

УДК 616-008.9-02: 618.173-06: 616.839

РАССТРОЙСТВА МОЧЕИСПУСКАНИЯ КАК ПРОЯВЛЕНИЕ ВЕГЕТАТИВНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ЖЕНЩИН С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ В ПОСТМЕНОПАУЗЕ

*Е. В. Южакова**, *Е. Н. Смирнова*

*Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е. А. Вагнера,
г. Пермь, Российская Федерация*

URINATION DISORDERS AS MANIFESTATION OF VEGETATIVE DYSFUNCTION IN WOMEN WITH POSTMENOPAUSAL DIABETES MELLITUS

*E. V. Uzbakova**, *E. N. Smirnova*

Perm State Medical University named after E. A. Wagner, Perm, Russian Federation

Цель. Изучение функциональных расстройств мочевого пузыря у больных сахарным диабетом 2-го типа как проявление дисфункции автономной нервной системы.

Материалы и методы. Обследовано 64 женщины в постменопаузе, у 20 из них выявлены симптомы функциональных расстройств мочевого пузыря, подтвержденные клинически на основании данных опросников и дневников мочеиспусканий, а также инструментально с помощью урофлоуметрии и ультразвукового исследования мочевого пузыря. Для установления вегетативных расстройств у пациенток изучали вариабельность ритма сердца.

Результаты. Обнаружены более низкие значения показателей вариабельности ритма сердца и низкая реактивность симпатического и парасимпатического отделов автономной нервной системы у пациенток с функциональными нарушениями мочевого пузыря.

Выводы. Исходная гиперсимпатикотония и сниженная реактивность обоих отделов автономной нервной системы влияют на функции мочевого пузыря у больных сахарным диабетом.

Ключевые слова. Функциональные нарушения мочевого пузыря, автономная нервная система, вариабельность ритма сердца, сахарный диабет 2-го типа.

Aim. To study the functional disorders in the urinary bladder among patients with 2 type diabetes mellitus (DM) as manifestation of autonomous nervous system (ANS) dysfunction.

Materials and methods. Sixty four women in the postmenopausal period including 20 with the revealed symptoms of functional urinary disorders confirmed clinically on the basis of survey data and urination diaries as well as instrumentally – by means of uroflowmetry and urinary bladder US were examined. To diagnose vegetative disorders, heart rate variability (HRV) was used.

Results. The results showed lower HRV indices and reduced reactivity of sympathetic and parasympathetic ANS regions in patients with functional urinary disorders.

Conclusions. Initial hypersympathicotonia and reduced reactivity of both regions of ANS are reflected on urinary function in DM patients.

Key words. Functional disorders, urinary bladder, autonomous nervous system, heart rate variability, type 2 diabetes mellitus.

© Южакова Е. В., Смирнова Е. Н., 2015

e-mail: uzkaty@mail.ru

тел.: 8 912 592 70 80

[Южакова Е. В. (*контактное лицо) – аспирант кафедры эндокринологии и клинической фармакологии; Смирнова Е. Н. – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой эндокринологии и клинической фармакологии].

ВВЕДЕНИЕ

Расстройства вегетативной регуляции у больных сахарным диабетом (СД) продолжают оставаться актуальными и малоизученными вопросами современной медицины, для решения которых требуется участие не только эндокринологов, но и врачей других специальностей: кардиологов, невропатологов, гастроэнтерологов, урологов. Это связано с тем, что гипергликемия запускает целый каскад патологических механизмов формирования диабетической нейропатии, которая, в свою очередь, усугубляет дисфункцию разных органов и систем: сердечно-сосудистой, нервной системы, пищеварительной, мочевыделительной и др. [12]. Среди многочисленных жалоб, предъявляемых женщинами с СД при обращении к эндокринологу, особое место занимают расстройства мочеиспускания. Согласно данным литературы, недержание мочи отмечают примерно 24 % женщин от 30 до 60 лет и более 50 % женщин после 60 лет [6, 7, 9]. Многие авторы указывают на увеличение частоты встречаемости данной патологии с возрастом [10]. Считается, что постменопаузальный период способствует развитию дисфункции нижних мочевых путей. Однако роль половых гормонов при этом неоднозначна. В ряде случаев применение заместительной гормональной терапии у таких больных вместо улучшения приводит к ухудшению симптомов дизурии [14, 15, 16]. Было выявлено, что в патогенезе расстройств акта мочеиспускания лежит метаболический ацидоз, связанный с расстройством органного кровообращения, сопровождающийся дисфункцией вегетативной нервной системы (ВНС), в частности, преобладанием активности симпатического звена [11]. Гипергликемия и гиперинсулинемия способствуют поражению парасимпатических волокон и усилению активности центральных ядер симпатического

