

Опасности COVID-нейроинфекции и ее урологических осложнений, возможные пути преодоления (клиническая лекция)

В.В. Борисов

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия
vub56@yandex.ru

Аннотация

Поражение структур нервной системы при коронавирусной инфекции весьма разнообразно. Оно, бесспорно, оказывает непосредственное влияние на деятельность мочеполовых органов, как и других систем организма. Наиболее рельефно они могут проявляться в мочеиспускании – сложном и многогранном процессе опорожнения мочевого пузыря. Эти симптомы известны, могут быть выявлены уже при первом общении врача с пациентом при условии их знания и стремлении целенаправленного выявления. Обеспечение сознательного контроля мочеиспускания требует сложных взаимодействий между вегетативным (симпатическим и парасимпатическим) и соматическим отделами нервной системы. Важное значение в диагностике имеет анамнез. С одной стороны, сущность получаемой информации носит вдвойне субъективный характер – это субъективная оценка врачом субъективных ощущений пациента. Однако не следует забывать о необходимости индивидуального подхода в диагностике с учетом особенностей каждого пациента. Медикаментозная терапия должна осуществляться только совместно урологом и неврологом и на этапе терапии, и на этапе реабилитации.

Ключевые слова: коронавирус, нейроинфекции, ментальные расстройства, мультидисциплинарный подход, нижние мочевыводящие пути, холиноблокаторы.

Для цитирования: Борисов В.В. Опасности COVID-нейроинфекции и ее урологических осложнений, возможные пути преодоления (клиническая лекция). Клинический разбор в общей медицине. 2021; 6: 35–41. DOI: 10.47407/kr2021.2.6.00078

Risks, urological complications and possible ways to overcome the COVID neuroinfection (clinical lecture)

Vladimir V. Borisov

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia
vub56@yandex.ru

Abstract

In patients with coronavirus infection, the nervous system involvement is very diverse. It undeniably directly affects the function of genitourinary system and other body systems. This can be most prominently manifested in urination, the complex and complicated process of bladder emptying. These symptoms are well-known and can be identified from the very first minutes of doctor-patient communication under the condition of knowledge about the symptoms and willingness for focused identification. Conscious control of urination requires complex interactions between the autonomic (sympathetic and parasympathetic) and the somatic nervous system. Medical history is important for diagnosis. On the one hand, the information obtained is twice as subjective, being the physician's subjective assessment of the patient's subjective perceptions. However, one should not forget about the need for individual approach to diagnosis taking into account each patient's characteristics. Drug therapy should be accomplished only through the joint effort of urologist and neurologist during both therapy and rehabilitation.

Key words: coronavirus, neuroinfection, mental disorders, multidisciplinary approach, lower urinary tract, anticholinergics.

For citation: Borisov V.V. Risks, urological complications and possible ways to overcome the COVID neuroinfection (clinical lecture). Clinical review for general practice. 2021; 6: 35–41. DOI: 10.47407/kr2021.2.6.00078

Пандемия COVID-19 бросила серьезный вызов всем национальным системам здравоохранения. На фоне стремительного роста количества заболевших и нуждающихся в медицинской помощи, появилась необходимость увеличить производство средств индивидуальной защиты и расходных материалов, усилить оснащенность и перепрофилировать медицинские учреждения. Кроме того, в сжатые сроки потребовалось обучить и привлечь к работе с инфекционными больными врачей разных специальностей, а также разработать правила безопасной деятельности медицинских организаций и контролировать их соблюдение. В ряде случаев в условиях дефицита кадров и резервов мощности медицинских организаций приходилось вводить

временные ограничения при оказании плановой медицинской помощи.

С первых дней начала борьбы с COVID-19 специалисты пытались систематизировать полученные ими наблюдения и сформулировать рекомендации для диагностики и лечения пациентов с этой болезнью, а также оценить влияние коронавирусной инфекции и сопровождающих ее распространение в организме патологических процессов на органы и системы организма. Вопросам профилактики, диагностики и лечения больных были посвящены методические рекомендации Минздрава России, экспертами профессиональных сообществ в режиме быстрого реагирования были разработаны временные методические рекомендации по

оказанию медицинской помощи пациентам с урологическими заболеваниями в зависимости от уровня приоритета, исходя из вероятности ухудшения состояния при ее отсрочке.

