

© Гусева Н.Б., Степанова Н.А., 2003

Н.Б. Гусева, Н.А. Степанова

ВЛИЯНИЕ ДОКСАЗОЗИНА НА КРОВООБРАЩЕНИЕ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ У БОЛЬНЫХ С НЕДЕРЖАНИЕМ МОЧИ ПРИ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКАХ РАЗВИТИЯ СПИННОГО МОЗГА

НИИ педиатрии и детской хирургии МЗ РФ, Москва

Углубленное исследование патогенеза формирования нейрогенной дисфункции мочевого пузыря (НДМП) показало, что мочеиспускание и функция детрузора непосредственно зависят от состояния кровообращения мочевого пузыря (МП) и энергетического метаболизма в целом [1].

Исследование кровообращения МП возможно проводить методами биомикроскопии (микроциркуляции) и ангиографии и реоцистоцервикографии (пузырных артерий). Прямое исследование микроциркуляции сосудов МП в настоящий момент не представляется возможным даже интраоперационно. При высокой информативности вышеуказанных инвазивных методов исследования магистральных сосудов МП выполнение их достаточно трудоемко.

Метод биомикроскопии сосудов конъюнктивы глаза с успехом используется в качестве метода экспресс-диагностики эффективности лечения в хирургической практике, так как глаз занимает особое место в клинических исследованиях микроциркуляции. Это обусловлено тем, что наружная оболочка глазного яблока — конъюнктива — и внутренняя его оболочка — сетчатка — относятся к тем немногим структурам организма, в которых возможно непосредственное наблюдение и фотографирование микрососудов.

Микроциркуляция обеспечивает доставку клеткам кислорода, энергетических и пластических субстратов, биологически активных веществ (медиаторов, гормонов, антител) и удаление из тканей углекислого газа и других продуктов метаболизма [2].

В этой работе на основании собственных исследований мы провели анализ данных реоцистоцервикографии и биомикроскопии сосудов конъюнктивы глаза и получили достоверную корреляцию этих результатов, что позволит на практике использовать метод биомикроскопии для экспресс-диагностики эффективности лечения с помощью вазоактивных методов.

Под нашим наблюдением находилось 20 больных в возрасте от 5 до 15 лет (9 мальчиков и 11 девочек), оперированных в периоде новорожденности по поводу врожденной спинно-мозговой грыжи. Все дети страдали недержанием мочи (НМ).

Четкий позыв на мочеиспускание испытывали 4 больных, у 3 имел место эквивалент позыва, у остальных позыва на мочеиспускание не было. Опорожнение МП самостоятельно проводили только 2 больных, самостоятельно опорожняли МП и затем выводили остаточную мочу катетером 9 больных, 9 детей опорожняли МП только путем катетеризации. Согласно таблице Вишневого Е.Л. и др. [3], оценка акта мочеиспускания в среднем составляла 26—30 баллов.

Методом сакральных вызванных потенциалов у 18 больных было выявлено полное нарушение иннервации тазового дна, и только у 2 детей нарушение соматической иннервации было частичным. У всех больных имело место НМ в комбинированной форме — парадоксальная ишурия большого или малого объема в сочетании со стрессовым и императивным недержанием. У 12 детей был одно- или двусторонний пузырно-мочеточниковый рефлюкс (ПМР), у 14 — хронический пиелонефрит.

Обследование больных включало изучение данных анамнеза, анализ нарушений мочеиспускания с помощью таблиц Е.Л. Вишневого, регистрацию ритма спонтанных мочеиспусканий, измерение остаточной мочи, экскреторную урографию, цистографию. Кроме того, всем больным было проведено уродинамическое обследование, которое включало ретроградную цистометрию, манометрию, урофлоуметрию, профилометрию уретры. У 10 детей диагностирована значительная гипорефлексия МП вплоть до его полной атонии. У других 10 больных выявлена выраженная гиперрефлексия МП (спазм детрузора). Результаты данного обследования позволили распределить этих больных на 2 группы: 1-я — со спазмом детрузора, 2-я — с атонией детрузора.

Больным проведены сравнительное исследование состояния микрососудов конъюнктивы глаза как экспресс-метод диагностики у больных с хирургическими заболеваниями [4], и реоцистоцервикография исходно, через 7 дней

после начала лечения, через 30 дней и после окончания второго 30-дневного цикла.

