

ГИПЕРКАТЕХОЛАМИНЕМИЯ ПРИ СТРЕССОВОМ НЕДЕРЖАНИИ МОЧИ И ВОЗМОЖНОСТИ ЕГО ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ: ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ НЕРАНДОМИЗИРОВАННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

А.Х. Каде*, Д.Н. Казанчи, П.П. Поляков, С.А. Занин, П.А. Гаврикова, З.О. Катани, К.М. Черныш

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. им. Митрофана Седина, д.4, г. Краснодар, 350063, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Недержание мочи сопряжено с хроническим психоэмоциональным стрессом. Коррекция стресса должна быть компонентом комплексного лечения недержания мочи.

Цель исследования — оценка степени гиперкатехоламинемии и ее изменений при повторных курсах ТЭС-терапии при стрессовом недержании мочи.

Методы. 100 пациенток со стрессовым недержанием мочи разделены на группу сравнения, две основные группы. Основная группа 1 ($n = 30$) получала современное стандартное лечение в комбинации с ТЭС-терапией. ТЭС-терапия проводилась тремя курсами (1 сеанс в день в течение 7 дней) — первый курс при поступлении, второй — через 3 месяца после первого курса, третий — через 6 месяцев после первого курса. Основная группа 2 ($n = 40$) получала современное стандартное лечение в комбинации с ТЭС-терапией в виде двух коротких курсов (2 сеанса в день в течение 7 дней), первый курс — при поступлении, второй — через 6 месяцев после первого. В группе сравнения ($n = 30$) проводилось только стандартное лечение. Концентрация катехоламинов оценивалась в каждой группе в динамике.

Результаты. До лечения концентрация катехоламинов во всех группах была более чем в 2 раза выше, чем у здоровых добровольцев. В группе сравнения концентрация адреналина и норадреналина к 6 месяцу исследования была выше, чем у здоровых добровольцев, на 71,2% ($p < 0,05$) и на 84,0% ($p < 0,05$) соответственно. В основной группе 1 концентрация адреналина была выше в 2,1 раза ($p < 0,05$), концентрация норадреналина в 1,5 раза выше ($p < 0,05$), чем у здоровых добровольцев. В основной группе 2 концентрация адреналина была выше на 12,5% ($p < 0,05$), концентрация норадреналина на 2,4% ($p = 0,15$), чем у здоровых добровольцев.

Заключение. Применение ТЭС-терапии воздействует на гиперкатехоламинемиию при недержании мочи, что отражает благоприятное гомеостатическое воздействие лечебного метода на нейроиммуноэндокринную регуляцию.

Ключевые слова: ТЭС-терапия, стрессовое недержание мочи, адреналин, норадреналин, симпатoadреналовая система

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Каде А.Х., Казанчи Д.Н., Поляков П.П., Занин С.А., Гаврикова П.А. Катани З.О., Черныш К.М. Гиперкатехоламинемия при стрессовом недержании мочи и возможности его патогенетического лечения: экспериментальное нерандомизированное

исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2022; 29(2): 118–130. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2022-29-2-118-130>

Поступила 23.12.2021

Принята после доработки 01.03.2022

Опубликована 28.04.2022

HYPERCATECHOLAMINAEMIA IN STRESS URINARY INCONTINENCE AND ITS PATHOGENETIC TREATMENT PERSPECTIVES: AN EXPERIMENTAL NON-RANDOMISED STUDY

Azamat Kh. Kade*, Djanetta N. Kazanchi, Pavel P. Polyakov, Sergey A. Zanin, Polina A. Gavrikova, Zorik O. Katani, Kristina M. Chernysh

Kuban State Medical University, Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia

ABSTRACT

Background. Urinary incontinence is associated with chronic psycho-emotional stress. Stress management should be part of a comprehensive treatment for urinary incontinence.

Objectives. An assessment of hypercatecholaminaemia severity and dynamics in repeated courses of TES therapy for stress urinary incontinence.

Methods. A total of 100 stress urinary incontinence patients were divided between a comparison and two main cohorts. Main cohort 1 ($n = 30$) received a modern standard treatment in combination with TES therapy. TES therapy was performed in three courses (1 session per day for 7 days): course 1 on admission, course 2 in 3 months after course 1, course 3 in 6 months after course 1. Main cohort 2 ($n = 40$) received a modern standard treatment in combination with two short courses of TES-therapy (2 sessions per day for 7 days): course 1 on admission, course 2 in 6 months after course 1. The comparison cohort ($n = 30$) only had standard treatment. Catecholamine concentrations were assessed over time in each cohort.

Results. Catecholamine concentrations were >2 times higher before treatment in all cohorts vs. healthy volunteers. The comparison cohort revealed adrenaline and noradrenaline concentrations 71.2% ($p < 0.05$) and 84.0% ($p < 0.05$) higher vs. healthy volunteers, respectively, by month 6 of the trial. Main cohort 1 had the concentrations of adrenaline and noradrenaline 2.1 ($p < 0.05$) and 1.5 ($p < 0.05$) times higher, respectively, vs. healthy volunteers. Main cohort 2 showed an adrenaline concentration 12.5% ($p < 0.05$) and noradrenaline — 2.4% higher ($p = 0.15$) vs. healthy volunteers.

Conclusion. TES therapy affects urinary incontinence hypercatecholaminaemia, demonstrating a favourable homeostatic impact on neuroimmunoendocrine regulation.

