (15,87%) хворих.

Таблиця № 9.2.3

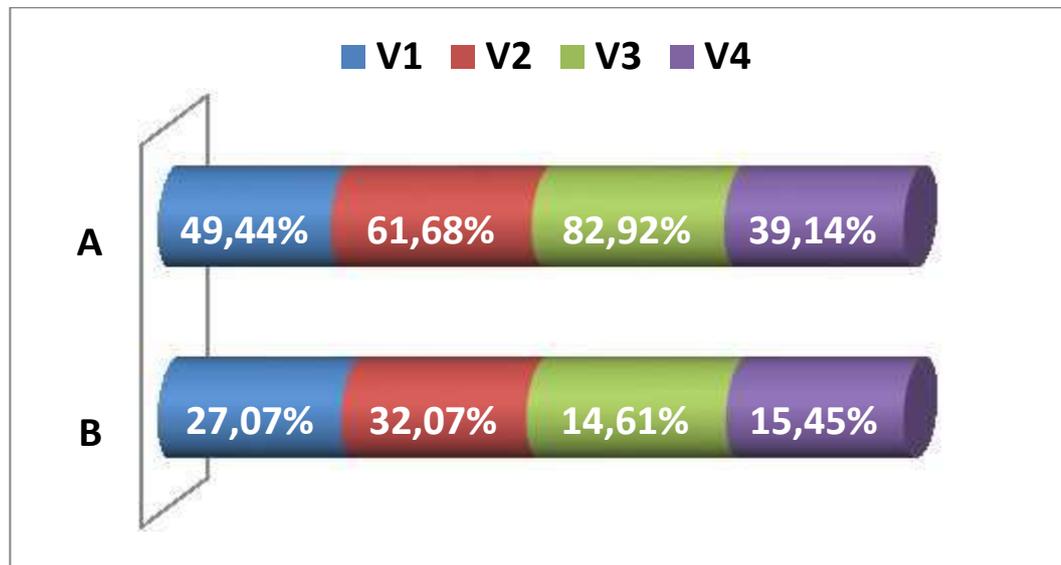
Динаміка уродинамічних показників у хворих на ІГАСМ без НС в основній групі, до і після лікування,  $M \pm m$  (n = 31).

Об'єм, мл	До лікування	Після лікування	Зміна від вихідного, %
Об'єм СМ при першому позиві до сечовипускання	79,24±3,21	118,42±4,23	49,44%
Об'єм СМ при нормальному позиві до сечовипускання	116,35±4,25	188,12±4,64	61,68%
Об'єм СМ при сильному позиві до сечовипускання	148,43±3,82	271,52±5,24	82,92%
Максимальна цистометрична ємкість СМ	218,68±5,29	304,26±6,43	39,14%

\* достовірна зміна показника з початку лікування ( $p < 0,05$ )

Зміни уродинамічних показників у хворих на ІГАСМ без НС в основній групі, які отримували комбіновану медикаментозну терапію (на повторне КУДД погодився 31 хворий), після лікування були близькими до нормативних показників (таблиця № 9.2.3). Збільшення об'ємів наповнення СМ до першого, нормального і сильного позивів до сечовипускання, а також підвищення максимальної цистометричної ємності у пацієнтів, через 8

тижнів комбінованої терапії порівняно з вихідними значеннями були на 10 - 18% вище, ніж у пацієнтів в групі порівняння А (рисунок № 9.2.2).



А - Основна група; В - група порівняння .

Рисунок № 9.2.2 Динаміка змін уродинамічних показників від вихідних (%) у хворих на ІГАСМ без НС в основній групі і групи порівняння. 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; V3 - Максимальна цистометрична ємкість СМ.

Зменшення симптомів ІГАСМ при лікуванні супроводжувалося поліпшенням об'єктивних уродинамічних показників. Так, у всіх пацієнтів було відзначено збільшення обсягів наповнення СМ до першого, нормального і сильного позивів до сечовипускання, а також підвищення максимальної цистометричної ємності, що свідчило про зниження чутливості СМ. Однак, ступінь змін цистометричних показників виявилася не настільки вираженою, як клінічних проявів.

Формально, середній ефективний об'єм СМ став більше, судячи ж з добового профілю сечовипускання, терапія у хворих з ІГАСМ без нетримання сечі супроводжується суттєвою перебудовою резервуарної функції СМ. Як до лікування, так і після лікування, хворі, від сечовипускання

до сечовипускання, виділяли різну кількість сечі. Однак, кількість сечовипускань об'ємом до 100 мл через 8 тижнів лікування зменшилася з 73% до 17%; одночасно на 30% і на 20% відповідно збільшилася їхня кількість в діапазоні 200-300 мл і 300-400 мл (рисунок 9.2.2).

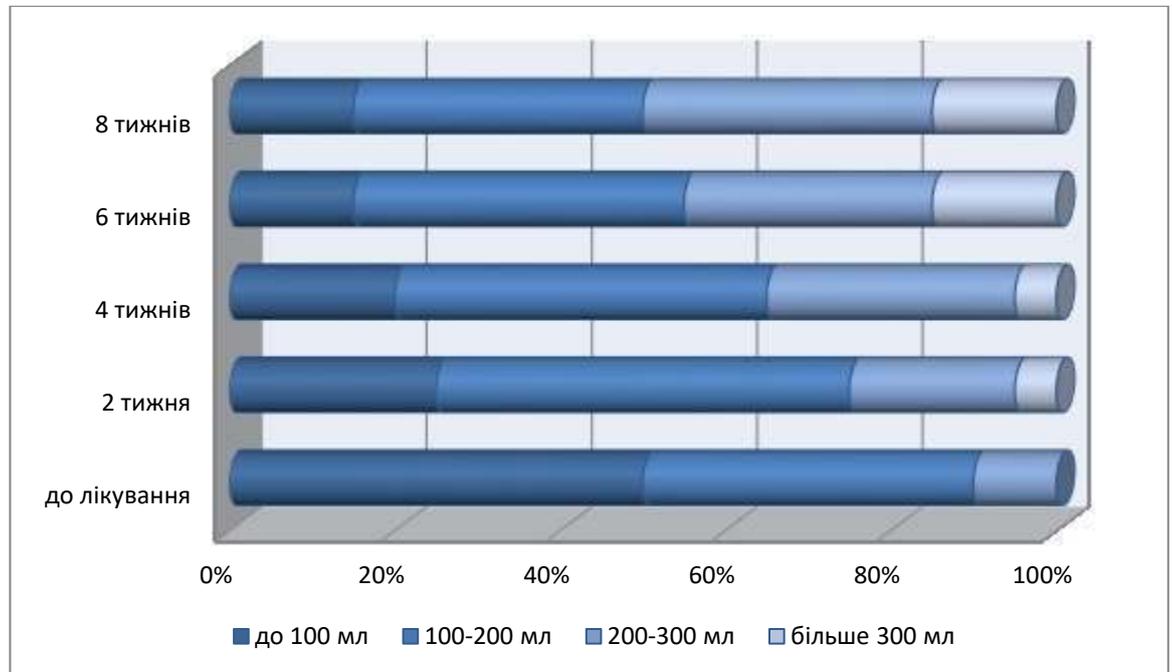


Рисунок № 9.2.2 Динаміка об'ємного профілю сечовипускання хворих на ІГАСМ без НС в основній групі (n = 63) до і після лікування.

### 9.3 Оцінка ефективності терапії ідіопатичного гіперактивного сечового міхура з нетриманням сечі.

Нетримання сечі набуває важливого медико-соціального значення у зв'язку зі значним зниженням ЯЖ хворих. Порушення накопичувальної і евакуаторної функцій СМ, що виявляється у вигляді різноманітних розладів сечовипускання, спостерігається як у молодих, так і в літніх пацієнтів і обтяжує їх морально-психологічний стан, ускладнюючи соціально-виробничу і громадську діяльність.

Загальноприйняті рекомендації до фармакологічного лікування ІГАСМ ґрунтуються на застосуванні м-холінолітиків, по суті як патогенетично обґрунтованих засобів медіаторної терапії. Однак, корекція розладів сечовипускання у хворих на ІГАСМ з уродинамічно доведеною відсутністю ДГ має свої особливості, а саме в тому, що внаслідок гіперсенсорності СМ можливі зміни рецепторного апарату в цих хворих, а значить і чутливості до фармакологічної терапії, що також вносить свій вагомий негативний внесок в особливості медикаментозної терапії функціональних розладів НСШ. Особливо проблемне призначення терапії в разі ІГАСМ зі зниженням скорочувальної здатності СМ у фазі спорожнення, коли призначення м-холінолітиків у таких хворих може сприяти формуванню обструктивного сечовипускання. При детрузорно-сфінктерному дисбалансі, наприклад, внаслідок гіперактивності або гіперсенсорності уретри, препарати цієї групи також можуть призводити до вищезазначеного синдрому. У певному відсотку випадків, утруднене сечовипускання стає основною причиною, через яку доводиться припиняти застосування м-холінолітиків.

Було запропоновано взяти участь у дослідженні в 3 групі спостереження 67 хворим з помірним ступенем важкості симптоматики ІГАСМ (від 11 до 20 балів за кваліметричною таблицею). Згідно з дизайном дослідження, хворим в цій групі застосовували комбіновану терапію Толтеродин тартрат, по 2 мг на 2 рази на добу 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. Такий вибір препаратів продиктований намаганням здійснити подвійний вплив на НСШ хворих на ІГАСМ: усунути як сенсорний, так і рефлекторний складник патогенезу ургентного НС.

Таблиця № 9.3.1

Динаміка інтенсивності полакіурії, ноктурії, епізодів ургентності та показників ефективності сечовипускання у хворих хворих на ІГАСМ з НС в основній групі, до і після лікування (n – 67).

Показники	Основна група (n = 67)				
	До лікування	Через 2 тижні	Через 4 тижні	Через 8 тижнів	Зміна від вихідного, %
Середній ефективний об'єм СМ, мл	83,82 ± 3,16	131,5 ± 3,74*	171,4 ± 3,47*	203,76 ± 4,42*	+ 143,09 %
Кількість сечовипускань за 3 доби	59,76 ± 3,12	34,35 ± 2,52*	26,31 ± 2,41*	21,48 ± 3,11*	- 64,06%
Кількість нічних сечовипускань за 3 доби	15,85 ± 1,46	5,42 ± 0,31*	3,83 ± 0,42*	2,84 ± 0,11*	- 82,09%
Кількість епізодів ургентності за 3 доби	17,21 ± 1,10	5,85 ± 0,71*	4,41 ± 0,61*	3,26 ± 0,13*	- 81,06%
Кількість епізодів НС за 3 доби	14,42 ± 0,52	4,21 ± 0,34*	3,11 ± 0,31*	2,82 ± 0,12*	- 80,05%
Інтенсивність ургентності за шкалою IUSS	2,49 ± 0,10	1,24 ± 0,12*	1,043 ± 0,11*	0,84 ± 0,10*	- 76,17%
Сумарний бал розладів сечовипускання	15,94 ± 0,81	10,61 ± 0,32*	9,23% ± 0,43*	7,25 ± 0,45*	- 47,88%

\* достовірні зміни показника з початку лікування (p<0.05)

У хворих на ІГАСМ з НС в основній групі до кінця 8-го тижня терапії спостерігалось більш виражене зменшення частоти полакіурії, ноктурії та епізодів ургентності від базового значення в порівнянні з групою порівняння (таблиця № 9.3.1). Було отримано статистично значуще зменшення частоти полакіурії, ноктурії та епізодів ургентності. Так, частота сечовипускання за 3 доби демонструє достовірні відмінності порівняно з початком лікування. Уже через 2 тижні лікування частота добової полакіурії в середньому знизилась на

42,53%, через 4 тижня на 53,98% та на 64,06% (з  $59,76 \pm 3,12$  до  $21,48 \pm 3,11$ ) через 8 тижнів лікування (таблиця № 9.3.2).

Таблиця № 9.3.2

Динаміка інтенсивності полакіурії, ноктурії, епізодів ургентності та показників ефективності сечовипускання у хворих на ІГАСМ з НС в основній групі ( $n = 67$ ) та групи порівняння ( $n = 32$ ), до і після лікування.

Показники	Група порівняння			Основна група		
	До лікування	Після лікування	Зміна від вихідного, %	До лікування	Після лікування	Зміна від вихідного, %
Середній ефективний об'єм СМ, мл	$87,38 \pm 2,74$	$146,76 \pm 4,45^*$	+ 67,96%	$83,82 \pm 3,16$	$203,76 \pm 4,42^*$	+ 143,09%
Кількість сечовипускань за 3 доби	$54,75 \pm 2,23$	$32,25 \pm 1,54^*$	- 41,08%	$59,76 \pm 3,12$	$21,48 \pm 3,11^*$	- 64,06%
Кількість нічних сечовипускань за 3 доби	$15,96 \pm 0,82$	$7,44 \pm 0,62^*$	- 53,39%	$15,85 \pm 1,46$	$2,84 \pm 0,11^*$	- 82,09%
Кількість епізодів ургентності за 3 доби	$16,37 \pm 0,84$	$5,63 \pm 0,51^*$	- 65,61%	$17,21 \pm 1,10$	$3,26 \pm 0,13^*$	- 81,06%
Кількість епізодів НС за 3 доби	$11,64 \pm 0,47$	$2,63 \pm 0,56^*$	- 77,31%	$14,42 \pm 0,52$	$2,82 \pm 0,12^*$	- 80,05%
Інтенсивність ургентності за шкалою IUSS	$2,58 \pm 0,14$	$1,38 \pm 0,14^*$	- 46,52%	$2,49 \pm 0,10$	$0,84 \pm 0,10^*$	- 76,17%
Сумарний бал розладів сечовипускання	$15,94 \pm 0,81$	$10,27 \pm 0,64^*$	- 35,58%	$15,94 \pm 0,81$	$7,25 \pm 0,45^*$	- 47,88%

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

Частота епізодів нічних сечовипускань починає достовірно змінюватися через 2 тижні (на 78,74%), через 4 тижні виявлено ще більш виражені відмінності частоти ноктурії (на 82,73%) та до кінця лікування частота ноктурії знизилася на 82,09% (з  $15,85 \pm 1,46$  до  $2,84 \pm 0,11$ ). Частота ургентних позивів до сечовипускання та ургентного НС за 3 доби також

починає достовірно знижуватися починаючи з 2 тижня, досягаючи до кінця лікування зменшення на 81,06% та 80,05% відповідно. Середній ефективний об'єм СМ збільшився майже в 1,5 рази.

Таблиця № 9.3.3

Динаміка уродинамічних показників у хворих на ІГАСМ з НС в основній групі, до і після лікування,  $M \pm m$  ( $n = 44$ ).

Об'єм, мл	До лікування	Після лікування	Зміна від вихідного, %
Об'єм СМ при першому позиві до сечовипускання	65,14±1,92	102,63±4,75*	57,55%
Об'єм СМ при нормальному позиві до сечовипускання	118,68±3,48	168,53±4,94*	42,00%
Об'єм СМ при сильному позиві до сечовипускання	149,62±5,14	268,73±5,11*	79,60%
Максимальна цистометрична ємкість СМ	202,12±5,14	332,56±6,13*	64,53%

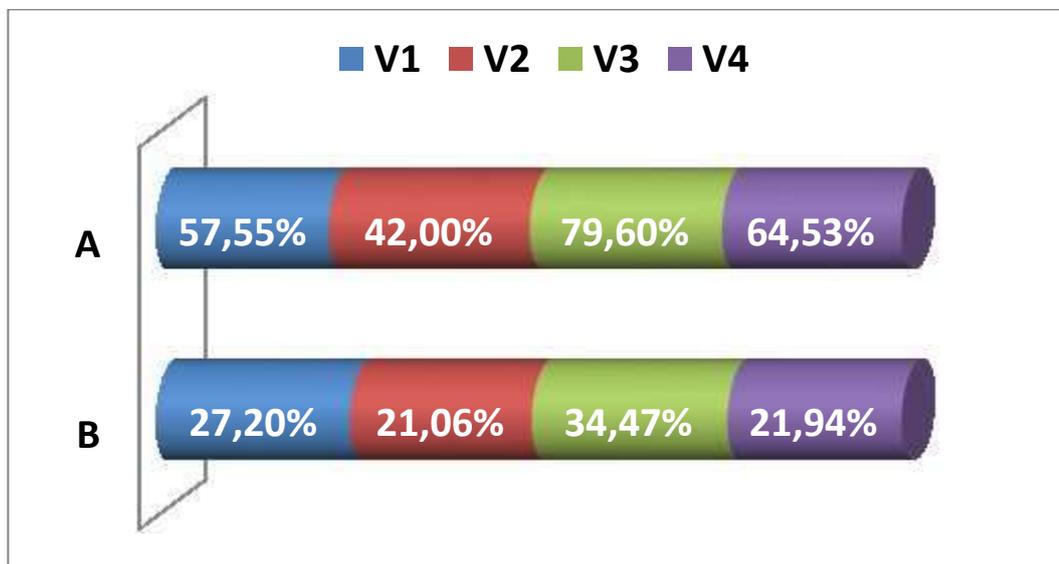
\* достовірна зміна показника з початку лікування ( $p < 0.05$ )

За результатами лікування, через вісім тижнів, у хворих на ІГАСМ з НС в основній групі була також відмічена виражена позитивна динаміка і стосовно інтенсивності ургентних позивів до сечовипускання (рисунок № 9.3.1). Так, наприкінці другого тижня терапії, за шкалою IUSS інтенсивність ургентності знизилась на 36,1%, а на кінець восьмого тижня на 48,5% (з  $2,7 \pm 0,2$  балів до  $1,6 \pm 0,1$  балів).

Зменшення симптомів ІГАСМ при лікуванні супроводжувалося поліпшенням об'єктивних уродинамічних показників. Зміни уродинамічних показників у хворих на ІГАСМ без НС в основній групі, які отримували комбіновану медикаментозну терапію (на повторне КУДД погодились 44 хворих), після лікування були близькими до нормативних показників.

Збільшення об'ємів наповнення СМ до першого, нормального і сильного позивів до сечовипускання, а також підвищення максимальної цистометричної ємності у пацієнтів, через 8 тижнів комбінованої терапії порівняно з вихідними значеннями були на 10 - 18% вище, ніж у пацієнтів з групи порівняння В (рисунок № 9.3.1). Однак, ступінь змін цистометричних показників виявилася не настільки вираженою, як клінічних проявів.

Збільшення об'єму наповнення СМ у хворих на ІГАСМ з НС в основній групі при першому позиві до сечовипускання до 8-го тижня лікування збільшилася на 32,68 %. Така ж тенденція до збільшення об'єму СМ спостерігалася до кінця курсу лікування і в інших об'ємних показниках ЦТМ. Так, до 8-го тижня об'єм наповнення СМ при нормальному позиві до сечовипускання в досліджуваній групі відповідно збільшився на 37,57 %; об'єм наповнення СМ при сильному позиві до сечовипускання на 35,70%, максимальна цистометрична ємність СМ збільшилася на 33,94%.



А - Основна група; В - група порівняння.

Рисунок № 9.3.1 Динаміка змін уродинамічних показників від вихідних (%) у хворих на ІГАСМ з НС в основній групі і групи порівняння. 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; V3 - Максимальна цистометрична ємність СМ.

Аналіз результатів застосування терапії серед хворих на ІГАСМ з НС в основній групі до кінця 8-го тижня терапії було 24 (35,82%) пацієнтів, які досягли 50% або більшого скорочення частоти симптомів ІГАСМ, ще 17 (25,37%) пацієнтів досягли скорочення симптомів ІГАСМ на 75% і у 10 (14,92%) пацієнтів досягли повної ліквідації симптомів ІГАСМ. Загалом задовільний результат лікування відмічено у 51 (76,12%) хворих. Незадовільний результат спостерігали у 16 (23,88%) пацієнтів.

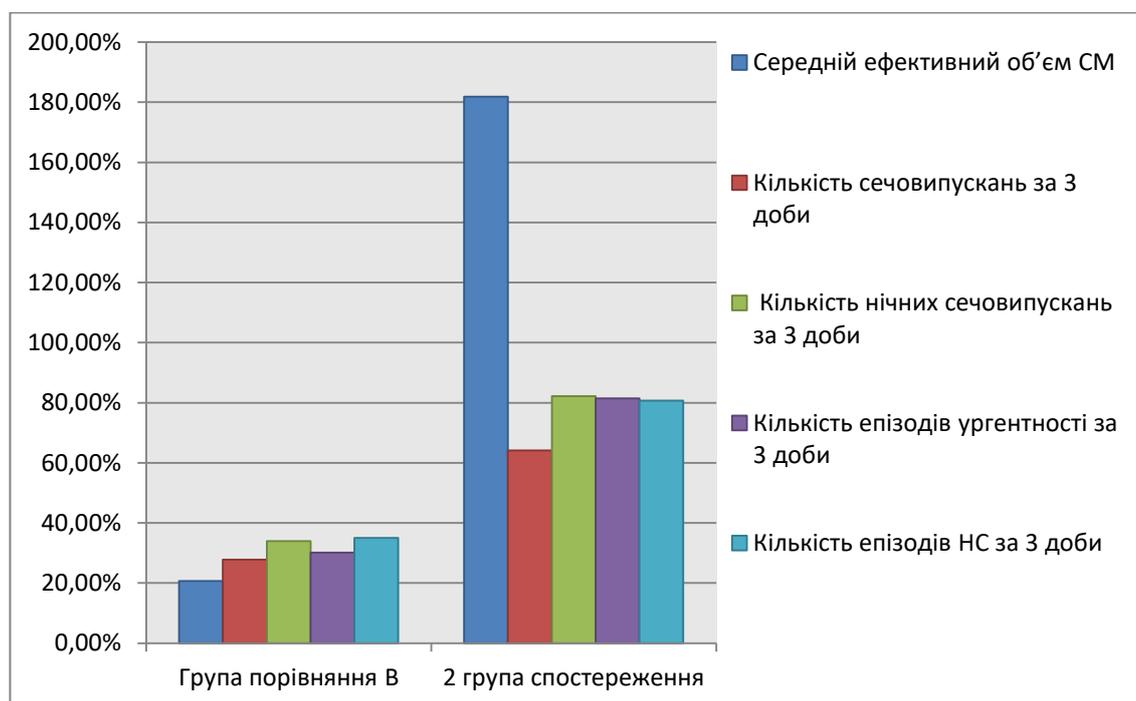
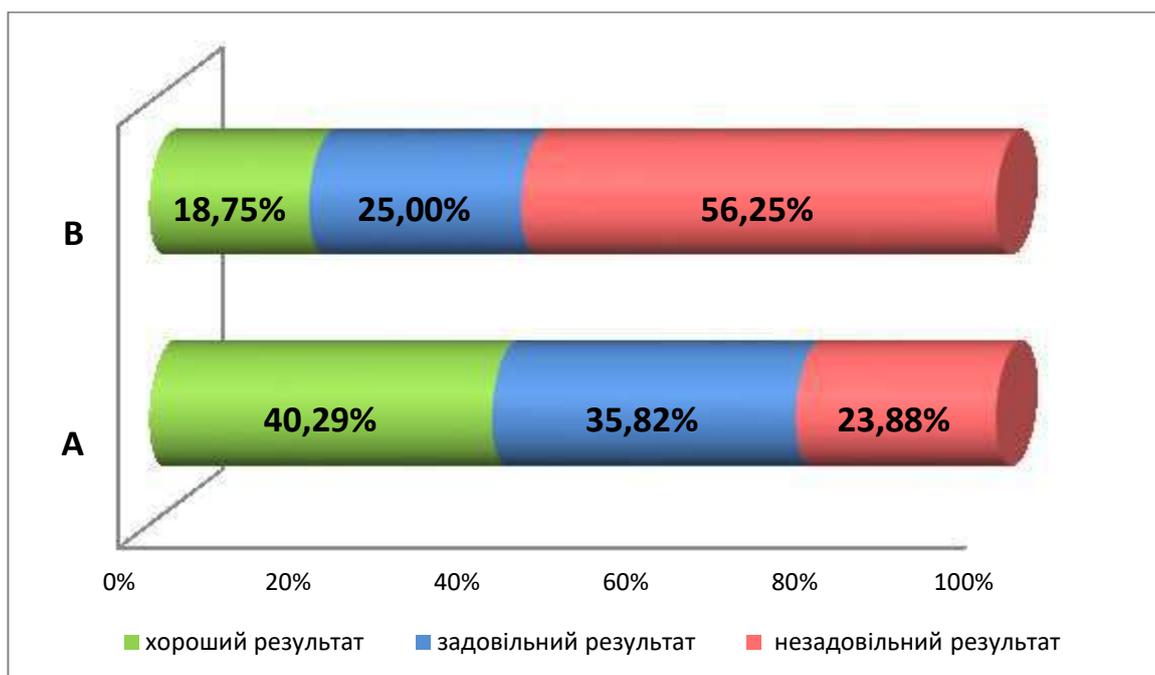


Рисунок № 9.3.2 Динаміка інтенсивності дизуричних симптомів та показників ефективності сечовипускання у хворих на ІГАСМ з НС в основній групі (n = 67) та групи порівняння (n = 32), до і після лікування.

При виборі фармакотерапії симптомів ургентного сечовипускання у хворих з ІГАСМ необхідно враховувати уродинамічні особливості перебігу захворювання. У хворих з уродинамічно доведеною відсутністю ДГ доцільне застосування препарату, 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. Тривале (загальним курсом 8 тижнів) лікування симптомів ІГАСМ є ефективним, безпечним і прийнятним у всіх вікових групах. Такий вибір препаратів продиктовано намаганням здійснити подвійний вплив на НСШ хворих на ІГАСМ: усунути як сенсорну, так і рефлекторну складову патогенезу ургентного НС.



А – Основна група 2; В - група порівняння.

Рисунок № 9.3.3 Розподіл хворих за результатом лікування в хворих на ІГАСМ з НС в основній групі (n = 67) та в групі порівняння (n = 32).

