Данилов В.В. Осинкин К.С.

АЛЬФА1-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ И ГИПЕРАКТИВНОСТЬ ДЕТРУЗОРА У ПАЦИЕНТОВ С АДЕНОМОЙ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.

Введение. Сохранение и появление de novo гиперактивности детрузора (ГД) у пациентов, оперированных по поводу аденомы предстательной железы (АПЖ), нарастание ГД с возрастом вне зависимости от устранения инфравезикальной обструкции (ИВО), а также существующее подтверждение связи ГД с надсегментарными функциональными нарушениями ЦНС ставят под сомнение причинно – следственую связь между ИВО, ГД и ирритативными симптомами у пациентов с АПЖ.

Цель исследования. Оценить динамику патологической активности детрузора и ирритативных симптомов в фазу наполнения мочевого пузыря у пациентов с АПЖ после терапии альфа1-адреноблокатором с позиции нейрофизиологической модели ГАМП.

Материалы и методы. В исследование включены 15 мужчин с АПЖ и ГД. До и после комбинированной терапии (альфа – блокатор, ноотроп и витаминный комплекс) выполнена ретроградная жидкостная цистометрия и оценка симптомов по шкале IPSS.

Результаты. Ни до, ни после лечения статистически достоверной связи между ирритативными симптомами по шкале IPSS и патологической активностью детрузора обнаружено не было. Клинико – уродинамическое улучшение отмечено у всех больных.

Заключение. При лечении альфа – блокатором пациентов с АПЖ и ГД происходит независимое ослабление ирритативных симптомов и убывание ГД. В основе описанного факта лежит сосуществование патофизиологических механизмов моторного и сенсорного ГАМП. В рамках НФМ, формирование нарушений, приводящих к ГД при АПЖ, происходит в надсегментарных структурах ЦНС.

Ключевые слова: аденома предстательной железы, гиперактивность детрузора, ГАМП, IPSS, цистометрия, альфа – блокатор, нейрофизиологическая модель, метасимпатическая нервная система.

ДАНИЛОВ Вадим Валерьевич – профессор кафедры факультетской хирургии и урологии Тихоокеанского государственного медицинского университета, 690000, г. Владивосток, ул. Острякова, 2.Контактный телефон: 8(914)7040999. E-mail: vadim_danilov@list.ru

DANILOV Vadim Valer'evich – Professor of the Department of surgery and urology Pacific (Vladivostok) medical university, 690000, Vladivostok, Ostrjakova st.2.

Tel: 8(914)7040999. E-mail: vadim_danilov@list.ru

ОСИНКИН Константин Сергеевич - аспирант кафедры факультетской хирургии и урологии Тихоокеанского государственного медицинского

университета, 690000, г. Владивосток, ул. Острякова, 2. Контактный телефон:8(964)4545700. E-mail: osinkinks@mail.ru
OSINKIN Konstantin Sergeevich – graduate student the Department of surgery and urology Pacific (Vladivostok) medical university, 690000, Vladivostok, Ostrjakova st.2.
Tel: 8(964)4545700. E-mail: osinkinks@mail.ru
Работа опубликована: Урология и андрология, 2018. Том 6, №2, стр. 49-53.

Введение. В настоящее время гиперактивность детрузора (ГД) у пациентов с аденомой предстательной железы (АПЖ) часто связывается с синдромом гиперактивного мочевого пузыря (ГАМП) как основа формирования клинической симптоматики и отображение нарушения уродинамики нижних мочевых путей. Тем не менее, корреляция между ГД и ГАМП не всегда имеет место. При этом обнаружение нестабильного детрузора, наблюдаемое у 31 - 68 % пациентов с инфравезикальной обструкцией (ИВО), послужило одной из причин возникновения миогенной гипотезы детрузорной активности [1,2,3]. Немаловажно и то, что устранение ИВО далеко не всегда приводит к устранению ГД. Так, например, после оперативного лечения ГД не обнаруживается лишь у 41 – 69 % пациентов с АПЖ[1,2,3]. Вместе с этим существуют исследования, показывающие, что у пациентов после перенесенного оперативного вмешательства с вязи с ИВО в 10% случаев имеет место ГД de novo [4]. В отдаленном послеоперационном периоде у пациентов с АПЖ, даже без рецидива ИВО частота обнаружения ГД составляет от 40 до 60% [5]. Самое примечательное, что у пациентов, которые не подвергались оперативному вмешательству, имеет место аналогичная картина [6].