отдела ВНС. Под влиянием симпатического звена происходит увеличение концентрации норадреналина, что приводит к тканевой гиперсимпатикотонии, сужению сосудов, снижению кровотока в метаболически активных миоцитах и снижению захвата ими глюкозы [5]. Недостаточность энергетического метаболизма усугубляет тканевую гипоксию. У больных СД 2-го типа, как и в общей популяции лиц без СД, встречаются 3 основные формы расстройств нижних мочевых путей: стрессовое, ургентное и смешанное недержание мочи [4]. Было установлено, что у женщин с СД на 30–70 % выше частота недержания мочи, причем за счет ургентной формы [16].

Цель исследования – выявить связь расстройств мочеиспускания у больных СД с выраженностью вегетативных нарушений.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Критериями включения пациенток в исследование были: естественная постменопауза, СД 2-го типа в состоянии компенсации или субкомпенсации, информированное согласие. Критерии исключения: наличие онкологических и неврологических заболеваний (рассеянный склероз, болезнь Паркинсона, последствия острого нарушения мозгового кровообращения, травмы спинного и головного мозга, грыжи спинного мозга), сердечно-сосудистой патологии (ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, нарушение сердечного ритма, постоянный прием бета-блокаторов), урологической патологии (единственная почка, бактериурия, мочекаменная болезнь, полипы мочевого пузыря, механическая инфравезикальная обструкция, микроальбуминурия, протеинурия), недержание мочи при напряжении (стрессовое), закрытоугольной глаукомы, пролиферативной диабетической ретинопатии. В исследование вошли 64 женщины. Всем пациенткам выполнялось общеклини-

ческое обследование, включающее лабораторные методы: определение гликированного гемоглобина (HbA_{1c}, %), общий анализ мочи (ОАМ), анализ мочи по Нечипоренко, определение микроальбуминурии в суточной моче (МАУ), С-пептида. Для дифференциальной диагностики стрессового и ургентного недержания мочи помогли данные опросника P. Abrams, A. J. Wein (1998), заполненного пациентками. Пациентки с расстройствами мочеиспускания заполняли дневники мочеиспускания по стандартной методике в течение 48 ч. Для определения объема остаточной мочи выполнялось ультразвуковое исследование (УЗИ) мочевого пузыря до и после опорожнения. С целью графической оценки эвакуаторной функции мочевого пузыря использовалась урофлоуметрия. Это наиболее простой, физиологичный и неинвазивный функциональный метод исследования [3]. Урофлоуметрию проводили на установке «LaboratoireDelphis 1P». Полученные номограммы оценивались качественно и количественно с учетом двух основных показателей: эффективного объема мочеиспускания и максимальной скорости оттока мочи. Проводилась оценка вегетативного статуса всех больных на компьютерном программном комплексе «Поли-Спектр-Ритм» фирмы «Нейрософт» (Россия) по общепринятой методике в соответствии с методическими рекомендациями группы российских экспертов [8]. Исходный вегетативный тонус определяли по показателям спектрального и временного анализа variability сердечного ритма (ВРС) при 5-минутной фоновой записи (ФЗ); вегетативную реактивность – с помощью активной ортостатической пробы (АОП), пробы с глубоким управляемым дыханием, теста Вальсальвы и пробы с изометрическим сокращением. Из показателей временного анализа для оценки ВРС использовались: вариационный размах (ВР), коэффициент вариации (CV), процентная представленность эпизодов различия последовательных интер-

