

Гусева Н.Б., Игнатиев Р.О., Заботина Э.К., Пономарева Т.Н.

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ НЕЙРОГЕННОГО МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ, ОСЛОЖНЕННОГО ПУЗЫРНО-МОЧЕТОЧНИКОВЫМ РЕФЛЮКСОМ, У ДЕТЕЙ С МИЕЛОДИСПЛАЗИЕЙ

Центр «Патология мочеиспускания детей и подростков», г. Москва;
ДГКБ № 9 им. Г.Н. Сперанского, г. Москва;
Московский НИИ педиатрии и детской хирургии МЗ РФ

Guseva N.B., Ignatiev R.O., Zabolina E.K., Ponomareva T.N.

CLINICAL FEATURES OF NEUROGENIC BLADDER, COMPLICATED VESICOURETERAL REFLUX, IN CHILDREN WITH MYELODYSPLASIA

Children's City Clinical hospital №9 named after G.N. Speranskiy Moscow; Moscow Research Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery

Резюме

Изучено состояние нижних мочевых путей у 17 детей с миелодисплазией и нейрогенным мочевым пузырем, осложненным пузырно-мочеточниковым рефлюксом (ПМР). Функцию и состояние кровообращения мочевого пузыря (МП) оценивали с помощью квалиметрии, цистографии, ретроградной цистометрии (РЦМ) и реопельвиографии (РПег). Установлено, что исходно у пациентов имели место нейрогенная детрузорная гиперактивность (НДГ), неадаптированный арефлекторный мочевой пузырь с парадоксальной ишурией малого объема, одно- или двусторонний ПМР. У 13 пациентов применяли ангиотропные и детрузорстабилизирующие препараты в сочетании с периодической катетеризацией МП в течение года. На фоне снижения тонуса детрузора в 7 (45%) случаях степень ПМР уменьшилась, в 6 (35%) ПМР полностью купирован, форма нейрогенной дисфункции МП изменилась с соответствующим изменением тонуса сосудов. У 4 (20%) детей проводили изолированную терапию дрип-таном, которая улучшила адаптацию детрузора, но сохраняющийся ПМР потребовал эндоскопической коррекции. Эффективность лечения детей с НДГ и ПМР повышается при использовании ангиотропных средств в сочетании с периодической катетеризацией МП и в 35% случаев приводит к купированию рефлюкса.

Ключевые слова: нейрогенная детрузорная гиперактивность, пузырно-мочеточниковый рефлюкс, миелодисплазия

Abstract

The condition of the low urinary tract at 17 children with myelodysplasia and neuropathic bladder complicated vesico – ureteral reflux is studied. Bladder estimated function and a condition of blood circulation of a bladder with the help qualimetry, cystography, cystometry and reography of pelvic flow. It is established, that initially at patients took place neurogenic detrusor overactivity, low compliance bladder with isuria paradoxa the small volume, one- or bilateral VUR. At 13 patients applied vasoactive and detrusor's stabilized preparations in a combination with CIC within a year. Against tone decrease detrusor in 7 cases (45%) degree VUR has decreased, in 6 (35%) VUR was completely stopped and there was a form change neuropathic bladder to respective alteration of a tone of vessels. At 4 children (20%) the isolated oxibutinine therapy which has improved compliance detrusor was spent, but remaining VUR has demanded correction. A conclusion: efficiency of treatment of children with neuropathic bladder and VUR raises at use vasoactive means in a combination with CIC and in 35% of cases leads to reflux knocking over.

Key words: neurogenic hyperactivity detrusor, vesico-ureteral reflux, myelodysplasia, children

Подробное изучение расстройств мочеиспускания было начато еще в середине прошлого века – с тех пор как в медицинской практике появился термин «нейрогенный мочевой пузырь» [6]. Несмотря на достигнутые успехи, эта проблема по-прежнему относится к числу наиболее сложных в урологии.