Keywords: TES therapy, stress urinary incontinence, adrenaline, noradrenaline, sympathoadrenal system.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Kade A.Kh., Kazanchi D.N., Polyakov P.P., Zanin S.A., Gavrikova P.A., Katani Z.O., Chernysh K.M. Hypercatecholaminaemia in stress urinary incontinence and its pathogenetic treatment perspectives: an experimental non-randomised study. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2022; 29(2): 118–130. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2022-29-2-118-130>

Submitted 23.12.2021

Revised 01.03.2022

Published 28.04.2022

ВВЕДЕНИЕ

Стрессовое недержание мочи является серьезной проблемой современной медицины [1–4]. Необходим поиск профилактических и лечебных подходов. Комплексное лечение недержания мочи должно включать стресс-лимитирующие мероприятия, так как одним из опасных последствий недержания является хронический психоэмоциональный стресс. Ассоциация стрессового недержания мочи с тревогой и депрессией показана в популяционных исследованиях [5, 6].

Транскраниальная электростимуляция (ТЭС-терапия) является неинвазивным методом активации опиоидергических, дофаминергических, серотонинергических и прочих стресс-лимитирующих систем мозга [7]. Необходимо изучение стресс-лимитирующего эффекта ТЭС-терапии, в частности оценка влияния на гиперактивацию симпатoadrenalовой системы при стрессовом недержании мочи.

Цель исследования — оценка степени гиперкатехоламинемии и ее изменений при повторных курсах ТЭС-терапии при стрессовом недержании мочи.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено нерандомизированное контролируемое когортное исследование 100 пациенток со стрессовым недержанием мочи.

Критерии соответствия

Критерии включения

В исследование включены все пациентки, давшие информированное согласие на участие в исследовании, со стрессовым недержанием мочи. Возраст пациенток от 40 до 50 лет (средний возраст — 45 лет).

Критерии включения здоровых добровольцев: женский пол, добровольное информированное согласие на участие в исследовании, отсутствие в анамнезе урологической, гинекологической, сердечно-сосудистой, эндокринной патологии. Возраст здоровых добровольцев от 40 до 50 лет (средний возраст — 45 лет).

Критерии невключения

Пациентки с тяжелой кардиологической и эндокринологической патологией в исследование не включались, пациентки с анатомическими тазовыми дефектами в исследование не включались, пациентки, которым требовалось оператив-

ное вмешательство для коррекции стрессового недержания мочи в исследование не включались (рис. 1).

Условия проведения

Исследование проведено на базе государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская поликлиника № 12 города Краснодара» Министерства здравоохранения Краснодарского края (ГБУЗ «ГП № 12 г. Краснодара» МЗ КК) и кафедры общей и клинической патологической физиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России).

Продолжительность исследования

Исследование проводилось в период с сентября 2018 по ноябрь 2021 г.

Описание медицинского вмешательства

Всем пациенткам группы сравнения и основных групп проводилось лечение согласно современным рекомендациям¹ [8]. Медикаментозная терапия включала миотропные спазмолитики и/или конкурентные антагонисты мускариновых рецепторов (оксибутинина хлорид, солифенацина сукцинат, дифенилтропина хлорид), блокаторы постсинаптических β_1 -адренорецепторов (афлуозин, доксазозин, тамсулозин, силодозин), миорелаксанты центрального действия (баклофен), аналоги вазопрессина (десмопрессин), ингибиторы фосфодиэстеразы-5 (силденафил). Электростимуляция мышц тазового дна не применялась.

Пациенткам основных групп к стандартному лечению добавлялась ТЭС-терапия. ТЭС-терапия осуществлялась при помощи аппарата «Трансаир-03» (Санкт-Петербург, Россия). Описание процедуры приведено в таблице 1.

Исходы исследования

Основной исход исследования

Основным исходом исследования явилась эффективность снижения уровня норадреналина и адреналина после ТЭС-терапии.

Дополнительный исход исследования

Дополнительным исходом являлась динамика снижения количества мочеиспусканий в течение дня.

¹ EAU Guidelines on Urinary Incontinence in Adults; 2020. Available: <https://d56bochluxqz.cloudfront.net/media/EAU-Guidelines-on-Urinary-Incontinence-2020.pdf>

Таблица 1. Параметры ТЭС-терапии
Table 1. TES therapy parameters

Параметр процедуры	Описание
Время сеанса	Первый сеанс — 15 минут, следующие сеансы — 45 минут
Размещение электродов	На лбу и сосцевидных отростках
Длительность импульса	3,75 ± 0,25 мс
Величина суммарного тока	3 мА

Анализ в подгруппах

Все пациентки были разделены на три группы без выделения подгрупп в зависимости от отсутствия или наличия ТЭС-терапии и режима проведения ТЭС-терапии. В группе сравнения ($n = 30$) осуществлялась только современная стандартная терапия. В основных группах ($n = 70$) осуществлялась ТЭС-терапия вместе с современной стандартной терапией. В основной группе 1 ($n = 30$) были проведены 3 курса ТЭС-терапии. Первый курс проводился при поступлении, второй — через 3 месяца после первого, третий — через 6 месяцев после первого. Каждый курс включал проведение ТЭС-терапии один раз в день в течение 7 дней. В основной группе 2 ($n = 40$) были проведены 2 курса ТЭС-терапии. Первый курс проводился при поступлении, второй — через 6 месяцев после первого. Каждый курс включал проведение ТЭС-терапии два раза в день в течение 7 дней. Здоровые добровольцы ($n = 20$) не получали терапии.

Методы регистрации исходов

Оценивалась концентрация катехоламинов в плазме методом высокоэффективной жидкостной хроматографии до лечения, на 7-й день лечения [9]. Данная концентрация повторно измерялась через 3 месяца в группах сравнения, основной 2 и 3, через 6 месяцев во всех группах. Уровень адреналина и норадреналина измерялся один раз у здоровых добровольцев.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки

Предварительно размер выборки не рассчитывался. В исследовании были включены 100 пациенток согласно критериям, приведенным выше. Такой размер выборки мы считаем достаточным на основании данных литературы и наших предшествующих работ [7].