О коронавирусах специалисты знали давно: это большое семейство РНКсодержащих вирусов, способных вызывать у человека в основном респираторные заболевания различной тяжести. Эти вирусы постоянно циркулируют среди населения, круглогодично присутствуют в структуре острых респираторных вирусных инфекций и до недавнего времени не рассматривались в качестве агентов, вызывающих тяжелые заболевания, поскольку летальные исходы наблюдали крайне редко. Ситуация стала меняться после 2002 г., когда человечество столкнулось с новыми, высоко патогенными коронавирусами – сначала с возбудителем атипичной пневмонии SARS-CoV, позже, в 2012 г. – с MERS-CoV, который привел к ближневосточной эпидемии и, начиная с 2019 г., с SARS-CoV-2, вызвавшим пандемию.

Коронавирус еще недостаточно изучен, но его нейротропность, т.е. способность поражать нервные клетки и нервные пути, доказана, она выше, чем у других вирусов. Однако чаще всего коронавирусная инфекция является пусковым моментом или просто провоцирующим фактором развития неврологических заболеваний. Описаны общие неврологические осложнения COVID-19: головные боли, головокружение, ощущение слабости, тошнота, астенические симптомы (пониженное настроение и работоспособность, усталость, нарушения сна). К тяжелым неврологическим проявлениям относят ишемические мозговые инсульты, миелиты с поражениями спинного мозга и полинейропатии. В ноябре прошлого года неврологи из России сообщили о возросшем числе жалоб пациентов на проблемы с памятью, концентрацией внимания и ориентированием во времени и пространстве после того, как переболели COVID-19. В то же время специалисты Оксфордского университета сообщили о возможном риске развития ментальных расстройств у пациентов, перенесших COVID. Были проанализированы более 70 млн электронных медицинских карт в США, где были данные о 62 тыс. переболевших. По оценкам медиков, психические расстройства встречались у 18,1% пациентов, причем у 5,8% участников исследования они были выявлены впервые. Чаще всего у таких пациентов встречались тревога, посттравматическое стрессовое расстройство, депрессия, бессонница, нарушения памяти.

Свою правомерность и состоятельность доказал мультидисциплинарный подход, при котором пациентом занимается целая команда: не только инфекционист и интернист, но и невролог, логопед, психотерапевт, реабилитолог, физиотерапевт, инструкторы и методисты лечебной гимнастики. Специалисты комплексно оценивают функциональное состояние пациента и формируют индивидуальную программу медицинской реабилитации. Важно чтобы каждый специалист обладал опытом лечения ковидных пациентов. Это помогает предотвратить появление и развитие возможных осложнений, а

при их появлении действовать уже на ранних этапах, поскольку каждый врач видит пациента от начала болезни и до выписки. Таким образом, любые клинические, лабораторные и функциональные изменения, а не только состояние легких или титр антител удастся наблюдать и анализировать в динамике.

Пандемическая ситуация изменила ландшафт заболеваний. Увеличилась гиподинамия, исчезли привычные аэробные нагрузки. В этих условиях каждый ищет решение для себя – кто-то уезжает на дачу, кто-то пользуется кислородным генератором, кто-то просто выезжает на природу, дышит воздухом. В отдаленной перспективе, скорее всего, речь будет идти о работе с побочными эффектами COVID-19. В их числе постинфекционное астеническое состояние, к которому часто приводит это заболевание и которое влияет на качество жизни.

Классическими входными воротами для SARS-CoV-2 служат эпителиальные клетки верхних дыхательных путей, желудка и кишечника. Наличие на их поверхности рецепторов ангиотензинпревращающего фермента 2-го типа (АПФ-2), а также клеточной трансмембранной сериновой протеазы типа 2 (ТСП2), которая обеспечивает связывание вируса с АПФ-2 и активацию вирусного S-протеина, является необходимыми условиями для проникновения вируса через клеточную мембрану. Несмотря на достаточно большое количество рецепторов АПФ-2 в уротелии, о механизмах воздействия SARS-CoV-2 на мочевой пузырь пока неизвестно. Доказана роль SARS-CoV-2 в запуске реакций оксидативного стресса, открывающая достаточные перспективы применения комплексной антиоксидантной терапии. Важной находкой оказалось выделение вируса SARS-CoV-2 с мочой. Сегодня имеются 2 основных предположения: попадание вируса с кровью в мочу при повреждении почечных канальцев вследствие цитокинового шторма, а также выделение вируса в мочу непосредственно из клеток уротелия, обладающих большим количеством рецепторов АПФ-2 в проксимальных извитых канальцах почек [1]. Однако наличие вирусной РНК в моче не всегда сопровождалось клиническими симптомами поражения мочевыводящих путей [2, 3].