Трудность определения оптимальной тактики лечения детей, оперированных по поводу менингоцеле, связана с прогрессирующей дезорганизацией функции нижних мочевых путей (НМП) и быстрым развитием осложнений. Так, пузырно-мочеточниковый рефлюкс (ПМР), поддерживающий хроническое воспаление в мочевых путях, встречается у 70% таких больных. Без адекватного лечения тяжелое вторичное поражение почек с хронической почечной недостаточностью (ХПН) – вот наиболее вероятный исход, определяющий общий пессимистический прогноз в отношении подобных пациентов [10].

Предметное изучение вопроса, проводимое в течение 40 лет, позволило сделать заключение о преобладании в этой группе пациентов с нейрогенной детрузорной гиперактивностью (НДГ) (53% от общего числа больных с миелодисплазией). При их раннем обращении к специалисту положительный эффект в виде стихания воспалительного процесса достигается путем постоянного дренирования мочевого пузыря и применения уросептиков. Очевидно, что такой подход не устраняет основной причины заболевания. Вследствие этого эндоскопическое лечение ПМР у детей с НДГ малоэффективно: купировать рефлюкс можно лишь у 20% детей, а в 40% наблюдений происходит лишь некоторое снижение его выраженности [4].

Мировая практика лечения детей с НДГ при миелодисплазии основана главным образом на длительном приеме М-холинолитиков и периодической катетеризации мочевого пузыря, что способствует декомпрессии НМП и профилактике развития рефлюкс-нефропатии. Такой подход к лечению был разработан в соответствии с классическим представлением о миогенной и неврогенной природе НДГ [11]. В соответствии с рекомендациями ICCS, в настоящее время из холинолитиков чаще применяется оксибутина гидрохлорид [7]. Режим периодической катетеризации подбирается индивидуально и требует постоянного использования уросептиков.

При отсутствии положительного эффекта в течение 1 года рекомендуется перейти к инъекциям препаратов ботулотоксина или к цистопластике с последующим формированием аппендикостомы по Митрофанову [14]. Мы считаем, что НДГ является следствием не только денервации детрузора, но и нарушения ряда обменных процессов вследствие дефицита органного кровообращения, а также снижения уровня энергетического метаболизма, что созвучно мнению ряда зарубежных авторов [9, 13], а следовательно, разработка комплексного подхода, предусматривающего воздействие на указанные звенья патогенеза, должна повысить общую эффективность лечения детей с патологией НМП. Это и стало целью данного исследования.

Материал и методы исследования

Под нашим наблюдением находились 17 пациентов 5–15 лет, которые были оперированы в периоде новорожденности по поводу менингомиелоцеле. Клинически у них преобладала субтотальная форма недержания мочи с парадоксальной ишурией малого объема, которая усиливалась при физической нагрузке. В комплекс обследования дополнительно включили сонографию мочевых органов и рентгенурологические методы: ретроградную цистографию и экскреторную урографию (методика их проведения не отличалась от общепринятой). На начальном этапе проводили электромиографию методом сакральных вызванных потенциалов, которая выявила частичное нарушение проведения импульса по *nn. pudendi*. Функциональное состояние НМП у пациентов оценивали квалитетическим методом, по Е.Л. Вишневному [2]. Адаптацию и активность детрузора анализировали по результатам ретроградной цистометрии наполнения (система для исследования уродинамики «Delfis» производства «Laborie», Канада), результаты интерпретировали в прилагаемой программной среде в соответствии со стандартом ICCS [11].

Состояние регионарного кровообращения изучали с помощью реопельвиографии (РПЕГ), проводившейся на диагностическом комплексе «Реокартограф» по методике Л.Б. Иванова [3].