9.4 Оцінка ефективності терапії ідіопатичного гіперактивного сечового міхура з больовим синдромом.

Больовий синдром СМ - це особливо важкий варіант хронічного болю, що виявляється цілим набором сенсорних феноменів, таких як постійна присутність позиву до сечовипускання, часте і болоче сечовипускання, відчуття печіння, часто з відчуттям болю над лоном і в парауретральній зоні, різьми, відчуттям дискомфорту в області сечівника.

Не викликає сумніву той факт, що тривалий больовий синдром завжди є хронічним стресом для мозку, супроводжується негативним афектом і

формує підкоркову лімбічну доміанту незалежно від етіології захворювання. Це є ще одним підтвердженням необхідності включення в лікувальний план ІГАСМ антидепресантів, які впливають на відновлення активності мозку, знижену в результаті розвитку депресії і тривоги, асоційованих з болем, ургентністю, НС, а також антиконвульсантів, здатних гасити патологічну доміанту в лімбічних структурах. У цілому, емоційно-когнітивний механізм є одним з провідних у розвитку хронічного больового синдрому СМ.

Таблиця № 9.4.1

Динаміка інтенсивності полакіурії, ноктурії, епізодів ургентності та показників ефективності сечовипускання у хворих на ІГАСМ з больовим синдромом в основній групі.

Показники	Основна група (n = 56)				
	До лікування	Через 2 тижні	Через 4 тижні	Через 8 тижнів	Зміна від вихідного, %
Середній ефективний об'єм СМ, мл	78,68 ± 2,68	107,66 ± 3,88	134,38 ± 5,65*	143,58 ± 5,31*	+ 82,48%
Кількість сечовипускань за 3 доби	63,57 ± 3,87	48,56 ± 3,65*	34,63 ± 3,45*	28,85 ± 3,39*	- 54,62%
Кількість нічних сечовипускань за 3 доби	22,53 ± 1,52	9,75 ± 0,84*	7,65 ± 0,73*	6,83 ± 0,65*	- 69,69%
Кількість епізодів ургентності за 3 доби	21,36 ± 1,41	9,57 ± 0,81*	7,45 ± 0,49*	5,63 ± 0,47*	- 73,65%
Кількість епізодів НС за 3 доби	14,42 ± 1,46	2,78 ± 0,14*	2,82 ± 0,14*	2,94 ± 0,14*	- 79,62%
Інтенсивність ургентності за шкалою IUSS	2,54 ± 0,07	1,37 ± 0,10*	0,97 ± 0,10*	0,88 ± 0,09*	- 65,36%
Сумарний бал розладів сечовипускання	27,38 ± 2,25	16,54 ± 2,08*	12,14 ± 1,74*	7,58 ± 0,61*	- 56,39%

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

Хворим у цій підгрупі 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.

Таблиця № 9.4.2

Динаміка інтенсивності полакіурії, ноктурії, епізодів ургентності та показників ефективності сечовипускання у хворих на ІГАСМ з больовим синдромом в основній групі (n = 67) та групи порівняння (n = 32), до і після лікування.

Показники	Група порівняння			Основна група		
	До лікування	Після лікування	Зміна від вихідного, %	До лікування	Після лікування	Зміна від вихідного, %
Середній ефективний об'єм СМ, мл	76,38± 2,74	99,37± 3,45*	+ 30,11 %	78,68 ± 2,68	143,58± 5,31*	+ 82,48 %
Кількість сечовипускань за 3 доби	61,44± 3,13	41,06± 2,54*	- 33,16 %	63,57± 3,87	28,85 ± 3,39*	- 54,62 %
Кількість нічних сечовипускань за 3 доби	25,16± 2,82	17,44± 1,62*	- 30,69 %	22,53 ± 1,52	6,83± 0,65*	- 69,69 %
Кількість епізодів ургентності за 3 доби	19,37 ± 1,84	11,63± 1,51*	- 29,64 %	21,36 ± 1,41	5,63± 0,47*	- 73,65 %
Кількість епізодів НС за 3 доби	13,64± 1,47	7,63± 0,56*	- 44,07 %	14,42 ± 1,46	2,94± 0,14*	- 79,62 %
Інтенсивність ургентності за шкалою IUSS	2,69± 0,08	1,75± 0,15*	- 34,95 %	2,54± 0,07	0,88± 0,09*	- 65,36 %
Сумарний бал розладів сечовипускання	25,94 ± 2,41	19,27± 2,44*	- 25,72 %	27,38± 2,25	7,58± 0,61*	- 56,39 %

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

Отримано статистично значуще зменшення частоти полакіурії, ноктурії та епізодів ургентності (таблиця № 9.4.1). Так, частота сечовипускання за 3 доби демонструє достовірні відмінності порівняно з початком лікування. Уже через 2 тижні лікування частота полакіурії в середньому знизилась на 23,62%, через 4 тижня - на 45,53% та на 54,62 % (з  $63,57 \pm 3,87$  до  $29,85 \pm 3,39$ ) через 8 тижнів лікування.

Таблиця № 9.4.3

Динаміка уродинамічних показників у хворих на ІГАСМ з больовим синдромом в основній групі, до і після лікування,  $M \pm m$  ( $n = 27$ ).

Об'єм, мл	До лікування	Після лікування	Зміна від вихідного, %
Об'єм СМ при першому позиві до сечовипускання	$53,93 \pm 4,74$	$96,46 \pm 4,46^*$	78,86%
Об'єм СМ при нормальному позиві до сечовипускання	$107,37 \pm 4,75$	$154,57 \pm 5,48^*$	43,96%
Об'єм СМ при сильному позиві до сечовипускання	$139,52 \pm 5,49$	$221,82 \pm 5,34^*$	58,98%
Максимальна цистометрична ємкість СМ	$203,14 \pm 5,86$	$266,43 \pm 6,93^*$	76,24%

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

Частота епізодів нічних сечовипускань починає достовірно змінюватися через 2 тижні (на 55,4%), через 4 тижні виявлено ще більш виражені відмінності частоти ноктурії (на 62,3%), та до кінця лікування частота ноктурії знизилася на 69,7% (з  $22,5 \pm 3,2$  до  $6,8 \pm 1,2$ ). Частота імперативних позивів і ургентного НС за 3 доби також починає достовірно знижуватися починаючи з 2 тижня, досягаючи до кінця лікування зменшення на 73,65% та 79,62% відповідно (таблиця № 9.4.2).

Оцінку ефективності комбінованої терапії проводили також і за шкалою ізольованої оцінки інтенсивності симптому ургентності IUSS

(International Urgency Severity Scale). За результатами лікування, через вісім тижнів, була відмічена виражена позитивна динаміка стосовно інтенсивності ургентних позивів до сечовипускання. Так наприкінці другого тижня терапії за шкалою IUSS інтенсивність ургентності знизилась на 42,07%, а на кінець восьмого тижня на 65,36% (з  $2,54 \pm 0,07$  балів до  $0,88 \pm 0,09$  балів). Зміни уродинамічних показників у хворих на ІГАСМ з больовим синдромом в основній групі, які отримували комбіновану медикаментозну терапію (на повторне КУДД погодились 27 хворих), після лікування були близькими до нормативних показників. Збільшення об'ємів наповнення СМ до першого, нормального і сильного позивів до сечовипускання, а також підвищення максимальної цистометричної ємності у пацієнтів, через 8 тижнів комбінованої терапії порівняно з вихідними значеннями були на 50 - 80% вище.

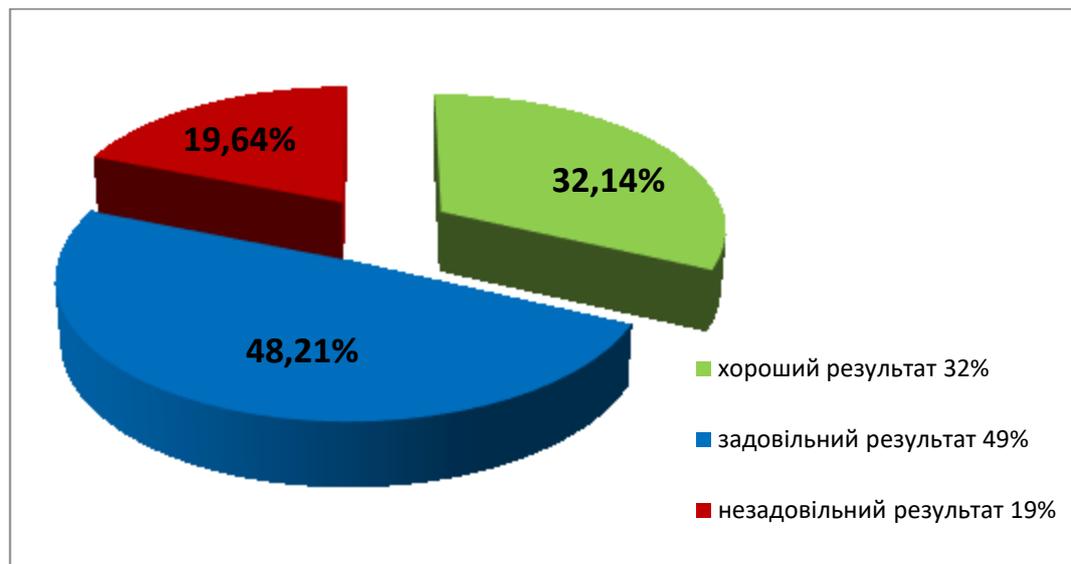


Рисунок № 9.4.1 Розподіл хворих на ІГАСМ з больовим синдромом в основній групі залежно від клінічного ефекту через 8 тижнів комбінованої терапії (n = 56).

Зменшення симптомів ІГАСМ при лікуванні супроводжувалося поліпшенням об'єктивних уродинамічних показників. Так, у всіх пацієнтів було відзначено збільшення обсягів наповнення СМ до першого, нормального і сильного позивів до сечовипускання, а також підвищення

максимальної цистометричної ємності, що свідчило про зниження чутливості СМ. Однак, ступінь змін цистометричних показників виявилася не настільки вираженою, як клінічних проявів.

Також, формально, середній ефективний об'єм СМ збільшився в середньому на 207,58% (з  $46,68 \pm 2,68$  мл до  $143,58 \pm 6,31$  мл). Судячи з добового профілю сечовипускання, терапія у хворих супроводжувалася істотною перебудовою резервуарної функції СМ. Як до лікування, так і після лікування хворі, від сечовипускання до сечовипускання, виділяли різну кількість сечі. Однак кількість сечовипускань об'ємом до 100 мл зменшилася з 65% до 25%; одночасно на 25% відповідно збільшилася їх кількість в діапазоні 100 мл - 200 мл і 200мл - 300 мл.

Аналіз результатів застосування терапії серед хворих на ІГАСМ з больовим синдромом в основній групі до кінця 8-го тижня терапії було 27 (48,21%) пацієнтів, які досягли 50% або більшого скорочення частоти симптомів ІГАСМ, ще 18 (32,14%) пацієнтів досягли скорочення симптомів ІГАСМ на 75%. Загалом задовільний результат лікування відмічено у 45 (80,35%) хворих. Незадовільний результат спостерігали у 11 (19,64%) пацієнтів.

Динаміка інтенсивності цисталгії за шкалою ВАШ у хворих на тлі терапії представлена на рисунку № 8.3.2. Зниження загального балу ВАШ вказувало на зниження інтенсивності болю після курсу проведеної терапії. Так через два тижні лікування інтенсивність цисталгії за шкалою ВАШ знизилась на 54,88%, а через вісім тижнів на 62,20% (з  $8,2 \pm 0,3$  до  $3,1 \pm 0,2$  балів). Також, слід зазначити важливий факт, що за результатами 8 тижнів комбінованої терапії хороший результат лікування відзначений у 17 (32%) хворих (відбулося зменшення балів ВАШ на 75% і більше), а у 26 (49%) хворих відбулося зменшення на 50% і більше балів ВАШ (задовільний результат лікування), що вказує на результативність терапії (рисунок № 9.3.3). У решти 10 (19%) пацієнтів поліпшення симптомів інтенсивності цисталгії за шкалою ВАШ відзначалося менш ніж на 50% балів.

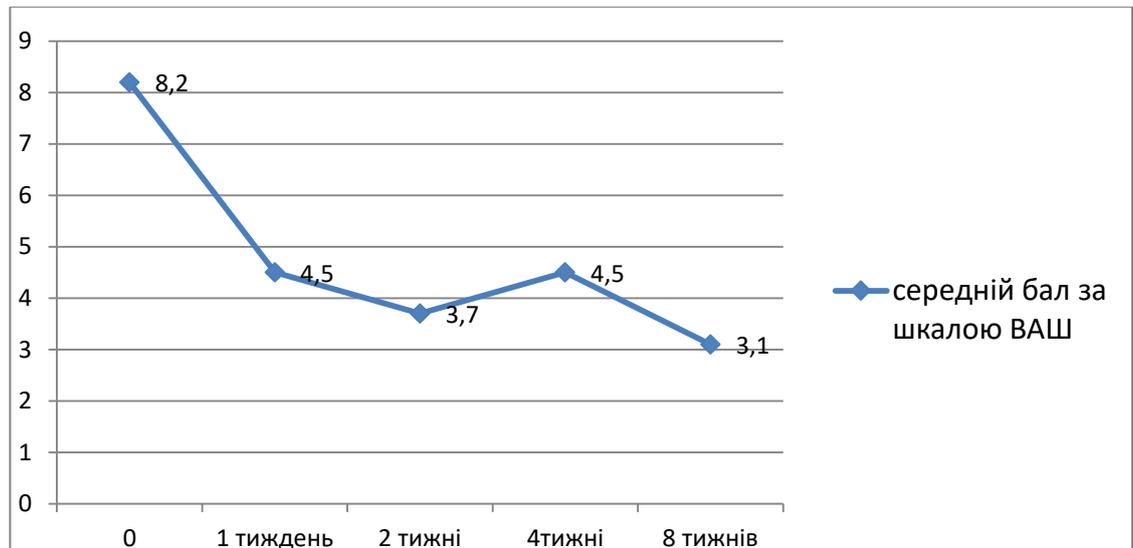


Рисунок № 9.4.2 Динаміка інтенсивності цисталгії за шкалою ВАШ у хворих на ІГАСМ з больовим синдромом в основній групі на тлі комбінованої терапії (n = 53).

У лікуванні ГАСМ з алгічним синдромом надзвичайно важливо враховувати особливості пацієнта, його психологічний стан, оцінювати сон, апетит, ступінь соціальної дезадаптації. Тривалий поточний біль неминуче змінює психологічний стан людини, впливає на її працездатність і якість життя в цілому. І тут важливим є комплексний підхід. Поряд з фармакотерапією повинні використовуватися немедикаментозні методи реабілітації. Але важливо підкреслити, що за високої інтенсивності больового синдрому потрібна своєчасна й адекватна знеболювальна терапія, у тому числі і за допомогою зазначених вище антиконвульсантів і антидепресантів. Проблема полягає в тому, що пацієнти, а часто і лікарі, недооцінюють, навіщо для лікування частого та імперативного сечовипускання необхідні складні психотропні засоби (антидепресанти) або препарати для лікування епілепсії (антиконвульсанти). Слід підкреслити, що в завдання лікаря входить не тільки призначення правильного лікарського засобу, а й адекватне пояснення пацієнтові, для чого він призначений, терміни очікуваного ефекту, можливі побічні реакції.

9.5 Значення методів біологічного зворотного зв'язку функціонального стану м'язів тазового дна при консервативному лікуванні ідіопатичного гіперактивного сечового міхура.

Оскільки механізм дії методів біологічного зворотного зв'язку і нейромодуляції полягають у «реставрації» втрачених механізмів нервового контролю за накопичувальною функцією СМ, що робить ці терапевтичні методи найбільш фізіологічними і тому дуже перспективними методами лікування хворих ІГАСМ. Гальмування скорочувальної активності детрузору для накопичення сечі і здійснення акту сечовипускання є наслідком взаємодії вегетативної та соматичної нервових систем, яке контролюється низкою рефлексів: охоронний рефлекс (забезпечує збільшення активності уретрального сфінктеру, забезпечуючи релаксацію детрузору), рефлекс Едвардса (при наповненні СМ збільшує активність симпатичної нервової системи), анальний рефлекс (запобігає акту сечовипускання під час дефекації через аферентні аноректальні волокна тазового нерва), рефлекс механічної стимуляції генітальної області (запобігає сечовипусканню під час коїтусу через аферентні волокна дорзальної клиторальної або пенильної гілки пудендального нерва), рефлекс фізичної активності (запобігає сечовипусканню під час руху через аферентні волокна від м'язів кінцівок). Ці рефлекси в повсякденному житті забезпечують здатність СМ накопичувати сечу, підтримуючи низький внутрішньоміхуровий тиск. Вплив слабким електричним струмом на певні нервові волокна призводить до активації різних рефлексорних кіл, які беруть участь у процесі накопичення сечі в СМ. Біологічний зворотний зв'язок (БЗЗ) полягає в придушенні мимовільних скорочень детрузору за допомогою скорочень м'язів тазового дна. Основні принципи методу БЗЗ базуються на тому, що гіперактивність СМ і зовнішнього сфінктеру уретри можуть бути усунені за допомогою електричної стимуляції.

З усіх хворих, що не закінчили лікування в групах спостереження (через побічну дію медичних препаратів) або були незадоволені результатами первинного лікування, було сформовано окрему групу лікування. У цій групі продовжили лікування та погодились на іншу терапевтичну стратегію 14 хворих із «сенсорними» симптомами ІГАСМ без інконтиненції та 35 хворих ІГАСМ з ургентним НС, разом 49 хворих.

Після аналізу вихідних показників електричної активності м'язів сфінктерного апарату тазових органів хворим як лікування було запропоновано метод БЗЗ в поєднанні з ЕМГ - тригерною електростимуляцією м'язів тазового дна. ЕМГ- тригерна електростимуляція (ETS) є комбінацією довільних м'язових скорочень і електростимуляції. Процедура проводиться в режимі ЕМГ Work / Rest Assessment з різницею в тому, що як тільки пацієнт в період Work досягне рівня інтегрованої електроактивності до заданого значення, м'язи додатково стимулюються за допомогою електричних імпульсів. Завдяки такому впливу досягається більш інтенсивне скорочення м'язів. Зворотний зв'язок відбувалася за допомогою реєстрації електричної активності сфінктерного апарату тазових органів на 2-канальному комп'ютерному електроміографі «NeuroTrac™ MyoPlus4» з використанням вагінального та анального електроміографічних давачів, при цьому на екран монітора виводилася крива скорочень тазових м'язів. Хворі, дивлячись на криву, регулювали (посилювали або послаблювали) інтенсивність і тривалість скорочення відповідно до рекомендації лікаря.

ETS-сесія починалася з регулювання сили струму стимуляції, яка забезпечує комфортний рівень скорочення м'язів. ЕМГ-сигнал аналізується комп'ютером, який виробляє побудову графіків на екрані монітора, інформуючи пацієнта про те, як працюють м'язи промежини. Після чого хворий отримує повторювані команди для скорочення м'язів, до досягнення цільового порогу, а також розслаблення м'язів, коли пацієнт отримує час, щоб підготуватися до наступного скорочення. Пацієнт періодично напружує і розслабляє м'язи тазового дна за командами приладу. При цьому розміри

кривих на моніторі збільшуються і досягають індивідуально встановленого порогу.

Таблиця № 9.5.1

Динаміка інтенсивності полакіурії, ноктурії, епізодів ургентності та показників ефективності сечовипускання у хворих на ІГАСМ на тлі лікування методом біологічного зворотного зв'язку в поєднанні з ЕМГ - тригерною електростимуляцією м'язів тазового дна (n = 49).

Показники	До лікування	Через 2 тижні	Через 4 тижні	Через 8 тижнів	Зміна від вихідного, %
Середній ефективний об'єм СМ, мл	75,25 ± 3,62	107,16± 4,8	121,3± 5,51*	120,85± 5,21*	60,59%
Кількість сечовипускань за 3 доби	62,84± 3,13	48,5± 2,15	44,36± 2,25	36,48 ± 2,59	41,95%
Кількість нічних сечовипускань за 3 доби	17,45 ± 0,42	11,4± 0,32	10,34± 0,32	9,38± 0,22*	46,35%
Кількість епізодів ургентності за 3 доби	14,13 ± 0,38	10,35± 0,56	10,54± 0,68	6,23± 0,57*	55,91%
Кількість епізодів НС за 3 доби (n = 25)	8,84 ± 0,45	6,62±0,33	3,74± 0,23*	3,83± 0,15*	55,68%
Інтенсивність ургентності за шкалою IUSS	2,51± 0,07	1,87± 0,08*	1,12± 0,10*	0,96± 0,10*	61,76%
Сумарний бал розладів сечовипускання	22,21± 1,34	12,32± 1,65*	9,17± 1,44*	6,32± 0,47*	71,55%

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

Цільовий поріг вимірюється в мікрвольтах і може бути встановлений в автоматичному режимі. Залежно від якості роботи м'язів він може змінюватися в більшу або меншу сторону. Пороговий рівень завжди відображається на моніторі комп'ютера у вигляді стрілки всередині

гістограми, що допомагає співвіднести поріг ETS з мішенню на візуальній гістограмі. Під час сесії здійснюється безперервний моніторинг в режимі реального часу певних фізіологічних показників і свідоме управління пацієнтом цими показниками за допомогою мультимедійних ігрових прийомів у заданій області значень. Один сеанс ЕМГ-тригерної електростимуляції в поєднанні з БЗЗ ми проводили протягом 35 хвилин. Кількість сеансів склало за курс 15 процедур, які проводилися 2 рази на тиждень у поєднанні зі щоденними домашніми тренуваннями без використання приладів і портативних пристроїв («домашнє завдання»).

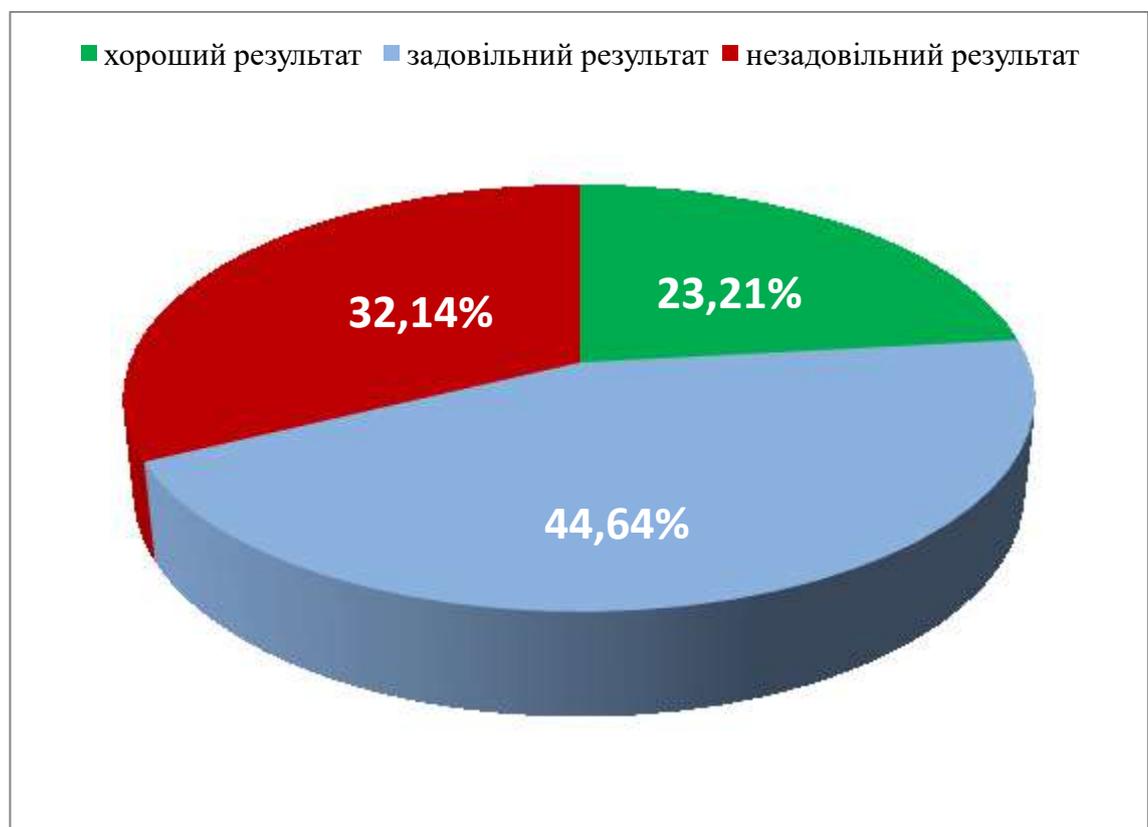


Рисунок № 9.5.1 Розподіл хворих на ІГАСМ на тлі лікування методом біологічного зворотного зв'язку в поєднанні з ЕМГ - тригерною електростимуляцією м'язів тазового дна (n = 49).

Ефективність ETS - терапії оцінювали на підставі: Valsava Leak Point Pressure (VLPP) - детрузорний тиск у точці втрати сечі при виконанні проби Вальсальви в ході уродинамічних тестів; Cough Leak Point Pressure (CLPP) - тиск втрати сечі при кашлі (контролюється в процесі уродинамічних тестів);

Середнє значення сили м'язових скорочень (вимірюється в мікрвольтах); Максимальна величина скорочення м'язів; Кількість епізодів нетримання сечі за три доби; Кількість гігієнічних прокладок та інших захисних засобів витрачених протягом трьох діб; Індекс якості життя ЯЖ за шкалою EQ-5D.

Таблиця № 9.5.2

Динаміка інтенсивності полакіурії, ноктурії, епізодів ургентності та показників ефективності сечовипускання у хворих основної групи (n = 49) та групи порівняння (n = 32), до і після лікування.