Методы статистического анализа данных

Статистический анализ осуществлялся при помощи R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, версия 3.5.2. Гипотеза о нормальности распределения не проверялась. Данные представлены в виде медианы и квартилей

(Me (Q1; Q3)). Критерий Манна — Уитни применялся для сравнения параметров независимых групп, критерий Вилкоксона — для сравнения зависимых. Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники исследования

Всего в первоначальный скрининг включены 129 пациенток, 29 пациенток были исключены согласно описанным критериям, в исследовании включены 100 пациенток согласно описанным критериям (рис. 1).

По сопутствующим нозологиям и фармакотерапии группы были сопоставимы (табл. 2).

Основные результаты исследования

Концентрация адреналина и норадреналина у здоровых добровольцев приведена в таблице 3.

Концентрация адреналина в основной группе 1 до лечения превышала концентрацию у здоровых добровольцев в 2,8 раза ($p < 0,05$), концентрация норадреналина — в 2,4 раза ($p < 0,05$).

Концентрация адреналина в основной группе 2 до лечения превышала концентрацию у здоровых добровольцев в 3,3 раза ($p < 0,05$), концентрация норадреналина — в 3,0 раза ($p < 0,05$).

Динамика изменений адреналина и норадреналина в группах приведена в таблицах 4–6.

Концентрация адреналина в группе сравнения до лечения превышала концентрацию у здоровых добровольцев в 2,7 раза ($p < 0,05$), концентрация норадреналина — в 2,4 раза ($p < 0,05$).

Концентрация адреналина в группе сравнения на 7 день лечения снизилась на 3,5% по сравнению с 1 днем ($p = 0,4$). Концентрация норадреналина в группе сравнения на 7-й день лечения повысилась на 3,3% от исходного ($p = 0,17$).

Концентрация адреналина в группе сравнения на 3-й месяц наблюдения снизилась на 7,5% от исходного ($p < 0,05$). Концентрация норадреналина в группе сравнения на 3-й месяц наблюдения снизилась на 10,7% от исходного ($p < 0,05$).

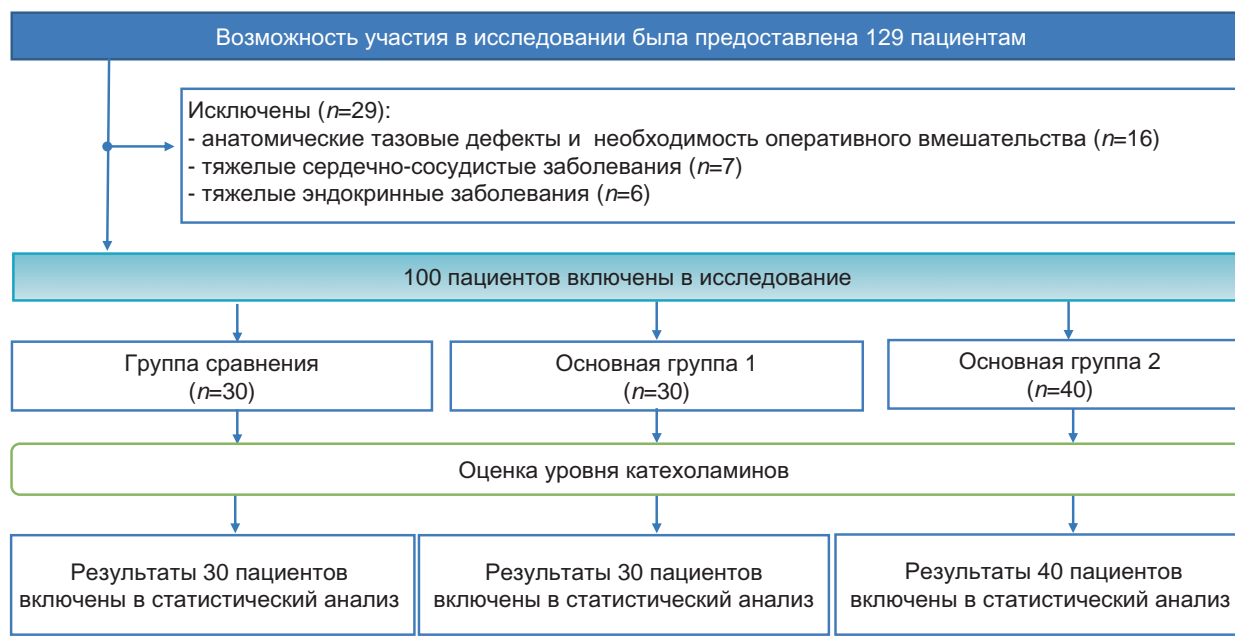


Рис. 1. Блок-схема исследования.
Fig. 1. Experimental design flowchart.