Для лечения части пациентов, помимо дрип-тана, использовали комплекс детрузорстабилизирующих видов терапии. Таким образом, были

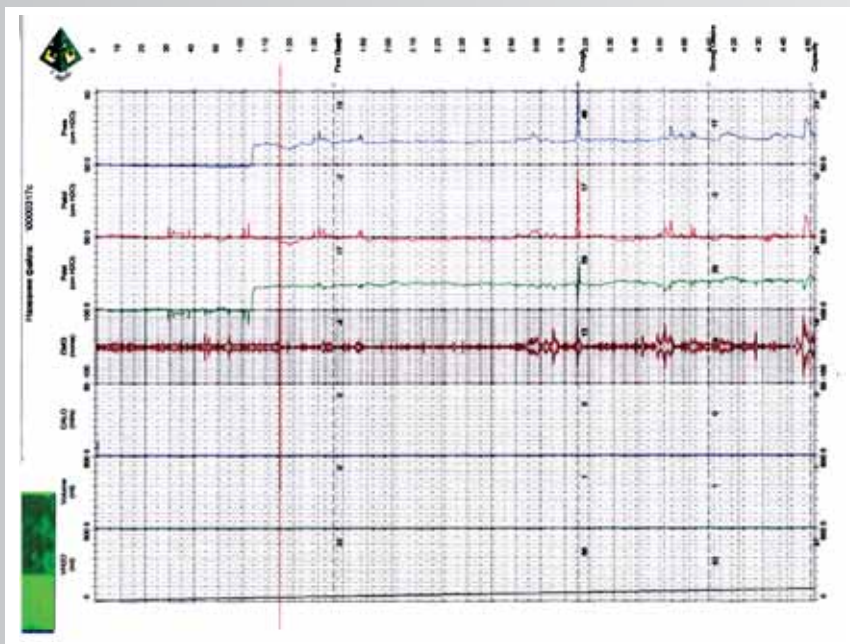


Рис. 1. Цистометрия наполнения девочки 8 лет, миелодисплазия. ПМР слева

сформированы две группы больных: в 1-й дети в течение 1 года получали дриптан курсами длительностью 4 недели, дозировка подбиралась индивидуально путем титрования (4 человека), во 2-й пациенты, помимо дриптана, получали пикамилон, элькар и курсы низкоинтенсивного лазерного излучения на область мочевых путей (13 человек).

Результаты исследования

Оценка мочеиспускания, проведенная пациентам исходно, составляла 32 ± 4 балла, что соответствовало тяжелой степени расстройств. Цистометрия во всех случаях показала уменьшение резервуарной функции мочевого пузыря (МП) более чем на 50%, внутрипузырную гипертензию в фазу накопления (давление составляло $36,7 \pm 8,2$ см вод. ст., что значительно превышало физиологические показатели, адаптация (compliance) детрузора превышала 5 см вод. ст./10 мл) (рис. 1). При рентгеноурологическом обследовании у 11 детей выявлен односторонний ПМР II–III степени, у 6 детей – двухсторонний (рис. 2). Результаты РПег свидетельствовали о выраженном ангиоспазме в бассейне нижних пузырных артерий: амплитуда систолической волны при опорожненном МП была значительно снижена ($0,005 \pm 0,0006$ Ом при до-

пустимом значении 0,115 Ом). При наполненном пузыре отмечали еще большее снижение амплитуды. 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 $0,142 \pm 0,016$ Ом/с. Таким образом, у всех пациентов исходно отмечались тяжелые расстройства мочеиспускания с нарушениями уродинамики и выраженным дефицитом кровоснабжения детрузора.



Рис. 2. Цистограмма девочки 8 лет, ПМР слева



Рис. 3а. Цистография девочки 9 лет, ПМР слева, исходно



Рис. 3б. Цистография девочки 9 лет, ПМР слева после годичной терапии, стабилизирующей детрузор

У пациентов 1-й группы, получавших оксибутирин, через месяц объем МП увеличился на $28,6 \pm 15$ мл (15–20%), клиническая оценка мочеиспускания снизилась до 27 ± 3 баллов. РПЕГ не выявила существенных изменений кровоснабжения МП на фоне терапии. После отмены препарата в течение 7–10 дней клинические показатели мочеиспускания возвращались в исходное состояние. Повторные курсы приема оксибутирина характеризовались схожей динамикой состояния НМП. Таким образом, действие оксибутирина достаточно непродолжительно, он не улучшает кровоснабжения детрузора. Контрольная цистография, проведенная через 1 год от начала холинолитической терапии, показала сохраняющийся ПМР у всех 4 пациентов, хотя в 3-х случаях степень рефлюкса уменьшилась до I–II.