валов более чем на 50 мс (PNN₅₀), амплитуда моды (АМ₀). Оценивался индекс напряжения регуляторных систем (ИН, стресс-индекс, SI), вычисляемый по формуле $ИН = АМ_0 / (2ВР \cdot М_0)$. Изучались спектральные характеристики фоновой и ортостатической проб: очень низкочастотная (VLF, мс²), низкочастотная (LF, мс²) и высокочастотная (HF, мс²) компоненты, соотношение LF/HF, а также прирост этого показателя в ортостатической пробе. Статистический анализ полученных данных проводился с помощью интегрированного пакета для статистического анализа Statistica 6. Использованы методы вариационного и корреляционного анализа. Количественные признаки представлены в виде медианы и интерквартильного размаха. Оценка достоверности различий *p* между группами наблюдения проводилась с использованием непараметрических методов сравнения по качественным и количественным признакам (критерий Манна–Уитни), χ^2 . Для корреляционного анализа использован критерий Спирмена *R*. Различия показателей считались достоверными при уровне значимости $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Длительность СД составила 1–20 лет. Пероральные сахароснижающие препараты получали 59 человек, 15 проводили инсулинотерапию. Все больные были компенсированы по углеводному обмену: медиана HbA_{1c} (%) составила 6,8 (6,2–7,5). По наличию или отсутствию жалоб на нарушения мочеиспускания больные были разделены на 2 группы: 1-я группа (20 человек) – с микционными расстройствами и 2-я группа (44 человека) – без микционных расстройств. По возрасту, индексу массы тела, соотношению объема талии/бедер, уровню С-пептида и HbA_{1c} (%) группы между собой достоверно не отличались ($p > 0,05$). С помощью опросников выявлены наиболее распространенные жалобы у пациенток с дисфункцией нижних мочевых путей (рисунок).

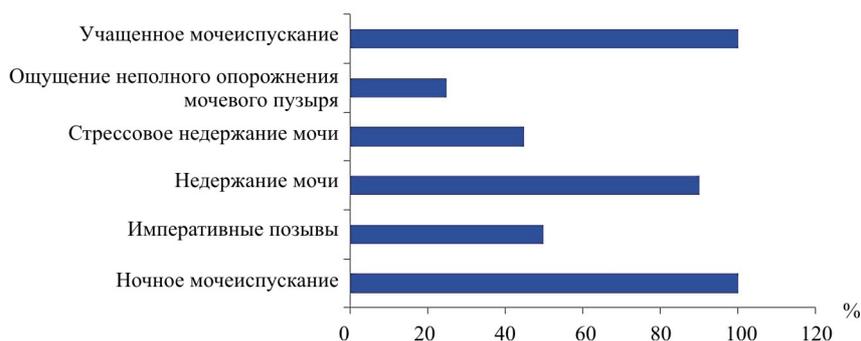


Рис. Распространенность основных жалоб среди пациенток с недержанием мочи

В результате УЗИ мочевого пузыря у 7 больных (35 %) обнаружена остаточная моча, причем у 3 человек объем был более 50 мл. Согласно общепринятой методике урофлоуграммы оцениваются при объеме мочи не менее 150 и не более 400 мл. С учетом того что максимальная скорость оттока мочи падает с возрастом [2], в нашем исследовании минимальный выделенный объем мочи составил 100 мл. Гиперрефлексия детрузора диагностировалась в случае: 1) максимальной скорости оттока мочи более 20 мл/с и при объеме выделенной мочи до 300 мл, 2) максимальной скорости оттока мочи более 30 мл/с и при объеме выделенной мочи от 300 до 400 мл, а при максимальной скорости оттока мочи менее 15 мл/с и увеличении скорости мочеиспускания более 20 с предполагался обструктивный тип нарушения мочеиспускания. Стремительный тип мочеиспускания выявлен у 17 пациенток, у 3 человек получена кривая мочеиспускания обструктивного характера. Основные параметры номограмм приведены в табл. 1.