Таблица 2. Сравнение групп до начала исследования
Table 2. Pre-trial cohort comparison

Параметр	Группа сравнения	Основная группа 1	Основная группа 2
<i>Сопутствующие заболевания</i>			
Артериальная гипертензия, %	85	85	90
Аутоиммунный тиреодит, гипотиреоз, %	35	45	45
Сахарный диабет 2-го типа, вне декомпенсации, %	37	30	30
Железодефицитная анемия, %	20	25	30
<i>Принимаемые препараты</i>			
Антигипертензивная терапия, %	85	85	90
В том числе кардиоселективные бета-адреноблокаторы, %	20	25	30
Пероральные сахароснижающие препараты, %	37	30	30
Поддерживающая терапия L-тироксином, %	35	45	45
Пероральный прием препаратов железа, %	20	25	30

Таблица 3. Плазменная концентрация катехоламинов до лечения у пациенток всех групп и у здоровых добровольцев
Table 3. Pre-trial plasma catecholamine in all cohorts and healthy volunteers

Параметр	Плазменная концентрация адреналина, пг/мл	Плазменная концентрация норадреналина, пг/мл
Здоровые добровольцы	204,5 (195,6–215,6)	6,25 (5,6–6,8)
Группа сравнения	555,2 (471,2–635,4)*	14,9 (13,5–16,3)*
Основная группа 1	580,0 (361,5–659,0)*	15,2 (11,0–16,5)*
Основная группа 2	679,7 (517,0–713,7)*	18,9 (14,9–21,9)*

Примечание: по сравнению с уровнем у здоровых добровольцев * $p < 0,05$.
Note: compared to healthy volunteers * $p < 0.05$.

Таблица 4. Динамика изменений концентрации катехоламинов в группе сравнения
Table 4. Catecholamine dynamics in comparison cohort

Параметр	До лечения	7 день	3 месяц	6 месяц
Плазменная концентрация адреналина, пг/мл	555,2 (471,2–635,4)	535,5 (457,2–632,2)*	513,6 (474,9–533,3)**	350 (342,0–456,1)**
Плазменная концентрация норадреналина, пг/мл	14,9 (13,5–16,3)	15,4 (13,5–16,3)***	13,3 (12,4–13,9)**	11,5 (10,5–12,4)**

Примечание: по сравнению с уровнем до лечения * $p = 0,4$, ** $p < 0,05$, *** $p = 0,17$.

Note: compared to pre-treatment * — $p = 0.4$, ** — $p < 0.05$, *** — $p = 0.17$.

Таблица 5. Динамика изменений концентрации катехоламинов в основной группе 1
Table 5. Catecholamine dynamics in main cohort 1

Параметр	Плазменная концентрация адреналина, пг/мл	Плазменная концентрация норадреналина, пг/мл
До лечения	580,0 (361,5–659,0)	15,2 (11,0–16,5)
7 -й день	470,9 (361,5–601,0)*	14,5 (10,6–15,5)*
До второго курса ТЭС-терапии (3 -й месяц)	485,5 (364,8–600,0)	13,7 (10,9–14,6)
После второго курса ТЭС-терапии (3-й месяц)	490 (341,3–658,2)**	12,5 (11,5–14,5)***
До третьего курса ТЭС-терапии (6-й месяц)	497,8 (372,4–644,0)	12,6 (11,6–14,1)
После третьего курса ТЭС-терапии (6-й месяц)	420,3 (311,0–534,9)*	9,5 (7,4–10,1)*

Примечание: по сравнению с уровнем до начала курса * $p < 0,05$, ** $p = 0,5$, *** $p = 0,8$.

Note: compared to pre-treatment * — $p < 0.05$, ** — $p = 0.5$, *** — $p = 0.8$.

Таблица 6. Динамика изменений концентрации катехоламинов в основной группе 2
Table 6. Catecholamine dynamics in main cohort 2

Параметр	Плазменная концентрация адреналина, пг/мл	Плазменная концентрация норадреналина, пг/мл
До лечения	679,7 (517,0–713,7)	18,9 (14,9–21,9)
7-й день	536,5 (478,0–599,2)*	16,5 (12,8–19,1)*
6-й месяц	230,0 (207,2–304,2)*	6,4 (6,0–7,6)*

Примечание: по сравнению с уровнем до лечения * $p < 0,05$.

Note: compared to pre-treatment * $p < 0,05$.

Концентрация адреналина в группе сравнения на 6-й месяц наблюдения снизилась на 36,9% от исходного ($p < 0,05$). Концентрация норадреналина в группе сравнения на 6-й месяц наблюдения снизилась на 22,8% от исходного ($p < 0,05$).

Концентрация адреналина в основной группе 1 на 7-й день, то есть после первого курса ТЭС-терапии, снизилась на 18,8% от исходного ($p < 0,05$). Концентрация норадреналина в основной группе 1 на 7-й день снизилась на 4,9% от исходного ($p < 0,05$).

Концентрация адреналина в основной группе 1 после второго курса ТЭС-терапии (3-й месяц) мало изменилась по сравнению с уровнем до начала курса (повышение на 0,9%, $p = 0,5$). Концентрация норадреналина в основной группе 1 после второго курса ТЭС-терапии снизилась на 8,4% от исходного ($p = 0,8$).

Концентрация адреналина в основной группе 1 после третьего курса ТЭС-терапии (6-й месяц) снизилась на 15,6% от уровня до начала курса

($p < 0,05$). Концентрация норадреналина в основной группе 1 на 6-й месяц снизилась на 24,6% ($p < 0,05$).

Концентрация адреналина в основной группе 2 на 7-й день, то есть после первого курса ТЭС-терапии, снизилась на 21,1% от исходного ($p < 0,05$). Концентрация норадреналина в основной группе 2 на 7-й день снизилась на 12,7% от исходного ($p < 0,05$).

Концентрация адреналина в основной группе 2 на 6-й месяц, то есть после второго курса ТЭС-терапии, снизилась на 66,2% от исходного ($p < 0,05$). Концентрация норадреналина в основной группе 2 на 6-й месяц снизилась на 66,1% от исходного ($p < 0,05$).

Таким образом, динамика снижения уровня катехоламинов была более выраженной у пациенток в основной группе 2, получавших ТЭС-терапию. На 6-й месяц концентрация адреналина в группе сравнения (табл. 7) была все еще выше, чем у здоровых добровольцев, на 71,2% ($p < 0,05$), концентрация норадреналина — на 84,0% ($p < 0,05$).