Пациенты 2-й группы получали комплексную терапию в соответствии с разработанной нами ранее схемой [1]. Уже через 6 месяцев наблюдения было отмечено улучшение функции НМП. Оценка мочеиспускания составила 26–28 баллов, что клинически проявлялось уменьшением частоты эпизодов недержания мочи. При цистометрии наблюдалось увеличение объема мочевого пузыря на $28,3 \pm 18,7$ мл с одновременным повышением адаптационной способности детрузора до 5 см вод. ст./30 мл. РПЕГ выявила увеличение амплитуды

ды систолической волны при опорожненном пузыре до 0,021 Ом, а при наполненном – до 0,028 Ом; скорость кровенаполнения увеличилась до 1,15–1,17 Ом/с. Контрольное обследование пациентов, проведенное через год от начала лечения, показало, что у 7 пациентов оценка мочеиспускания улучшилась до 20–24 баллов, объем МП увеличился на 50%, адаптационная способность достигла 5 см вод. ст./35 мл. Амплитуда систолической волны в сосудах передних отделов малого таза увеличилась до 0,17 и 0,56 Ом (соответственно в опорожненном и наполненном состоянии) и практически достигла нормы. Скорость кровенаполнения возросла до 1,2–1,22 Ом/с, что свидетельствовало об уменьшении ангиоспазма. При этом полученные показатели скорости кровенаполнения не достигли нормальных значений, что не позволило констатировать полную нормализацию тонуса сосудов. К концу годичного курса лечения у 6 больных ПМР купировался (рис. 3), а у 7 выраженность рефлюкса снизилась, но ПМР полностью не исчез. Впоследствии им была выполнена эндоскопическая инъекционная пластика уретерovesикальных соустьев с хорошим результатом (рис. 4–6).

Примечательно, что у 6 больных после купирования регионарного ангиоспазма отмечалась тенденция к ангиодилатации. Скорость быстро-



Рис. 4а. Цистограмма мальчика 7 лет, исходно



Рис. 4б. Цистограмма мальчика 7 лет после терапии, стабилизирующей детрузор, и фиксации УВС

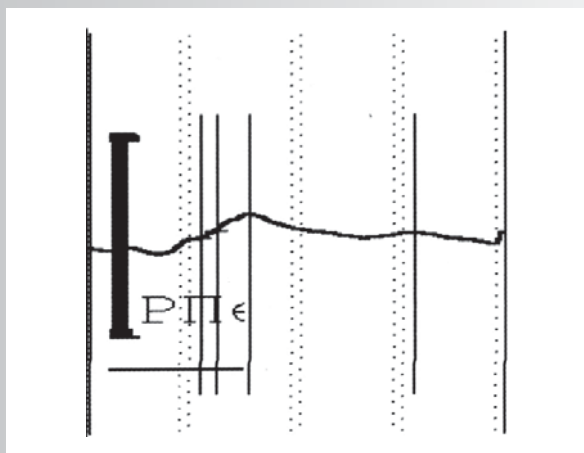


Рис. 5. Реограмма больной Л. до лечения $C_a = 0,011 \text{ Ом}$; $C_{БК} = 0,181 \text{ Ом/с}$. Пульсовое кровенаполнение снижено. Высокий тонус артерий

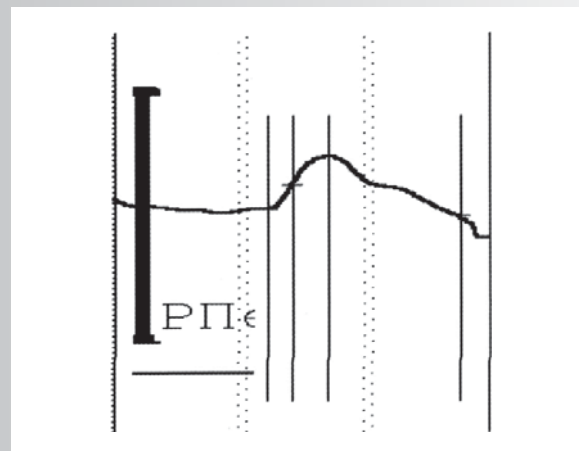


Рис. 6. Реограмма больной Л. После эндоскопического лечения. Ангиоспазм купирован