Показники	Група порівняння			Основна група		
	До лікування	Після лікування	Зміна від вихідного, %	До лікування	Після лікування	Зміна від вихідного, %
Середній ефективний об'єм СМ, мл	67,38± 2,74	126,65± 3,45*	87,96%	75,25 ± 3,62	120,85± 5,21*	60,59%
Кількість сечовипускань за 3 доби	64,75± 2,23	37,63± 1,54*	41,08%	62,84± 3,13	36,48 ± 2,59	41,95%
Кількість нічних сечовипускань за 3 доби	15,96± 0,82	7,44± 0,62*	53,39%	17,45 ± 0,42	9,38± 0,22*	46,35%
Кількість епізодів ургентності за 3 доби	16,37 ± 0,84	5,63± 0,51*	65,61%	14,13 ± 0,38	6,23± 0,57*	55,91%
Кількість епізодів НС за 3 доби	11,64± 0,47	2,63± 0,56*	77,31%	8,84 ± 0,45	3,83± 0,15*	55,68%
Інтенсивність ургентності за шкалою IUSS	2,58±0,14	1,38±0,14	46,52%	2,51± 0,07	0,96± 0,10*	61,76%
Сумарний бал розладів сечовипускання	15,94 ± 0,81	10,27± 0,64*	35,58%	22,21± 1,34	6,32± 0,47*	71,55%

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

Хорошим результатом лікування ми вважали, якщо пацієнти у своїх анкетах, повідомили про 0 -2 епізоди нетримання сечі протягом місяця після завершення терапії і значення CLPP і VLPP при уродинамічному дослідженні були відповідно вище 180 см Н20 і 110 см Н20. Значення CLPP більше 160 Н20 і VLPP більше 100 см Н20, а також зменшення нетримання сечі, менше

число використаних прокладок і збільшення середнього м'язового скорочення на 30% було розцінено як значне поліпшення. Інші результати вважалися незадовільними.

За результатами щоденників сечовипускання було встановлено, що до лікування частота сечовипускання за 3 доби склала  $62,4 \pm 11,3$  (від 32 до 92); середня кількість епізодів ургентності за 3 доби  $14,3 \pm 2,8$  (від 6 до 22); 25 хворих відзначали епізоди ургентного НС у середньому  $8,4 \pm 0,5$  за 3 доби (від 3 до 15), середній ефективний об'єм СМ  $75,5 \pm 16,2$  мл (від 50 до 160). 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 (таблиця № 9.5.1). Це підтверджується інтенсивністю зниження «сенсорних» симптомів ІГАСМ у цій групі хворих: число епізодів полакіурії зменшилася на 31,42%, ноктурії – на 44,00%, а кількість ургентних позивів зменшилася на 55,95%. У 25 зменшилась інтенсивність епізодів НС на 54,77%.

Кількість НС протягом трьох діб становила  $8,84 \pm 0,45$  до лікування і знизилася до  $3,83 \pm 0,15$  після лікування, що показує тенденцію падіння на 55,68% в середньому. Кількість використаних гігієнічних прокладок була 6,2 / 72 години до початку лікування і знизилася до 1,5 після проведення терапії, різниця дорівнює 2,7 / 72 години. Тридцять пацієнтів відмовилися від використання прокладок зовсім.

Одним з основних критеріїв ефективності лікування вважали зменшення кількості ургентних позивів і частоти сечовипускань на 50% і більше, що розцінювали як позитивний ефект. Починаючи з 2-го тижня лікування, проводили опитування хворих щодо ефективності і переносимості лікування. Позитивний ефект від лікування у хворих ІГАСМ на тлі лікування методом біологічного зворотного зв'язку в поєднанні з ЕМГ - тригерною електростимуляцією м'язів тазового дна через 8 тижнів спостерігався у 38

(67,85%) хворих, з них у 13 (23,21%) хворих відзначений хороший результат і у 25 (44,64%) задовільний результат (рисунок № 9.5.1).

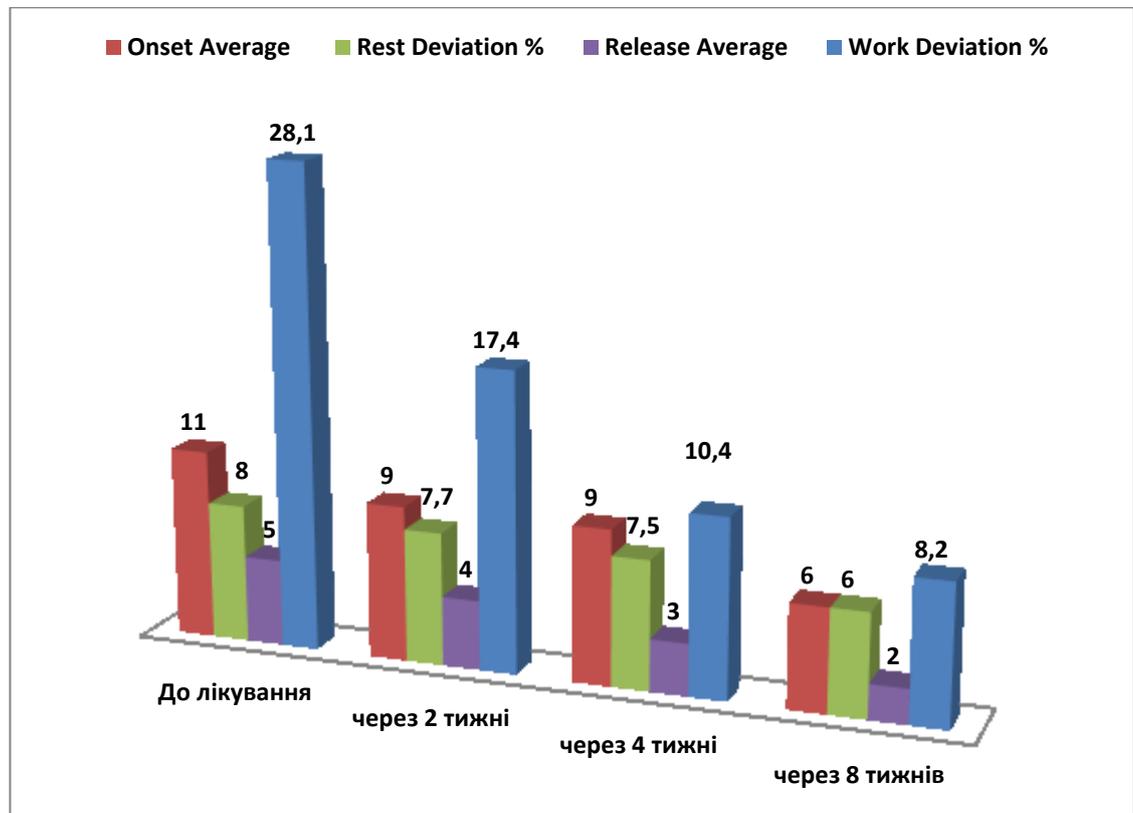


Рисунок № 9.5.2 Динаміка показників ЕМГ тазових сфінктерів у режимі Work / Rest Assessment на тлі лікування методом біологічного зворотного зв'язку в поєднанні з ЕМГ - тригерною електростимуляцією м'язів тазового дна (n = 39). **Onset Average** - середній час у секундах необхідний для досягнення 75% значення Work Average всіх сегментів сесії; **Release Average** - середній час у секундах для розслаблення нижче ніж 37,5% значення Work Average всіх сегментів сесії; **Rest deviation** - середнє відхилення у відсотках за періоди відпочинку всієї сесії; **Work Average deviation** - середнє відхилення у відсотках періоду роботи за всю тривалість сесії за винятком першої секунди кожної частини роботи.

У 13 хворих з незадовільним результатом лікування (динамікою дизуричних розладів менш ніж на 50%), відзначили збільшення середнього ефективного об'єму сечовипускання. Епізоди ургентного НС і його частота

достовірно зменшилися. У 11 пацієнтів зберігалася ноктурія, однак частота її значимо скоротилася. Зниження загального балу за шкалою EQ-5D вказувало на поліпшення ЯЖ після курсу проведеної терапії (показник ЯЖ хворих на тлі БЗЗ- терапії через 2 тижні збільшився з  $59,7 \pm 1,9$  до  $61,7 \pm 2,1$ , через 4 тижні - до  $63,7 \pm 2,0$ , через 8 тижнів він становив  $64,6 \pm 2,1$ ).

Формально, середній ефективний об'єм СМ став більше в середньому на 60,59%. Судячи з добового профілю сечовипускання, БЗЗ-терапія в поєднанні з ЕМГ - тригерною електростимуляцією м'язів тазового дна супроводжується суттєвою перебудовою резервуарної функції СМ. Кількість сечовипускань об'ємом до 100 мл зменшилася з 65% до 38%; одночасно на 25% відповідно збільшилася їхня кількість в діапазоні 100-200 мл і 200-300 мл. 5 пацієнтів закінчили лікування через 4-5 процедур не відзначивши ефекту від лікування і порахувавши, що надалі кращого ефекту не буде. Негативної динаміки і небажаних явищ не відмічено.

Таблиця № 9.5.3

Показники ЕМГ тазових сфінктерів (вагінальним давачем - канал А, нашкірними, параректальними давачами - канал В) в режимі Work / Rest Assessment у хворих з нетриманням сечі (n = 49), (P <0,05).

Показники	До лікування		Через 8 тижнів лікування		Показники ЕМГ в режимі Rest	До лікування		Через 8 тижнів лікування	
	к а н а л А	к а н а л В	к а н а л А	к а н а л В		к а н а л А	к а н а л В	к а н а л А	к а н а л В
Work Average [μV]	9,3±1,3	11,8±2,7	55,7±5,2	38,7±3,4	Rest Average [μV]	2,0±0,5	4,6±0,8	4,2±0,8	7,6±0,9

Продовження табл. 9.5.3

Work Average deviation [%]	23,5 ±3,6	28,8 ±3,4	11,8 ±2,2	8,5± 1,5	Rest Average deviation [%]	40,0 ±5,6	43,5 ±7,2	16,2 ±3,4	19,0 ±3,8
Peak value [μV]	21,9 ±3,7	23,6 ±3,5	79,8 ±8,2	44,4 ±6,9	Minimum value [μV]	3,4± 1,2	4,8± 1,4	0,7± 0,3	1,1± 0,4
Onset Average [sec]	1,6± 0,3	0,9± 0,3	0,9± 0,2	0,4± 0,1	Release Average [sec]	0,8± 0,3	0,9± 0,3	0,7± 0,4	1,7± 0,5

Динаміку змін електричної активності м'язів сфінктерного апарату тазових органів відстежували щодо змін показників ЕМГ в режимі Work / Rest Assessment в умовах фізіологічного формування позиву до сечовипускання і при стимуляції позиву зовнішнім тиском і створення умов емоційного стресу зі специфічним «сечовим» компонентом щодо стану спокою з випорожненим СМ (рисунок № 9.5.2). При аналізі даних міографії отримані наступні результати: показники м'язової роботи тазових сфінктерів покращилися більш ніж на 50% вже через 2 тижні у 21 (53,84%) хворого, через 4 тижні показники ЕМГ покращилися більш ніж на 50% вже у 25 (64,10%) хворих, а до 15-го заняття прогрес в якості м'язової роботи зафіксований у 27 (69,23%) хворих ( $p < 0,05$ ). При аналізі отриманих клінічних даних стало очевидним вплив терапії БЗЗ як на симптоми ІГАСМ, так і на стан тазового дна (таблиця № 9.5.3).

21 пацієнт, який пройшов лікування методом БЗЗ в поєднанні з ЕМГ - тригерною електростимуляцією м'язів тазового дна погодились на КУДД перед та після лікування. Установлено, що зменшення симптомів ІГАСМ при лікуванні супроводжувалося поліпшенням об'єктивних уродинамічних показників (таблиця № 9.5.4). Так, у всіх пацієнтів було відзначено збільшення обсягів наповнення СМ до першого, нормального і сильного позивів до сечовипускання, а також підвищення максимальної цистометричної ємності, що свідчило про зниження чутливості СМ. Також

зменшилась кількість хворих з уродинамічно доведеною ГД: до лікування у 31 хворих за результатами КУДД встановлена ГД, через 8 тижнів, на тлі лікування, ГД виявлялася вже у 17 хворих.

Таблиця № 9.5.4

Динаміка клінічних і цистометричних показників у хворих на тлі лікування методом біологічного зворотного зв'язку в поєднанні з ЕМГ - тригерною електростимуляцією м'язів тазового дна (n = 21).

Об'єм, мл	До лікування	Після лікування	Зміна від вихідного, %
Об'єм СМ при першому позиві до сечовипускання	65,9±8,9	98,6±73	49,62%
Об'єм СМ при нормальному позиві до сечовипускання	103,5±10,5	148,2±11,4	43,18%
Об'єм СМ при сильному позиві до сечовипускання	165,3±12,3	244,7±12,1	48,03%
Максимальна цистометрична ємкість СМ	214,6±8,9	282,6±18,1	31,68%
Valsava Leak Point Pressure (VLPP), см Н20 (n = 14)	74,6±9,6	98,5±11,9	32,03%
Cough Leak Point Pressure (CLPP), см Н20 (n = 14)	136,5±17,9	178,3±19,5	30,62%
Середнє значення сили м'язових скорочень тазових сфінктерів, мікрвольт	25±2,3	49±2,8	96,00%
Т час утримання максимального зусилля м'язів промежини (сек)	4,2±1,8	9,7±2,1	130,95%
Т час утримання максимального зусилля сфінктерів уретри (сек)	4,6±1,6	8,4±3,5	82,60%

Збільшення об'єму наповнення СМ у хворих при першому позиві до сечовипускання до 8-го тижня лікування збільшилася на 49,62%. Така ж тенденція до збільшення об'єму СМ спостерігалася до кінця курсу лікування і в інших об'ємних показниках ЦТМ. Так, до 8-го тижня об'єм наповнення СМ при нормальному позиві до сечовипускання в досліджуваній групі відповідно збільшився на 43,18%, об'єм наповнення СМ при сильному позиві до сечовипускання на 48,03%, максимальна цистометрична ємкість СМ збільшилася на 31,68%.

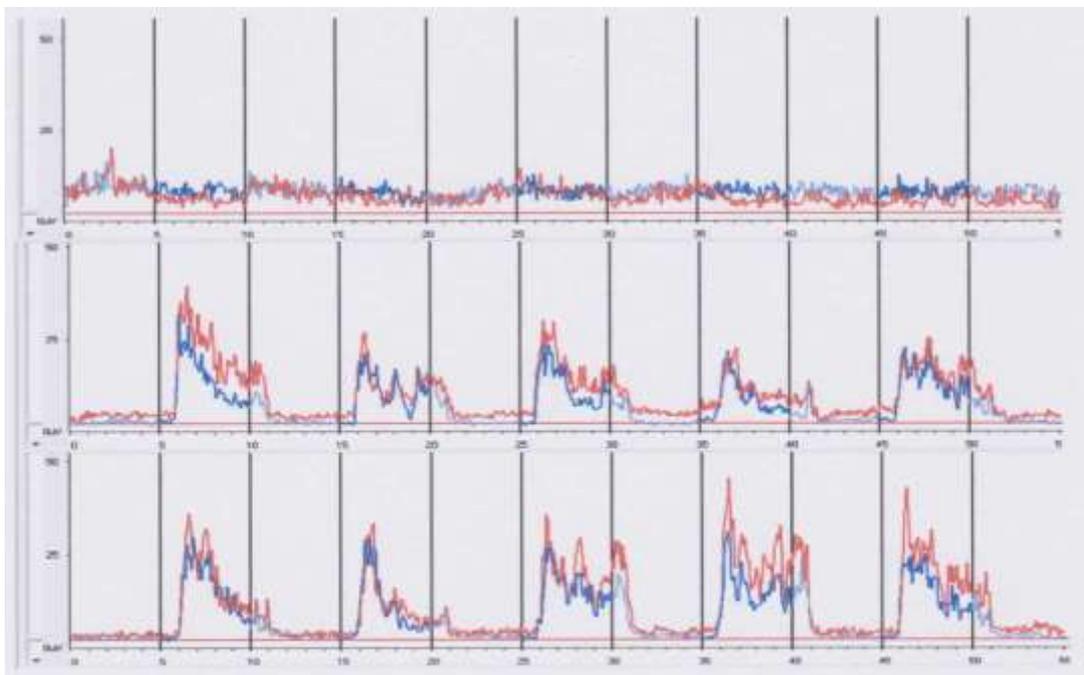


Рисунок № 9.5.3 Динаміка змін електричної активності м'язів сфінктерного апарату тазових органів (вагінальний давач - синя крива, ректальний давач - червона крива) хворої Р., 48 років, в режимі Work /Rest Assessment в процесі БЗЗ-терапії в поєднанні з ЕМГ-тригерною електростимуляцією м'язів тазового дна: 22.02.2013 (верхній графік), 07.04.2013 (середній графік) і 23.05.2013 (нижній графік).

Значення CLPP становило в середньому 136,5 см Н<sub>2</sub>О до лікування, після - 178 см Н<sub>2</sub>О. Збільшення цього параметра було на 41 см Н<sub>2</sub>О в середньому. У 12 пацієнтів було встановлено значення більше ніж 180 см Н<sub>2</sub>О. Значення VLPP до лікування становило в середньому 74,6 см Н<sub>2</sub>О, і після

завершення терапії, значення зросло до 98 см H<sub>2</sub>O. Збільшення дорівнює 23 см H<sub>2</sub>O. Середнє скорочення м'язів (AVR) до лікування становило 25 мікрвольт, після - 49 мікрвольт. Збільшення становить 24 мікрвольт в середньому. Максимальне скорочення м'язів тазових сфінктерів (пік) було на початку 56,3 мкв, після терапії було 91,8 мікрвольт. Середнє збільшення цього показника становило 35,5 мікрвольт.

9.6 Віддалені результати лікування хворих з ідіопатичним гіперактивним сечовим міхуром.

Синдром гіперактивного сечового міхура - хронічний стан, який має виражений вплив на якість життя як чоловіків, так і жінок [1]. Симптоми ГАСМ обмежують повсякденну і соціальну діяльність хворих: роботу, подорожі, фізичні вправи, сон і сексуальну функцію. Приблизно у 1/3 пацієнтів розвивається депресія [2], а в рідкісних випадках агорафобія.

Ефективність більшості рекомендованих для лікування ІГАСМ лікарських препаратів і схем (М-холінолітики, бета-3-агоністи, спазмолітики, аналоги вазопресину) залишається невисокою, що свідчить про недостатню вивченість патогенезу захворювання. Підходи до лікування поєднаних функціональних порушень НСШ (наприклад, поєднання ГАСМ і інфравезикальної обструкції) не розроблені [6, 7]. З накопиченням досвіду медикаментозної терапії ІГАСМ стало зрозуміло, що у більшості хворих вона забезпечує лише тимчасовий, симптоматичний ефект і не здатна запобігти розвитку ускладнень. Таким чином, поки не розроблені оптимальні схеми для досягнення і підтримання ремісії у даній категорії пацієнтів.

Через 4, 12, 24 і 48 тижнів після закінчення терапії пацієнти з ІГАСМ, які мали хороший або задовільний результат лікування, запрошувались до клініки для контрольного обстеження: 47 хворих на ІГАСМ без НС в основній групі, 43 хворих на ІГАСМ з НС в основній групі, 37 хворих на

ІГАСМ з больовим синдромом в основній групі, 23 хворих з 4 групи спостереження та 19 хворих на ІГАСМ без НС в групі порівняння, 16 хворих на ІГАСМ з НС в групі порівняння, 14 хворих на ІГАСМ з больовим синдромом в групі порівняння. Обстеження було проведено з метою визначення тривалості ремісії захворювання, присутності та інтенсивності симптомів ідіопатичного гіперактивного сечового міхура. Статистичній обробці були піддані відповіді пацієнтів, які не отримували ніякої підтримуючої терапії.

Через 4 тижні після завершення курсу медикаментозної терапії в ремісії залишалися 42 (89,36%) з 47 на ІГАСМ без НС в основній групі, 35 (81,39%) з 43 хворих на ІГАСМ з НС в основній групі, 28 (75,67%) з 37 хворих на ІГАСМ з больовим синдромом в основній групі і 17 (73,91%) з 23 хворих в основній групі, які лікувалися методом БЗЗ у поєднанні з ЕМГ- тригерною електростимуляцією м'язів тазового дна. Серед пацієнтів з групи порівняння через 4 тижні після завершення курсу медикаментозної терапії в ремісії залишалися 13 хворих на ІГАСМ без НС в групі порівняння, що становить 68,13%. В хворих на ІГАСМ з НС в групі порівняння в ремісії залишалися 11 хворих, що становить 68,75%. В хворих на ІГАСМ з больовим синдромом в групі порівняння в ремісії залишалися 9 хворих, що становить 64,28%.

Серед на ІГАСМ без НС в основній групі через 12 тижнів після закінчення лікування ремісія зберігалася у 40 (85,10 %), у 32 (74,41%) пацієнтів з ІГАСМ з НС, у 23 (62,16%) пацієнтів з ІГАСМ з больовим синдромом і 15 (65,21%) хворих 4 групи спостереження. В хворих на ІГАСМ без НС в групі порівняння через 12 тижнів після закінчення лікування ремісія зберігалася у 9 (47,36% від вихідного рівня) хворих. Серед пацієнтів з групи порівняння з НС через 4 тижні після завершення курсу медикаментозної терапії в ремісії залишалися 8 хворих, що становить 50,00%. В хворих на ІГАСМ з больовим синдромом в групі порівняння в ремісії залишалися 6 хворих, що становить 42,85%.

З 40 на ІГАСМ без НС в основній групі, що залишалися в ремісії до 12 тижнів після закінчення лікування, через 24 тижні скарг не пред'являли 38 (80,85% від вихідного рівня) хворих та 30 (69,76%) хворих на ІГАСМ з НС в основній групі. Серед хворих на ІГАСМ з больовим синдромом в основній групі у 22 (59,45% від вихідного рівня) хворих через 24 тижні не виявлено симптомів ІГАСМ. Серед пацієнтів в основній групі, які лікувалися методом БЗЗ в стані клінічної ремісії залишалися 14 хворих, відповідно 60,87% від вихідного рівня. В хворих на ІГАСМ без НС в групі порівняння через 24 тижні після закінчення лікування ремісія зберігалася у 6 (31,57%) хворих. Серед хворих на ІГАСМ з НС в групі порівняння через 4 тижні після завершення курсу медикаментозної терапії в ремісії залишалися 6 хворих, що становить 37,50%. В хворих на ІГАСМ з больовим синдромом в групі порівняння в ремісії залишалися 4 хворих, що становить 31,25%.

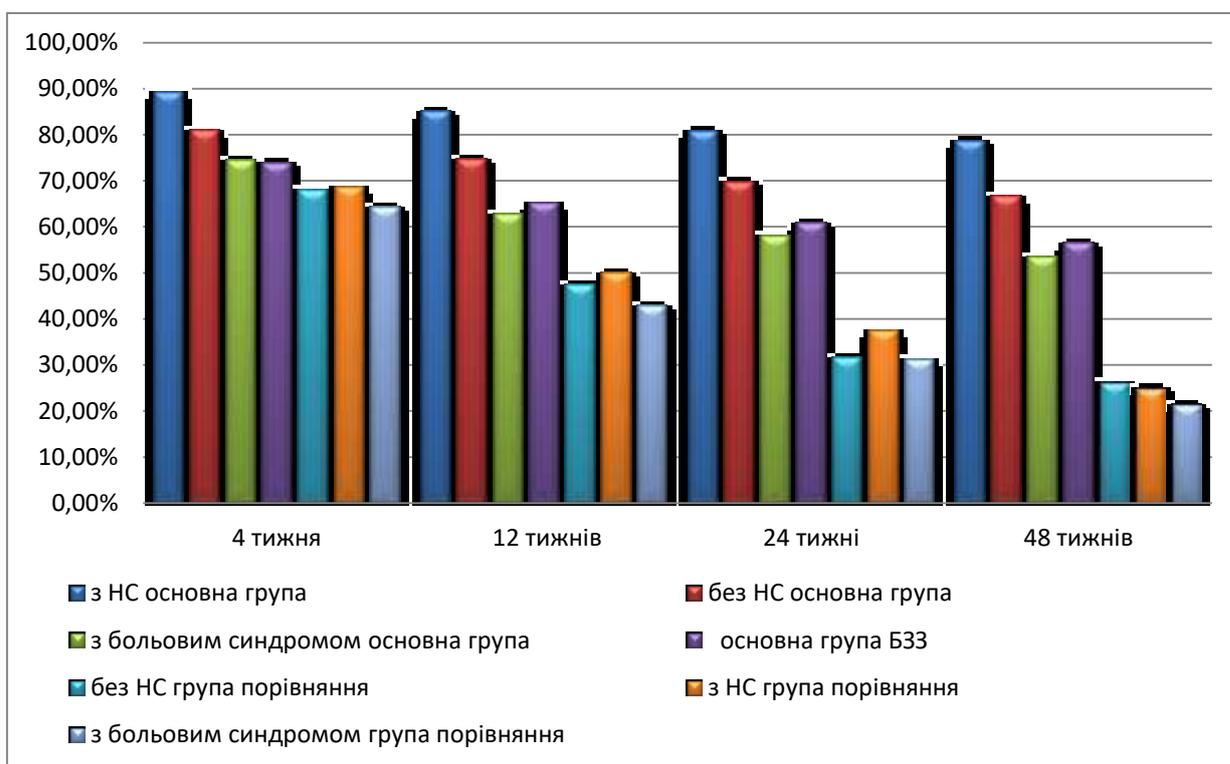


Рисунок 9.6.1 Тривалість збереження клінічної ремісії в основній групі і в групі порівняння хворих з ідіопатичним гіперактивним сечовим міхуром.