Появление и публикация в 2010 году [7] нейрофизиологической модели (НФМ) патогенеза нарушений нижних мочевых путей, позволило объяснить многие, казалось бы, труднообъяснимые стороны ГД. В частности получило уродинамическое и клиническое подтверждение предположение о том, что причиной патологической детрузорной активности могут быть нарушения функционального состояния надсегментарных структур ЦНС. Было дано объяснение встречающемуся отсутствию связи между симптомами ГАМП и ГД. Кроме того, в дальнейших исследованиях была указана роль метасимпатического отдела нервной системы в подавлении так называемой спонтанной детрузорной активности [8]. Описанные факты позволили выдвинуть предположение о том, что патологическая детрузорная активность не является прямым следствием ИВО, а наличие ирритативных симптомов не коррелирует с гиперактивностью детрузора. Для проверки предположения нами предпринята попытка проведения и последующего анализа фармакоуродиамических проб у пациентов с АПЖ и ГД в рамках концепции НФМ.

Цель исследования. Оценить динамику патологической активности детрузора и ирритативных симптомов в фазу наполнения мочевого пузыря у

пациентов с АПЖ после терапии альфа1-адреноблокатором с позиции нейрофизиологической модели ГАМП.

Материалы и методы. В исследование включено 15 мужчин в возрасте от 50 до 80 лет находившихся под наблюдением и получавшим лечение по поводу АПЖ в Центре «Патология мочеиспускания» (г. Владивосток). Критериями исключения из группы наблюдения являлись: ранее проводимая терапия расстройств мочеиспускания; прием препаратов влияющих на диурез и функциональное состояние нижних мочевых путей на период обследования; наличие онкологических заболеваний, воспалительных процессов в мочевой системе, эндокринных нарушений, демиелинезирующих заболеваний нервной системы и врожденной урологической патологии.

Объем обследования группы был следующим: оценка симптомов расстройств мочеиспускания с помощью таблицы IPSS, лабораторная и ультразвуковая диагностика, заполнение дневника мочеиспусканий в течение 3 суток, уродинамическое инвазивное исследование (ретроградная жидкостная цистометрия), рентгенография позвоночника, осмотр неврологом. Повторные исследования проводились после 6 недельного курса терапии и включали оценку симптомов с помощью таблицы IPSS, заполнение дневника мочеиспусканий в течение 3 суток и ретроградную жидкостную цистометрию. Неинвазивные обследования всегда предшествовали инвазивной уродинамике.

Для уродинамических исследований была применена система уродинамическая диагностическая СУРД – 02 «УроВест» с входящим в ее комплект программным обеспечением. Использовалась методика медленной жидкостной ретроградной цистометрии с заполнением мочевого пузыря физиологическим раствором с температурой 37 – 38 С и отметками первого и второго позывов к мочеиспусканию. Полученные таким образом результаты сохранялись в базе данных, а затем оценивались с помощью программного обеспечения входящего с комплект уродинамической системы «УроВест». Уродинамические показатели вычислялись согласно методических рекомендаций МЗ РФ 1995 года. Для оценки детрузорной активности применен показатель удельного внутрипузырного давления на участках первого и второго позывов к мочеиспусканию (Е1 и Е2 соответственно). Нами учтено, что уровень внутрипузырного давления в 50 мм водного столба, используемый для выявления ГД, соответствует 1 – 2 единицам удельного внутрипузырного давления.

Комбинированная терапия назначалась после проведения обследования на срок 6 недель и включала прием альфа1-адреноблокатора (доксазозин) по схеме: 1 мг – 2 недели, 2 мг – 2 недели, 4 мг – 2 недели; ноотропа (Пикамилон) 50 мг 3 раза в сутки и витаминного комплекса (Компливит) по 1 таблетке 2 раза в сутки.