го кровенаполнения и систолическая амплитуда у них несколько превысили средние нормативные показатели: 1,7 Ом/с и 1,2–1,4 Ом соответственно. У этих 6 детей функциональное состояние мочевого пузыря отличалось от остальных. Недержание мочи у них сохранялось в основном при физической нагрузке. «Сухие» промежутки после опорожнения увеличились до 2 ч. Клиническая оценка в среднем составляла 26 баллов. Появились эпизоды самостоятельного моче-

испускания 1–2 раза в сутки, при цистометрии наблюдалась картина гипоактивного детрузора (рис. 7). Средний объем мочевого пузыря составлял 257,7 мл при внутрипузырном давлении 17–22 см вод. ст.

Таким образом, на фоне лечения этих детей мы фактически наблюдали смену типа НМП, что свидетельствует о наличии у них патогенетических особенностей, не поддающихся выявлению стандартными методами.

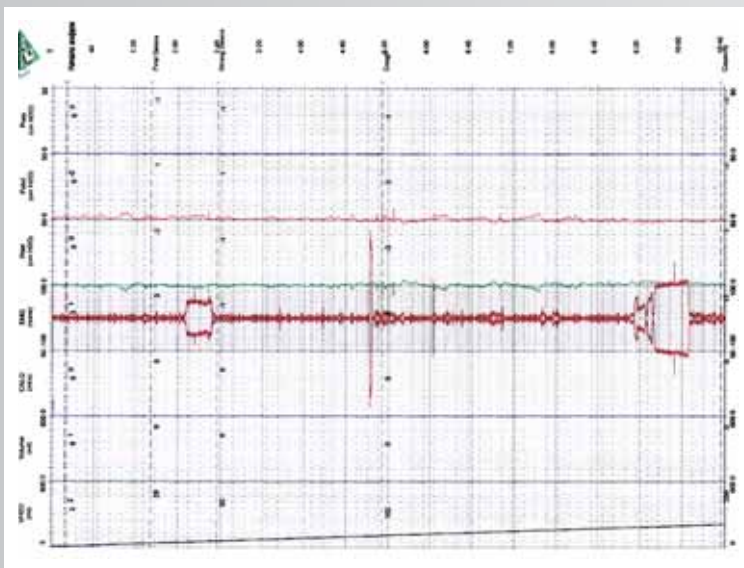


Рис. 7. Цистометрия наполнения девочки 8 лет, гипоактивный детрузор, ПМР слева купировался в процессе лечения

Обсуждение результатов исследования

Резервуарная функция МП определяется способностью детрузора поддерживать низкое давление в его полости в процессе накопления мочи. Адаптация (в англоязычной литературе compliance) детрузора обеспечивается взаимодействием между симпатическим, парасимпатическим и (частично) соматическим отделами центральной и периферической нервной системы. Нарушение функции этих отделов проявляется снижением емкости МП с постоянным недержанием мочи. Традиционными методами лечения в таких случаях долгое время были илеоцистопластика или схожие по сути вмешательства. Анализ отдаленных результатов подобных операций, проведенный профессором И.Б. Осиповым (Санкт-Петербург), показал, что ни один из пациентов не считает себя здоровым, хотя 54,5% уверены в том, что состояние их здоровья не хуже, чем у большинства окружающих. Из всех опрошенных пациентов 59,1% ожидают ухудшение собственного здоровья в ближайшее время. Основным фактором, определяющим уровень качества жизни данной категории больных, является способность к удерживанию мочи. Пациенты, которым в ходе комплексной хирургической коррекции удалось сформировать континентный мочевого резервуар, определяли уровень качества