Через 48 тижнів з 40 на ІГАСМ без НС в основній групі, що залишалися в ремісії до 6 місяців спостереження, гарне самопочуття зберігалось у 37 (78,72% від вихідного рівня) хворих, у 29 (67,44% від вихідного рівня) хворих на ІГАСМ з НС в основній групі, у 20 хворих на ІГАСМ з больовим синдромом в основній групі і у 13 (56,52%) хворих в основній групі, які лікувалися метод БЗЗ. В хворих на ІГАСМ без НС в групі порівняння через 48 тижнів після закінчення лікування ремісія зберігалась лише у 5 (26,31% від вихідного рівня) хворих. Серед хворих на ІГАСМ з НС в групі порівняння через 4 тижні після завершення курсу медикаментозної терапії в ремісії залишалися 4 хворих, що становить 25,00%. В хворих на ІГАСМ з больовим синдромом в групі порівняння в ремісії залишалися 3 хворих, що становить 21,42%.

Таким чином, згідно з отриманими даними, медикаментозно індукована ремісія у більшості хворих в групах спостереження з ІГАСМ досить тривала. Збереження даних позитивних змін через 6 і 12 місяців після закінчення терапії свідчить про високу клінічну ефективність запропонованих лікувальних програм. Тривалість ремісії залежить від варіанту перебігу захворювання і від виду терапії, за допомогою якої її вдалося досягти.

На підставі результатів аналізу отриманих нами даних доцільним видається розглянути питання про призначення пацієнтам протирецидивної терапії. Препарат, який використовується для запобігання погіршення самопочуття хворих з функціональними захворюваннями НСШ, повинен впливати на кожен з механізмів формування симптомів ІГАСМ, а також володіти високим профілем безпеки, наприклад завдяки включенню в його склад тільки рослинних компонентів. В даний час отримані дані про патофізіологічні механізми, що лежать в основі синдрому ІГАСМ, та можуть включати дисфункцію сенсорних шляхів периферичної та центральної нервових систем, що в свою чергу призводить до підвищеної чутливості СМ [278]. Варто звернути особливу увагу на те, що в рецепторній активності

периферичних органів і нервової тканини відбуваються деякі зміни, що активують нейрони в ЦНС, так звана централізація болю, і при тривалому перебігу процесу ймовірність розвитку хронічного нейропатичного болю значно зростає [261]. Такий хід подій цілком пояснює, чому несвоєчасна терапія уродинамічних розладів не результативна і стан переходить в хронічну форму, настає момент, коли терапія, спрямована на уротелій, детрузор та шийку СМ перестає бути ефективною.

Пошкодження уротелію викликає активацію С-волокон, приводячи до скорочення гладкої мускулатури СМ, нейрогенного запалення і гіперчутливості нервових закінчень в стінці СМ. Клінічно цей комплекс реакцій проявляється частими імперативними позивами до сечовипускання і хронічним тазовим болем - відмінні риси синдрому гіперактивного сечового міхура. В результаті довгострокового перебігу захворювання формується підвищена чутливість ноцицепторів, що локалізуються в НСШ (т.зв. периферична сенситизація), яка веде до формування центральної сенситизації і опосередковано до порушення уродинаміки НСШ [97].

Таким чином, концепція периферичної та центральної сенсibiliзації може мати відношення до розуміння механізмів і клінічних проявів синдрому ІГАСМ. Розуміння патофізіології та клінічних проявів центральної сенсibiliзації і фактичних даних, що підтверджують роль центральної сенсibiliзації при ІГАСМ, включаючи потенційні наслідки механізмів центральної сенсibiliзації для лікування пацієнтів з ІГАСМ, могли б дати новий підхід до лікування хворих з функціональними розладами НСШ. Такий підхід був би особливо актуальний для тих пацієнтів з супутніми захворюваннями, пов'язаними з центральною сенсibiliзацією, і потенційно може поліпшити результати лікування цих пацієнтів, зокрема.

Не викликає сумніву той факт, що тривалий перебіг дизуричних симптомів ІГАСМ та больового синдрому завжди є хронічним стресом для мозку, супроводжується негативним ефектом і формує підкоркову лімбічну домінанту незалежно від етіології захворювання. Це є ще одним

підтвердженням необхідності включення в лікувальний план ІГАСМ антидепресантів, які впливають на відновлення активності мозку, знижену в результаті розвитку депресії і тривоги, асоційованих з болем, ургентністю, НС, а також антиконвульсантів, здатних гасити патологічну домінанту в лімбічних структурах. Відтак, лікарський препарат, який обирається для підтримання ремісії у пацієнтів з ІГАСМ, на тлі високого профілю безпеки повинен надавати нейролептичну і протизапальну дію, знижувати вісцеральну чутливість, нормалізувати уродинаміку НСШ і впливати на емоційну сферу.

Таким хворим доцільно призначати препарати для підтримки ремісії, що мають активність відносно більшості патогенетичних механізмів формування симптомів і високим профілем безпеки.

### **Висновки до розділу.**

1. Патогенетична дія терапії тетрациклічного антидепресанта Міртазапіна в поєднанні з антиконвульсантом Габапентином в комплексному лікуванні ІГАСМ без нетримання сечі полягає в позитивній динаміці інтенсивності дизурічних «сенсорних» симптомів: число епізодів поллакіурії зменшилася на 40,25%, ноктурії на 62,04%, а кількість ургентних позовів зменшилася на 73,59%.

2. Доведено доцільність поєданого призначення інгібітора зворотного захоплення серотоніну (Сертраліну гідрохлорид) і циклічного структурного аналогу ГАМК (Габапентин) у хворих з ІГАСМ та больовим синдромом, що дозволяє досягти суттєво вираженого клінічного ефекту, забезпечити більш ефективне усунення основних об'єктивних та суб'єктивних симптомів захворювання, зниження інтенсивності больового синдрому, за шкалою ВАШ, на 62% і в цілому отримати хороший результат лікування у 32% хворих, задовільний результат лікування у 49%, що вказує на результативність терапії при добрій переносимості та забезпечує ефективне

лікування на суттєво новому рівні з використанням новітніх досягнень у галузі центральних механізмів регуляції функціональної активності нижніх сечових шляхів людини.

3. Монотерапія конкурентним антагоністом м-холінорецепторів у пацієнтів з ІГАСМ та уродинамічно доведеною відсутністю ДГ має невелику ефективність і реалізується в основному за рахунок зменшення частоти сечовипускань за добу (на 37,55%) і частоти епізодів НС (на 52,14%) та, меншою мірою, за рахунок зменшення інтенсивності ургентності (на 14,8%). Цим можна пояснити той факт, що не дивлячись на загальне поліпшення клінічних симптомів, пацієнтів продовжують турбувати, хоча і в меншій мірі, виражені позиви до мікції, які змушують невідкладно відвідувати туалет та ургентне НС. Симптоми ургентного сечовипускання вирішуються помірно (у 22,58% хворих) і вкрай рідко повною мірою (у 9,67% хворих).

4. Запропонований спосіб лікування ІГАСМ шляхом поєднаного призначення конкурентного антагоніста м-холінорецепторів, що локалізуються в СМ (Толтеродином тартрат) і циклічного структурного аналогу ГАМК (Габапентин) дозволяє досягти суттєво більш вираженого клінічного ефекту, забезпечити більш ефективне усунення основних об'єктивних та суб'єктивних симптомів захворювання, що проявляється у зменшенні частоти полакіурії на 64,17%, ноктурії на 82,18% та епізодів ургентності на 81,40% і НС на 80,66%, та в цілому, за результатами 8 тижнів комбінованої терапії, хороший результат лікування відзначено у 37,50% хворих, задовільний результат лікування у 37,50%, що вказує на результативність терапії при добрій переносимості лікувальних засобів.

5. Терапія методом біологічного зворотного зв'язку в поєднанні з ЕМГ-тригерною електростимуляцією м'язів тазового дна функціональних порушень нижніх сечових шляхів при ІГАСМ сприяє відновленню управління процесом мікції, дозволяє 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 виявляється 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 збільшилася на 31,68%.

6. Впровадження запропонованих алгоритму діагностики та клініко-організаційної моделі реабілітації хворих з ідіопатичним гіперактивним сечовим міхуром здатне покращити якість надання спеціалізованої допомоги таким хворим.

### **Матеріали цього розділу опубліковані у наступних роботах:**

1. Костєв 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.)

2. 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.)

3. 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.)

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

5. 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 людини. 2019. № 2. С. 74-78. (Здобувачем здійснено набір хворих, проведено клінічні обстеження та аналіз отриманих даних, оформлено статтю до друку.)

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

7. 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 людини. 2018. №1 (64) с. 109-113. (Дисертантом проаналізовано літературні джерела, виконано клінічне дослідження, зібрано фактичний матеріал, проведено статистичну обробку клінічного матеріалу, оформлено статтю.)

8. 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. Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. 2017. № 2/1. С. 132-139. (Дисертантом отримано фактичний матеріал, проведено обробку результатів і підготовку до друку.)

9. Костев Ф.И., 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.)

10. 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. (Здобувачем здійснено набір хворих, проведено клінічні обстеження та аналіз отриманих даних, оформлено статтю до друку.)

11. Дехтярь Ю.М., Костев Ф.И., 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.)

12. Костев Ф. И., Дехтярь 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.)

## РОЗДІЛ 10. КЛІНІКО-ОРГАНІЗАЦІЙНА МОДЕЛЬ РЕАБІЛІТАЦІЇ ХВОРИХ З ІДІПАТИЧНИМ ГІПЕРАКТИВНИМ СЕЧОВИМ МІХУРОМ

Розлади сечовипускання у вигляді ургентності, ї, ноктурії та НС є надзвичайно поширеними серед населення у всьому світі і проявляються частіше варіантами їх поєднання, ніж ізольованими симптомами. ІГАСМ в силу багатоаспектних відомих клінічних проявів, поліморфізму етіології потребує міждисциплінарного підходу при наданні медичної допомоги контингенту, та, навіть, залучення фахівців інших галузей. Адже проблема зачіпає не тільки окрему особистість, вона стосується і тісно пов'язана із членами родини, не обминаючи суспільств в цілому. Дані про поширеність ІГАСМ варіюють залежно від визначення формату досліджень. Проте, існує універсальна угода про важливість проблеми ІГАСМ з точки зору медичних, соціальних, економічних її аспектів.

Приблизно 70% хворих ІГАСМ мають ідіопатичну форму гіперактивності СМ, коли відсутні будь-які явні захворювання її мотивуючу, тобто, причина, найчастіше, поки залишається невідомою. В таких випадках перевага при терапевтичному виборі препаратів віддається тим, що не вимагають титрування дози. На сьогодні завдяки інтенсивному розвитку фармакологічної індустрії запропоновано в клінічній практиці широкий спектр медикаментозних засобів для консервативного лікування ІГАСМ. Зазначене, насамперед, само по собі свідчить про їхню недостатню ефективність, а також необхідність індивідуалізованого підходу до вибору тактики ведення таких пацієнтів з позиції її комплексності.

При визначеній і визнаній важливості проблеми ІГАСМ, дотепер між лікарями різних спеціальностей не досягнуто консенсусу щодо термінології і не розроблено чіткого алгоритму діагностики та лікування в їх взаємодії. Суттєвим аспектом при цьому є часовий чинник. Як й при будь-якій патології раннє виявлення стає запорукою позитивного кінцевого результату. Адже за інших, протилежних, умов ситуація ускладнюється настільки, що

може привести до тяжких ускладнень та інвалідизації. Зазначене з огляду на поширення патології серед осіб працездатного віку надає проблемі особливої медико-соціальної вагомості. Цілком логічним виглядає взаємозв'язок між очікуваним результатом, з одного боку, та з іншого – факторами ризику та рівнем обізнаності населення з ними, провісниками і ключовими симптомами, а також реальною можливістю отримати якісну допомогу. Водночас, і разом з цим, гостро постає питання адекватного вибору спеціальності лікарів, участь яких необхідна при наданні медичної допомоги зазначеному контингенту, послідовності та етапності їх участі в лікувально-діагностичному, реабілітаційному процесі. Не вирішеність цих, частково організаційних питань складної проблеми розладів сечовипускання, знаходить підтвердження ситуацією, що об'єктивно склалася. Вони очевидні. Адже та тлі наукового прогресу, наслідком якого є з поява новітніх технологій топічної діагностики, різнобічних видів лікування, в тому числі консервативного, із широким спектром лікарських засобів, спрямованих на нівелювання тих чи інших симптомів або комплексу проявів ГАСМ – відсутність системного, міждисциплінарно скоординованого і, одночасно, персоніфікованого активно-конструктивного принципу, не забезпечується досить часто досягнення очікуваного результату, основним критерієм якого є задоволення пацієнта. До цього, як негативний факт, слід додати все зростаючу вартість діагностики та лікування, що обумовлена найчастіше застосуванням складних методів обстеження, призначенням тривалого патогенетично не обґрунтованих медикаментозних препаратів.

З метою досягнення реальних позитивних змін у випадках ІГАСМ, якому притаманна варіабельність клінічних проявів, особливий акцент надається ретельному вивченню анамнезу по широкому колу питань, що, повною мірою, вважається одним із діагностичних методів. Крім того, для об'єктивізації, уточнення даних щодо причин, умов та особливостей, за частотою та вираженістю розладів сечовипускання, проводилось соціологічне опитування, за яким одночасно ставало можливим здійснювати

моніторинг в кожному конкретному випадку, оскільки воно проводилось у форматі ведення щоденника сечовипускання. Завдяки чому вдавалось детально визначитись в симптоматиці дізурічних розладів, наявності супутніх, побічних симптомів, а також факторів та умов, що сприяють, підсилюють або мотивують появу ургентності. Завдяки такому підходу виявлялись також важливі специфічні причини його зумовлюючі: прийом лікарських препаратів, менструальний цикл, раціон харчування, тощо.

Останнім часом в публікаціях, оснований на результатах багатопланових, масштабних, рандомізованих дослідженнях, значно змінилася точка зору на патогенез, а звідси й на діагностику та лікування захворювань органів малого таза. Перш за все, він став комплексним або, як кажуть, «мультимодальним». Такий підхід цілком виправданий, оскільки органи малого тазу тісно пов'язані між собою анатомічно та функціонально. Вони мають загальну аферентну й еферентну іннервацію, кровообіг, м'язово-зв'язковий апарат. Таким чином, при ураженні одного органу часто залучаються в патологічний процес інші, що обтяжує клінічні прояви, в даному випадку дізурічні розлади, і ускладнює їх лікування [107]. Зазначене, зазвичай, обумовлює відсутність його позитивного результату, що нерідко формує у хворого негативне ставлення як до лікаря, так й самого факту лікування із втратою надії на поліпшення стану.

Хворих з ІГАСМ в основній групі, за особливостями клінічного перебігу, умовно можна розділити на три підгрупи. До першої відносяться виключно із так званими «сенсорними» симптомами, тобто без інконтиненції і без ДГ за результатами КУДД. До другої – з ургентною або змішаною формою НС і/або з уродинамічно доведеною ДГ. До третьої – хворі із ІГАСМ та больовим синдромом. За таких умов, вибір тактики лікування потребує уніфікованого і, в той же час, персоніфіковано-орієнтованого принципу. Обґрунтованість та об'єктивізованість такого вибору забезпечується даними комплексного уродинамічного обстеження, яке доповнюється особливостями клінічної симптоматики з виявленням переважаючого симптому, отриманої

за результатами анамнезу. Важливим при цьому виглядають відомості щодо варіантів проведеного раніше лікування та задоволеності ним.

Наголосимо, що на тепер, згідно існуючим стандартам, при підборі терапії перевага віддається препаратам, що не вимагають титрування дозування. За таких умов пацієнт може отримувати максимально оптимальну для себе дозу з першого дня лікування. Таким чином, визнається точність та ампліудна залежність клінічного результату від призначення того чи іншого препарату, тривалості та доз прийому. До важливого факту, особливо для пацієнта, відноситься інформація, що терапія ГАСМ - тривала, і досягти бажаного поліпшення якості життя можливо тільки за умов адекватності дотримання лікарських призначень. Комплайенс має визначальне значення при наданні медичної допомоги, оскільки відбиває зацікавленість власне самого пацієнта в процесі лікування при визнанні в його потребі. Крім того, в таких випадках можна об'єктивно оцінювати ефективність терапевтичних заходів. За даними авторів, в середньому комплайенс складає 55%, показник суттєво зростає (до 80 – 90%) при тривалому лікуванні, якого потребує наявність ГАСМ, особливо серед людей похилого віку, з характерною для них ознакою – частотою порушення правильності виконання призначень та відсутньої достатньої наполегливості.

Першим і основним методом лікування хворих ГАСМ є медикаментозна терапія холінолітиками. Антихолінергічні препарати блокують М-холінорецептори СМ, порушують проведення імпульсів в парасимпатичних гангліях або перешкоджають взаємодії парасимпатичного медіатора ацетилхоліну з М-холінорецепторами, чим збільшують накопичувальну здатність СМ. Однак, частота цих препаратів викликати небажані явища обумовлює необхідність зваженості лікарем балансу між їхніми перевагами та недоліками. Препарати з антиму斯卡риною дією, зазвичай, викликають сухість у роті, закрепи, труднощі акомодатції, сонливість. Їх не можна призначати пацієнтам з порушеним відтоком сечі з

СМ (об'ємом залишкової сечі понад 100 мл) та порушеннями моторики кишківника, а також виразковим колітом, глаукомою або міастенією.

Можлива наявність різних нейротрансмітерів і модуляторів в НСШ багато дискутувалася протягом останніх двадцяти років [3]. Проте, відповідно до сучасних знань, в НСШ виявлено багато рецепторів для різних трансмітерів, що включають такі, як оксид азоту і субстанція Р. Різні котрансмітери і нейромодулятори мають стимульовчий ефект на гладку мускулатуру СМ, серед них такі як АТФ, субстанція Р, GABA, NPY (нейропептид Y) та інші. Зв'язок гіперактивності детрузору з підвищенням активності парасимпатичного відділу вегетативної нервової системи доведена і пояснює лікувальний ефект застосування блокаторів периферичних мускарино-чутливих холінових рецепторів. На їхньому фоні вплив парасимпатичної ланки слабшає, а симпатичної зростає, тим самим знижується внутрішньоміхуровий тиск, зменшуються та пригнічуються некоординовані скорочення детрузору, збільшується середня ефективна ємність СМ і поліпшується адаптаційна функція детрузору.

Препарати цієї групи мають тривалу історію застосування при ГАСМ. Завдяки притаманній їм центральній і периферичній антихолінергічній дії, забезпечується альфа-адренергічні ефекти у вигляді гальмівного впливу на центральну нервову систему, що проявляється седативною властивістю. Трициклічні антидепресанти сприяють підвищенню ємності СМ і зниженню скорочувальної здатності, але також мають побічні ефекти: слабкість, тремор, аритмію, сексуальні розлади.

Відомо, що використання антидепресантів можливо не у всіх хворих і застосовувати їх потрібно з особливою обережністю. До того ж, хворі повинні бути попереджені про характер впливу цих препаратів на центральну нервову і серцево-судинну системи. Ефекти трициклічних антидепресантів при ГАСМ можуть бути опосередковані гальмівною центральною, антимускариною і місцевою анестетичною дією. Трициклічні антидепресанти (амітриптилін, іміпромін) мають гальмівний ефект щодо

ЦНС, свій основний ефект проявляють як антихолінергічний препарат (центральної та периферичної дії). А також мають альфа-адренергічні властивості. В контексті зазначеного варто окремо наголосити на Міртазапіні – препараті, який став широко застосовуватись для коригування нічних симптомів ІГАСМ. Це норадренергічний і селективний серотонінергічний антидепресант з унікальним механізмом дії. Він не впливає на систему зворотнього захоплення моноамінів (серотоніну, норадреналіну і дофаміну), а його вектор безпосередньо спрямований на різні рецепторні структури. Таким чином, Міртазапін характеризується високим ступенем селективності, йому притаманні центральна і периферична антихолінергічна дія, альфа-адренергічні ефекти і гальмівний вплив на центральну нервову систему, що проявляється седативною властивістю із нормалізацією сну.

Нетримання сечі само по собі представляє серйозну медико-соціальну проблему. З появою цього симптому починає змінюватись стиль та образ життя людини, що суттєво погіршує його якість. Порушення накопичувальної й евакуаторної функцій СМ призводить до різноманітних розладів сечовипускання, що спостерігаються як у молодих, так і у осіб літнього віку, обтяжують їхній морально-психологічний стан, ускладнюючи соціально-виробничу і громадську діяльність.

Загальноприйняті рекомендації до фармакологічного лікування ІГАСМ ґрунтуються на застосуванні м-холінолітиків, по суті, як патогенетично обґрунтованих засобів медіаторної терапії. Однак, корекція розладів сечовипускання у хворих на ІГАСМ з уродинамічно доведеною відсутністю ДГ має свої особливості. Адже внаслідок гіперсенсорності СМ у них можливі зміни рецепторного апарату, а значить й чутливості до фармакологічної терапії. Зазначений негативний факт ще раз засвідчує складність вибору медикаментозної терапії функціональних розладів НСШ. Особливо проблемним постає питання терапії у разі ІГАСМ зі зниженням скорочувальної здатності органа у фазі випорожнення, коли призначення м-холінолітиків може сприяти формуванню обструктивного сечовипускання.

При детрузорно-сфінктерному дисбалансі, внаслідок, наприклад, гіперактивності або гіперсенсорності уретри, препарати цієї групи також можуть призводити до вищезазначеного синдрому. У певному відсотку випадків, утруднене сечовипускання стає основною причиною, через яку доводиться припиняти застосування м-холінолітиків.

Наш досвід свідчить про успішне використання комбінації конкурентним антагоністом м-холінорецепторів, що локалізуються в СМ - Толтеродином тартрат має лікарську форму групи антиконвульсантів, що обумовлює структурну схожість з нейротрансмітером ГАМК, Габапентином. Метою комбінованої терапії за такою схемою є намагання здійснити подвійний вплив на НСШ хворих за наявності ІГАСМ: усунути як сенсорну, так і рефлекторну ланку патогенезу ургентного НС. Подібна комбінована терапія добре переноситься хворими, дозволяє тривало її застосовувати, титрувати дози препаратів, що істотно покращує характеристики сечовипускання, не приводячи до появи обструктивного сечовипускання.

Больовий синдром СМ - це особливо важкий варіант хронічного болю. Йому притаманний цілий набір сенсорних феноменів, таких як постійна присутність позиву до сечовипускання з частим і болючим відчуттям печіння, різями, до якого, зазвичай, приєднується біль над лоном і в парауретральній зоні, доповнюючи дискомфорт в області сечівника. Найчастіше біль супроводжується зниженням м'язової сили, вона іррадіює в клубову або попереково-крижову область (іноді їх локалізація чітко не визначена) та може тривати досить довго.

Не викликає сумніву той факт, що тривалий перебіг дизуричних симптомів ІГАСМ та больового синдрому завжди є хронічним стресом і супроводжується негативним ефектом оскільки формує підкоркову лімбічну домінанту, незалежно від етіології захворювання. Таким чином, знаходиться ще одне підтвердження необхідності включення в лікувальний план ІГАСМ антидепресантів. Вона обумовлена їхнім впливом на відновлення активності мозку, знижену в результаті розвитку депресії і тривоги, асоційованих з

болем, ургентністю, НС. Обґрунтованим також є прийом антиконвульсантів, здатних гасити патологічну домінанту в лімбічних структурах. У цілому, емоційно-когнітивний механізм є одним з провідних у розвитку хронічного больового синдрому СМ. До препаратів такої групи відносяться специфічні інгібітори зворотнього захоплення серотоніну і норадреналіну (наприклад Сертраліна гідрохлорид), що здатні впливати на спинномозкові, попереково-крижовий центри сечовипускання. Очевидно, що питання раціональності і адекватності призначення терапії антидепресантами може бути вирішене після закінчення та оцінки повного обстеження хворого, включно з консультацією невропатолога.

Варто підкреслити досить високу результативність при больовому синдромі СМ антиконвульсанти. Їхня антиалгічна ефективність пов'язана з механізмом блокування натрієвих іонних каналів периферичних нервів. Серед сучасних антиконвульсантів є препарати, які діють у синапсі на рівні заднього рогу, де перший сенсорний нейрон стикується з другим; при цьому передавачем в даному синапсі є глутамат і при больовому синдромі він працює надлишково, що сприяє підтримці болю. Тому, Габапентин, як препарат, що опосередковано діє через кальцієвий механізм, блокуючи викид глутамату в синаптичну щілину, сприяє редукції ноцицептивної передачі в синапсі і, відповідно, зменшує інтенсивність болю. Ефективність та безпечність Габапентину підтверджена в ході нашого дослідження, згідно з яким застосування препарату достовірно знижує вираженість всіх симптомів ІГАСМ, чим забезпечує поліпшення ЯЖ хворих. Важливою перевагою Габапентину є можливість варіювати дозу залежно від тяжкості симптомів, а також простота застосування.