Исследователи из Медицинского университета Гуанчжоу (Китай), сообщили, что они выделили SARS-CoV-2 из мочи пациента с COVID-19. В более ранних сообщениях об идентификации SARS-CoV-2 в различных жидкостях организма показывали лишь факт выявления РНК коронавируса с помощью ПЦР-тестирования. Однако в этой работе исследователи проверили и подтвердили, что выделенный ими коронавирус был способен заражать клетки. Поэтому авторы [4] указали, что следует предпринимать соответствующие меры предосторожности, чтобы избежать передачу инфекции с мочой. В другом, более крупном исследовании проверили 72 образца мочи больных COVID-19 на коронавирус и обнаружили, что ни один тест не дал положительного результата. Таким образом, одного сообщения о случаях заражения клеток вирусом из мочи недостаточно, чтобы изменить клиническую практику, даже для

COVID-19, особенно учитывая противоречивые данные более крупного исследования [5]. Клинические проявления COVID-19 преимущественно представлены симптомами поражения дыхательной системы, но урогенитальным проявлениям и/или осложнениям следует уделять особое внимание. Это имеет, в том числе, доказанное прогностическое значение и помогает правильно оценить тяжесть больного. Пациенты с хронической болезнью почек подвергаются повышенному риску тяжелой инфекции, а острая почечная недостаточность ассоциируется с высокой смертностью.

Поражение структур нервной системы при коронавирусной инфекции весьма разнообразно. Оно, бесспорно, оказывает непосредственное влияние на деятельность мочеполовых органов, как и других систем организма. Однако подобные нарушения в силу ряда причин могут оставаться в стороне и не учитываться в лечении, реабилитации и профилактике. Оценка их влияния на функции гомеостаза, деятельность почек и верхних мочевыводящих путей сложна и невозможна без многочисленных, порой неспецифических лабораторных данных, касающихся организма в целом. Несколько по-иному обстоит дело с работой нижних мочевыводящих путей – мочевого пузыря и мочеиспускательного канала. Наиболее рельефно они могут проявляться в мочеиспускании – сложном и многогранном процессе опорожнения мочевого пузыря. Эти симптомы известны, могут быть выявлены уже при первом общении врача с пациентом при условии их знания и стремлении целенаправленного выявления. Именно на них в аспекте возможной нейроинфекции вследствие COVID-19 следует остановиться подробнее.

Еще в Древней Греции Сократ писал: «Мочеиспускание – единственное удовольствие, за которое не надо платить». Позднее Иммануил Кант не менее четко и образно обозначил: «...хорошее мочеиспускание – это единственное удовольствие, которое можно получить, не испытывая потом угрызений совести». Древние китайцы справедливо отмечали, что «...мочевой пузырь – зеркало души». Частое болезненное мочеиспускание – дизурия – является одним из самых ярких клинических проявлений урологических заболеваний, влияющих на качество жизни пациентов. Боль при мочеиспускании, нарушения выведения мочи по уретре, императивные позывы, жжение и другие проявления значительно осложняют жизнь больных и вызывают не только физиологические неудобства, но и психологические проблемы. При этом дизурией могут сопровождаться как инфекционные, так и неинфекционные заболевания мочевой системы. Как правило, в терапии этих больных урологи и врачи других специальностей делают основной упор на этиотропное и патогенетическое лечение основного заболевания, не уделяя должного внимания эффективному купированию самой дизурии, которая, несомненно, оказывает ощутимое влияние на качество жизни пациентов. Нарушение микроциркуляции детрузора следует рассматривать как один из основных факторов, способствующих хро-

низации и рецидивированию воспалительного процесса в стенке мочевого пузыря. Назначение лекарственных препаратов, улучшающих кровоток в стенке мочевого пузыря, является обоснованным и патогенетически оправданным.

В результате на основе этих фундаментальных исследований сформировалось понятие «гиперактивный мочевой пузырь – ГАМП» – расстройство мочеиспускания вследствие неконтролируемых сокращений детрузора в фазу наполнения, проявляющееся симптомами императивного мочеиспускания: поллакиурия (более 8 раз в день), ноктурия (более 2 раз за ночь), императивные позывы к мочеиспусканию (ургентность – внезапное непреодолимое желание помочиться), ургентное недержание мочи. Симптомы ГАМП могут встречаться в различных сочетаниях и с разной выраженностью [6]. Большой вклад в научные исследования этой проблемы сыграли работы Е.Б. Мазо, Г.Г. Кривобородова, З.К. Гаджиевой и др.