собственной жизни выше среднего. В то же время 40,7% больных после пластики МП, сфинктера и уретры местными тканями предпочли повторное оперативное вмешательство, поскольку в ходе предыдущих операций полностью избавиться от мочевого инконтиненции не удалось. В последующем 72,7% из них была выполнена аугментационная цистопластика, а 27,3% пациентам был сформирован ортотопический мочевого резервуар, причем у всех пациентов цистопластика сопровождалась формированием управляемой стомы, однако уретра была отключена лишь у 10 больных [5]. Очевидно, что серьезным сдерживающим фактором в отношении хирургического увеличения объема МП является персистирующей ПМР [8].

Интермиттирующая катетеризация МП и холинолитики применяются для увеличения резервуара пузыря достаточно давно, но чем раньше начато лечение, тем выше его эффективность. Положительный эффект антихолинергических средств обусловлен повышенной чувствительностью к ацетилхолину денервированного МП. Однако нарушение проводимости – не единственный механизм, определяющий тонус детрузора, и результаты обследования детей 1-й группы, которые получали только оксибутирин на фоне катетеризации, наглядно это иллюстрируют.

К настоящему времени не осталось места для сомнений в исключительно важной роли кровоснабжения детрузора, определяющей его функциональное состояние. При анализе данных пациентов, которые получали только оксибутирин на фоне принудительного опорожнения пузыря, мы констатировали положительный эффект в виде увеличения его емкости без существенного изменения реологических характеристик. Было отчетливо видно, что при отмене препарата адаптация детрузора резко снижается. В другой группе пациентов на фоне длительной терапии оксибутирином и антиоксидантами удалось достичь стойкого эффекта в виде удовлетворительной адаптационной способности МП, но у части пациентов при этом сократительная активность детрузора снизилась настолько, что уменьшилась эффективность мочеиспускания. Очевидно, что длительный дефицит кровоснабжения детрузора сопровождается микроциркуляторными сдвигами той или иной степени выраженности, что позволяет говорить не только об ишемии, но и о циркуляторной гипоксии в стенке МП, которая развивается параллельно с митохондриальной недостаточностью.

Таким образом, прерывание порочной цепи на уровне УВС у спинальных больных следует проводить на фоне постоянного или периодического дренирования мочевых путей. В первую очередь это способствует ликвидации ишемии детрузора, а восстановить адаптацию и активность можно только при непосредственном воздействии на регионарное кровообращение.

Список литературы

1. Вишневский Е.Л., Гусева Н.Б., Иванов Л.Б. и др. Особенности кровообращения нейрогенного мочевого пузыря у детей с миелодисплазией // Детская хирургия. – 2000. – № 3. – С. 17–20.
2. Вишневский Е.Л., Лоран О.Б., Вишневский А.Е. Клиническая оценка расстройств мочеиспускания. – М.: Терра, 2001. – 25 с.
3. Заботина Э.К. Динамика показателей кровообращения и функционального состояния мочевого пузыря при лечении пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – М., 2007. – 28 с.
4. Коноплев В.Д. Динамика поражения органов мочевой системы при пузырно-мочеточниковом рефлюксе у детей под влиянием его эндоскопической коррекции: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – М., 2003. – 20 с.
5. Крышко Д.К., Осипов И.Б., Горелов С.И. и др. Отдаленные результаты реконструктивно-пластических операций на мочевом пузыре, выполненных в детском возрасте // Вестник Санкт-Петербургского университета. – 2008. – Сер. 11, Прил. к Вып. 1. – С. 209–218.

Выводы

1. Нейрогенная детрузорная гиперактивность у детей с пороками развития позвоночника и спинного мозга в 70% случаев сопровождается пузырно-мочеточниковым рефлюксом, который способствует прогрессивному ухудшению функции почек.

2. Устранение рефлюкса является необходимой мерой для продолжения консервативного лечения таких пациентов и для подготовки к аугментирующим оперативным вмешательствам.