Відомо, що симптоми ІГАСМ нерідко продовжують турбувати хворих, навіть, по завершенню медикаментозної, поведінкової терапії, вправ для м'язів тазового дна. Крім того, необхідність тривалості та наполегливості лікування для досягнення мети досить часто достроково закінчується, в тому числі через непереносимість тих чи інших медичних засобів. В таких

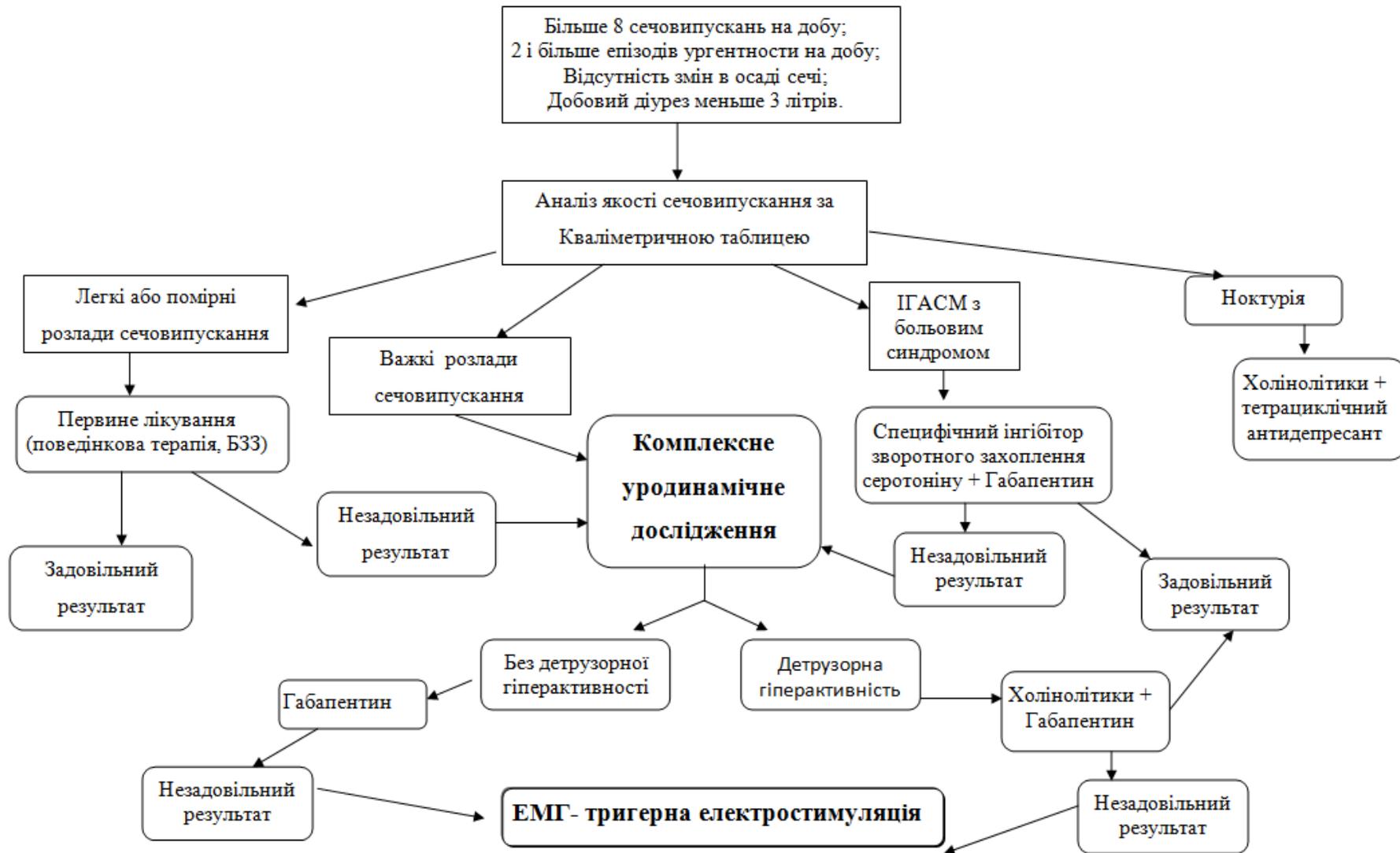


Рисунок 9.6.1 Клініко-організаційна модель спостереження хворих з ідіопатичним гіперактивним сечовим міхуром.

тому, що як тільки пацієнт в період Work досягне рівня інтегрованої електроактивності до заданого значення, м'язи додатково стимулюються за допомогою електричних імпульсів. Завдяки такому впливу досягається більш інтенсивне скорочення м'язів.

Таким чином, основним стратегічним напрямом лікування ІГАСМ є спрямований вплив на чутливість та рефлекторність СМ, що вважаються складовою патофізіологічного механізму розвитку захворювання (рис. 9.6.1). Вірогідно, в майбутньому, необхідно відходити від принципів монотерапії різновидів симптомів імперативних порушень сечовипускання. Реальний шлях підвищення ефективності лікування цього складного захворювання представляється в системності проведення комплексної терапії в її багатоаспектності, що включає не тільки різноманітну фармакотерапію, але й фізичні, поведінкові, психологічні та інші методи. Запорукою успіху при цьому є персоніфіковано-орієнтований підхід, який полягає у надзвичайній важливості враховувати особливості особистості пацієнта, його психоемоційний стан, оцінювати сон, апетит, ступінь соціальної дезадаптації. Тривалий час існуюча ургентність, НС, біль неминуче змінюють звичайний уклад хворого, негативно впливаючи на всі сторони життєдіяльності.

Власне саме це обґрунтовує необхідність системного, комплексного, дієвого особисто-орієнтованого підходу заснованого на принципах своєчасності, цілеспрямованості, систематичності, безперервності з позиції міждисциплінарності на основі конкордатності лікарів суміжних спеціальностей, зацікавлених у вирішенні проблеми. Глибоке її розуміння фахівцями, поінформованість населення, обізнаність пацієнта з переконанням його в можливості досягнення бажаного ефекту на тлі вже зараз досягнутих успіхів в розкритті механізмів виникнення різновидів розладів сечовипускання і, як наслідку, появи науково обґрунтованих патогенетично обумовлених принципів тактики ведення зазначеної категорії, диктують необхідну єдність профілактики лікування, медико-соціальної реабілітації як базової основи медичної багаторівневої допомоги.

## 10.1 Медико-соціальний аспект надання медичної допомоги пацієнтам із ідіопатичним гіперактивним сечовим міхуром.

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. Перед її викладенням вважаємо доцільним представити маршрут виявлення пацієнтів (рис. 9.7.1), який здійснюється на основі міждисциплінарного підходу, з акцентом на первинну медико-санітарну допомогу на рівні лікаря загальної практики/сімейного лікаря. Оскільки зараз саме на нього покладена провідна роль первинного контакту з пацієнтом, виявлення та корекція негативних факторів та небажаних поведінкових вчинків, активний нагляд з моніторингом стану здоров'я, його якості життя, а також функція забезпечення комплаєнсу.

**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 виявленні та адекватному особисто-орієнтованому комплексному лікуванні з подальшим активним наглядом, відтворення якої 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 компоненту до ранніх звернень, необхідного комплаєнсу для досягнення позитивних результатів, реалізація якого



мету – покращення здоров'я, збереження якості життя у пацієнтів зазначеної категорії.

В основу запропонованої моделі (рис. 9.7.2) закладені системний, діяльнісний, компетентнісний підходи. Особливий акцент надається особистісно-орієнтованому, який відносимо до принципово важливого елементу, яким обумовлюється урахування варіабельності ознак перебігу розладів сечовипускання, рівень сформованості здатності дотримання умов для збереження власного здоров'я, культури по відношенню до дотримання принципів самореалізації, що проявляється активним своєчасним зверненням до лікарів, виконанням їх призначень та рекомендацій.

Моделі притаманні такі ознаки як цілеспрямованість, систематичність, безперервність, конкордатність лікарів, зацікавлених в досягненні єдиної мети, комплексність, що проявляється залученням соціальних служб та співробітників різних структур, що за мету мають покращення здоров'я населення.

**Структура** моделі має три основні блоки: медичний, соціальний та наукового регулювання. В центрі її знаходяться пацієнт (особа) із різновидами розладів сечовипускання із сімейним лікарем (лікарем загальної практики), який, згідно існуючої нормативно-правової бази, є по життєвим представником первинного контакту по охороні його здоров'я. 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, ведучих до розладів сечовипускання. Примітною за нинішніх умов, згідно існуючої нормативно-правової бази, стає роль сімейних

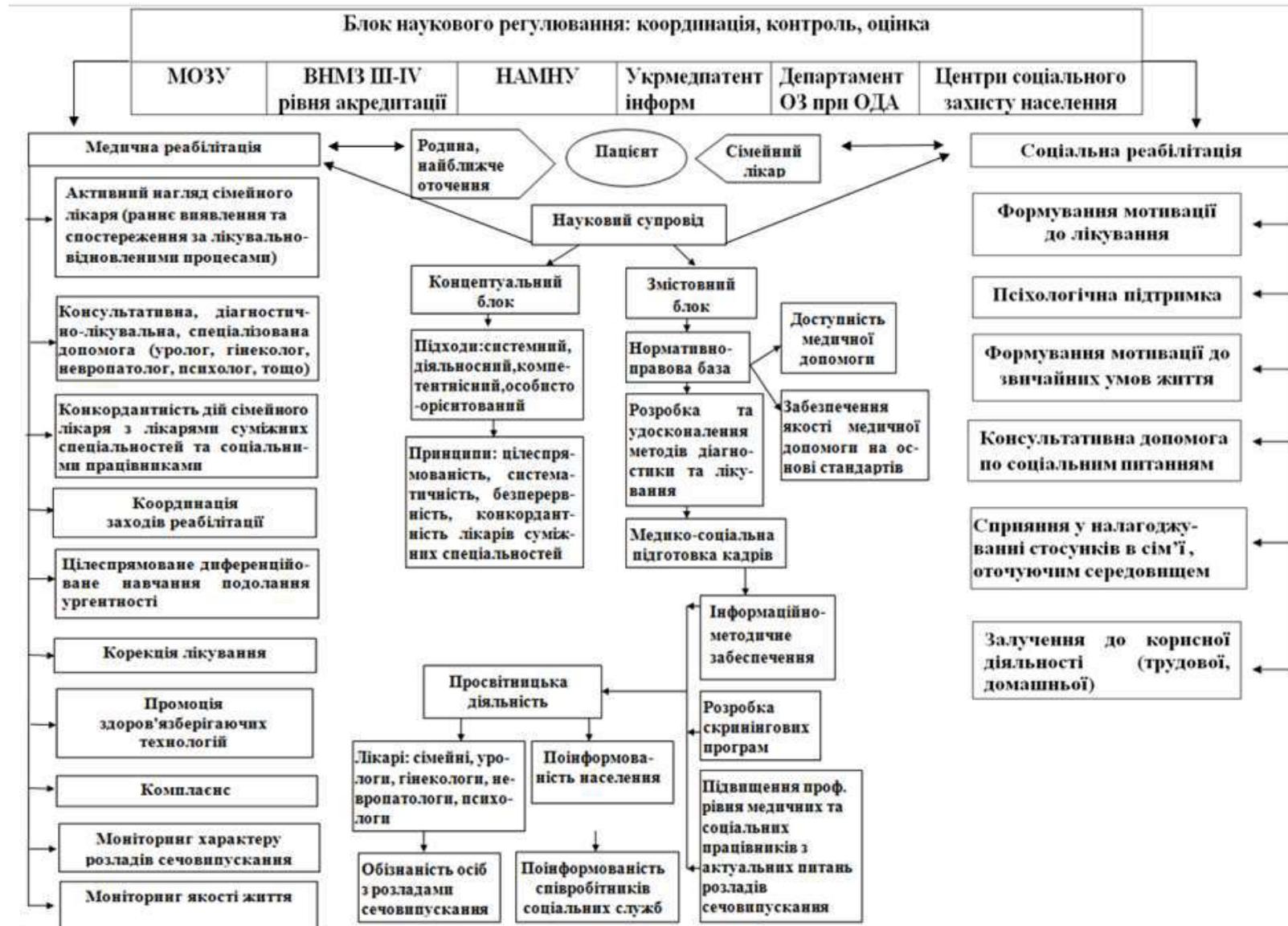


Рисунок 9.7.2 Медико-соціальна модель реабілітації запобіжного та відновленого лікування хворих з ідіопатичним гіперактивним сечовим міхуром.

лікарів (лікарів загальної практики), на яких безпосередньо покладено позитивний контроль за станом здоров'я населення. З такої точки зору диспансеризація набуває нової форми – постійного активного спостереження і, таким чином, обслуговування в такому форматі набуває ознак медичної реабілітації.

Сімейний лікар забезпечує безперервний нагляд за пацієнтом, що відповідає основам відновного лікування. Практично під його егідою реалізується ще одне її положення – комплексність. Адже сімейний лікар є основною ланкою, яка пов'язує ланцюг взаємовідносин лікарів тих спеціальностей, яких вимагає ситуація, що склалася у кожного окремого пацієнта. Саме вона визначає потребу персоніфікації вибору тактики його ведення, чим й обумовлюється необхідність запропонованого особисто-орієнтованого принципу. Тільки таким чином реалізується основна вимога до реабілітації – її доступність. Адже сімейний лікар є лікарем первинного контакту з пацієнтом, який зважуючи об'єктивно-суб'єктивний стан визначає потребу, час та спеціальність фахівця з метою діагностично-лікувальної, консультативної допомоги. Таким чином, водночас, відтворюється на практиці повнота необхідних для пацієнта лікувально-профілактичних заходів та їх координація за даними моніторингу. Як відомо, запорукою успіху кінцевого результату є дотримання лікарських призначень. Наступною умовою передбачається оволодіння знаннями і вміннями з питань охорони здоров'я, особливостями здоров'язбереження та його технологіями.

При тривалості та наполегливості цих процесів, якого вони вимагають, особливо актуальним постає питання комплаєнсу. Велика мотивуюча роль в даному контексті належить сімейному лікарю, який власними зусиллями та за допомогою членів родини чи найближчих оточуючих пацієнта осіб, при їх відповідній підготовці, створює для цього усі умови та залучає усі засоби. Як видно, що є й закономірним, основні принципи реабілітації на практиці реалізуються через сімейного лікаря. Направляючим вектором при цьому є лікарі вузьких спеціальностей, склад яких залежить від причин виникнення

розладів сечовипускання (урологи, гінекологи, невропатологи, тощо). Психотерапевтам, при потребі, також належить достатньо важливе місце в комплексній реабілітації з огляду на частоту, характер та виразність клінічних проявів.

На вузьких спеціалістів покладене завдання визначення об'єму обстеження, оцінки його результатів з встановленням діагнозу, розробки тактики лікування та програми реабілітації. За ними залишається їх корегування на основі даних моніторингу стану здоров'я та якості життя.

Соціальний аспект реабілітації, як відмічалось, є суттєвою складовою загальної проблеми допомоги пацієнтам із розладами сечовипускання. Зазначене сприймається природньо з огляду на симптоматику, пов'язану із ГАСМ. Важливою, власне провідною задачею її є правильне формування у особистості відношення до наявності розладів сечовипускання, відношення родини та оточуючих. Суттєва роль належить соціальним службам у налагодженні цих взаємозв'язків, а також донесення, разом із сімейними лікарями, інформації про можливі варіанти допомоги, шляхи її отримання та місць звернення по неї. В тісній співпраці медичної і соціальної служб пацієнт отримує всебічну допомогу, психологічну підтримку, профілактичні рекомендації, в тому числі по корегуванню несприятливих чинників.

Блоку наукового регулювання підпорядковується велика кількість логічно пов'язаних аспектів проблеми. Він покладається на органи управління різного рівня, вищі медичні заклади, в яких профільні кафедри виконують наукові дослідження, що вирішують багатопланові актуальні питання проблеми. Суттєве місце належить Укрпатентінформ. Під егідою МОЗУ та НАМНУ здійснюється координація, контроль та оцінка заходів по наданню медико-соціальної допомоги хворим на ГАСМ. Визначені наступні функції: розробка, корекція стандартів, уніфікованих протоколів надання медичної допомоги, видання наказів, розпоряджень по службі, інформаційно-методичної літератури. За результатами науково-дослідних робіт запропоновані нововведення, оформлені у вигляді інформаційних листів, методичних

рекомендацій, статей, пропозицій до реєстрів МОЗУ та НАМНУ, що публікуються і щорічно видаються зазначеними установами, стають базовими джерелами вірної науково-обґрунтованої, виваженої інформації, що розрахована для населення, в тому числі осіб, на пряму зацікавлених в ній, а також лікарів як широкого, так й вузького профілю. Доведення необхідної інформації реалізується за допомогою масштабної просвітницької діяльності, в стратегію якої закладені наступні принципи: «освіта – знання – вміння – здоров'я». Вони передбачають такі складові: цільова, мотиваційна, змістовно інформаційно-пізнавальна, контрольна-регуляційна. При цьому цільова – результат пріоритетного напрямку, визначеному суб'єктами управління. Мотивація – полягає у підготовці потреби до збереження здоров'я із необхідністю своєчасного звернення до лікарів на основі мотиваційного моніторингу, залучаючи різноманітні прийоми та заходи. Інформаційно-пізнавальна базується на даних поширеності, проявів і різновидів розладів сечовипускання, можливості їх усунення, варіантів допомоги з адресним призначенням, доведенням появи ускладнень та негативних наслідків у разі не отримання кваліфікованої медичної допомоги. Така робота вимагає багатогранного підходу, гнучкості та варіативності змісту. Контрольно-регуляційна забезпечує зворотній зв'язок, результати моніторингу, який здійснюється лікарями, аналізується та оцінюється органами охорони здоров'я різного рівня.

Таким чином, блок наукового регулювання займає особливе місце. Адже від його науково-методичної, нормативно-інформаційної, просвітницької, координаційної діяльності практично залежить, з одного боку, доведення сучасних підходів до діагностики та лікування розладів сечовипускання, та, з другого, правильне розуміння проблеми населенням.

## ВИСНОВКИ.

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. Встановлена передбачуваність чинників ризику оцінкою співвідношення шансів появи 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 у хворих на ідіопатичний гіперактивний сечовий міхур присутні однотипні порушення резервуарної функції сечового міхура, пов'язані із зниженням середнього ефективного об'єму, ноктурією і полакїурією, 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 посмугованих 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%), детрузора гіперактивність (28,24%).

5. Вегетативна дистонія діагностована у 93,88% хворих на ІГАСМ. Вегетативна недостатність перебігає з 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 перебуває під впливом 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 реалізує прямий вплив 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 тону детрузора реалізуються активацією симпатичної сегментарної ланки при збереженні підвищення надсегментарних впливів у 61%. Часткове наповнення СМ сприймається як істотний фізіологічний стрес під дією симпатичних впливів. Зниження активності сегментарних механізмів в регуляції тону 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 реалізується

скороченням частоти сечовипускань на 37,55%, частоти епізодів нетримання сечі на 52,14% та 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 спрямованих лікарських засобів що впливають на інтенсивність ургентного сечовипускання (Мертазапін та Габантін) з позитивною дією у 84,12% хворих та впливом на больовий синдром (Сертраліну гідро хлорид 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 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 дисрефлексії, 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 ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Акуленко Л.В. Дисфункція тазового дна у жінок в аспекте генетических исследований / Л.В. Акуленко, Г.Р. Касян, Ю.О. Козлова [и др.] // Урология. – 2017. - №1. – С. 76-79.

2. Аляев Ю. Г. Изменение кровообращения в пузырно-уретральном сегменте у мужчин с нейрогенными и ненейрогенными симптомами нижних мочевых путей / Ю. Г. Аляев [и др.] // Урология. - 2016. - № 6. - С. 17-21.

3. Аль-Шукри С.Х. Клинико-уродинамические параллели при идиопатической гиперактивности мочевого пузыря: результаты 341 наблюдений/С.Х.Аль-Шукри, И.В. Кузьмин, Н.О. Шабудина//Вестник урологии.- 2017.-5(2).-С. 12-18.

4. Аль-Шукри С.Х. Имидафенадин в лечении гиперактивного мочевого пузыря и ургентного недержания мочи: результаты открытого многоцентрового рандомизированного контролируемого клинического исследования / С.Х. Аль-Шукри, Д.Ю. Пушкарь, О.И. Аполихин [и др.] // Урология. – 2018. - №6. – С. 20-26.

5. Бахтеева В.Т. Регуляторні взаємини циклооксигенази і індукцібельной NO – синтази в епітеліальних клітинах сечового міхура жаби при дії бактеріальних стимулів. / Бахтеева В.Т., Федотов Т.М., Миколаєва С.Д. [та ін.] // Журн. Евол. биохим. физиол. – 2011. – Т. 47, №. 1. – С. 27–33.

6. Бердичевский В.Б. Гиперактивный мочевой пузырь //Медицинская наука и образование Урала. - 2015. Т.16, №21 (82) — С. 146-149.

7. Веропотвелян П.М. Гіперактивний сечовий міхур. Сучасний стан проблем термінології, патогенезу та лікування. Педіатрія, акушерство та гінекологія./ Веропотвелян П.М., Вишневський І.О., Веропотвелян М.П. та ін.. 2013;75(1):95-9.

8. Вишневский Е.Л. Клиническая оценка расстройств мочеиспускания / Е.Л. Вишневский, О.Б. Лоран, А.Е. Вишневский. - М. : Тера, 2001. – С. 48–56.

9. Возіанов С.О. Динаміка змін показників електроміографії при лікуванні хворих з гіперактивним сечовим міхуром з гіперкінетичним тонусом детрузора та патологією дистальних відділів товстого кишечника/ Возіанов С.О., Захараш М.П., Захараш Ю.М. та ін. // Здоровье мужчины. 2017;2:109-111.

10. Возіанов С.О. Взаємозв'язок між станом детрузора і тонусом товстої кишки та їх сфінктерним апаратом у жінок гіперактивним сечовим міхуром / Возіанов С.О., Захараш М.П., Захараш Ю.М. та ін. // Здоровье женщины. - 2017. - №8 (124). - С. 32-34.

11. Возіанов С.О. Основи діагностики хворих з поєднаною нейрогенною патологією нижніх сечовивідних шляхів і дистальних відділів товстої кишки / Возіанов С.О., Захараш М.П., Захараш Ю.М. та ін. // Здоровье мужчины. - 2016. - №1. – С 53-56.

12. Возіанов С.О. Оцінка показників латентного періоду бульбокавернозного рефлексу та електроміографії в діагностиці та лікуванні хворих з підвищеним тонусом нервово-м'язевих структур сечового міхура та дистальних відділів товстої кишки по гіперкінетичному типу. / Возіанов С.О., Захараш М.П., Захараш Ю.М. та ін. // Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. - 2017. - №4 (74). - С. 35-40.

13. Возіанов С.О. Роль тестування функцій спінальних центрів сечовипускання та дефекації в виборі методів лікування хворих з поєднаною нейрогенною патологією нижніх сечових шляхів та дистальних відділів товстої кишки залежно від тонусу нервово-м'язових структур / Возіанов С.О., Пирогов

В.А., Захараш М.П. та ін. // Вісник наукових досліджень 2017. - №4 (89).- С. 77-80.

14. Возіанов С.О. Комплексна діагностика та лікування гіперактивного сечового міхура та гіперрефлексії дистального відділу товстої кишки. / Возіанов С.О., Захараш М.П., Захараш Ю.М.// Експериментальна і клінічна медицина. - 2017.-№ 3 (76). - С. 104-107.

15. Возіанов С.О. Оцінка показників урофлоуметрії під час діагностики та лікуванні жінок з поєднаною нейрогенною патологією нижніх сечових шляхів та дистального відділу товстої кишки. / Возіанов С.О., Захараш М.П., Чабанов П.В. // Здоров'є жінчини.- 2017. - № 9 (125).- С. 48-50.

16. Возіанов С.О. Лікування хворих гіперактивним сечовим міхуром з гіперкінетичним тонусом детрузора та поєднаною нейрогенною патологією дистального відділу товстої кишки / Возіанов С.О., Захараш М.П., Захараш Ю.М. та ін. // Сімейна медицина. 2017;3:80-83.

17. Возіанов С.О. Оцінювання ефективності лікування хворих гіперактивним сечовим міхуром з гіпотонічним тонусом детрузора та патологією дистальних відділів товстої кишки/ Возіанов С.О., Захараш М.П., Захараш Ю.М. та ін. // Здоров'є чоловічини. 2016;3:154-5.

18. Возіанов С.О. Електростимуляція в лікуванні хворих з поєднаною нейрогенною патологією нижніх сечових шляхів та дистального відділу товстої кишки. / Возіанов С.О., Захараш М.П., Захараш Ю.М. // Шпитальна хірургія. - 2017.- № 4(80). - С. 5-9.

19. Головка С.В., Роль інноваційних технологій в периопераційній діагностиці, хірургічному лікуванні та реабілітації хворих на доброякісну гіперплазію передміхурової залози [автореферат дисертації]. Київ: державна установа «Інститут урології НАМН України»; 2014. 36 с.

20. Горючий В.І. Клінічна анатомія сечостатевих органів / В.І. Горючий, В.О. Шапринський, Б.Ф. Мазарчук [та ін.]. - Вінниця: ТОВ «Нілан-ЛТД», 2016. – 640 с.

21. Горовий В.І. Класифікація нетримання сечі у жінок / В.І. Горовий, О.М. Капшук, О.І. Яцина, [та ін.] // Медичні аспекти здоров'я жінки. – 2017. - №6. – С. 42-44.
22. Голубев В. Л. Вегетативные расстройства: клиника, лечение, диагностика: Руководство для врачей / Под ред. В.Л. Голубева. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство». – 2010. – 640с.
23. Дехтяр Ю.М. Роль порушень адаптації в патогенезі запальних захворювань нижніх сечових шляхів / Ю.М. Дехтяр, Б.А. Насібуллін, Ф.І. Костев // Експериментальна и клінічна медицина.. – 2011. – Т. 53, № 4. – С. 41–46.
24. Зайцев В.І., Функціональні порушення уродинаміки та хронічна сечова інфекція [автореферат дисертації]. Київ: Інститут урології та нефрології АМН України; 1998. 36 с.
25. Зайцев В.І. Лікування гіперактивного сечового міхура у чоловіків: нові можливості та перспективи. Здоровье мужчины. 2017;1:126-9.
26. Костев Ф.І. Поширеність розладів сечовипускання серед жіночого населення України, їх соціальний вектор / Ф.І. Костев, Н.О. Сайдакова, О.І. Яцина // Досягнення біології та медицини. – 2018. - №1(31). – С. 29-34
27. Костев Ф. І. Комбіновані методи лікування жінок із нетриманням сечі при напруженні, асоційованим із генітальним пролапсом / Ф. І. Костев, О. В. Лук'янчук, О. М. Чайка, В. В. Сажієнко // Одеський медичний журнал. - 2013. - № 6. - С. 53-57.
28. Кривобородов Г.Г., Синдром гиперактивного мочевого пузыря: клинико-диагностические особенности и возможности терапии // Справочник поликлинического врача — 2016. — №6 — С. 56-57.
29. Кривобородов Г. Г. Комплексный медикаментозный подход к лечению симптомов гиперактивного мочевого пузыря./ Кривобородов Г.Г., Тур Е.// Урология. 2017;(1):82–88).