Мы не выявили взаимосвязи между наличием микционных нарушений и HbA1c (%), а также уровнем С-пептида. Однако среди пациенток с расстройствами мочеиспускания встречалось больше лиц, получавших инсулин (8 из 20), чем в группе без дисфунк-

Таблица 1

Основные показатели урофлоуграммы

Параметр	Гиперрефлексия (n = 17)	Обструкция (n = 3)
Максимальная скорость оттока мочи, мл/с	35,8 (31,7–38,4)	10,8 (10,2–14,4)
Средняя скорость оттока мочи, мл/с	20,1 (18,4–21,8)	7,2 (4,0–8,0)
Общее время мочеиспускания, с	13,2 (11,6–17,7)	32,3 (26,9–44,6)
Время оттока мочи, с	12,3 (10,4–16,6)	24,8 (17,7–36,4)
Время, необходимое для достижения максимальной скорости, с	6,0 (4,7–7,0)	11,9 (17,7–36,4)
Выделенный объем мочи, мл	270 (218–330)	180 (72,0–290)

ции нижних мочевых путей (7 из 44) ($\chi^2 = 4,45$; $p = 0,035$). При спектральном анализе записей кардиоинтервалографии (КИГ) у пациенток обеих групп отмечались низкие значения показателя общей мощности спектра за счет абсолютного снижения мощностей волн всех частот (VLF, LF, HF, мс²). На фоне снижения вклада автономного контура регуляции мощность волн в диапазоне очень низких частот (VLF, мс³) становилась преобладающей. В 1-й группе все частотные характеристики были достоверно ниже, чем во 2-й, что указывает на более низкое вегетативное обеспечение регуляции сердечного ритма (табл. 2).

Показатели спектрального анализа ВРС в группах

Параметр	1-я группа (n = 20)	2-я группа (n = 44)	p
TP, мс ²			
– фоновая проба	222,0 (168,0–314,5)	684,0 (296,5–964,0)	0,00...
– ортостатическая проба	163,0 (71,5–514,5)	575,0 (297,5–1161,0)	0,00...
VLF, мс ²			
– фоновая проба	112,5 (68,0–162,0)	303,5 (142,0–530,0)	0,0...
– ортостатическая проба	78,0 (48,5–225,5)	270,0 (156,0–656,5)	0,0...
LF, мс ²			
– фоновая проба	30,0 (19,5–71,5)	118,5 (61,5–206,0)	0,0...
– ортостатическая проба	32,5 (12,5–81,5)	120,0 (59,0–220,5)	0,00...
HF, мс ²			
– фоновая проба	52,5 (28,5–91,0)	112,0 (40,5–264,5)	0,037
– ортостатическая проба	30,0 (12,5–98,5)	71,5 (20,5–177,0)	Недостаточно
LF/HF			
– фоновая проба	0,67 (0,42–1,4)	1,23 (0,57–2,22)	Недостаточно
– ортостатическая проба	0,7 (0,53–1,19)	1,79 (0,95–3,26)	0,000...
Прирост LF/HF	1,42 (0,66–1,8)	1,6 (0,84–3,0)	Недостаточно

Значения показателей рNN50 %, CV и BP, отражающих активность парасимпатического отдела, были выше во 2-й группе. Несмотря на это, индекс симпато-парасимпатического равновесия (LF/HF) в 1-й группе был ниже, что может ошибочно приниматься за относительное преобладание парасимпатического тонуса. Данное несоответствие может быть объяснено тем, что значения показателей LF и, в большей степени, HF зависят от частоты дыхания. При увеличении частоты дыхания компьютерная программа фиксирует это как проявление активности парасимпатического отдела, что выражается в увеличении преимущественно значения HF. У всех пациенток с ожирением отмечается более частое и поверхностное дыхание, связанное с гиповентиляцией легких, поэтому ориентироваться только на показатель LF/HF как основную характеристику симпато-парасимпатического равновесия не следует. Для оценки стационарных записей у больных с ожирением следует использовать не только спектральные характеристики, но и параметры временного анализа, а также вариационной пульсометрии. Показатель АМо, %, был достоверно выше в 1-й группе, что свидетельствует о пре-

обладающем влиянии на синусовый узел симпатического отдела (табл. 3).