Диагностику нарушений состояния микрососудов производили путем прямой неинвазивной неконтактной биомикроскопии микрососудов конъюнктивы глаза, кожи и слизистых оболочек с помощью отечественного капилляроскопа М-70-А, модифицированного нами с целью обеспечения возможности обследования ребенка в любом положении тела в любых условиях. Окуляр, соединенный с фотокамерой, позволял менять увеличение в процессе биомикроскопии и фотографирования, а оптоволоконный световод для освещения и вспышки был снабжен зеленым фильтром для минимизации теплового эффекта и раздражения глаза, повышения контрастности изображения на негативе. Биомикроскопическое исследование проводили через видоискатель и фиксировали на черно-белой пленке со вспышкой при выдержке 1/30 с. Полученные результаты сравнивали с данными, выявленными при морфометрическом анализе микрофотографий у здоровых детей [5]. Показатели тяжести нарушений микроциркуляции оценивали по степеням (I, II, III) и квалитетическим (по баллам) методом, разработанными Н.А. Степановой [5].

О состоянии кровообращения МП судили по результатам реоцистоцервикогрaфии (РЦЦГ). Исследование проводили на диагностическом компьютерном реографическом комплексе «Реокартограф» отечественной фирмы MBN со специальным программным обеспечением. В качестве электродной пары использовали 2 кольцевых электрода шириной 1,5 мм и диаметром 5 мм каждый с межэлектродным расстоянием 10 мм, которые размещали на катетере Foley NN 10—14 ниже баллона. Катетер трансуретрально вводили в МП, баллон заполняли физиологическим раствором и подтягивали его к внутренней отверстию уретры. В этом случае электроды располагались в одном и том же месте — в области шейки МП. Полученные результаты сравнивали со статистическими данными [6].

Доксазозин (Кардура) — α_1 -адреноблокатор, хинозолиновое производное, 1—4-пиперазин монометансульфонат — обладает гипотензивным, сосудорасширяющим, антисклеротическим действием, селективно блокирует постсинаптические α_1 -адренорецепторы, подавляет синтез коллагена в сосудистой стенке, снижает тонус гладкомышечных клеток капсулы предстательной железы, шейки МП и уретры. Препарат назначали детям до 10 лет по 0,005 мг, старше 10 лет — по 0,001 мг утром per os лежа, под контролем артериального давления, один раз в сутки. Прием Кардуры осуществляли двумя курсами длительностью 30 дней каждый с перерывом между курсами 2 месяца [7].

Ранее проведенная работа по исследованию кровообращения МП [6] показала, что в норме кровообращение шейки МП остается стабильным в течение фазы накопления. Скорость кровенаполнения не меняется в процессе активного расслабления детрузора при заполнении МП. Отмечается лишь слабо выраженная тенденция к снижению тонуса артерий, однако эти изменения несущественны.

Состояние кровообращения нейрогенного МП у больных с врожденными пороками развития имело качественные отличия. Нарушение кровообращения МП было у всех пациентов, причем

артериального характера. Кривые реограммы имели пологий вид, вершина систолической волны была почти закруглена. В некоторых случаях инцизура и диастолическая волна не дифференцировались. Во всех случаях межамплитудный показатель (Mkd), который косвенно характеризует состояние венозного оттока, оставался без изменений. Другие показатели (амплитуда кровенаполнения — С, Ом — и скорость кровенаполнения — V, Ом/с, которые отражают состояние артериального русла), существенно различались у больных 1-й и 2-й групп.

У детей 1-й группы отмечалась поллакиурия, частые императивные позывы, был резко снижен эффективный объем МП. Практически у всех отмечалось НМ в субтотальной форме. По результатам исследования уродинамики у этих пациентов был выраженный гипертонос и дезадаптация детрузора МП до 23—35% (при норме более 90%). Выраженная внутривезикулярная гипертензия достигала 47—56 см вод. ст.