30. Кривобородов Г.Г., М-Холинолитики и Бета-3-Агонист: как сделать правильный выбор. // Журнал Эффективная фармакотерапия -2016. - №41. С. 4647.
31. Касян Г.Р. Место мирабегрона в клинической практике./ Касян Г.Р., Сухих С.О., Пушкарь Д.Ю.// Урология. 2017;(6): С.144–148).
32. Лісовий В.М., Колупаєв С.М. Гормональний статус жінок, хворих на гіперактивний сечовий міхур. Вісник проблем біології і медицини. 2014;3(2):168-70.
33. Мицик Ю. О., Функціональні розлади сечовипускання у хворих з доброякісною гіперплазією передміхурової залози до та після трансуретральної резекції, їх діагностика та лікування [автореферат дисертації]. Київ: Інститут урології АМН України; 2009. 38 с.
34. Пирогов В.А. Методы обследования пациентов с патологией нижних отделов мочевыводящих путей и толстой кишки / Пирогов В.А., М.П. Захараш, Ю.М. Захараш, Н. А. та ін. // Здоровье мужчины. - 2014. - № 2 (49). – С. 86-89.
35. Пирогов В.О., Лікування нейрогенних дисфункцій сечового міхура в жінок у постменопаузі. Здоровье женщины. 2010;6:90-2.
36. Пирогов В.А., Чабанов П.В. Функциональные подходы к лечению различных форм гиперактивного мочевого пузыря у мужчин. Медицинские аспекты здоровья мужчины. 2011;2:51-4.
37. Пирогов В.А., Чабанов П.В. Гиперактивный мочевой пузырь: актуальность проблемы, методы диагностики и лечения. Медицинские аспекты здоровья женщины. 2011;3:24-8.
38. Пирогов В.О. Оцінка функціонального стану нижніх відділів сечовивідної системи і дистальних відділів товстої кишки при нейрогенній патології / Пирогов В.О., Захараш М.П., Захараш Ю.М. // V ювілейний Міжнар. мед. конгр. Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України; 2016 Квіт 19-21; Київ; 2016, с. 121.

39. Раснер П.И. Симптомы нижних мочевых путей: медикаментозное лечение симптомов фазы накопления (клиническая лекция) / П.И. Раснер, Д.Ю. Пушкарь. *Consilium Medicum* 2016. — Т.18 №7. — С. 30-36.
40. Ромащенко О.В. Урогенитальные расстройства климактерического периода. Часть 1: этиология, патогенез, диагностика/ Ромащенко О.В., Мельников С.Н. // *Оржин* №2(2). 2008. – 4-6 с.
41. Ромащенко О.В. Особенности метаболизма оксида азота в формировании урогенитальных расстройств у женщин в постменопаузе и обоснование подходов к их устранению с использованием эстриола/ Ромащенко О.В., Мельников С.Н., Соловьев А.И. и др. // *Репродуктивная эндокринология* №3 (5). 2012. - С. 46-50.
42. Пушкарь Д.Ю. Функциональная урология и уродинамика / Д.Ю. Пушкарь, Г.Р. Касян. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. - 376 с.
43. Сайдакова Н.О. Загальна картина стану урологічної служби, основних показників діяльності, епідеміологічних процесів в Україні (2016-2017 роки) / Н.О. Сайдакова, О.В. Шуляк, С.П. Дмитришин [та ін.] // *Урологія*. - 2018. - №3. – С. 28-36.
44. Сайдакова Н.О. Основні показники урологічної допомоги в Україні за 2016-2017 роки. МОЗ України; ДУ «Інститут урології НАМН України»; ДЗ Центр медичної статистики МОЗ України / Н.О. Сайдакова, Л.М. Старцева, Г.Є. Кононова, Н.Г. Кравчук. – Київ : Поліум, 2018. – 216 с.
45. Саричев Л. П. Клінічна анатомія і фізіологія органів сечової і чоловічої статеві системи : метод. рек. для викладачів / уклад. Л. П. Саричев, С. А. Сухомлин, С. М. Супруненко. – Полтава, 2019. – 11 с.
46. Саричев Л. П. Симптоми урологічних захворювань : метод. рек. для викладачів / Л. П. Саричев, С. М. Супруненко, С. А. Сухомлин, Я. В. Саричев. – Полтава, 2019. – 14 с.
47. Саричев Л. П. Хірургічна корекція мегацисту внаслідок тривалої інфравезикальної обструкції / Л. П. Саричев, Р. Б. Савченко // *Урологія*. – 2019. – Т. 23, № 3 (90). – С. 281–282.

48. Савчук Р.В. Регуляция сократительной активности мочевого пузыря *in vitro* и *in vivo* / Р.В. Савчук, Ф.И. Костев, И.И. Сейфуллина, Н.В. Шматков // Здоровье мужчины. – 2009. - №2 (29). – С. 179-82.

49. Сагайдак-Нікітюк РВ, Мороз СГ. Медична статистика : навч. посіб. Харків: Точка; 2016. 99 с.

50. Соловьев В.Б., Соловьева О.В. Системы сбора и анализа данных медицинской статистики. ACTUALSCIENCE. 2016;2(12):32-3.

51. Федорук О.С. Моделювання гострого вторинного пієлонефриту у щурів./ Федорук О.С., Степанченко М.С., Степан В.Т. // Буковинський медичний вісник. – 2012. - № 2 (62). – С. 120-121.

52. Федорук О.С. Аналіз ефективності використання декасану як іригаційної рідини після трансуретральної резекції передміхурової залози./Федорук О.С., Владиченко К. А.// Буковинський медичний вісник. – 2012. - № 2 (62). – С. 120-121.

53. Фок Є. М. Дослідження NO – сінтазної активності та виявлення NO – залежного антибактеріального ефекту в первинній культурі клітин епітелію сечового міхура лопаються / Є. М. Фок, В. Т. Бахтеєва, Е. А. Лаврова [та ін.] // Цитологія. – 2008. – Т. 50, №10. – С. 893–898.

54. Чабанов П. В., Діагностика та лікування хворих на нейрогенні розлади сечовипускання з поєднаною патологією дистальних відділів товстої кишки[автореферат дисертації]. Київ: державна установа «Інститут урології НАМН України»; 2019. 39 с.

55. Черненко В.В. Нові можливості в корекції гіперурикемії у хворих на сечокам'яну хворобу та сечокислу гіперкристалурію/ Черненко В.В., Савчук В.Й., Желтовська Н.І., Черненко Д.В., Бондаренко Ю.М.// Здоров'я чоловіка. - 2019. - № 3. - С. 70-74.

56. Шуляк О.В. Оцінювання профілактичного потенціалу препарату Канефрон у лікуванні рецидивного циститу у жінок репродуктивного віку/ Шуляк О.В., Сабадаш М.Є.// Здоровье женщины. - №10 (106). – 2015. – 51-55.

57. Шуляк О.В., Доброякісна гіперплазія передміхурової залози: оптимізація лікування з позиції доказової медицини [автореферат дисертації]. Київ: Інститут урології АМН України; 2004. 39 с.

58. Abu Mahfouz I. Bladder sensations in women with nocturia due to overactive bladder syndrome./ Abu Mahfouz I, Asali F, Abdel-Razeq R [et al.] // Int Urogynecol J. 2020 Mar 7.

59. Abdul-Razzak KK. Overactive bladder and associated psychological symptoms: A possible link to vitamin D and calcium./ Abdul-Razzak KK, Alshogran OY, Altawalbeh SM [et al.] // Neurourol Urodyn. 2019 Apr;38(4):1160-1167.

60. Andersson Karl-Erik. The link between vascular dysfunction, bladder ischemia, and aging bladder dysfunction./ Karl-Erik Andersson, Donna B. Boedtkjer, Axel Forman// Ther Adv Urol. 2017 Jan; 9(1): 11–27.

61. Andersson K.E. Chronic pelvic ischemia: contribution to the pathogenesis of lower urinary tract symptoms (LUTS)./ Andersson K.E., Nomiya M.// - A new target for pharmacological treatment? LUTS. - 2015. - V7. - P. 1-8.

62. Andersson KE. TRP Channels as Lower Urinary Tract Sensory Targets// Med Sci (Basel). 2019 May 22;7(5).

63. Abrams P. Epidemiology of urinary incontinence (UI) and other lower urinary tract symptoms (LUTS), pelvic organ prolapse (POP) and anal (AI) incontinence / P. Abrams, L. Cardozo, S. Khoury, A. Wein Eds. - Incontinence: 5<sup>th</sup> International Consultation on Incontinence. – Paris : Health Publications Ltd, 2013. – P. 213-256.

64. Al Mousa RT. The role of urodynamics in females with lower urinary tract symptoms./ Al Mousa RT, Al Dossary N, Hashim H.//Arab J Urol. 2019 Apr 4;17(1):2-9.

65. Apostolidis A. Combination treatments for overactive bladder refractory to first-line pharmacotherapy: do they meet expectations?// BJU Int.. -2017 - № 120(4). -p. 459-460.

66. Ahmed A., Farhan B., Vernez S., Ghoniem G.M. The challenges in the diagnosis of detrusor underactivity in clinical practice: A mini-review. *Arab Journal of Urology*. - 2016. - V14. - P. 223-227.
67. Antimisiaris D. Geriatric Pharmacotherapy Case Series: Overactive Bladder./ Antimisiaris D, Neihoff K.// *Sr Care Pharm*. 2020 May 1;35(5):220-224.
68. Amiri M. Do overactive bladder symptoms and their treatment-associated changes exhibit a normal distribution? Implications for analysis and reporting./ Amiri M, Murgas S, Stang A [et al.] // *Neurourol Urodyn*. 2020 Feb;39(2):754-761.
69. Arjun K. Nambiar. The Role of Urodynamics in the Evaluation of Urinary Incontinence: The European Association of Urology Recommendations in 2016 / Arjun K. Nambiar, Gary E. Lemack, Christopher R. Chapple, [et al.] // *European Urology* – 2017. – Vol. 71, Issue 4. – P. 501–503.
70. Andrea Tubaro. Expert Opinion on Three Clinical Cases with a Common Urgent Problem: Urge Urinary Incontinence./ Andrea Tubaro, John Heesakkers, Jean Nicolas Cornu. [et al.] // *Case Rep Urol*. 2018; 2018: 8567436.
71. Andrzej Wróbel. Reliability of the Polish version of the Overactive Bladder Symptom Score (OABSS) questionnaire: Correlation of the OABSS with urodynamic study and the UDI-6 and IIQ-7 questionnaires./ Andrzej Wróbel, Katarzyna Skorupska, Ewa Rechberger. [et al.] // *Int Urogynecol J*. 2019; 30(12): 2135–2139.
72. Anna S. Nagle. Quantification of bladder wall biomechanics during urodynamics: a methodologic investigation using ultrasound./ Anna S. Nagle, Adam P. Klausner, Jary Varghese. [et al.] // *J Biomech*. 2017 Aug 16; 61: 232–241.
73. Al Mousa RT. The role of urodynamics in females with lower urinary tract symptoms./Al Mousa RT, Al Dossary N, Hashim H.//*Arab J Urol*. 2019 Apr 4;17(1):2-9.
74. Alizadeh F., Shirani S., Zargham M. Flowmetry pelvic floor electromyographic findings in patients with detrusor overactivity // *Int. Braz. J. Urol.*- 2015.- May-Jun. Vol. 41 (3).- P. 521-6.

75. Anna S. Nagle. Non-invasive characterization of real-time bladder sensation using accelerated hydration and a novel sensation meter: An initial experience./ Anna S. Nagle, John E. Speich. [et al.] // *Neurourol Urodyn*. Author manuscript; available in PMC 2018 Jun 1. Published in final edited form as: *Neurourol Urodyn*. 2017 Jun; 36(5): 1417–1426.

76. Araklitis G. Safety issues associated with using medication to treat overactive bladder./ Araklitis G, Cardozo L. [et al.] // *Expert Opin Drug Saf*. 2017 Nov;16(11):1273-1280.

77. Alkis O. The use of biomarkers in the diagnosis and treatment of overactive bladder: Can we predict the patients who will be resistant to treatment?/ Alkis O., Zumrutbas A.E., Toktas C. [et al.] // *Neurourol Urodyn*. - 2017 - № 36 (2)- p. 390-393.

78. Ariana L. Smith. Basal and stress-activated hypothalamic pituitary adrenal axis function in postmenopausal women with overactive bladder./ Ariana L. Smith, Liisa Hantsoo, Anna P. Malykhina. [et al.] // *Int Urogynecol J*. 2016 Sep; 27(9): 1383–1391.

79. Aizawa N URB937, a peripherally restricted inhibitor for fatty acid amide hydrolase, reduces prostaglandin E2 - induced bladder overactivity and hyperactivity of bladder mechano-afferent nerve fibres in rats./ Aizawa N, Gandaglia G, Hedlund P. [et al.] // *BJU Int*. 2016 May;117(5):821-8.

80. Aizawa N. Selective inhibitory effect of imidafenacin and 5-hydroxymethyl tolterodine on capsaicin sensitive C fibers of the primary bladder mechanosensitive afferent nerves in the rat./ Aizawa N., Ito H., Sugiyama R. [et al.]// *J Urol*. 2015;193(4):1423–1432.

81. Antunes-Lopes T. Urinary Biomarkers in Overactive Bladder: Revisiting the Evidence in 2019./ Antunes-Lopes T, Cruz F.// *Eur Urol Focus*. 2019 May; 5(3):329-336.

82. Apostolidis A, Averbeck MA, Sahai A, et al. // Can we create a valid treatment algorithm for patients with drug resistant overactive bladder (OAB)

syndrome or detrusor overactivity (DO)? Results from a think tank (ICI-RS 2015). - *Neurourol Urodynam.* - 2017 - v.36 - P.882-893.

83. Abrar M. Predictors of Poor Response and Adverse Events Following Botulinum Toxin-A for Refractory Idiopathic Overactive Bladder. / Abrar M, Stroman L, Malde S [et al.] // *Urology.* 2020 Jan;135:32-37.

84. Abrams P. Combination treatment with mirabegron and solifenacin in patients with overactive bladder: Exploratory responder analyses of efficacy and evaluation of patient – reported outcomes from a randomized, double–blind, factorial, dose–ranging, phase 2 study (SYMPHONY) / P. Abrams, C. Kelleher, D. Staskin [et al.] // *World J. Urol.* – 2017. – Vol.35, N 5. – P. 827-838.

85. Abbasian B. Potential Role of Extracellular ATP Released by Bacteria in Bladder Infection and Contractility./ Abbasian B, Shair A, O'Gorman DB. [et al.] // *mSphere.* 2019 Sep 4;4(5).

86. Ammirati E. Neuromodulation in urology, state of the art./ Ammirati E, Giammò A, Manassero A L [et al.] // *Urologia.* 2019 Nov;86(4):177-182.

87. Alkis O. The use of biomarkers in the diagnosis and treatment of overactive bladder: Can we predict the patients who will be resistant to treatment?/ Alkis O, Zumrutbas AE, Toktas C. [et al.] // *Neurourol Urodyn.* 2017 Feb;36(2):390-393.

88. Balzarro M. Impact of Overactive Bladder-Wet Syndrome on Female Sexual Function: A Systematic Review and Meta-Analysis./ Balzarro M, Rubilotta E, Mancini V. [et al.] // *Sex Med Rev.* 2019 Oct;7(4):565-574.

89. Braz M. Polymorphism in the interleukin-10 gene is associated with overactive bladder phenotype associated with HTLV-1 infection/ Braz M, Oliveira JM, Rêgo JL. [et al.] // *Rev Soc Bras Med Trop.* 2019 May 30;52:e 20180481.

90. Ben-Zvi M. Are women with cervical incompetence at a higher risk of experiencing urinary and pelvic organ prolapse symptoms?/ Ben-Zvi M, Herman HG, Bar J[et al.] // *Int Urogynecol J.* 2020 Feb;31(2):385-389.

91. Berndt-Paetz M. Highly specific detection of muscarinic M3 receptor, G protein interaction and intracellular trafficking in human detrusor using Proximity Ligation Assay (PLA)/ Berndt-Paetz M, Herbst L, Weimann A [et al.] // *Acta Histochem.* 2018 May;120(4):329-339.
92. Brière R. A Preliminary Study on the Impact of Detrusor Overactivity on the Efficacy of Selective Bladder Denervation for the Treatment of Female Refractory Overactive Bladder./ Brière R, Versi E, Richard PO [et al.] // *Urology.* 2020 Feb;136:88-94.
93. Banakhar M. Patients with Sacral Neuromodulation: What Are the Factors Affecting Their Therapy Satisfaction?/ Banakhar M, Hassouna M.// *Urol Int.* 2019;103(4): 450-453.
94. Baek JM. Caffeine Intake Is Associated with Urinary Incontinence in Korean Postmenopausal Women: Results from the Korean National Health and Nutrition Examination Survey./ Baek JM, Song JY, Lee SJ. [et al.] // *PLoS One.* 2016 Feb 22;11(2):e0149311.
95. Claire Doyle. The role of the mucosa in modulation of evoked responses in the spinal cord injured rat bladder./ Claire Doyle, Vivian Cristofaro, Bryan S. Sack. [et al.] // *Neurourol Urodyn.* 2018 Jun; 37(5): 1583–1593.
96. Chess-Williams R. Purinergic receptor mediated calcium signalling in urothelial cells./ Chess-Williams R, Sellers DJ, Brierley SM. [et al.] // *Sci Rep.* 2019 Nov 6;9(1):16101.
97. Corcos J. CUA guideline on adult overactive bladder / J. Corcos, M. Przydacz, L. Campeau, J. Witten [et al.] // *Canadian Urological Association Journal [Journal de l'Association des Urologues du Canada].* – 2017. – Vol. 11, N 5. – P. 142–173.
98. Camille P. Vaughan. Report and Research Agenda of the American Geriatrics Society and National Institute on Aging Bedside-to-Bench Conference on Urinary Incontinence in Older Adults: Translational Research Agenda for a Complex Geriatric Syndrome./ Camille P. Vaughan, Alayne D. Markland, Phillip P. [et al.] // *J Am Geriatr Soc.* 2018 Apr; 66(4): 773–782.

99. Chen JL. Precision medicine in the diagnosis and treatment of male lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia/ Chen JL, Jiang YH, Lee CL. [et al.] // *Ci Ji Yi Xue Za Zhi*. 2019 Aug 21;32(1):5-13.
100. Chen LC. Pathophysiology of overactive bladder./ Chen LC, Kuo HC.// *Low Urin Tract Symptoms*. 2019 Sep;11(4):177-181.
101. Chapple CR. Safety and Efficacy of Mirabegron: Analysis of a Large Integrated Clinical Trial Database of Patients with Overactive Bladder Receiving Mirabegron, Antimuscarinics, or Placebo./ Chapple CR, Cruz F, Cardozo L. [et al.] // *Eur Urol*. 2020 Jan;77(1):119-128.
102. Charrua A. Fatty acid amide hydrolase inhibition normalises bladder function and reduces pain through normalising the anandamide/palmitoylethanolamine ratio in the inflamed bladder of rats./ Charrua A, Matos R, Oliveira R. [et al.] // *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2020 Feb;393(2):263-272.
103. Chi-Jung Huang. Clinical significance of interleukin-6 and inducible nitric oxide synthase in ketamine-induced cystitis./ Chi-Jung Huang, Fa-Kung Lee, Shao-Kuan Chen. [et al.] // *Int J Mol Med*. 2018 Feb; 41(2): 836–844.
104. Chapple C. Efficacy of the p3–adrenoceptor agonist mirabegron for the treatment of overactive bladder by severity of incontinence at baseline: A post–hoc analysis of pooled data from three randomized, phase 3 trials / C. Chapple, V. Khullar, V.W. Nitti [et al.] // *Eur. Urol.* – 2015. – Vol. 67. – P. 11–14.
105. Cullingsworth ZE. Comparative-fill urodynamics in individuals with and without detrusor overactivity supports a conceptual model for dynamic elasticity regulation./Cullingsworth ZE, Klausner AP, Li R, Nagle AS [et al.] // *Neurourol Urodyn*. 2020 Feb; 39 (2): 707-714.
106. Chuang FC. The Overactive Bladder Symptom Score, International Prostate Symptom Score-Storage Subscore, and Urgency Severity Score in Patients With Overactive Bladder and Hypersensitive Bladder: Which Scoring System is Best?/ Chuang FC, Hsiao SM, Kuo HC.// *Int Neurourol J*. 2018 Jun; 22(2): 99-106.
107. Christopher L. Langdale. Stimulation of the pelvic nerve increases bladder capacity in the prostaglandin E<sub>2</sub> rat model of overactive bladder./ Christopher

L. Langdale, James A. Hokanson, Arun Sridhar. [et al.] // *Am J Physiol Renal Physiol.* 2017 Sep 1; 313(3): F657–F665.

108. Cho S. A multicenter real-life study of the efficacy of an alpha-blocker with or without anticholinergic agent (imidafenacin) treatment in patients with lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia and storage symptoms./ Cho S., Kwon S.S., Lee K.W. [et al.] // *Int J Clin Pract.* 2017;71(5).

109. Casal-Beloy I. At-home transcutaneous electrical nerve stimulation: a therapeutic alternative in the management of pediatric overactive bladder syndrome./ Casal-Beloy I, Somoza Argibay I, García-González M // *Cir Pediatr.* 2020 Jan 20; 33(1): 30-35.

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

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

112. Dobrek Ł. The influence of montelukast on the activity of the autonomic nervous system estimated by heart rate variability in experimental partial bladder outlet obstruction in rats./ Dobrek Ł, Skowron B, Baranowska A. [et al.] // *Acta Pol Pharm.* 2016 May-Jun;73(3):777-85.

113. Dér B. NK2 receptor-mediated detrusor muscle contraction involves  $G_{q/11}$ -dependent activation of voltage-dependent  $Ca_{2+}$  channels and the RhoA-Rho kinase pathway/ Dér B, Molnár PJ, Ruisanchez É [et al.] // *Am J Physiol Renal Physiol.* 2019 Nov 1;317(5):F1154-F1163.

114. Daniel Altman Anastasia N. Iliadou Cecilia Lundholm Somatic Comorbidity in Women with Overactive Bladder Syndrome. August // *Neurourology and urodinamic* 2016. Volume 196, Issue 2, Pages 473-477.

115. Daily AM. Women With Overactive Bladder Exhibit More Unhealthy Toileting Behaviors: A Cross-sectional Study. Daily AM, Kowalik CG, Delpe SD [et al.] // *Urology.* 2019 Dec; 134: 97-102.

116. Drake MJ. Efficacy and safety of mirabegron add-on therapy to solifenacin in incontinent overactive bladder patients with an inadequate response to initial 4-week solifenacin monotherapy: a randomised double-blind multicentre phase 3B study (BESIDE). [et al.] // Drake MJ, Chapple C, Esen AA et al: Eur Urol 2016; 70: 136.

117. Dunning–Davies B.M. The regulation of ATP release from the urothelium by adenosine and transepithelial potential / B.M. Dunning–Davies, C.H. Fry, D. Mansour [et al.] // BJU Int. – 2013. – Vol.111, N 3. – P. 505-513.

118. Darshan Mandge. A biophysically detailed computational model of urinary bladder small DRG neuron soma./ Darshan Mandge, Rohit Manchanda.// PLoS Comput Biol. 2018 Jul; 14(7): e1006293.

119. Drake M.J. Efficacy and safety of mirabegron add – on therapy to solifenacin in incontinent overactive bladder patients with an inadequate response to initial four – week solifenacin monotherapy: A randomized, double – blind, multicentre, phase 3B study (BESIDE) / M.J. Drake, C. Chapple, A.A. Esen [et al.] // Eur. Urol. – 2016. – Vol. 70. – P. 136–145.

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

121. Dalia F. El Agamy. Dalia F. CoQ10 ameliorates monosodium glutamate-induced alteration in detrusor activity and responsiveness in rats via anti-inflammatory, anti-oxidant and channel inhibiting mechanisms./ Dalia F. El Agamy, Yahya M. Naguib // BMC Urol. 2019; 19: 103.

122. Ellington DR. Combined tolterodine and vaginal estradiol cream for overactive bladder symptoms after randomized single-therapy treatment./ Ellington DR, Szychowski JM, Malek JM. [et al.]// Female Pelvic Med Reconstr Surg 2016; 22: 254.

123. Fernandes VS. The Role of Nitric Oxide and Hydrogen Sulfide in Urinary Tract Function./ Fernandes VS, Hernández M.// Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2016 Oct;119 Suppl 3:34-41.

124. Fei-Chi Chuang. The Overactive Bladder Symptom Score, International Prostate Symptom Score–Storage Subscore, and Urgency Severity Score in Patients With Overactive Bladder and Hypersensitive Bladder: Which Scoring System is Best?/ Fei-Chi Chuang, Sheng-Mou Hsiao, Hann-Chorng Kuo.// *Int Neurourol J.* 2018 Jun; 22(2): 99–106.

125. Fong Z.  $\beta_3$ -Adrenoceptor agonists inhibit purinergic receptor-mediated contractions of the murine detrusor/ Fong Z, Griffin CS, Hollywood MA[et al.] // *Am J Physiol Cell Physiol.* 2019 Jul 1;317(1):C131-C142.

126. Firouzmand S. A pilot study to investigate the associations of urinary concentrations of NO, ATP and derivatives with overactive bladder symptom severity./ Firouzmand S, Young JS.// *Exp Physiol.* 2020 Mar 14.

127. Firouzmand S. Investigating the associations of mucosal P2Y6 receptor expression and urinary ATP and ADP concentrations, with symptoms of overactive bladder/ Firouzmand S, Ajori L, Towse J. [et al.] // *Neurourol Urodyn.* 2020 Mar;39(3):926-934.