3. Применение оксибутирина для купирования гиперактивности детрузора приводит к снижению внутрипузырного давления и уменьшению выраженности рефлюкса, но эти изменения имеют обратимый характер.

4. При нейрогенной детрузорной гиперактивности во всех случаях отмечается дефицит кровоснабжения мочевого пузыря ангиоспастического генеза. Включение в комплекс терапии пикамилона, элькара и низкоинтенсивного лазерного излучения значительно улучшает гемоперфузию детрузора и способствует более выраженному и стойкому снижению его патологического тонуса.

5. В результате комплексного лечения, проведенного в течение года, удалось добиться улучшения мочеиспускания у всех пациентов и купирования пузырно-мочеточникового рефлюкса в 6 случаях из 17. Клинический и неинвазивный инструментальный контроль состояния нижних мочевых путей на этапах лечения подтвердил необходимость индивидуальной коррекции терапии вследствие возможной смены характера нейрогенной дисфункции.

6. Лурье Э.Л. Неврогенные расстройства мочеиспускания // Вопросы практической урологии / Под ред. А.П. Фрумкина. – М., 1949. – С. 119–133.
7. Мазо Е.Б., Кривобородов Г.Г., Школьников М.Е. Нейрогенная детрузорная гиперактивность // Русский медицинский журнал. – 2006. – №2. – С. 16–20.
8. Burgdorfer H., Heidler H., Madersbacher H. et al. Manual Neuro-Urology and Spinal Cord Lesion. Guidelines for Urological Care of Spinal Cord Injury Patients. 3rd revised Edition (2002). Produced by the Working Party on Urological Rehabilitation of Spinal Cord Injury Patients. P. 24.
9. di Cesare A., Leva E., Macchini F. et al. Anorectal malformations and neurospinal dysraphism: is this association a major risk for continence? // Pediatr. Surg. Int. – 2010. – №2. – P. 136–139.
10. Dik P. et al. Bladder-sphincter dysfunction in myelomeningocele // Eur.J. Pediatrics. – 2001. – Vol. 160. – P. 414–420.
11. Jonas U., Heidler H., Hofner K. et al. Urokinamik. – Wien: Enke, 2001. – 215 p.
12. Nilverbrant L., Andersson K.E., Gillberg P.C. et al. Tolterodin – a new bladder-selective antimuscarinic agent // Eur.J. Pharmacol. – 1997. – Vol. 327. – P. 195–207.
13. Snodgrass W., Barber T. Comparison of bladder outlet procedures without augmentation in children with neurogenic incontinence // J. Urol. – 2010. – №3. – P. 115–119.
14. Vega P.J. M., Pascual L.A. High-pressure bladder: an underlying factor mediating renal damage in the absence of reflux // BJU. Int. – 2001. – Vol. 87, №6. – P. 581–584.

Авторы

Контактное лицо: ГУСЕВА Наталья Борисовна	Доктор медицинских наук, руководитель Центра «Патология мочеиспускания детей и подростков» ДГКБ №9 им. Г.Н. Сперанского, главный научный сотрудник отделения урологии и нейроурологии МНИИ педиатрии и детской хирургии МЗ СР РФ. 123317, г. Москва, Шмитовский проезд, 29. Тел.: 8 (910) 408-18-86. E-mail: guseva-n-b@yandex.ru.
ЗАБОТИНА Элона Кареновна	Кандидат медицинских наук, заведующая отделением урологии консультативно-диагностического центра ДГКБ №9 им. Г.Н. Сперанского. E-mail: aal1@rambler.ru.
ИГНАТЬЕВ Роман Олегович	Кандидат медицинских наук, консультант-уролог консультативно-диагностического центра ДГКБ №9 им. Г.Н. Сперанского. E-mail: romarion74@yandex.ru.
ПОНОМАРЕВА Татьяна Николаевна	Соискатель отделения урологии и нейроурологии МНИИ педиатрии и детской хирургии МЗ СР РФ. E-mail: gurkina83@mail.ru.