Таблица 7. Уровень катехоламинов у пациенток всех групп к концу периода наблюдения (6-й месяц) и у здоровых добровольцев

Table 7. End of follow-up (month 6) catecholamine in all cohorts and healthy volunteers

Параметр	Плазменная концентрация адреналина, пг/мл	Плазменная концентрация норадреналина, пг/мл
Здоровые добровольцы	204,5 (195,6–215,6)	6,3 (5,6–6,8)
Группа сравнения	350,0 (342,0–456,1)*	11,5 (10,5–12,4)*
Основная группа 1	420,3 (311,0–534,9)*	9,5 (7,4–10,1)*
Основная группа 2	230,0 (207,2–304,2)*	6,4 (6,0–7,6)**

Примечание: по сравнению с уровнем у здоровых добровольцев * $p < 0,05$, ** $p = 0,15$.

Note: compared to healthy volunteers * $p < 0,05$, ** $p = 0,15$.

Таким образом, применение стандартной терапии не корректирует гиперкатехоламинемия у пациенток с недержанием мочи в полной мере.

После трех курсов ТЭС-терапии по 1 сеансу в день (основная группа 1) на 6-й месяц концентрация адреналина в группе с ТЭС-терапией была в 2,1 раза выше, чем у здоровых добровольцев ($p < 0,05$). Концентрация норадреналина была в 1,5 раза выше показателей здоровых добровольцев ($p < 0,05$).

После двух курсов ТЭС-терапии по 2 сеанса в день (основная группа 2) на 6-й месяц концентрация адреналина в группе с ТЭС-терапией была выше, чем у здоровых добровольцев на 12,5% ($p < 0,05$). Концентрация норадреналина мало отличалась от показателей здоровых добровольцев ($p = 0,15$).

Таким образом, применение ТЭС-терапии в режиме повторных коротких курсов воздействует на гиперкатехоламинемия у пациенток со стрессовым недержанием мочи.

Дополнительные результаты и нежелательные явления исследования

Количество произвольных мочеиспусканий в течение дня в группе сравнения до лечения составляло 10 (10–12), через 3 месяца — 3 (3–4), через 6 месяцев произвольные мочеиспускания прекратились. В основной группе 1 количество дневных произвольных мочеиспусканий уменьшилось с 10 (10–10,75) до 3 (3–4) на 3-й месяц (после второго курса ТЭС-терапии) и прекратилось через 6 месяцев. В основной группе 2 количество дневных мочеиспусканий уменьшилось с 10 (10–12) до 2 (2–3) на 6-й месяц (после второго курса ТЭС-терапии). Нежелательных явлений не было выявлено.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

В работе показано гомеостатическое влияние ТЭС-терапии на повышенный плазменный уро-

вень (следовательно, гиперфункцию) адреналина и норадреналина при стресс-ассоциированном недержании мочи.

Обсуждение основного результата исследования

Активация стресс-реализующих систем, среди которых симпатoadреналовая, наблюдается при многих патологиях. В частности, как показывает наша работа, повышенный уровень катехоламинов наблюдается при стресс-ассоциированном недержании мочи. В патогенезе заболевания важную роль играет нейроиммунно-эндокринная дисрегуляция, которая негативно влияет на все уровни регуляции процесса мочеиспускания и на исполнительные структуры. Катехоламины наряду с дофамином, серотонином, эндогенными опиоидами участвуют в центральной обработке информации. Применение ингибиторов обратного захвата моноаминов (в том числе подавление норэпинефринового транспортера) предполагается как лечебная стратегия при стрессовом недержании мочи [10]. С другой стороны, адренергическая трансмиссия играет значительную роль на уровне исполнительного органа. Препараты, воздействующие на β_3 -адренорецепторы (мирабегрон), применяются для терапии гиперактивности мочевого пузыря, а β -адренергические препараты (причем как агонисты, так и антагонисты) относятся к числу тех препаратов, которые повышают риск стрессового недержания мочи [1–4, 10]. Кроме мышечной дисфункции важную роль играет тесно связанная с ней гиперчувствительность мочевого пузыря. На молекулярном уровне она обусловлена дисрегуляцией адренергической, холинергической, пуринергической, нейропептидной, NO-ергической трансмиссии, нарушением ионных потоков (например, через TRPV- и TRPA-каналы), перегрузкой клеток кальцием, дисбалансом микробиома [1–4].

Нормализация гиперактивности симпатoadреналовой системы, которая выражается в повышенном содержании катехоламинов, бла-

гоприятно влияет на все описанные выше звенья патогенеза заболевания, что позволяет с позиций патофизиологии предположить возможность применения ТЭС-терапии в данном контексте.

Кроме того, ТЭС-терапия, как показали предшествующие исследования, гомеостатически действует на работу опиоидергической, серотонинергической и дофаминергической систем мозга [7]. Снижение концентрации норадреналина и серотонина в синаптических щелях может быть одним из механизмов недержания, что позволяет ряду авторов предполагать возможность применения антидепрессантов, подавляющих обратный захват данных субстанций, для лечения недержания, особенно при наличии сопутствующих депрессии и хронической боли [6]. Впрочем, серотонинергическая регуляция имеет место и на уровне исполнительного органа, например опосредованная через 5-HT₄-рецепторы мочевого пузыря. Их чрезмерная стимуляция, возможно, способствует возникновению гиперактивности мочевого пузыря. Как показали результаты популяционного кросс-секционного исследования, проведенного в Норвегии, применение ингибиторов обратного захвата серотонина может быть независимым фактором риска для развития недержания мочи [6]. Эти данные, возможно, свидетельствуют о сложной многоуровневой взаимосвязи данных патологий.