Принято различать «симптоматический» ГАМП, в случаях, когда причину гиперактивности детрузора установить не удается, ГАМП считают идиопатическим. Причины ирритативных расстройств мочеиспускания, обозначаемых как «симптоматический» ГАМП, многообразны. Это острый, рецидивирующий, хронический, интерстициальный цистит, эктопия наружного отверстия уретры у входа во влагалище, урогенитальная атрофия, уретрит, туберкулез и рак мочевого пузыря, цистоцеле, камни мочевого пузыря, скользящая паховая грыжа. В гинекологической практике это миома матки, опухоли яичников, хроническое воспаление придатков. В онкологии это опухоли кишечника и таза. Наконец, это неврологические заболевания – надсегментарные (рассеянный склероз, паркинсонизм, болезнь Альцгеймера, повреждения спинного мозга, последствия мозгового инсульта) и сегментарные – результат денервации нижних мочевых путей при операциях на органах таза. Именно поэтому следует рассматривать ГАМП как симптомокомплекс, входящий в клиническую картину ряда заболеваний органов мочеполовой и нервной систем, по своей выраженности и тяжести непосредственно зависимый от них. Для эффективной диагностики и терапии специалист должен обладать мультидисциплинарными знаниями. Следует рассматривать идиопатическую детрузорную гиперактивность, нейрогенную детрузорную гиперактивность и ГАМП без нее.

Для понимания симптомов нарушенного мочеиспускания следует более подробно остановиться на иннервации нижних мочевыводящих путей. Обеспечение сознательного контроля мочеиспускания требует сложных взаимодействий между вегетативным (симпатическим и парасимпатическим) и соматическим отделами нервной системы. Симпатические нервные волокна берут свое начало из боковых рогов грудного отдела (спинномозговой центр Якобсона) и ганглиев нижнего брыжеечного сплетения и достигают мочевого пузыря в составе подчревного нерва. Симпатические постганглионарные нервы выделяют норадреналин,

который активирует β -адренергические рецепторы, ингибирующие сокращение детрузорной мышцы, и α -адренергические рецепторы, возбуждающие мускулатуру уретры и шейки мочевого пузыря. Симпатическое воздействие приводит к расслаблению мышцы, изгоняющей мочу, сокращению мускулатуры уретры и шейки мочевого пузыря и ингибированию интрамуральных ганглиев мочевого пузыря.

Центральный отдел парасимпатической иннервации мочевого пузыря располагается в промежуточных ядрах крестцовых сегментов. Холинергические преганглионарные волокна из промежуточных ядер посылают свои аксоны через тазовые нервы к ганглиозным клеткам тазового сплетения и интрамуральным нейронам в стенке мочевого пузыря. Ганглиозные клетки в свою очередь возбуждают детрузор мочевого пузыря, что приводит к его сокращению с последующим опорожнением. Основными медиаторами парасимпатической нервной системы тут являются ацетилхолин и другие холинергические медиаторы. Ацетилхолин действует опосредованно, возбуждая М3-холинорецепторы клеток детрузора. Парасимпатические нервные окончания в нервно-мышечных синапсах и в парасимпатических ганглиях тоже имеют холинорецепторы, возбуждение этих рецепторов на нервных окончаниях может усиливать (через рецепторы М1) или подавлять (через рецепторы М4) высвобождение медиаторов в зависимости от интенсивности нейронного возбуждения. Основной холинергический медиатор это АТФ, который активирует внутриклеточную пуринергическую систему через возбуждение P2X-рецепторов и тоже способствует сокращению детрузора. Парасимпатические волокна вызывают расслабление гладкомышечных клеток уретры путем высвобождения оксида азота (NO). Аксоны соматических двигательных нейронов передних рогов крестцовых сегментов S2–S4 (ядро Онуфа) проходят в срамном нерве и иннервируют поперечно-полосатые мышцы уретрального сфинктера. Нейроны более медиально расположенного моторного ядра на том же уровне позвоночника иннервируют мускулатуру тазового дна.

Афферентные пути нижних мочевых путей состоят из цепочек чувствительных нейронов. Первые нейроны, располагающиеся в спинальных ганглиях на уровне S2–S4 и T11–L2, реагируют на пассивное растяжение и активное сокращение мышц мочевого пузыря и передают эту информацию на нейроны второго и третьего порядка. Эти нейроны обеспечивают координированную работу спинальных рефлексов и восходят к вышележащим структурам головного мозга, контролирующим фазы накопления и опорожнения мочевого пузыря. Наиболее важные афферентные волокна от мочевого пузыря идут в составе тазового нерва, в то время как чувствительность от шейки мочевого пузыря и уретры передается по срамным и подчревным нервам. Афферентные волокна этих нервов состоят из миелинизированных (А δ) и немиелинизированных (С) аксонов. А δ -волокна передают информацию о наполнении мочевого пузыря.