На реограммах при опорожненном МП амплитуда систолической волны (С) была достоверно ниже 0,061—0,064 Ом, чем контрольные показатели. При заполненном МП она увеличивалась до 0,121—0,123 Ом, но оставалась почти на порядок ниже нормы. Динамики показателей максимальной скорости периода быстрого наполнения (V), отражающей тонус артерий распределения, в зависимости от опорожнения или наполнения МП не отмечалось. Эти показатели находились в пределах 0,57—0,67 Ом/с. Результаты исходной реографии свидетельствовали о том, что у детей со спазмом МП преобладает повышение тонуса сосудов — ангиоспазм (рис. 1).

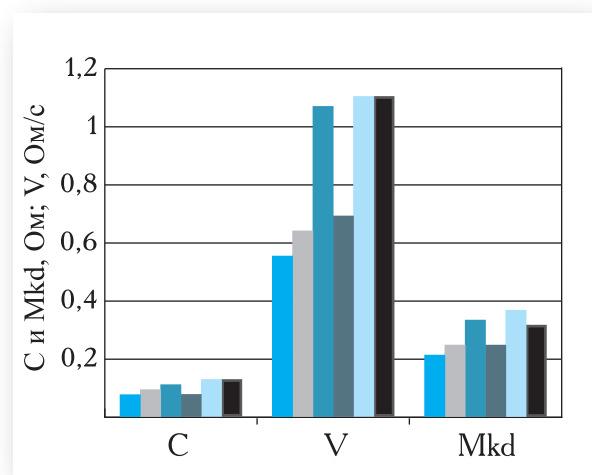


Рис. 1. Динамика показателей кровообращения при спастическом МП в состоянии опорожнения. Здесь и на рис. 2, 4 и 5: 1-й столбик — исходные показатели, 2-й — через 7 дней, 3-й — через 1 мес, 4-й — через 2 мес, 5-й — после 2-го курса лечения, 6-й — норма, Mkd — межамплитудный коэффициент (разница между амплитудами артериального и венозного кровотока).

В течение 1-й недели лечения Доксазолином у пациентов 1-й группы отмечалась слабая положительная динамика показателей акта мочеиспускания по таблицам Е.Л. Вишневого: суммарная оценка улучшилась с 26—30 до 24—26 баллов. Скорость кровенаполнения и амплитуда повысились в среднем на 10%. В конце 1-го курса лечения (30 дней) отмечено дальнейшее улучшение функции мочеиспускания и кровоснабжения МП.

Оценка степени расстройств мочеиспускания снизилась до 20—22 баллов, эффективный объем МП увеличился в среднем на 50%, и частота спонтанных мочеиспусканий снизилась на 40—50% с достижением в 4 случаях возрастных нормативных показателей. За время перерыва между 1-м и 2-м курсом лечения достоверной отрицательной динамики клинических и реографических показателей не отмечено. После 2-го курса лечения у больных значительно увеличился эффективный объем МП (но не достиг нормативных показателей) и у 3 детей отсутствовала остаточная моча. У 2 больных появился самостоятельный позыв на мочеиспускание. Оценка состояния мочеиспускания улучшилась до 15—19 баллов. Показатели реограмм при наполнении и опорожнении МП практически достигли нормальных цифр (рис. 1 и 2).

Исходно у больных 1-й группы были нарушения микроциркуляции III степени по спастическому типу. Фон неровный, количество сосудов резко снижено. Повышены извитость и петлеобразование капилляров и посткапилляров. Расширены венулы 2-го порядка. Из-за выраженного спазма артериол и капилляров сосуды практически не видны (рис. 3а). Артериоло-венулярное соотношение $1/4$. Большое количество клубочков, зернистый кровоток в венулах. Эта картина свидетельствовала о нарушении притока по артериолам за счет ангиоспазма (см. таблицу).

Через 7 дней применения Кардуры достоверной динамики показателей не отмечалось, но сосуды стали видны более отчетливо (рис. 3б). К концу 1-го курса лечения появились первые положительные сдвиги. Фон оставался неровным, но количество сосудов повысилось. Снизились извитость и спазм капилляров. Увеличился их диаметр (рис. 3в). Через 2 месяца после 1-го курса лечения картина микроциркуляторного русла оставалась прежней, что свидетельствует о пролонгированном действии Доксазолина.