Патогенез стрессового недержания складывается не только из вышеописанных и прочих индуцирующих механизмов данного состояния, но также из негативных его последствий [5, 6, 11]. Среди них хронический психоэмоциональный стресс, связанный с постоянным дискомфортом, страхом, тревогой, социальной дезадаптацией и т.д. Повышение уровня катехоламинов (и, следовательно, усиление их негативного эффекта) следует рассматривать не столько как маркер стресса, сколько как его важнейшее звено патогенеза. Активация стресс-реализующих систем, в том числе симпатoadреналовой, еще более усугубляет нейроиммуноэндокринную дисрегуляцию, замыкая петли положительной обратной связи. Ассоциация между тревогой, депрессией и недержанием мочи описана во многих исследованиях, например в обсуждаемом выше. При этом многочисленные положительные обратные связи зачастую не позволяют определить, какое нарушение является первичным [5, 6, 11, 12].

У наших пациенток до начала лечения уровень катехоламинов был более чем в 2 раза выше, чем у здоровых добровольцев. По нашему мнению, это объясняется наличием выраженного хронического психоэмоционального стресса. Следует

помнить, что нейрогуморальная гиперактивация лежит в основе заболеваний сердечно-сосудистого континуума: артериальной гипертензии, ИБС, ХСН, ишемического инсульта, сосудистой деменции, ХБП, сахарного диабета 2-го типа и других. Гиперсимпатикотония, проявляющаяся в увеличении ЧСС, является предиктором неблагоприятного прогноза, а применение бета-адреноблокаторов благоприятно влияет на истинные конечные точки при ИБС, ХСН и других патологиях [13–15]. Депрессия и тревога также занимают важное место в структуре заболеваемости и смертности во всем мире [5, 6, 16]. Таким образом, мы не можем согласиться с тезисом о том, что недержание не угрожает жизни пациенток, а лишь выражено ухудшает качество их жизни. Стресс-лимитирующие лечебные методы должны быть частью комплексного лечения недержания мочи.

Таким методом является ТЭС-терапия, как показывают результаты данного и предшествующих исследований [7]. При добавлении ТЭС-терапии к стандартному лечению стрессового недержания мочи удается достичь эффективного снижения плазменного уровня катехоламинов.

Как мы писали выше, главным направлением исследования была коррекция негативного последствия недержания мочи — психоэмоционального стресса. Задачами исследования не были изучение урологических проявлений заболевания, оценка их динамики и влияния на них ТЭС-терапии. Гипотезой для дальнейших исследований является предположение о том, что коррекция нейроиммуноэндокринного дисбаланса и подавление стресса благоприятно отражаются на функции органов таза (патогенетическая связь описана выше) и клинической картине [3, 11, 12]. Эту гипотезу подкрепляют полученные дополнительные данные о динамике количества мочеиспусканий в течение дня.

Ограничения исследования

Не использовалась рандомизация. В работе подробно не изучались клинические эффекты ТЭС-терапии. Также необходимо изучить влияние ТЭС-терапии на другие маркеры стресса в крови, кроме катехоламинов, и сравнить другие режимы ТЭС-терапии, например длительный курс продолжительностью несколько недель и повторные короткие курсы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациенток со стрессовым недержанием мочи исходный уровень катехоламинов в плазме значительно выше нормального. Это связано с наличием хронического психоэмоционального

стресса, который по принципу положительной обратной связи усиливает нейроиммуноэндокринную дисрегуляцию. Применение ТЭС-терапии при недержании мочи эффективно воздействует на важное патогенетическое звено стресса — повышение плазменного содержания катехоламинов.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено независимым этическим комитетом федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, Россия), протокол № 66 от 28.09.2018 г. Все лица, вошедшие в исследование, подписали

письменное информированное добровольное согласие.

COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS

The study complies with the standards of the Declaration of Helsinki and was approved by the Independent Committee for Ethics of Kuban State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation (Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, Russia), Minutes No. 66 of 28.09.2018. All patients enrolled provided a free written informed consent of participation in the study.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