С-волокна нечувствительны к изменению объема мочевого пузыря в физиологических условиях, поэтому они называются «тихими». Они реагируют главным образом на патологические стимулы, такие как химическое раздражение или охлаждение.

Одни спинномозговые промежуточные нейроны посылают восходящие волокна к определенным областям моста и среднего мозга, участвующим в мочеиспускании. Другие промежуточные нейроны передают информацию из нижних мочевыводящих путей в структуры переднего мозга, включая таламус и гипоталамус. Спиналоталамический и спиногипоталамический тракты хотя и не играют главную роль в мочеиспускании, но могут включаться в сознательный контроль полноты мочевого пузыря. Чувствительные зоны коры головного мозга через спиналоталамический тракт информируются о состоянии наполнения мочевого пузыря. В этом проявляется деятельность мостового центра мочеиспускания (МЦМ) и его нисходящих спинномозговых двигательных путей. Впервые центр управления мочеиспусканием был открыт в дорсальной части моста Баррингтоном в 1925 г. и с тех пор называется мостовым центром мочеиспускания или ядром Баррингтона. МЦМ располагается в области покрывки моста. Нейроны МЦМ имеют нисходящие возбуждающие синаптические контакты с клетками парасимпатических преганглионарных мотонейронов, иннервирующих постганглионарные клетки мочевого пузыря. Электрическая и химическая стимуляция МЦМ в эксперименте инициирует сокращение мускулатуры мочевого пузыря и расслабляет сфинктер уретры, имитируя нормальное мочеиспускание. Цикл рефлекса мочеиспускания состоит из трех фаз, контролируемых различными центральными механизмами: фаза реализации безопасной среды – для начала мочеиспускания человеку необходимо осознание, что окружающая обстановка комфортна; фаза релаксации уретрального сфинктера; и фаза сокращения детрузора. Процесс нормального мочеиспускания невозможен без какой-либо из этих фаз. МЦМ является командным центром мочеиспускания, который контролирует последовательное переключение фазы расслабления уретрального сфинктера на фазу сокращения детрузора.

Роль структур Варолиева моста – мостового центра удержания мочи (МЦУ) и его нисходящих спинномозговых двигательных путей заключается в расслаблении детрузора и сокращении уретрального сфинктера. МЦУ располагается вентролатеральной МЦМ. Синапсы волокон МЦУ возбуждают ядро Онуфа в крестцовых сегментах спинного мозга, повышая таким образом тонус сфинктера уретры. Стимуляция области МЦУ останавливает мочеиспускание, возбуждает мышцы тазового дна и сокращает уретральный сфинктер. Наоборот, двусторонние поражения МЦУ вызывают недержание мочи, чрезмерную детрузорную активность, невозможность сохранения мочи в пузыре и снижение тонуса уретрального сфинктера. На сегодняшний день нет анатомических доказательств связи между МЦУ и МЦМ, и было высказано предположение, что эти

центры функционально независимы. Тем не менее доказано, что Ядро Баррингтона ответственно за контроль парасимпатического центра мочеиспускания. При его поражении возникают эпизоды императивного недержания мочи, недержание при шуме воды, возможна задержка мочеиспускания. Сторожевой центр мочеиспускания осуществляет контроль симпатических вставочных интернейронов спинного мозга.

Наиболее частые симптомы поражения кортикальных областей головного мозга – это поллакиурия и urgentное недержание мочи. Поэтому J. Andrew и P.W. Nathan выдвинули гипотезу, что отсоединение лобной или передней поясной извилины от гипоталамуса приводит к произвольному началу мочеиспускания [7]. Действительно, префронтальная кора головного мозга человека и передняя поясная извилина активируются во время мочеиспускания [8]. Правая поясная извилина ответственна за эмоциональное ощущение позыва. Ее поражение способствует кратковременной задержке мочи, ощущению неполного опорожнения мочевого пузыря, отсутствию и/или ослаблению ощущения позыва к мочеиспусканию. Левая поясная извилина также определяет эмоциональное ощущение позыва, но при ее поражении позывы носят императивный характер. Нижняя лобная извилина осуществляет анализ импульсов от мочевого пузыря, при ее поражении наблюдают учащенное дневное мочеиспускание. Островок Рейля определяет сокращение детрузора, его повреждение вызывает необходимость напряжения брюшного пресса в начале и/или продолжения мочеиспускания и вялую струю мочи. Прецентральная извилина определяет произвольное сокращение мышц тазового дна, а при повреждении вызывает необходимость расслабления мышц промежности для начала мочеиспускания.