Заметные позитивные изменения были выявлены после 2-го 30-дневного курса лечения. На неровном фоне количество сосудов достигло нормы. Клубочки отсутствовали. Венулы 2-го порядка были расширены незначительно. Артериоло-венулярное соотношение равнялось $1/2$, что характерно для нормальных притока по артериолам и оттока по венулам. В артериолах и венулах кровоток был гомогенный (рис. 3г).

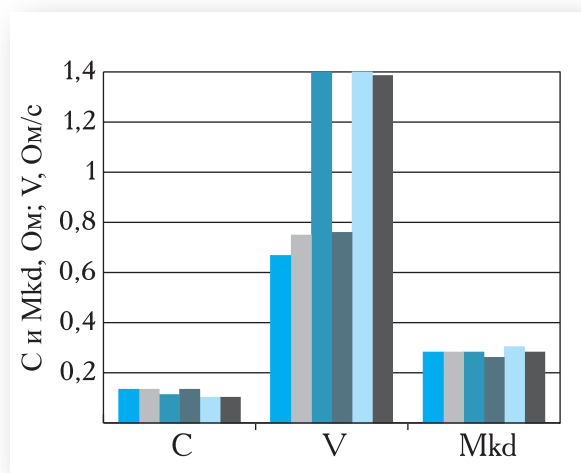


Рис. 2. Динамика показателей кровообращения при спастическом МП в состоянии наполнения.

У большинства пациентов 2-й группы самостоятельное мочеиспускание отсутствовало, количество остаточной мочи в 2—3 раза превышало эффективный объем МП. У 4 детей не было эффективного объема МП и его опорожняли с помощью периодической катетеризации по индивидуальному графику. У больных преобладало НМ от переполнения. Самостоятельный позыв отсутствовал у 8 из 10 детей. Согласно квалиметрической оценке состояние мочеиспускания соответствовало 32—36 баллам. По данным исследований уродинамики внутрипузырное давление было снижено до 6—8 см вод. ст., а дезадаптация детрузора составляла от 40 до 50%.

Состояние кровообращения шейки МП принципиально отличалось от показателей в 1-й группе. Исходно при опорожненном МП систолическая амплитуда пульсовой волны почти не отличалась от нормативных показателей (0,19—0,20 Ом) (рис. 4). Но при заполнении МП амплитуда снижалась резко до 0,03—0,04 Ом — в 5—6 раз. Скорость кровенаполнения оставалась без изменений (рис. 5). Результаты этого исследования свидетельствуют о том, что у больных с атонией детрузора имеет место нарушение кровообращения МП в виде ангиодилатации. В конце 1-й недели лечения Кардурой существенных изменений со стороны функции МП и его кровообращения отмечено не было. Через 30 дней существенно сократился объем остаточной мочи — на 40%. Оценка мочеиспускания по таблицам повысилась до 26—30 баллов. По данным реограммы амплитуда и скорость кровенаполнения улучшились почти до нормативных показателей — соответственно 0,09—0,11 Ом и 0,7—0,9 Ом/с.

Во время 2-месячного перерыва между 1-м и 2-м курсами лечения клинически ухудшения состояния мочеиспускания не отмечено, но показатели реогра-

Таблица

Изменения микроциркуляции при морфометрическом анализе микрофотографий у детей с нейрогенным мочевым пузырем на фоне лечения Кардурой

Микрососуды	Тяжесть нарушения микроциркуляции (диаметр микрососудов конъюнктивы глаза, мкм)					
	Норма	I степень	II степень		III степень	
			Сп МП	Ат МП	Сп МП	Ат МП
Артериолы 2-го порядка	22,6±0,5	20,0—18,7	18,5—15,0		<15,0	
Артериолы 1-го порядка	15,8±0,2	14,8—13,4	13,4—11,0		<11,0	
Прекапилляры	11,3±0,4	10,2—9,6	9,6—8,0		<8,0	
Капилляры	9,4±0,1	10,0—8,0	8,0—6,0		<6,0	
Посткапилляры	13,8±0,1	12,5—15,0	12,5—11,0	15,0—16,0	<11,0	>16,0
Венулы 1-го порядка	19,5±0,4	18,5—21,5	18,5—17,5	21,5—22,5	<17,5	>22,5
Венулы 2-го порядка	28,4±0,3	27,0—32,0	27,0—25,0	32,0—37,0	<25,0	>37,0
Артериоло-венулярное соотношение	0,6±0,05	0,5—0,3	0,3—0,17		<0,17	
Оценка по таблице Н.А. Степановой, баллы	13,8±2,3		20,6±1,4		33,0±0,1	
Оценка по таблице Е.Л. Вишневого, баллы	16,9±2,2	21,4±2,6	24,8±0,8	28,1±1,8	28,1±3,1	34,3±2,5

Сп — спастичный, Ат — атоничный.