FINANCING SOURCE

The authors declare that no funding was received for this study.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Sussman R.D., Syan R., Brucker B.M. Guideline of guidelines: urinary incontinence in women. *BJU Int.* 2020; 125(5): 638–655. DOI: 10.1111/bju.14927
- Vaughan C.P., Markland A.D. Urinary Incontinence in Women. *Ann. Intern. Med.* 2020; 172(3): ITC17–ITC32. DOI: 10.7326/AITC202002040
- Aoki Y., Brown H.W., Brubaker L., Cornu J.N., Daly J.O., Cartwright R. Urinary incontinence in women. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2017; 3: 17042. DOI: 10.1038/nrdp.2017.42
- Balk E.M., Rofeberg V.N., Adam G.P., Kimmel H.J., Trikalinos T.A., Jeppson P.C. Pharmacologic and Nonpharmacologic Treatments for Urinary Incontinence in Women: A Systematic Review and Network Meta-analysis of Clinical Outcomes. *Ann. Intern. Med.* 2019; 170(7): 465–479. DOI: 10.7326/M18-3227
- Felde G., Ebbesen M.H., Hunnskaar S. Anxiety and depression associated with urinary incontinence. A 10-year follow-up study from the Norwegian HUNT study (EPINCONT). *NeuroUrol. Urodyn.* 2017; 36(2): 322–328. DOI: 10.1002/nau.22921
- Felde G., Engeland A., Hunnskaar S. Urinary incontinence associated with anxiety and depression: the impact of psychotropic drugs in a cross-sectional study from the Norwegian HUNT study. *BMC Psychiatry.* 2020; 20(1): 521. DOI: 10.1186/s12888-020-02922-4
- Каде А.Х., Ахеджак-Нагузе С.К. Изменение стрессоустойчивости у студентов при применении транскраниальной элетростимуляции. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2018; 25(2): 78–81. DOI: 10.25207/1608-6228-2018-25-2-78-81
- O'Connor E., Nic An Riogh A., Karavitakis M., Monagas S., Nambiar A. Diagnosis and Non-Surgical Management of Urinary Incontinence — A Literature Review with Recommendations for Practice. *Int. J. Gen. Med.* 2021; 14: 4555–4565. DOI: 10.2147/IJGM.S289314
- van der Hoorn F.A., Boomsma F., Man in 't Veld A.J., Schalekamp M.A. Determination of catecholamines in human plasma by high-performance liquid chromatography: comparison between a new method with fluorescence detection and an established method with electrochemical detection. *J. Chromatogr.* 1989; 487(1): 17–28. DOI: 10.1016/s0378-4347(00)83003-0
- Mizutani H., Sakakibara F., Komuro M., Sasaki E. TAS-303, a Novel Selective Norepinephrine Reuptake Inhibitor that Increases Urethral Pressure in Rats, Indicating Its Potential as a Therapeutic Agent for Stress Urinary Incontinence. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2018; 366(2): 322–331. DOI: 10.1124/jpet.118.248039
- Sanford M.T., Rodriguez L.V. The role of environmental stress on lower urinary tract symptoms. *Curr. Opin. Urol.* 2017; 27(3): 268–273. DOI: 10.1097/MOU.0000000000000379
- Mills K.A., West E.G., Sellers D.J., Chess-Williams R., McDermott C. Psychological stress induced bladder overactivity in female mice is associated with enhanced afferent nerve activity. *Sci. Rep.* 2021; 11(1): 17508. DOI: 10.1038/s41598-021-97053-5
- Fioranelli M., Bottaccioli A.G., Bottaccioli F., Bianchi M., Rovesti M., Rocca M.G. Stress and Inflammation in Coronary Artery Disease: A Review Psycho-neuroendocrineimmunology-Based. *Front. Immunol.* 2018; 9: 2031. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02031
- Kupper N., Denollet J. Type D. Personality as a Risk Factor in Coronary Heart Disease: a Review of Current Evidence. *Curr. Cardiol. Rep.* 2018; 20(11): 104. DOI: 10.1007/s11886-018-1048-x

15. Böhm M., Reil J.C., Deedwania P., Kim J.B., Borer J.S. Resting heart rate: risk indicator and emerging risk factor in cardiovascular disease. *Am. J. Med.* 2015; 128(3): 219–228. DOI: 10.1016/j.amjmed.2014.09.016
16. Kraus C., Kadriu B., Lanzenberger R., Zarate C.A. Jr, Kasper S. Prognosis and improved outcomes in major depression: a review. *Transl. Psychiatry.* 2019; 9(1): 127. DOI: 10.1038/s41398-019-0460-3

REFERENCE

1. Sussman R.D., Syan R., Brucker B.M. Guideline of guidelines: urinary incontinence in women. *BJU Int.* 2020; 125(5): 638–655. DOI: 10.1111/bju.14927
2. Vaughan C.P., Markland A.D. Urinary Incontinence in Women. *Ann. Intern. Med.* 2020; 172(3): ITC17–ITC32. DOI: 10.7326/AITC202002040
3. Aoki Y., Brown H.W., Brubaker L., Cornu J.N., Daly J.O., Cartwright R. Urinary incontinence in women. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2017; 3: 17042. DOI: 10.1038/nrdp.2017.42
4. Balk E.M., Rofeberg V.N., Adam G.P., Kimmel H.J., Trikalinos T.A., Jeppson P.C. Pharmacologic and Non-pharmacologic Treatments for Urinary Incontinence in Women: A Systematic Review and Network Meta-analysis of Clinical Outcomes. *Ann. Intern. Med.* 2019; 170(7): 465–479. DOI: 10.7326/M18-3227
5. Felde G., Ebbesen M.H., Hunnskaar S. Anxiety and depression associated with urinary incontinence. A 10-year follow-up study from the Norwegian HUNT study (EPINCONT). *NeuroUrol. Urodyn.* 2017; 36(2): 322–328. DOI: 10.1002/nau.22921
6. Felde G., Engeland A., Hunnskaar S. Urinary incontinence associated with anxiety and depression: the impact of psychotropic drugs in a cross-sectional study from the Norwegian HUNT study. *BMC Psychiatry.* 2020; 20(1): 521. DOI: 10.1186/s12888-020-02922-4
7. Kade A.K., Akhedzhak-Naguze S.K. The change in stress resistance of the students when applying transcranial electrostimulation. *Kuban Scientific Medical Bulletin.* 2018; 25(2): 78–81 (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207/1608-6228-2018-25-2-78-81
8. O'Connor E., Nic An Riogh A., Karavitakis M., Monagas S., Nambiar A. Diagnosis and Non-Surgical Management of Urinary Incontinence — A Literature Review with Recommendations for Practice. *Int. J. Gen. Med.* 2021; 14: 4555–4565. DOI: 10.2147/IJGM.S289314
9. van der Hoorn F.A., Boomsma F., Man in 't Veld A.J., Schalekamp M.A. Determination of catecholamines in human plasma by high-performance liquid chromatography: comparison between a new method with fluorescence detection and an established method with electrochemical detection. *J. Chromatogr.* 1989; 487(1): 17–28. DOI: 10.1016/s0378-4347(00)83003-0
10. Mizutani H., Sakakibara F., Komuro M., Sasaki E. TAS-303, a Novel Selective Norepinephrine Reuptake Inhibitor that Increases Urethral Pressure in Rats, Indicating Its Potential as a Therapeutic Agent for Stress Urinary Incontinence. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2018; 366(2): 322–331. DOI: 10.1124/jpet.118.248039
11. Sanford M.T., Rodriguez L.V. The role of environmental stress on lower urinary tract symptoms. *Curr. Opin. Urol.* 2017; 27(3): 268–273. DOI: 10.1097/MOU.0000000000000379
12. Mills K.A., West E.G., Sellers D.J., Chess-Williams R., McDermott C. Psychological stress induced bladder overactivity in female mice is associated with enhanced afferent nerve activity. *Sci. Rep.* 2021; 11(1): 17508. DOI: 10.1038/s41598-021-97053-5
13. Fioranelli M., Bottaccioli A.G., Bottaccioli F., Bianchi M., Rovesti M., Rocca M.G. Stress and Inflammation in Coronary Artery Disease: A Review Psychoneuroendocrineimmunology-Based. *Front. Immunol.* 2018; 9: 2031. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02031
14. Kupper N., Denollet J. Type D. Personality as a Risk Factor in Coronary Heart Disease: a Review of Current Evidence. *Curr. Cardiol. Rep.* 2018; 20(11): 104. DOI: 10.1007/s11886-018-1048-x
15. Böhm M., Reil J.C., Deedwania P., Kim J.B., Borer J.S. Resting heart rate: risk indicator and emerging risk factor in cardiovascular disease. *Am. J. Med.* 2015; 128(3): 219–228. DOI: 10.1016/j.amjmed.2014.09.016
16. Kraus C., Kadriu B., Lanzenberger R., Zarate C.A. Jr, Kasper S. Prognosis and improved outcomes in major depression: a review. *Transl. Psychiatry.* 2019; 9(1): 127. DOI: 10.1038/s41398-019-0460-3