Существует ряд исследований о том, что мозжечок и базальные ганглии оказывают в основном ингибирующее действие на мочевой пузырь. Мозжечковая патология приводит к увеличению частоты мочеиспускания и urgentному недержанию мочи. Кора мозжечка ответственна за удержание позы во время мочеиспускания. При ее поражении могут наблюдаться затруднение начала, необходимость расслабления мышц промежности для начала, длительное ожидание перед началом, а также мочеиспускание сидя у мужчин. Симптомы ГАМП также встречаются при болезни Паркинсона. Поскольку нет прямых связей этих областей с МЦМ, ингибирующее влияние, вероятно, – косвенное, через структуры переднего и среднего мозга. Множественные поражения структур головного мозга могут обуславливать ноктурию при учащенном дневном мочеиспускании.

Если возвратиться к нейронам спинного мозга, следует помнить, что сакральный (парасимпатический) центр мочеиспускания ответственен за сокращение детрузора, его поражение требует от пациента использование приема Креда – надавливания над лоном для начала мочеиспускания, а позыв становится ощущением давления или расприрания над лоном. Симпатиче-

ские вставочные интернейроны спинного мозга T10-L1 ответственны за расслабление детрузора для накопления и сокращение уретрального сфинктера для удержания. Их поражение обуславливает затрудненное начало при императивном позыве, неоднократные прерывания струи при мочеиспускании. Ядро Онуфровича S1-S3 обеспечивает сокращение уретрального сфинктера (удержание мочи, начало мочеиспускания), при поражении требует необходимость расслабления мышц промежности для начала мочеиспускания.

Нет сомнений в том, что большое значение в диагностике имеет анамнез. С одной стороны, сущность получаемой информации носит вдвойне субъективный характер – это субъективная оценка врачом субъективных ощущений пациента. Однако не следует забывать о необходимости индивидуального подхода в диагностике с учетом особенностей каждого пациента. Так, неврологами были выявлены характерные анамнестические данные у женщин с ГАМП [9]: смерть близких (57%), эпизод депрессии, потребовавший специального лечения (57%), длительные служебные неприятности (37,5%), ошибочная диагностика заболеваний органов мочеполовой системы (18,7%), эпизоды необходимости длительного сдерживания мочеиспускания и удержания мочи в связи с чувством стыда и неудобства (15,6%). Как предпосылки возникновения и развития ГАМП их следует активно выявлять при первом же общении с больной. У мужчин нарушения мочеиспускания в большинстве случаев стремятся ассоциировать с проявлениями инфравезикальной обструкции и ограничиваются анализом результатов анкеты IPSS (International Prostate Symptom Score), что может приводить к диагностическим ошибкам.

Выявление и подтверждение проявлений COVID-нейроинфекции как причины расстройств мочеиспускания требует соответствующей терапии, которая должна осуществляться только совместно урологом и неврологом и на этапе терапии, и на этапе реабилитации. Список возможных медикаментозных воздействий достаточно обширен:

- М-холиноблокаторы.
- α-Адреноблокаторы.
- Комбинация М-холиноблокаторов и α-адреноблокаторов.
- β-Адреноблокаторы, β-адреномиметики.
- α-Адреномиметики.
- Ингибиторы синтеза простагландинов.
- Аналоги вазопрессина.
- Донаторы NO (ингибиторы фосфодиэстеразы 5).
- Спазмолитики.
- Блокаторы кальциевых каналов.
- Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина.
- Агонисты γ-аминомасляной кислоты.
- Ингибиторы ванилоидных рецепторов.
- Блокаторы опиоидных рецепторов.
- Блокаторы пуринергических рецепторов.
- Эстрогены.