128. Firouzmand S. New participant stratification and combination of urinary biomarkers and confounders could improve diagnostic accuracy for overactive bladder. Firouzmand S, Ajori L, Young JS.// *Sci Rep.* 2020 Feb 20;10(1):3085.

129. Fryer S. Effectiveness and tolerability of mirabegron in children with overactive bladder: A retrospective pilot study./ Fryer S, Nicoara C, Dobson E, Griffiths M, McAndrew HF, Kenny SE, Corbett HJ.// *J Pediatr Surg.* 2020 Feb;55(2):316-318.

130. Frances C. Hsu. Updating the evidence on drugs to treat overactive bladder: a systematic review/ Frances C. Hsu, Chandler E. Weeks, Shelley S. Selph[et al.] // *Int Urogynecol J.* 2019; 30(10): 1603–1617.

131. Govender Y. The Current Evidence on the Association Between the Urinary Microbiome and Urinary Incontinence in Women./ Govender Y, Gabriel I, Minassian V [et al.] // *Front Cell Infect Microbiol.* 2019 May 1;9:133.

132. Gheinani AH. Characterization of miRNA-regulated networks, hubs of signaling, and biomarkers in obstruction-induced bladder dysfunction./ Gheinani AH, Kiss B, Moltzahn F, Keller I. [et al.] // JCI Insight -2017- №2(2)- p. 93-104.

133. Gormley E.A. Diagnosis and Treatment of Overactive Bladder (NonNeurogenic) in Adults: AUA/SUFU Guideline Amendment / E.A. Gormley, D.J. Lightner, M. Faraday, S.P. Vasavada // J. Urol. – 2015. – Vol. 193, N 5. – P. 1572–1580.

134. Gordon DJ. Management Strategies for Nocturia. Gordon DJ, Emeruwa CJ, Weiss JP.// Curr Urol Rep. 2019 Nov 9; 20(11): 75.

135. Gu HY. A systemaic review and meta-analysis pf effectiveness and safety of therapy for overactive bladder using botulinum toxin A at different dosages./ Gu HY, Song JK, Zhang WJ. [et al.] // Oncotarget . - 2017 -№ 8 (52) - p. 338-350.

136. Geoffrion R. No. Treatments for Overactive Bladder: Focus on Pharmacotherapy.// J Obstet Gynaecol Can.- 2018- № 40(1)-p. 22-32.

137. Gratzke C. Longterm safety and efficacy of mirabegron and solifenacin in combination compared with monotherapy in patients with overactive bladder: a randomised, multicentre phase 3 study (SYNERGY II)./ Gratzke C, van Maanen R, Chapple C. [et al.]// Eur Urol. 2018 Oct;74(4):501-509.

138. Griebeling TL. Effect of mirabegron on cognitive function in elderly patients with overactive bladder: MoCA results from a phase 4 randomized, placebo-controlled study (PILLAR)./ Griebeling TL, Campbell NL, Mangel J [et al.] // BMC Geriatr. 2020 Mar 18;20(1):109.

139. Ginsberg D. A. Long-Term Treatment with OnabotulinumtoxinA Results in Consistent, Durable Improvements in Health Related Quality of Life in Patients with Overactive Bladder: D. A. Ginsberg, M. J. Drake, A. Kaufmann. [et al.] // Nitti; 191622-096 Investigators J Urol 2017;198:897-904.

140. Girard BM. TRPV4 blockade reduces voiding frequency, ATP release, and pelvic sensitivity in mice with chronic urothelial overexpression of NGF/ Girard

BM, Campbell SE, Perkins M [et al.]// *Am J Physiol Renal Physiol*. 2019 Dec 1;317(6):F1695-F1706.

141. Giancarlo Vignoli. *Urodynamics: A Quick Pocket Guide*. Giancarlo Vignoli.- Springer International Publishing Switzerland, 2017. – 203pp.

142. Gotoh M. Characterization of symptom bother and health-related quality of life in Japanese female patients with overactive bladder / M. Gotoh, T. Kobayashi, K. Sogabe // *Neurourol. Urodyn.* – 2015. – Vol. 34. – P. 730–735.

143. Gabella G. Lamina propria: The connective tissue of rat urinary bladder mucosa.// *Neurourol Urodyn*. 2019 Nov;38(8):2093-2103.

144. Höfner K. Terminology and Pathophysiology of Overactive Bladder (OAB)//*Aktuelle Urol*. 2016 Dec;47(6):468-474.

145. Hao Y. Targetable purinergic receptors P2Y12 and A2b antagonistically regulate bladder function./ Hao Y, Wang L, Chen H. [et al.] // *JCI Insight*. 2019 Aug 22;4(16).

146. Huang W., Zong H., Zhou X., Zhang Y. Efficacy and safety of imidafenacin for overactive bladder in adult: a systematic review and meta-analysis. *Int Urol Nephrol*. 2015;47(3):457–464.

147. H Henry Lai. The relationship between anxiety and overactive bladder/urinary incontinence symptoms in the clinical population./ H Henry Lai, Amar Rawal, Baixin Shen [et al.]// *Urology*. 2016 Dec; 98: 50–57.

148. Hartigan SM. Gender specific pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations for antimuscarinic drugs for overactive bladder treatment./ Hartigan SM, Dmochowski RR.// *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2020 Feb;16(2):103-110.

149. Herschorn S. Efficacy and safety of combinations of mirabegron and solifenacin compared with monotherapy and placebo in patients with overactive bladder (SYNERGY study)./ Herschorn S., Chapple C.R., Abrams P. [et al.] // *BJU Int*. 2017 Oct;120(4):562-575.

150. Hsiao SM. The probability of re-treatment after discontinuation of a 3-month versus a 6-month course of solifenacin for female overactive bladder: A

prospective randomized controlled study./ Hsiao SM, Chang TC, Lin HH.// *Maturitas*. 2019 Aug;126: 11-17.

151. Harvie HS. Cost-Effectiveness of Sacral Neuromodulation versus Onabotulinumtoxin A for Refractory Urgency Urinary Incontinence: Results of the ROSETTA Randomized Trial. / Harvie HS, Amundsen CL, Neuwahl SJ [et al.] // *J Urol*. 2020 May;203(5):969-977.

152. Herrewegh AGM. Bladder sensations in male and female overactive bladder patients compared to healthy volunteers: a sensation-related bladder diary evaluation./ Herrewegh AGM, Vrijens DMJ, Marcelissen TAT. [et al.] // *Scand J Urol*. 2019 Aug;53(4):255-260.

153. Hahn SR, Bradt P, Hewett KA, Ng DB. Physician-patient communication about overactive bladder: Results of an observational sociolinguistic study// *PLoS One*.-2017- № 12 (11) - p. 123-145.

154. Hewison A. An evaluative review of questionnaires recommended for the assessment of quality of life and symptom severity in women with urinary incontinence / A. Hewison, D. McCaughan, I. Watt. // *Journal of Clinical Nursing* – 2014. – Vol. 23. – P. 2998–3011.

155. Ihara T. The time-dependent variation of ATP release in mouse primary-cultured urothelial cells is regulated by the clock gene./ Ihara T, Mitsui T, Nakamura Y [et al.] // *Neurourol Urodyn*. 2018 Nov;37(8):2535-2543.

156. Inoue M. Comparison of Two Different Drugs for Overactive Bladder, Solifenacin and Mirabegron: A Prospective Randomized Crossover Study./ Inoue M, Yokoyama T.// *Acta Med Okayama*. 2019 Oct;73(5):387-392.

157. Iang YH. Role of videourodynamic study in precision diagnosis and treatment for lower urinary tract dysfunction./ iang YH, Chen SF, Kuo HC.// *Ci Ji Yi Xue Za Zhi*. - 2019 Nov 18;32(2):121-130.

158. Iatsyna O. Morphological assessment of NO-synthase distribution in overactive bladder and stress urine incontinence in animal models administered with experimental pharmacocorrection regimens/ Vernygorodskyi S, Kostyev F.// *Georgian Med News*. 2018 Jun;(279):143-150.

159. Jing-Liang Chen. Practical points in the medical treatment of overactive bladder and nocturia in the elderly/ Jing-Liang Chen, Sheng-Fu Chen, Yuan-Hong Jiang [et al.] // *Ci Ji Yi Xue Za Zhi*. 2016 Jan-Mar; 28(1): 1–5.
160. Jhang JF. Botulinum Toxin A and Lower Urinary Tract Dysfunction: Pathophysiology and Mechanisms of Action./ Jhang JF, Kuo HC.// *Toxins (Basel)*. 2016 Apr 21;8(4):120.
161. Jiang JF. Efficacy of Percutaneous Tibial Nerve Stimulation for Overactive Bladder in Women and Men at a Safety Net Hospital. / Jiang JF, Leung AK, Pettitt-Schieber B. [et al.] // *J Urol*. 2020 Feb;203(2):385-391.
162. Joanna C. Clothier. Dysfunctional voiding: the importance of non-invasive urodynamics in diagnosis and treatment./ Joanna C. Clothier, Anne J. Wright.// *Pediatr Nephrol*. 2018; 33(3): 381–394.
163. Jian-Ye Wang. Epidemiology of lower urinary tract symptoms in a cross-sectional, population-based study: The status in China./ Jian-Ye Wang, Limin Liao, Ming Liu. [et al.] // *Medicine (Baltimore)* 2018 Aug; 97(34): e11554.
164. James A. Hokanson. Stimulation of the sensory pudendal nerve increases bladder capacity in the rat./ James A. Hokanson, Christopher L. Langdale, Arun Sridhar. [et al.] // *Am J Physiol Renal Physiol*. 2018 Apr 1; 314(4): F543–F550.
165. Jingzhen Zhu. Associations Between Risk Factors and Overactive Bladder: A Meta-analysis./ Jingzhen Zhu, Xiaoyan Hu, Xingyou Dong. [et al.] // *Female Pelvic Med Reconstr Surg*. 2019 May-Jun; 25(3): 238–246.
166. Jin Z. Involvement of interstitial cells of Cajal in bladder dysfunction in mice with experimental autoimmune encephalomyelitis/ Jin Z, Ding Y, Xue R, Jia Z [et al.] // *Int Urol Nephrol*. 2017 Aug;49(8):1353-1359.
167. James A. Hokanson. OAB without an overactive bladder in the acute prostaglandin E2 rat model./ James A. Hokanson, Christopher L. Langdale, Arun Sridhar. [et al.] // *Am J Physiol Renal Physiol*. 2017 Nov 1; 313(5): F1169–F1177.
168. El Agamy DF. CoQ10 ameliorates monosodium glutamate-induced alteration in detrusor activity and responsiveness in rats via anti-inflammatory, anti-

oxidant and channel inhibiting mechanisms./ El Agamy DF, Naguib YM.// *BMC Urol.* 2019 Oct 28;19(1):103.

169. James C. Forde . Urogynecological conditions associated with overactive bladder symptoms in women. / James C. Forde, Jonathan L. Davila, Brian K. Marks[et al.] // *Can Urol Assoc J.* 2017 Mar-Apr; 11(3-4): E83–E87.

170. Jose Carlos Truzzi . Overactive bladder – 18 years – part I./ Jose Carlos Truzzi, Cristiano Mendes Gomes, Carlos A. Bezerra. [et al.] // *Int Braz J Urol.* 2016 Mar-Apr; 42(2): 188–198.

171. Jose Carlos Truzzi . Overactive bladder – 18 years – Part II./ Jose Carlos Truzzi, Cristiano Mendes Gomes, Carlos A. Bezerra. [et al.] // *Int Braz J Urol.* 2016 Mar-Apr; 42(2): 199–214.

172. Kilic MK. Hypovitaminosis D is an independent associated factor of overactive bladder in older adults./ Kilic MK, Kizilarslanoglu MC, Kara O. [et al.] // *Arch Gerontol Geriatr.* - 2016- № 65.- p.128-132.

173. Karissa M. Johnston. Characterizing the Health-Related Quality of Life Burden of Overactive Bladder Using Disease-Specific Patient-Reported Outcome Measures: A Systematic Literature Review./ Karissa M. Johnston, David R. Walker, Pardis Lakzadeh.// *Adv Ther.* 2019; 36(3): 548–562.

174. Kuiper J.S. Social relationships and risk of dementia: A systematic review and meta-analysis of longitudinal cohort studies / J.S. Kuiper, M. Zuidersma, R.C. Oude Voshaar [et al.] // *Ageing Research Reviews.* – 2015. – Vol. 22. – P. 39–57.

175. Kim DY. A multicenter cross-sectional study on the prevalence of overactive bladder and its impacts on the quality of life in gynecologic outpatients./Kim DY, Jang DH, Kim HJ [et al.] // *Obstet Gynecol Sci.* 2020 Mar; 63(2): 181-186.

176. Khullar V. Efficacy and tolerability of mirabegron, a p3–adrenoceptor agonist, in patients with overactive bladder: Results from a randomized European–Australian phase 3 trial / V. Khullar, G. Amarenco, J.C. Angulo [et al.] // *Eur. Urol.* – 2013. – Vol. 63. – P. 283–295.

177. Khene ZE. Contrast-enhanced CT Texture Parameters as Predictive Markers of High-risk Urodynamic Features in Adult Patients with Spina Bifida./ Khene ZE, Richard C, Hascoet J[et al.] // *Urology*. 2019 Dec;134: 84-89.

178. Kinjo M. Long – term persistence with mirabegron vs. solifenacin in women with overactive bladder: Prospective, randomized trial / Kinjo M., Sekiguchi Y., Yoshimura Y. [et al.] // *Low Urin Tract Symptoms – 2018. – Vol. 10, N2. – P. 148-152.*

179. Kobashi K. A Prospective Study to Evaluate Efficacy Using the Nuro Percutaneous Tibial Neuromodulation System in Drug-Naive Patients With Overactive Bladder Syndrome./ Kobashi K, Nitti V, Margolis E [et al.] // *Urology*. 2019 Sep;131:77-82.

180. Klee NS. Detrusor contractility to parasympathetic mediators is differentially altered in the compensated and decompensated states of diabetic bladder dysfunction/ Klee NS, Moreland RS, Kendig DM.// *Am J Physiol Renal Physiol*. 2019 Aug 1;317(2):F388-F398.

181. Kaynar M. The effect of bladder sensation on uroflowmetry parameters in healthy young men / M. Kaynar [et al.] // *NeurourolUrodyn.* - 2016. - V35(5). - P. 622-4.

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

183. Koh SD. The Mystery of the Interstitial Cells in the Urinary Bladder/ Koh SD, Lee H, Ward SM [et al.] // *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2018 Jan 6;58:603-623.

184. Karakus S. NO-Releasing Nanoparticles Ameliorate Detrusor Overactivity in Transgenic Sickle Cell Mice via Restored NO/ROCK Signaling./ Karakus S, Musicki B, Navati MS. [et al.] // *J Pharmacol Exp Ther*. 2020 May;373(2):214-219.

185. Karakus S. Urinary dysfunction in transgenic sickle cell mice: model of idiopathic overactive bladder syndrome./ Karakus S, Anele UA, Silva FH. [et al.] // *Am J Physiol Renal Physiol*. 2019 Sep 1;317(3):F540-F546.
186. Kim SR, Moon YJ, Kim SK, Bai SW. NGF and HB-EGF: potential biomarkers that reflect the effects of fesoterodine in patients with overactive bladder syndrome.// *Yonsei Med J*. - 2015 - № 56(1)- p. 204-211.
187. Kreydin E. Electrical Spinal Cord Neuromodulator (TESCoN) Improves Symptoms of Overactive Bladder. / Kreydin E, Zhong H, Latack K [et al.] *Front Syst Neurosci*. 2020 Feb 6;14:1.
188. Kosilov K. Influence of the short-term intake of high doses of solifenacin and trospium on cognitive function and health-related quality of life in older women with urinary incontinence./ Kosilov K, Kuzina I, Loparev S . [et al.] // *Int Neurourol J*. 2018 Mar;22(1):41-50.
189. Kyu-Sung Lee. Association of lower urinary tract symptoms and OAB severity with quality of life and mental health in China, Taiwan and South Korea: results from a cross-sectional, population-based study./ Kyu-Sung Lee, Tag Keun Yoo, Limin Liao. [et al.] // *BMC Urol*. 2017; 17: 108.
190. Liana Merrill. Receptors, channels, and signalling in the urothelial sensory system in the bladder./Liana Merrill, Eric J. Gonzalez, Beatrice M. [et al.] // *Nat Rev Urol*. Author manuscript; available in PMC 2017 Apr 1. Published in final edited form as: *Nat Rev Urol*. 2016 Apr; 13(4): 193–204.
191. Liu HT. Expressions of urothelial functional proteins in idiopathic detrusor overactivity patients refractory to antimuscarinic therapy with different urodynamic characteristics./ Liu HT, Kuo HC.// *Neurourol Urodyn*. 2017 Jun;36(5):1313-1319.
192. Lee CL. Therapeutic efficacy of mirabegron 25 mg monotherapy in patients with nocturia-predominant hypersensitive bladder./ Lee CL, Ong HL, Kuo HC // *Ci Ji Yi Xue Za Zhi*. 2019 Apr 2;32(1): 30-35.

193. Lightner DJ. Diagnosis and Treatment of Overactive Bladder (Non-Neurogenic) in Adults: AUA/SUFU Guideline Amendment 2019./ Lightner DJ, Gomelsky A, Souter L [et al.] // *J Urol*. 2019 Sep; 202 (3): 558-563.
194. Liu Q. Increased Piezo1 channel activity in interstitial Cajal-like cells induces bladder hyperactivity by functionally interacting with NCX1 in rats with cyclophosphamide-induced cystitis./ Liu Q, Sun B, Zhao J[et al.] // *Exp Mol Med*. 2018 May 7;50(5):1-16.
195. Lin YH. Mechanism of Action of Botulinum Toxin A in Treatment of Functional Urological Disorders./ Lin YH, Chiang BJ, Liao CH.// *Toxins (Basel)*. 2020 Feb 18;12(2).
196. Lee H. Premature contractions of the bladder are suppressed by interactions between TRPV4 and SK3 channels in murine detrusor PDGFR $\alpha$ + cells/ Lee H, Koh BH, Peri LE [et al.] // *Sci Rep*. 2017 Sep 25;7(1):12245.
197. Lee CK. Overactive bladder and bladder pain syndrome/interstitial cystitis in primary Sjögren's syndrome patients: A nationwide population-based study./ Lee CK, Tsai CP, Liao TL, [et al.] // *PLoS One*. 2019 Nov 20;14(11).
198. Le Berre M. What do we really know about the role of caffeine on urinary tract symptoms? A scoping review on caffeine consumption and lower urinary tract symptoms in adults./ Le Berre M, Presse N, Morin M. [et al.] // *Neurourol Urodyn*. 2020 Apr 9.
199. Liu Q. Cyclophosphamide-induced HCN1 channel upregulation in interstitial Cajal-like cells leads to bladder hyperactivity in mice/ Liu Q, Long Z, Dong. [et al.] // *Exp Mol Med*. 2017 Apr 21;49(4):e319.
200. Leonhäuser D. Expression of components of the urothelial cholinergic system in bladder and cultivated primary urothelial cells of the pig./ Leonhäuser D, Kranz J, Leidolf R. [et al.] // *BMC Urol*. 2019 Jul 9;19(1):62.
201. Marcus J. Drake. What are the origins and relevance of spontaneous bladder contractions? ICI-RS 2017./ Marcus J. Drake, Christopher H. Fry, Hikaru Hashitani. [et al.] // *Neurourol Urodyn*. 2018 Jun; 37(Suppl 4): S13–S19.

202. Malde S. Case-finding tools for the diagnosis of OAB in women: A narrative review/ Malde S, Kelly S, Saad S [et al.] // *Neurourol Urodyn*. 2020 Jan;39(1):13-24.

203. Ma E. A multiplexed analysis approach identifies new association of inflammatory proteins in patients with overactive bladder. / Ma E, Vetter J, Bliss L. [et al.] // *Am J Physiol Renal Physiol*.- 2016 -№ 311(1).- p. 28-34.

204. Meryl Alappattu. Urinary Incontinence Symptoms and Impact on Quality of Life in Patients Seeking Outpatient Physical Therapy Services./ Meryl Alappattu, Cynthia Neville, Jason Beneciuk. [et al.] // *Physiother Theory Pract*. 2016; 32(2): 107–112.

205. Moraes RP. Validation of the urgency questionnaire in Portuguese: A new instrument to assess overactive bladder syndrome./ Moraes RP, Silva JLD, Calado AA. [et al.] // *Int Braz J Urol*.- 2017-№11(43)-1590-1677.

206. Mak TC. Acupuncture for overactive bladder in adults: a systematic review and meta-analysis./ Mak TC, Chen HY, Cho WC.//*Acupunct Med*. 2019 Dec;37(6): 321-331.

207. Matsukawa Y. Useful parameters to predict the presence of detrusor overactivity in male patients with lower urinary tract symptoms./ Matsukawa Y, Majima T, Ishida S. [et al.] // *Neurourol Urodyn*. 2020 Apr 7.

208. Mora AG. Progression of micturition dysfunction associated with the development of heart failure in rats: Model of overactive bladder/ Mora AG, Furquim SR, Tartarotti SP [et al.] // *Life Sci*. 2019 Jun 1;226:107-116.

209. Malysz J. TRPM4 channel inhibitors 9-phenanthrol and glibenclamide differentially decrease guinea pig detrusor smooth muscle whole-cell cation currents and phasic contractions/ Malysz J, Maxwell SE, Yarotsky V. [et al.] // *Am J Physiol Cell Physiol*. 2020 Feb 1;318(2):C406-C421.

210. Marcus J. Drake. Urodynamic Testing for Men with Voiding Symptoms Considering Interventional Therapy: The Merits of a Properly Constructed Randomised Trial / Marcus J. Drake, Amanda L. Lewis, J. Athene Lane // *European Urology* – 2016. – Vol. 69, Issue 5. – P. 759–760.

211. Matsukawa Y. What Are Factors Contributing to Improvement of Overactive Bladder Symptoms after Alpha-1 Blocker Treatment in Patients with Both Storage and Voiding Symptoms?/ Matsukawa Y, Majima T, Takai S. [et al.] // *Urol Int.* 2019;103(4):439-443.

212. Mischa Borsdorf. Locational and Directional Dependencies of Smooth Muscle Properties in Pig Urinary Bladder./ Mischa Borsdorf, André Tomalka, Norman Stutzig. [et al.] // *Front Physiol.* 2019; 10: 63. Published online 2019 Feb 6.

213. Matsukawa Y. Comparison in the efficacy of fesoterodine or mirabegron add-on therapy to silodosin for patients with benign prostatic hyperplasia complicated by overactive bladder: A randomized, prospective trial using urodynamic studies/ Matsukawa Y., Takai S., Majima T. [et al.] // *Neurourol Urodyn.* 2019 Mar;38(3):941-949.

214. McCarthy CJ. ATP transients accompany spontaneous contractions in isolated guinea-pig detrusor smooth muscle./ McCarthy CJ, Marangos C, Fry CH. [et al.] // *Exp Physiol.* 2019 Nov;104(11):1717-1725.

215. Miyazato M. Effect of continuous positive airway pressure on nocturnal urine production in patients with obstructive sleep apnea syndrome / M. Miyazato, K. Tohyama, M. Touyama [et al.] // *Neurourol. Urodyn.* – 2017. – Vol. 36. – P. 376–379.

216. Mateu Arrom L. Treatment Response and Complications after Intradetrusor Onabotulinumtoxin A Injection in Male Patients with Idiopathic Overactive Bladder Syndrome./ Mateu Arrom L., Mayordomo Ferrer O., Sabiote Rubio L. [et al.] // *J Urol.* 2020 Feb;203(2):392-397.

217. Matsumoto-Miyai K. Serotonergic regulation of distention-induced ATP release from the urothelium./ Matsumoto-Miyai K, Yamada E, Shinzawa E. [et al.] // *Am J Physiol Renal Physiol.* 2016 Apr 1;310(7):F646-F655.

218. Marcella G Willis-Gray. Evaluation and management of overactive bladder: strategies for optimizing care./ Marcella G Willis-Gray, Alexis A Dieter, Elizabeth J Geller. // *Res Rep Urol.* 2016; 8: 113–122.

219. Mossa AH. Urinary metabolomics predict the severity of overactive bladder syndrome in an aging female population/ Mossa AH, Shamout S, Cammisotto P. [et al.] // *Int Urogynecol J*. 2019 Dec 7.

220. Mowbray CA. High molecular weight hyaluronic acid: a two-pronged protectant against infection of the urogenital tract?/ Mowbray CA, Shams S, Chung G. [et al.] // *Clin Transl Immunology*. 2018 Jun 7;7(6):e1021.

221. Milsom I. Global prevalence and economic burden of urgency urinary incontinence: A systematic review / I. Milsom, K.S. Coyne, S. Nicholson [et al.] // *Eur. Urol.* – 2014. – Vol. 65. – P. 79–95.

222. Mutungi S. Is overactive bladder independently associated with anxiety?/ Mutungi S, Parrish J, Maunder R [et al.] // *Int Urogynecol J*. 2019 Oct;30(10):1763-1769.

223. Macoska JA. Inhibition of the CXCL12/CXCR4 axis prevents periurethral collagen accumulation and lower urinary tract dysfunction in vivo/ Macoska JA, Wang Z, Virta J. [et al.] // *Prostate*. 2019 May;79(7):757-767.

224. Ni J. Long-lasting bladder overactivity and bladder afferent hyperexcitability in rats with chemically-induced prostatic inflammation/ Ni J, Mizoguchi S, Bernardi K, Suzuki T [et al.] // *Prostate*. 2019 Jun;79(8):872-879.

225. Nicolaie Suditu. Is nocturnal enuresis a predisposing factor for the overactive bladder?/ Nicolaie Suditu, Irina Negru, Adelina Miron. [et al.] // *Turk J Med Sci*. 2019; 49(3): 703–709.