ВКЛАД АВТОРОВ

Каде А.Х.

Разработка концепции — формирование идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания; участие в научном дизайне; создание окончательного варианта рукописи.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный дизайн.

Казанчи Д.Н.

Разработка концепции — формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный дизайн.

Поляков П.П.

Разработка концепции — формирование идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания; участие в научном дизайне; создание окончательного варианта рукописи.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный дизайн.

Проведение статистического анализа — применение статистических, математических, вычислительных или других формальных методов для анализа и синтеза данных исследования.

Занин С.А.

Разработка концепции — формирование идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания; участие в научном дизайне; создание окончательного варианта рукописи.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный дизайн.

Гаврикова П.А.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный дизайн.

Катани З.О.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный дизайн.

Черныш К.М.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный дизайн.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Kade A.Kh.

Conceptualisation — concept statement; statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical revision of the manuscript draft with a valuable intellectual investment; contribution to the scientific layout; creation of final manuscript.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final design.

Kazanchi D.N.

Conceptualisation — statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript; contribution to the scientific layout.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final design.

Polyakov P.P.

Conceptualisation — concept statement; statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical revision of the manuscript draft with a valuable intellectual investment;

contribution to the scientific layout; creation of final manuscript.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final design.

Statistical analysis — application of statistical, mathematical, computing or other formal methods for data analysis and synthesis.

Zanin S.A.

Conceptualisation — concept statement; statement and development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical revision of the manuscript draft with a valuable intellectual investment; contribution to the scientific layout; creation of final manuscript.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final design.

Gavrikova P.A.

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis.

Text preparation and editing — critical revision of the manuscript draft with a valuable intellectual investment.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final design.

Katani Z.O.

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis.

Text preparation and editing — critical revision of the manuscript draft with a valuable intellectual investment.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final design.

Chernysh K.M.

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis.

Text preparation and editing — critical revision of the manuscript draft with a valuable intellectual investment.

Approval of the final manuscript — acceptance of responsibility for aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final design.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Каде Азамат Халидович* — доктор медицинских наук; профессор; заведующий кафедрой общей и клинической патологической физиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-0694-9984>

Контактная информация: e-mail: palpal.p@yandex.ru; тел.: +7 (861) 262-40-31;

ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия.

Казанчи Джанетта Нурбиевна — аспирант кафедры общей и клинической патологической физиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-0111-171X>

Поляков Павел Павлович — кандидат медицинских наук; ассистент кафедры общей и клинической патологической физиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-9532-0626>

Azamat Kh. Kade* — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Chair of General and Clinical Morbid Physiology, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-0694-9984>

Contact information: tel.: +7 (861) 262-40-31; e-mail: palpal.p@yandex.ru;

Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia.

Djanetta N. Kazanchi — Postgraduate Student, Chair of General and Clinical Morbid Physiology, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-0111-171X>

Pavel P. Polyakov — Cand. Sci. (Med.), Research Assistant, Chair of General and Clinical Morbid Physiology, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-9532-0626>

Занин Сергей Александрович — кандидат медицинских наук, доцент; доцент кафедры общей и клинической патологической физиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-5667-0623>

Гаврикова Полина Андреевна — студентка федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0001-7287-4944>

Катани Зорик Омарович — студент федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-3598-4121>

Черныш Кристина Михайловна — студентка федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0003-4955-7574>

Sergey A. Zanin — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Chair of General and Clinical Morbid Physiology, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-5667-0623>

Polina A. Gavrikova — Graduate Student, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0001-7287-4944>

Zorik O. Katani — Graduate Student, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-3598-4121>

Kristina M. Chernysh — Graduate Student, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0003-4955-7574>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author