Более высокие значения индекса напряжения у пациенток 1-й группы в фоновой записи и активной ортостатической пробе характеризуют высокую степень централизации управления сердечным ритмом, выраженное повреждение нервных волокон и прогрессирующую «вегетативную денервацию сердца» [1]. С учетом того что при различных заболеваниях индекс напряжения может возрастать до более высоких значений, О. Ю. Ширяев, Е. И. Ивлева (1999) предложили выделять пять диапазонов индекса напряжения: до 30 у. е. – ваготонический, 31–120 у. е. – нормотонический, 121–300 у. е. – симпатикотонический, 301–600 у. е. – сверхсимпатикотонический и более 600 у. е. – запредельный [13]. Согласно полученным в ходе нашего исследования данным, значение индекса напряжения во 2-й группе отражает исходную симпатикотонию, и в ответ на активную ортостатическую пробу прироста незначительно, в то время как в 1-й группе значения индекса напряжения исходно свидетельствуют о гиперсимпатикотонии, а в ортостазе выявлен при-

Таблица 3

Показатели временного анализа и анализа ВРС по Р. М. Баевскому в фоновой записи и активной ортостатической пробе

Параметр	1-я группа (n = 20)	2-я группа (n = 44)	p
pNN _{sp} , %			
– ФЗ	0,5 (0,0–1,10)	0,85 (0,00–6,7)	Недостаточно 0,033
– АОП	0,0 (0,0–0,2)	0,3 (0,00–1,75)	
CV, %			
– ФЗ	2,12 (1,96–2,70)	3,13 (2,26–3,97)	0,011
– АОП	2,15 (1,31–2,75)	3,37 (2,3–4,66)	0,002
АМо, %			
– ФЗ	80,1 (61,2–92,5)	58,7 (50,8–72,0)	0,000
– АОП	94,1 (73,2–169,6)	63,6 (52,7–79,6)	0,000
ВР, с			
– ФЗ	0,12 (0,09–0,166)	0,16 (0,10–0,24)	Недостаточно 0,000
– АОП	0,08 (0,05–0,14)	0,15 (0,11–0,25)	
SI			
– ФЗ	567,7 (369,7–814,4)	244,7 (137,4–415,0)	0,000
– АОП	942,8 (606,5–2129,3)	284,6 (154,5–536,4)	0,000

рост этого показателя более чем в 1,5 раза, что позволяет сделать вывод о срыве адаптационных механизмов у пациенток с СД 2-го типа и недержанием мочи. Реактивность симпатического и парасимпатического отделов изучалась при проведении стандартных проб. Вегетативная реактивность парасимпатического отдела оценивалась в ходе активной ортостатической пробы по коэффициенту $K_{30/15}$. В целом она была низкой: медиана значений в обеих группах оказалась меньше значения 1,2. Однако во 2-й группе значение этого показателя оказалось выше, чем в 1-й ($p < 0,05$), что характеризует более низкую парасимпатическую реактивность у пациенток с нарушениями мочеиспускания. Недостаточный прирост LF/HF в ортостатической пробе (менее 3 значений) в обеих группах характеризует низкую реактивность симпатической нервной системы. Тем не менее во 2-й группе значение этого показателя было больше, чем в 1-й, что может свидетельствовать о некоторой сохранности адаптационных механизмов у пациенток без расстройств мочеиспускания. Коэффициент Вальсальвы, отражающий реактивность обоих отделов ВНС, был низким в обеих группах

(менее 1,6), но достоверно выше во 2-й группе ($p < 0,05$). Выявлена отрицательная корреляционная зависимость между АМо, %, и $K_{30/15}$ ($R = -0,48; p < 0,05$), АМо, %, и $K_{\text{вальсальвы}}$ ($R = -0,32; p < 0,05$). Показатели проб с глубоким управляемым дыханием и изометрическим сокращением оказались ниже допустимых значений и достоверно не отличались.