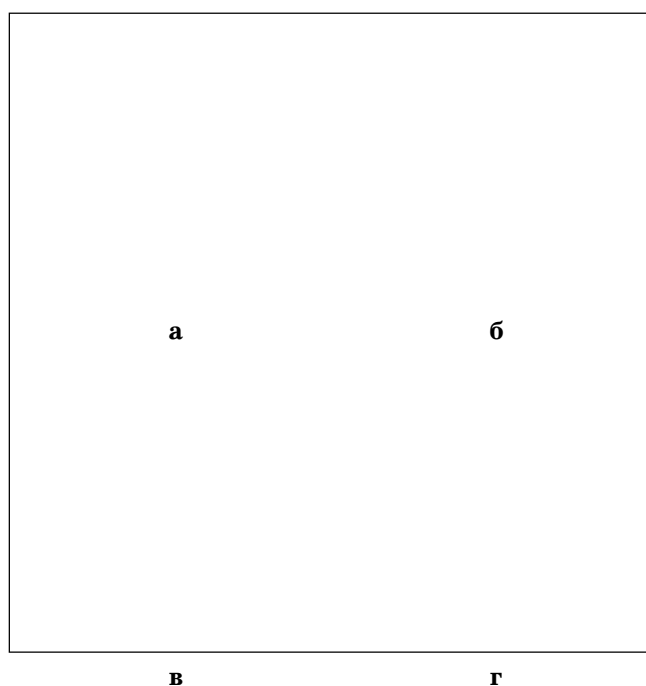


Рис. 3. Динамика состояния микроциркуляторного русла на фоне лечения Доксазолином у ребенка 7 лет. а — исходно; б — через 7 дней; в — после 1-го курса; г — после 2-го курса.

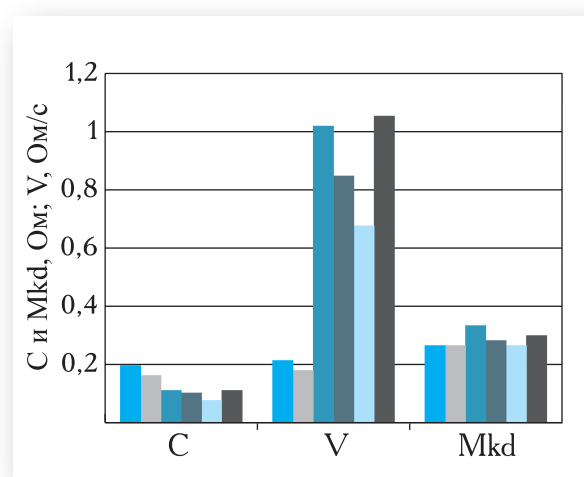


Рис. 4. Динамика показателей кровообращения при атоничном МП в состоянии опорожнения.

фии несколько снизились — амплитуда кровенаполнения от 0,09—0,11 Ом до 0,06—0,07 Ом, а скорость кровенаполнения — до 0,08—0,09 Ом/с (рис. 4 и 5). Эти данные позволили сделать вывод о том, что повышение тонуса сосудов при ангиодила-

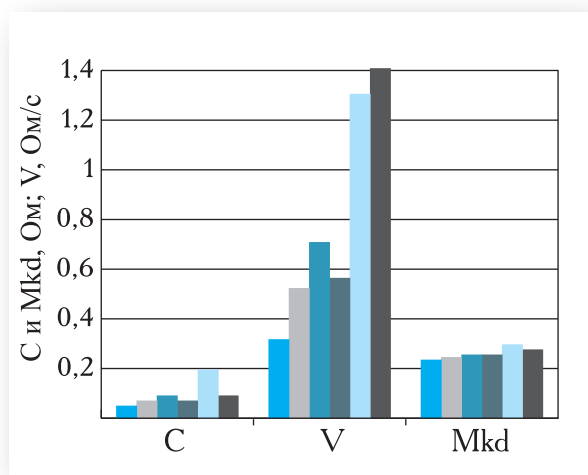


Рис. 5. Динамика показателей кровообращения при атоничном МП в состоянии наполнения.