226. Noguchi K. Evaluation of a rat model of functional urinary bladder outlet obstruction produced by chronic inhibition of nitric oxide synthase/ Noguchi K, Sugaya K, Nishijima S [et al.] // *Life Sci*. 2019 Oct 1;234:116772.

227. Nazir J. Comparative efficacy and tolerability of solifenacin 5 mg/day versus other oral antimuscarinic agents in overactive bladder: A systematic literature review and network meta-analysis./ Nazir J, Kelleher C, Aballea S. [et al.] // - 2017- № 15- p. 10-21.

228. Nahoko Kuga. Fiber type-specific afferent nerve activity induced by transient contractions of rat bladder smooth muscle in pathological states./ Nahoko Kuga, Asao Tanioka, Koichiro Hagihara. [et al.] // PLoS One. 2017; 12(12): e0189941.

229. Ozturk Fincan GS. Role of nicotinic acetylcholine receptor subtypes on nicotine's enhancing effect on electrical field stimulation elicited contractile responses in rabbit urine bladder./ Ozturk Fincan GS, Vural IM, Yildirim SS. [et al.] // Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2016 Apr;20(8):1636-41.

230. Obara K. Assessment of Inhibitory Effects of Hypnotics on Acetylcholine-Induced Contractions in Isolated Rat Urinary Bladder Smooth Muscle./ Obara K, Ao L, Ogawa T [et al.] // Biol Pharm Bull. 2019;42(2):280-288.

231. Orgen S. Histopathologic and Urodynamic Effects of the Anticholinergic Drugs Oxybutynin, Tolterodine, and Trospium on the Bladder./ Orgen S., Deliktas H., Sahin H. [et al.] // Low Urin Tract Symptoms. 2017 Jan;9(1):52-56.

232. Obloza A. Indirect treatment comparison (ITC) of medical therapies for an overactive bladder./ Obloza A, Kirby J, Yates D. [et al.] // - Neurourology and Urodynamics- 2017. - v.36 - P.1824-1831.

233. Okamoto T. The association between serum serotonin levels and overactive bladder: results from a community-based cross-sectional study in Japan/ Okamoto T, Hatakeyama S, Imai A.// World J Urol. 2020 Mar 19.

234. Paraskevopoulou V. Notch controls urothelial integrity in the mouse bladder/ Paraskevopoulou V, Bonis V, Dionellis VS [et al.] // JCI Insight. 2020 Feb 13;5(3).

235. Pillalamarri N. Inflammatory Urinary Cytokine Expression and Quality of Life in Patients With Overactive Bladder / Pillalamarri N, Shalom DF, Pilkinton ML. [et al.] // Female Pelvic Med Reconstr Surg. — 2017. — Vol. 25. — P. 1989-1999.

236. Patra P.B. Sex differences in the physiology and pharmacology of the lower urinary tract / P.B. Patra, S. Patra // Current Urology. – 2013. – Vol. 6. – P. 179–188.

237. Polat S. Effects of the transobturator tape procedure on overactive bladder symptoms and quality of life: a prospective study./ Polat S, Yonguc T, Yarimoglu S[et al.] // *Int Braz J Urol*. 2019 Nov-Dec;45(6):1186-1195.

238. Pingyu Z. Cyclic Stretch Promotes Proliferation and Contraction of Human Bladder Smooth Muscle Cells by Cajal-Mediated c-kit Expression in Interstitial Cells/ Pingyu Z, Binglei J, Qilong J [et al.] // *Med Sci Monit*. 2019 Jun 28;25:4784-4792.

239. Pagano E. Effect of Non-psychotropic Plant-derived Cannabinoids on Bladder Contractility: Focus on Cannabigerol./ Pagano E, Montanaro V, Di Girolamo A. [et al.] // *Nat Prod Commun*. 2015 Jun;10(6):1009-12.

240. Persyn S. Adrenergic signaling elements in the bladder wall of the adult rat./ Persyn S, Eastham J, De Wachter S. [et al.] // *Auton Neurosci*. 2016 Dec;201:40-48.

241. Palmer SJ. Urge incontinence in postmenopausal women./ Palmer SJ // *Br J Community Nurs*. 2020 Apr 2; 25(4): 168-172.

242. Renato Lains Mota. Female urinary incontinence and sexuality./ *Int Braz J Urol*. 2017 Jan-Feb; 43(1): 20–28.

243. Robinson D. Are we justified in suggesting change to caffeine, alcohol, and carbonated drink intake in lower urinary tract disease? Report from the ICI-RS 2015./ Robinson D, Hanna-Mitchell A, Rantell A. [et al.] // *Neurourol Urodyn*. 2017 Apr;36(4):876-881.

244. Raquel H. Jacomo. Risk factors for mild depression in older women with overactive bladder syndrome - A cross sectional study./ Raquel H. Jacomo, Aline T. Alves, Patrícia A. Garcia. [et al.] // *PLoS One*. 2020; 15(1): e0227415.

245. Raju R. Evaluation and Treatment of Overactive Bladder in Women./ Raju R, Linder BJ.//*Mayo Clin Proc*. 2020 Feb;95(2): 370-377.

246. PFWM R, Schaefer W, Lose G, Goldman HB, Guralnick M, Eustice S, et al. International Continence Society good urodynamic practices and terms 2016: Urodynamics, uroflowmetry, cystometry, and pressure-flow study. *Neurourol Urodyn*. 2017;36(5):1243–60.

247. Renu S Eapen. Review of the epidemiology of overactive bladder/ Renu S Eapen, Sidney B Radomski// *Res Rep Urol*. 2016; 8: 71–76.

248. Riccetto CLZ. Editorial Comment: Impact of preoperative urodynamics on women undergoing pelvic organ prolapse surgery. // *Int Braz J Urol*. 2020 May-Jun;46(3):467-468.

249. Resshaya R. Murukesu. Urinary incontinence among urban and rural community dwelling older women: prevalence, risk factors and quality of life./ Resshaya R. Murukesu, Devinder K. A. Singh, Suzana Shahaar.// *BMC Public Health*. 2019; 19(Suppl 4): 529.

250. Rovner ES. Lowdose desmopressin and tolterodine combination therapy for treating nocturia in women with overactive bladder: a double-blind, randomized, controlled study./ Rovner ES, Raymond K, Andruczyk E. [et al.]// *Low Urin Tract Symptoms* 2018; 10: 221.

251. Rob J. Meinds. On the prevalence of constipation and fecal incontinence, and their co-occurrence, in the Netherlands. Rob J. Meinds, Maxime M. van Meegdenburg, Monika Trzpis. [et al.] // *Int J Colorectal Dis*. 2017; 32(4): 475–483.

252. Redmond EJ. The Effect of Bladder Filling Rate on the Voiding Behavior of Patients with Overactive Bladder./ Redmond EJ, O'Kelly T, Flood HD.// *J Urol*. 2019 Aug;202(2):326-332.

253. Reisch R. Overactive Bladder Symptoms in Female Health Profession Students: Bladder Diary Characteristics and Impact of Symptoms on Health-Related Quality of Life./ Reisch R, Rutt R, Dockter M. [et al.] // *J Womens Health (Larchmt)*. 2018 Feb;27(2):156-161.

254. Roberts MWG. TRPV4 receptor as a functional sensory molecule in bladder urothelium: Stretch-independent, tissue-specific actions and pathological implications/ Roberts MWG, Sui G, Wu R. [et al.] // *FASEB J*. 2020 Jan;34(1):263-286.

255. Schimit GTF. Is There a Link Between Carotid Atherosclerosis and Idiopathic Overactive Bladder Among Women with Metabolic Syndrome?/, Gregorio EP, Averbeck MA [et al.] – *Res Rep Urol*. 2020 Feb 19;12:43-48.

256. So Young Kim. Analysis of the prevalence of and factors associated with overactive bladder in adult Korean women. / So Young Kim, Woojin Bang, Hyo Geun Choi.// PLoS One. 2017; 12(9): e0185592.

257. So Young Kim. Analysis of the prevalence and associated factors of overactive bladder in adult Korean men./ So Young Kim, Woojin Bang, Hyo Geun Choi. [et al.]// PLoS One. 2017; 12(4): e0175641.

258. Stenqvist J. Urothelial acetylcholine involvement in ATP-induced contractile responses of the rat urinary bladder./ Stenqvist J, Winder M, Carlsson T [et al.]// Eur J Pharmacol. 2017 Aug 15;809:253-260.

259. Smith AL. Understanding overactive bladder and urgency incontinence: what does the brain have to do with it?// F1000Res. 2018 Nov 29;7.

260. Suh YS. Potential Biomarkers for Diagnosis of Overactive Bladder Patients: Urinary Nerve Growth Factor, Prostaglandin E2, and Adenosine Triphosphate. / Suh YS, Ko KJ, Kim TH. [et al.]// Int Neurourol. -2017.-V. 21(3).-P. 171-177.

261. Sun S. Coffee and caffeine intake and risk of urinary incontinence: a meta-analysis of observational studies./ Sun S, Liu D, Jiao Z.// BMC Urol. 2016 Oct 6;16(1):61.

262. Shahid M. Quantitative Proteomic Analysis Reveals Caffeine-Perturbed Proteomic Profiles in Normal Bladder Epithelial Cells./ Shahid M, Kim M, Yeon A. [et al.]// Proteomics. 2018 Oct;18(20):e1800190.

263. Sellers D. Modulation of lower urinary tract smooth muscle contraction and relaxation by the urothelium./ Sellers D, Chess-Williams R, Michel MC.// Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 2018 Jul;391(7):675-694.

264. Salvatore S. Urinary Urgency: A Symptom In Need Of A Cure./ Salvatore S, España-Pons M, Tubaro A.// Res Rep Urol. 2019 Dec 9;11:327-331.

265. Suskind Anne M. Overactive bladder is strongly associated with frailty in older individuals./ Anne M. Suskind, Kathryn Quanstrom, Shoujun Zhao. [et al.]// Urology. 2017 Aug; 106: 26–31.

266. Strickland R. Reasons for not seeking care for urinary incontinence in older community-dwelling women: A contemporary review / R. Strickland // *Urologic Nursing*. – 2014. – Vol. 34. – P. 63–68.

267. Sergeant GP. Spontaneous Activity in Urethral Smooth Muscle./ Sergeant GP, Hollywood MA, Thornbury KD.// *Adv Exp Med Biol*. 2019;1124:149-167.

268. Sebastianelli A. Systematic review and meta-analysis on the efficacy and tolerability of mirabegron for the treatment of storage lower urinary tract symptoms/overactive bladder: Comparison with placebo and tolterodine/ Sebastianelli A., Russo G.I., Kaplan S.A. [et al.] // *Int J Urol.*- 2017 - № 3- p. 98-134.

269. Silva I.  $\beta_3$  Adrenoceptor-induced cholinergic inhibition in human and rat urinary bladders involves the exchange protein directly activated by cyclic AMP 1 favoring adenosine release/ Silva I, Magalhães-Cardoso MT, Ferreirinha F. [et al.] // *Br J Pharmacol*. 2020 Apr;177(7):1589-1608.

270. Schiavi MC. Efficacy and tolerability of treatment with mirabegron compared with solifenacin in the management of overactive bladder syndrome: A retrospective analysis/ Schiavi MC, Faiano P, D'Oria O. [et al.] // *J Obstet Gynaecol Res*. -2017 - № 22- p. 111-135.

271. Shim JS. Diagnostic Tool for Assessing Overactive Bladder Symptoms: Could the International Prostate Symptom Storage Subscore Replace the Overactive Bladder Symptom Score?/ Shim JS, Kim JH, Choi H [et al.] // *Int Neurourol J*. 2016 Sep; 20(3):209-213.

272. Stephanie Glass Clark. Use of Ultrasound Urodynamics to Identify Differences in Bladder Shape Between Individuals With and Without Overactive Bladder./ Stephanie Glass Clark, Anna S. Nagle, Rachel Bernardo. [et al.] // *Female Pelvic Med Reconstr Surg*. 2018 Sep 25 : 10.

273. Serati M. Impact of urodynamic evaluation on the treatment of women with idiopathic overactive bladder: a systematic review./ Serati M, Iacovelli V, Cantaluppi S. [et al.] // *Minerva Urol Nefrol*. 2020 Jan 30.

274. Sinha S. Cough associated detrusor overactivity in women with urinary incontinence/ Sinha S, Lakhani D, Singh VP.// *Neurourol Urodyn*. 2019 Mar;38(3):920-926.

275. Sheng-Mou Hsiao. Urodynamic prognostic factors for large post-void residual urine volume after intravesical injection of onabotulinumtoxinA for overactive bladder./ Sheng-Mou Hsiao, Ho-Hsiung Lin, Hann-Chorng Kuo.// *Sci Rep*. 2017; 7: 43753.

276. Sheyn D. Development and Validation of a Machine Learning Algorithm for Predicting Response to Anticholinergic Medications for Overactive Bladder Syndrome. / Sheyn D, Ju M, Zhang S [et al.] // *Obstet Gynecol*. 2019 Nov;134(5):946-957.

277. Suehs BT. The Relationship Between Anticholinergic Exposure and Falls, Fractures, and Mortality in Patients with Overactive Bladder./ Suehs BT, Caplan EO, Hayden J [et al.] // *Drugs Aging*. 2019 Oct; 36(10): 957-967.

278. Stuart Reynolds W. Does central sensitization help explain idiopathic overactive bladder?/ W. Stuart Reynolds, Roger Dmochowski, Alan Wein, Stephen Bruehl// *Nat Rev Urol*. 2016 Aug; 13(8): 481–491.

279. Suskind Anne M. Overactive bladder is strongly associated with frailty in older individuals/ Anne M. Suskind, Kathryn Quanstrom, Shoujun Zhao [et al.] // *Urology*. 2017 Aug; 106: 26–31.

280. Sergeant GP. Spontaneous Activity in Urethral Smooth Muscle/ Sergeant GP, Hollywood MA, Thornbury KD.// *Adv Exp Med Biol*. 2019;1124:149-167.

281. Sun B. Differentiation of human urine-derived stem cells into interstitial cells of Cajal-like cells by exogenous gene modification: A preliminary study/ Sun B, Dong X, Zhao J. [et al.] // *Biochem Biophys Res Commun*. 2020 Feb 26;523(1):10-17.

282. Tanik N. Association Between Overactive Bladder and Polyneuropathy in Diabetic Patients./ Tanik N, Tanik S, Albayrak S. [et al.] // *Int Neurourol J*.- 2016- № 20 (3)- p. 232-239.

283. Tuncer M. Critical evaluation of the overactive bladder and urgency urinary incontinence association with obstructive sleep apnea syndrome in a relatively young adult male population / Tuncer M., Yazici O., Kafkasli A. [et al.] // *Neurourol. Urodyn.* – 2017. – Vol. 36, N 7. – P. 1804-1808.

284. Tang D.H. Impact of urinary incontinence on health – related quality of life, daily activities, and healthcare resource utilization in patients with neurogenic detrusor overactivity / D.H. Tang, D. Colayco, J. Piercy [et al.] // *BMC Neurology.* – 2014. – Vol. 14. – P. 74.

285. Tang LF. Posterior Urethral Valves with Lower Urinary Tract Symptoms: Perspective on Urodynamics./ Tang LF, Bi YL, Fan Y [et al.] // *J Invest Surg.* 2020 Apr 15:1-6.

286. Tanaka Y. Investigation of the reasons for withdrawal from long-term treatment with mirabegron of treatment-naïve Japanese female patients with overactive bladder in the real-world clinical setting. Tanaka Y, Tanuma Y, Masumori N [et al.] // *Urol Ann.* 2019 Apr-Jun;11(2):149-154.

287. Takahiro Maeda. Female Functional Constipation Is Associated with Overactive Bladder Symptoms and Urinary Incontinence. Takahiro Maeda, Masuomi Tomita, Atsushi Nakazawa. [et al.] // *Biomed Res Int.* 2017; 2017: 2138073.

288. Takezawa K. Authentic role of ATP signaling in micturition reflex./ Takezawa K, Kondo M, Kiuchi H. [et al.] // *Sci Rep.* 2016 Jan 22;6:19585.

289. Umek W. The role of prescription drugs in female overactive bladder syndrome-A population-wide cohort study./ Umek W, Gleiss A, Bodner-Adler B [et al.] // *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2020 Feb; 29(2):189-198.

290. Ueda N. Intravesical ATP instillation induces urinary frequency because of activation of bladder afferent nerves without inflammatory changes in mice: A promising model for overactive bladder./ Ueda N, Kondo M, Takezawa K [et al.] // *Biochem Biophys Res Commun.* 2018 Nov 30;506(3):498-503.

291. Vuichoud C. Benign prostatic hyperplasia: Epidemiology, economics, and evaluation / C. Vuichoud, K. Loughlin // *Can. J. Urol.* – 2015. – Vol. 22, N 1. – P.1–6.
292. Visco A.G. What is the role of combination drug therapy in the treatment of overactive bladder? / A.G. Visco, M.O. Fraser, D. Newgreen [et al.] // *Neurourol. Urodyn.* – 2016. – Vol. 35. – P. 288–292.
293. Wrobel AF. Novel biomarkers of overactive bladder syndrome./ Wrobel AF, Kluz T, Surkont G [et al.] // *Ginekol Pol.* -2017 - № 88 (10).- p.568-573.
294. Wang C. A non-canonical autophagy-dependent role of the ATG16L1<sub>T300A</sub> variant in urothelial vesicular trafficking and uropathogenic *Escherichia coli* persistence./ Wang C, Bauckman KA, Ross ASB. [et al.] // *Autophagy.* 2019 Mar;15(3):527-542.
295. Wang ZY. Activation of cannabinoid receptor 1 inhibits increased bladder activity induced by nerve growth factor./ Wang ZY, Wang P, Bjorling DE.// *Neurosci Lett.* 2015 Mar 4;589:19-24.
296. Wang T. Urodynamic classification of male patients with symptoms of overactive bladder and the outcome classification./ Wang T, Xu KX, Zhang WY [et al.] // *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2019 Dec 18;51(6):1048-1051.
297. Wróbel A. A Novel Alternative in the Treatment of Detrusor Overactivity? In Vivo Activity of O-1602, the Newly Synthesized Agonist of GPR55 and GPR18 Cannabinoid Receptors./ Wróbel A, Szopa A, Serefko A. [et al.] // *Molecules.* 2020 Mar 18;25(6).
298. Wagg A. Efficacy, safety, and tolerability of mirabegron in patients aged  $\geq 65$ yr with overactive bladder wet: a phase IV, double-blind, randomised, placebo-controlled study (PILLAR) / Wagg A, Staskin D, Engel E[et al.] // *Eur Urol.* 2020 Feb;77(2): 211-220.
299. Wu CJ. Clinical and Urodynamic Predictors of the Q-Tip Test in Women With Lower Urinary Tract Symptoms./ Wu CJ, Ting WH, Lin HH. [et al.] // *Int Neurourol J.* 2020 Mar;24(1):52-58.

300. Winkleman W. D. Sleep quality and daytime sleepiness among women with urgency predominant urinary incontinence./ W. D. Winkleman, Q. A. Warsi, A. J. Huang. [et al.] // *Female Pelvic Med Reconstr Surg*. 2018 Mar-Apr; 24(2): 76–81.

301. Willis–Gray M.G. Evaluation and management of overactive bladder: Strategies for optimizing care / M.G. Willis–Gray, A.A. Dieter, E.J. Geller // *Research and Reports in Urology*. – 2016. – Vol. 8. – P. 113–122.

302. Weiss JP. Management of Nocturia and Nocturnal Polyuria./ Weiss JP, Everaert K.// *Urology*. 2019 Nov;133S:24-33.

303. Wagg A. Factors associated with dose escalation of fesoterodine for treatment of overactive bladder in people >65 years of age: A post hoc analysis of data from the SOFIA study./ Wagg A., Darekar A., Arumi D. [et al.] // *-Neurourol. Urodynam.*, - 2015 - v. 34. - P. 438-443.

304. Wagg A. Persistence and adherence with the new beta–3 receptor agonist, mirabegron, vs. antimuscarinics in overactive bladder: Early experience in Canada / A. Wagg, B. Franks, B. Ramos [et al.] // *Canadian Urological Association Journal*. – 2015. – Vol. 9. – P. 343–350.

305. Wein AJ. Spinal GABAergic Mechanism is Necessary for Bladder Inhibition by Pudendal Afferent Stimulation.// *J Urol*. 2016 Oct;196(4):1215-6.

306. William C. de Groat. Neural Control of the Lower Urinary Tract./ William C. de Groat, Derek Griffiths, Naoki Yoshimura.//*Compr Physiol*. 2015 Jan; 5(1): 327–396.

307. Yamanishi T. A randomized controlled study of the efficacy of tadalafil monotherapy versus combination of tadalafil and mirabegron for the treatment of persistent overactive bladder symptoms in men presenting with lower urinary tract symptoms (CONTACT Study) / Yamanishi T, Kaga K, Sakata K [et al.] // *Neurourol Urodyn*. 2020 Feb;39(2):804-812.

308. Yamanishi T. Efficacy and safety of combination therapy with tamsulosin, dutasteride and imidafenacin for the management of overactive bladder symptoms associated with benign prostatic hyperplasia: A multicenter, randomized,

open-label, controlled trial (DirecT Study)./ Yamanishi T., Asakura H., Seki N. [et al.] // *Int J Urol*. 2017;24(7):525-531.

309. Yeniel AO, Ergenoglu AM, Meseri R, Kismali E, Ari A, Kavukcu G, Aydin HH, Ak H, Atay S, Itil IM. Is overactive bladder microvasculature disease a component of systemic atherosclerosis?// *Neurourol Urodyn*. -2017 -№ 15- p. 1002-1034.

310. Stohrer M., Blok B., Castro-Diaz D., Chartier-Kastler E., Del Popolo G Kramer G., Pannek J., Radziszewski P., Wyndaele J- J. Guidelines on Neurogenic Lower Urinari Tract Dysfunction. European Association of Urology 2010.

311. Al-Zahrani A.A. Urodynamic findings in women with refractory overactive bladder symptoms / A.A. Al-Zahrani, J. Gajewski // *Int. J. Urol.* – 2016. – Vol. 23. – P. 75–79.

312. Yamada S. Basic and clinical aspects of antimuscarinic agents used to treat overactive bladder./ Yamada S., Ito Y., Nishijima S. [et al.] // *Pharmacol Ther*. 2018;189:130–148.

313. Youn-Jung Son. Overactive Bladder is a Distress Symptom in Heart Failure/ Youn-Jung Son, Bo Eun Kwon// *Int Neurourol J*. 2018 Jun; 22(2): 77–82.

314. Yuan-Hong Jiang. Role of videourodynamic study in precision diagnosis and treatment for lower urinary tract dysfunction./ Yuan-Hong Jiang, Sheng-Fu Chen, Hann-Chorng Kuo// *Ci Ji Yi Xue Za Zhi*. 2019 Apr-Jun; 32(2): 121–130.

315. Yun J.H. Can we decide the optimal initial treatment for male lower urinary tract symptoms patients with overactive bladder by the most bothersome symptom? A randomized, prospective, open-label study / J.H. Yun, J.H. Kim, J.H. Kim [et al.] // *Urologia Internationalis*. – 2014. – Vol. 93. – P. 338–343.

316. Yu Z. Single-Cell Transcriptomic Map of the Human and Mouse Bladders/ Yu Z, Liao J, Chen Y, Zou C [et al.] // *J Am Soc Nephrol*. 2019 Nov;30(11):2159-2176.

317. Yoon Seok Suh. Potential Biomarkers for Diagnosis of Overactive Bladder Patients: Urinary Nerve Growth Factor, Prostaglandin E2, and Adenosine

Triphosphate./ Yoon Seok Suh, Kwang Jin Ko, Tae Heon Kim. [et al.] // *Int Neurourol J.* 2017 Sep; 21(3): 171–177.

318. Yazdany T. American Urogynecologic Society Systematic Review: The Impact of Weight Loss Intervention on Lower Urinary Tract Symptoms and Urinary Incontinence in Overweight and Obese Women/ Yazdany T, Jakus-Waldman S, Jeppson PC. [et al.] // *American Urogynecologic Society, Female Pelvic Med Reconstr Surg.* 2020 Jan/Feb;26(1):16-29.

319. Yi QT. Epidemic investigation of benign prostatic obstruction with coexisting overactive bladder in Shanghai Pudong New Area and its impact on the health-related quality of life./ Yi QT, Gong M, Chen CH E [et al.] // *BMC Urol.* 2019 Sep 3;19(1):82.

320. Yilmaz Z, Voyvoda B, Sirinocak PB. Overactive bladder syndrome and bladder wall thickness in patients with obstructive sleep apnea syndrome. // *Int Braz J Urol.* - 2017. - Vol. 19, № 43. - P. 9 - 22.

321. Zilberlicht A. Obstructive voiding symptoms in female patients with overactive bladder syndrome./ Zilberlicht A, Haya N, Goldschmidt E[et al.] // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2019 Nov;242:12-16.

322. Zhang Z. Activation of type 4 metabotropic glutamate receptor promotes cell apoptosis and inhibits proliferation in bladder cancer./ Zhang Z, Liu Y, Wang K. [et al.] // *J Cell Physiol.* 2019 Mar;234(3):2741-2755.

323. Zagorodnyuk VP. Functional changes in low- and high-threshold afferents in obstruction-induced bladder overactivity/ Zagorodnyuk VP, Keightley LJ, Brookes SJH [et al.] // *Am J Physiol Renal Physiol.* 2019 Jun 1;316(6):F1103-F1113.

324. Zhang J. Hypersensitive or Detrusor Overactivity: Which is Associated with Filling Symptoms in Female Bladder Outlet Obstructed Patients./ Zhang J, Cao M, Chen Y. [et al.] // *Urol J.* 2019 Jun 17;16(3):285-288.

325. Zhu Y. Risk factors associated with the progression of overactive bladder among patients with type 2 diabetes/ Zhu Y, Zhu Z, Chen J.// *Int J Clin Pract.* 2019 Nov;73(11): e13395.