Антихолинергические препараты – первые из наиболее распространенных и успешно применяемых, остающихся основными средствами коррекции детрузорной гиперактивности. Антихолинергические препараты эффективны для лечения больных и с идиопатической, и с нейрогенной детрузорной гиперактивностью. Они применяются для уменьшения выраженности детрузорной гиперактивности и для увеличения накопительной способности мочевого пузыря. При лечении пациентов с неврологическими поражениями могут потребоваться более высокие дозы, чем при лечении идиопатической детрузорной гиперактивности. Уровень доказательности Ia и степень рекомендаций А имеют толтеродин, тропиум, солифенацин, дарифенацин и оксибутинин [10]. Перефразируя известное утверждение, можно сказать, что холиноблокаторы имеют во многом аналогичный механизм действия, сходные показания и противопоказания и относительно небольшие индивидуальные особенности, которые и являются критериями их назначения различным пациентам. Их эффективность и безопасность сравнимы, диапазон терапевтической дозы разработан. Побочные эффекты – различны вследствие селективности к мускариновым рецепторам, химической структуры, проникновению через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), фармакокинетики и метаболизма. Холиноблокаторы в комбинации с локальными эстрогенами являются терапией 1-й линии у женщин с императивными нарушениями мочеиспускания и/или с ГАМП. Однако из-за их побочных эффектов в настоящее время используют β -адреномиметики (мирабегрон), стимулирующие β -адренорецепторы уротелия, что приводит к расслаблению детрузора.

Единственным не проникающим через ГЭБ препаратом является четвертичный амин – тропия хлорид, остальные липофильны, поскольку являются третичными аминами и проникают через ГЭБ. Тропия хлорид обладает максимальным сродством к М-холинорецепторам (от 9,0 до 9,3), тогда как сродство остальных составляет от 7,7 (толтеродин) до 9,1 (дарифенацин) [11]. Выделение в неизменном виде с мочой для оксибутина – 0,1%, толтеродина – менее 1%, солифенацина – 11%, тогда как для тропия хлорида – более 80%, что обеспечивает его не только системное, но и местное влияние на нижние мочевые пути. В отличие от других он не связан с метаболизмом цитохрома Р450, метаболитами с антихолинергическим эффектом и лекарственным взаимодействием с метаболизмом вообще. Его отличают не только прямой спазмолитический эффект, но и быстрая форма высвобождения (4–6 ч), адекватное время полувыведения (5–15 ч) и отсутствие печеночного метаболизма. Гидрофильность (водорастворимость) тропия хлорида максимальна и составляет 500 мг/мл [12], тогда как для остальных в этой группе она не выше 12 мг/мл (толтеродин). Липофильность (жирорастворимость) тропия хлорида, как мы уже отмечали, минимальна [13], что препятствует его проникновению через ГЭБ. Это дает ему возможность минимально (10–35%) вызывать сухость во рту, запоры

(1–14%), а побочные эффекты, связанные с центральной нервной системой, вызывать с частотой менее 2% [14]. К ним относят ощущение спутанности, головокружение, сонливость, головную боль, повышенную возбудимость, галлюцинации и парестезии.

Тропия хлорид не влияет на тестирование памяти и не может быть обнаружен в центральной нервной системе пожилых пациентов с гиперактивным мочевым пузырем [15]. В отличие от третичных аминов тропия хлорид не проникает через гематоэнцефалический барьер ГЭБ – не вызывает побочные эффекты со стороны центральной нервной системы [16]. Топографическая количественная электроэнцефалография молодых здоровых добровольцев показала статистически значимое снижение α -активности головного мозга после приема оксибутина и отсутствие изменений после внутривенного введения и перорального приема тропия хлорида [17]. Тропия хлорид не имеет различий с плацебо по влиянию на структуру сна, в отличие от оксибутина, который достоверно ее нарушает ($p < 0,05$) [18]. Число ошибок при вождении автомобиля при приеме тропия хлорида (Спазмекс®) не превышает результатов теста, полученных при приеме плацебо [19].

Тропия хлорид (Спазмекс®) имеет самую большую среди аналогов доказательную базу. Тропия хлорид начинает свое действие уже на 1-й неделе приема, тогда как толтеродин – на 2-й, дарифенацин – на 3-й, а оксибутинин и солифенацин – лишь спустя 1 мес от начала приема [20]. Спазмекс® – единственный М-холинолитик, дозу которого можно увеличивать до 90 мг/сут без ущерба его безопасности при недостаточной эффективности более низких доз Спазмекса или других М-холинолитиков. Переносимость высоких доз Спазмекса была оценена в исследовании РЕСУРС (34 центра России, 669 пациентов с идиопатической и 324 нейрогенной формой гиперактивного мочевого пузыря). 45 мг – стандартная доза тропия хлорида у неврологических больных. Хорошая переносимость Спазмекса позволяет увеличивать дозу для достижения оптимального терапевтического эффекта (до 60–90 мг/сут). При увеличении дозы тропия хлорида прямой пропорциональной зависимости с развитием клинического эффекта не существует. Подбор дозы тропия хлорида у больных с нейрогенной детрузорной гиперактивностью для получения максимального терапевтического эффекта необходимо проводить индивидуально.