Выводы

Можно предположить, что исходная гиперсимпатикотония и сниженная реактивность симпатического парасимпатического отделов влияет на функционирование мочевого пузыря, гладкомышечные клетки которого в условиях неадекватного управления координирующими структурами ВНС переходят на автономный режим регуляции. Таким образом, пациентки с СД подвержены риску возникновения расстройств мочеиспускания как по типу гиперактивного мочевого пузыря, так по типу обструктивных расстройств (детрузорно-сфинктерная диссинергия). Возникновение нарушений мочеиспускания связано с дисфункцией ВНС и характеризуется более глубокими нару-

шениями, характеризующимися снижением спектральных характеристик ритма сердца, а также снижением показателей реактивности обоих отделов ВНС, в частности $K_{30/15}$ и $K_{длнк}$. Наше исследование показало связь снижения мощностей всех спектральных характеристик с возрастом и длительностью СД, но не с уровнем гликемии, С-пептида и индекса массы тела.

Методика ВРС позволяет объективно оценить степень нарушений вегетативной регуляции сердечного ритма и вегетативный дисбаланс в организме в целом. Для оценки стационарных записей у больных с ожирением следует использовать не только спектральные характеристики, но и параметры временного анализа, а также вариационной пульсометрии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Бабунц И. В., Мирадзян Э. М., Машаех Ю. А.* Азбука анализа variability сердечного ритма. Принт-Мастер 2011; 71.
2. *Вишневский Е. Л., Пушкарь Д. Ю., Лоран О. Б., Данилов В. В., Вишневский А. Е.* Урофлоуметрия. М. 2004; 80–82.
3. *Неймарк А. И.* Недержание мочи у женщин: руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 31.
4. *Петров С. Б., Лоран О. Б., Куренков А. А.* Оценка и лечение недержания мочи. Адаптированные рекомендации Европейской ассоциации урологов: методические рекомендации. М. 2004; 27.
5. *Ткачева О. Н., Верткин А. Л.* Диабетическая автономная нейропатия. М. 2009; 26.
6. *Гаджиева З. К.* Функциональное состояние нижних мочевых путей и медикаментозная коррекция нарушений мочеиспускания у женщин в климактерии: дис. ... канд. мед. наук. М. 2001; 57–63, 76–80.
7. *Пушкарь Д. Ю.* Диагностика и лечение сложных и комбинированных форм недержания мочи у женщин: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М. 1996; 34.
8. *Баевский Р. М., Иванов Г. Г., Чирейкин Л. В., Гаврилушкин А. П.* Анализ variability сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем: методические рекомендации. Вестник аритмологии 2001; 24: 65–86.
9. *Балан В. Е., Ермакова Е. И., Ковалева Л. А.* Консервативная терапия недержания мочи у женщин. Лечащий врач 2007; 10: 12–16.
10. *Некрасова Н. И., Воробьев П. А.* Недержание мочи в пожилом возрасте. Клиническая геронтология 2007; 3: 35.
11. *Пушкарь Д. Ю., Лоран О. Б., Раснер П. И.* Опыт медикаментозной терапии Дальфазом пациентов с различными расстройствами мочеиспускания. Фарматека 2005; 11: 8.
12. *Светлова О. В., Гурьева И. В., Кузина И. В.* Долгосрочное влияние гипергликемической памяти на патогенетические подходы к лечению диабетической полинейропатии. Трудный пациент 2012; 10: 14–19.
13. *Ширяев О. Ю., Ивлева Е. И.* Нарушение вегетативного гомеостаза при тревожно-депрессивных расстройствах и методы их коррекции. Прикладные информационные аспекты медицины 1999; 2 (4): 45–48.
14. *Fantl J. A., Bump R. C., Robinson D., Mc. Clish D. K., Wyman J. F.* Efficacy of estrogen supplementation in the treatment of urinary incontinence. The Continence Program for Women Research Group. Obstetrics and Gynecology 1996; 88: 745–749.
15. *Grady D., Brown J. S., Vittinghoff E., Applegate W., Varner E., Snyder T.* Postmenopausal hormones and incontinence: the heart and estrogen/progestin replacement study. Obstetrics and Gynecology 2001; 97: 116–120.
16. *Jackson R. F. et al.* Urinary incontinence in elderly women: findings from the health, aging, and body composition study. Obstetrics and Gynecology 2004; 104 (2): 301–307.

Материал поступил в редакцию 18.12.2014