тации — процесс более длительный, чем купирование ангиоспазма. На фоне 2-го курса Кардуры указанные показатели существенно улучшились, что свидетельствует об определенной тенденции к нормализации кровообращения.

При исследовании состояния микроциркуляторного русла исходно у этих пациентов были выраженные расстройства (III степень) по атоническому типу. На неровном фоне было повышено количество сосудов за счет крупных венул. Клубочки отсутствовали. Сосуды не были извиты. Значительно были расширены венулы 1-го и 2-го порядков, отмечалось большое количество анастомозов. Артериоло-венулярное соотношение было $1/4$ — $1/5$. Кровоток был зернистый. После начала лечения Кардурой первые положительные результаты появились в конце 1-го месяца в виде уменьшения количества сосудов. К концу 2-го курса нарушения микроциркуляции стали незначительными — I степени. Количество сосудов достигло нормы. Анастомозы были единичные. Кровоток был гомогенный. Артерио-венулярное соотношение было $1/2$.

В настоящее время появилось большое количество работ в разных областях медицины о целесообразности исследования кровообращения пораженного органа и формирования тактики лечения с включением вазоактивных средств. В результате проведенного нами исследования выявлены выраженные расстройства микро- и макрокровообращения у детей с врожденными пороками спинного мозга. Контрольные исследования, проведенные до и после лечения α -блокатором, показали, что в результате этих нарушений развивается циркуляторная гипоксия, снижение васкулогенеза, что способствует гиперпродукции коллагена сосудистой стенки и снижению тонуса шейки МП и уретры. Учитывая позитивное влияние α -блокатора на резервуарную и эвакуаторную функции МП при гипо- или гиперрефлексии детрузора целесообразно включение Доксазозина в комплексное лечение расстройств мочеиспускания у детей с врожденными пороками развития спинного мозга.

Таким образом, у детей с нейрогенным МП при органических пороках развития спинного мозга имеют место значительные нарушения периферического и органного кровообращения МП. Нарушения кровообращения магистральных сосудов МП и микроциркуляции организма в целом носят односторонний характер — ангиоспазм или ангиодилатация, т. е. имеет место корреляция показателей периферического и органного кровообращения. Дефицит кровоснабжения МП по типу ангиоспазма характерен для больных со спазмом детрузора, ангиодилатация присутствует у больных с атонией МП и его неполным опорожнением. Применение α -блокаторов в комплексном лечении НДМП у больных с миелодисплазией существенно улучшает функцию МП, оказывает пролонгированное положительное действие при спазме детрузора. Метод биомикроскопии микрососудов конъюнктивы глаза является методом экспресс-диагностики, информативен при оценке эффективности подбора сосудистой и стабилизирующей детрузор-терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лоран О. Б., Вишневский Е.Л., Вишневский А.Е. Лечение расстройств мочеиспускания у больных с доброкачественной гиперплазией простаты α -блокаторами. — М., 1998. — С. 15—43.
2. Бунин А.Я., Кацнельсон Л.А., Яковлев А.А. Микроциркуляция глаза. — М., 1984. — С. 20—36.
3. Вишневский Е.Л. и др. Клиническая оценка расстройств мочеиспускания. — М., 2001. — С. 57—68.
4. Иванов В.А., Степанова Н.А. и др. Патент на изобретение № 2090889 «Способ диагностики воспаления брюшины». 1997.
5. Степанова Н.А. Структурно-функциональные особенности нарушений микроциркуляции у детей с тяжелыми формами хирургических заболеваний: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. — М., 1992. — С. 3—114.
6. Вишневский Е.Л., Гусева Н.Б., Иванов Л.Б., Коноплев В.Д. // Детская хирургия. — 2000. — № 3. — С. 17—20.
7. Гусева Н.Б., Вишневский Е.Л. и др. Патент на изобретение № 2192864 «Способ лечения нейрогенной дисфункции мочевого пузыря». 2002.