Нет сомнений в том, что выбор лекарственного препарата, в данном случае холиноблокатора, должен осуществляться исходя из максимального позитивного лечебного эффекта при минимальных нежелательных побочных эффектах. Спазмекс®, как мы постарались показать, имеет свои важные преимущества, которые непременно следует учитывать при назначении терапии больным с нарушениями функции нижних мочевыводящих путей, в том числе и как осложнений COVID-19.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The author declares that there is not conflict of interests.

Литература / References

1. Wu ZS, Zhang ZQ, Wu S. Focus on the Crosstalk Between COVID-19 and Urogenital Systems. *J Urol* 2020. Apr 3. DOI: 10.1097/JU.0000000000001068
2. Peng L, Liu J, Xu W et al. SARS-CoV-2 Can Be Detected in Urine, Blood, Anal Swabs, and Oropharyngeal Swabs Specimens. *J Med Virol* 2020. Apr 24. DOI: 10.1002/jmv.25936
3. Guan WJ, Ni ZY, Hu Yet al; China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China. *N Engl J Med* 2020; 382 (18): 1708–20. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032
4. Sun J, Zhu A, Li H et al. Isolation of Infectious SARS-CoV-2 from Urine of a COVID-19 Patient. *Emerg Microbes Infect* 2020; 28: 1–8. DOI: 10.1080/22221751.2020.1760144
5. Wang W, Xu Y, Gao R, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA* 2020; 323 (18): 1843–4. DOI: 10.1001/jama.2020.3786
6. Вишневецкий Е.Л., Пушкарь Д.Ю., Лоран О.Б. и др. Урофлоуметрия. М.: Печатный Город, 2004. [Vishnevskii E.L., Pushkar' D.Iu., Loran O.B. et al. Urofloumetriia. M.: Pechatnyi Gorod, 2004 (in Russian).]
7. Andrew J, Nathan PW. Lesions of the anterior frontal lobes and disturbances of micturition and defecation. *Brain* 1964; 87: 233–62.
8. Griffiths, Derek J. Use of functional imaging to monitor central control of voiding in humans. *Urinary Tract*. Springer, Berlin, Heidelberg, 2011. P. 81–97
9. Григорашвили И.И. Значение дисфункции вегетативной нервной системы при идиопатическом гиперактивном мочевом пузыре у женщин. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2009. [Vishnevskii E.L., Pushkar' D.Iu., Loran O.B. et al. Urofloumetriia. Moscow: Pechatnyi Gorod, 2004 (in Russian).]
10. Burkhard F.C. (Chair) et al. EAU Guidelines on Urinary Incontinence, 2016.
11. Napier & Gupta Darifenacin is selective for the human recombinant M3 receptor subtype. *NeuroUrol Urodyn* 2002; 21: A445.
12. Doroshenko et al. Clinical pharmacokinetics of trospium chloride. *Clin Pharmacokinet* 2005; 44 (7): 701–20.
13. Waterbeemd et al Estimation of blood-brain barrier crossing of drugs using molecular size and shape, and H-bonding descriptors. *J Drug Target* 1998; 6: 151–5.
14. Kessler TM et al. Adverse event assessment of antimuscarinics for treating overactive bladder: a network meta-analytic approach. *PLoS One* 2011; 6 (2): e16718.
15. Staskin D, Kay G, Tannenbaum C et al. Trospium chloride has no effect on memory testing and is assay undetectable in the central nervous system of older patients with overactive bladder. *Int J Clin Pract* 2010; 64 (9): 1294–300.
16. Abrams P et al. Incontinence: 5th International Consultation on Incontinence, Paris, February 2012. 5th Edition. ICUD-EAU, 2013.
17. Pietzko et al. Influences of trospium chloride and oxybutynin on quantitative EEG in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacology* 1994; 47: 337–43.
18. Diefenbach K, Maurer A et al. Randomised, double-blind study of the effects of oxybutynin, tolterodine, trospium chloride and placebo on sleep in healthy young volunteers. *Clin Drug Investig* 2003; 23 (6): 395–404.
19. Herberg KW, Fussgen I: Einfluss von Trospiumchlorid, Oxybutynin-HCl und Propiverin-HCl auf sicherheitsrelevante Leistungen. *Geriatric Forschung* 1997; 7 (2): 77–83.
20. Rudy D. Time to onset of improvement in symptoms of overactive bladder using antimuscarinic treatment. *BJU International* 2006; 97: 540–46.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Борисов Владимир Викторович – д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: vvb56@yandex.ru

Vladimir V. Borisov – D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: vvb56@yandex.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 06.09.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 16.09.2021