Учитывая асимметричность распределения, для описания данных использована медиана. При сравнении показателей в группах до и после терапии использован непараметрический критерий Манна – Уитни. Для статистического изучения связи между ирритативными симптомами и

детрузорной активностью применен расчет коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Критический уровень значимости принят был равным 0,05.

Результаты. Медиана объема предстательной железы по данным УЗИ составила 39 см куб., а медиана ПСА - 2,0 нг/мл. По данным дневника мочеиспусканий после проведенной терапии среднеэффективный объем увеличился на 21%, в то время как максимальный и минимальный объемы увеличились соответственно на 40 и 50% (таблица 1). Медиана числа мочеиспусканий в сутки после лечения осталась прежней.

При цистометрии в точках первого и второго (сильного) позывов к мочеиспусканию после терапии был отмечен рост объемов мочевого пузыря на 45% и 23% соответственно. Рост объемов сопровождался снижением внутрипузырного давления, измеренного в указанных точках, и убыванием удельного внутрипузырного давления на участках первого и второго позывов к мочеиспусканию (таблица 2). Для больших объемов (более 200 мл) мочевого пузыря до терапии была характерна менее выраженная патологическая активность детрузора (Е1 и Е2 менее 20 условных единиц). В то время как при исходных объемах мочеиспускания менее 100 мл ГД была настолько высокой, что выражалась в десятках, а порой и сотнях единиц удельного внутрипузырного давления.

Все пациенты на фоне терапии отметили уменьшение выраженности как ирритативных, так и обструктивных симптомов. В целом, при сравнении медиан до и после шестинедельного лечения, было устранено 15 баллов шкалы IPSS (диаграмма 1). Учитывая, что мы исследовали детрузорную активность в фазу накопления, наше внимание в большей степени было уделено ирритативным симптомам, отражающим процесс накопления мочи. Ни до, ни после терапии мы не обнаружили статистически значимой связи между ирритативными симптомами шкалы IPSS (2, 4 и 7 вопросы) и выраженностью ГД (таблица 3). Иными словами, если до лечения пациенту почти всегда было трудно воздержаться от мочеиспускания при позыве, это никоим образом не говорило, что ГД его детрузора была выше, чем у пациента, которому было трудно сдерживать позыв хотя бы раз в сутки. И если после лечения пациент не отмечал императивных позывов, это еще не указывало на отсутствие у него патологической активности детрузора. К примеру, у одного из пациентов показатель удельного внутрипузырного давления на втором участке позыва составлял 106 условных единиц, давление в точке 2 позыва 720 мм водного столба. При этом, согласно опроснику IPSS, ему было трудно воздержаться от мочеиспускания при позыве всего лишь один раз в сутки.

Таблица 1.

Медианы данных дневника мочеиспусканий

	Среднеэффективный объем, мл	Максимальный объем, мл	Минимальный объем, мл	Число мочеиспусканий
До терапии	140	250	50	9
После терапии	170	350	75	8,3
p	0,15	0,11	0,04	0,46

Критический уровень значимости принят равным 0,05

Таблица 2.

Медианы показателей ретроградной цистометрии.

	A1	T1	Px1	P1	V1	A2	T2	Px2	P2	V2	Vmax	E1	E2
До терапии	39	0,12	26	57	132	66	0,6	77	116	232	233	5	8
После терапии	46	0,13	13	30	192	48	0,11	32	60	287	297	2	2
p	0,83	0,50	0,31	0,53	0,14	0,37	0,06	0,05	0,04	0,17	0,17	0,09	0,19

Критический уровень значимости принят равным 0,05

A1 и A2 – показатель адаптация мочевого пузыря на участке 1 и 2 позыва соответственно (% от идеальной нормы). T1 и T2 (мм/мл) – тонометрический индекс мочевого пузыря на участке 1 и 2 позыва соответственно. E1 и E2 (условные единицы) – удельное внутрипузырное давление на участке 1 и 2 позыва соответственно.

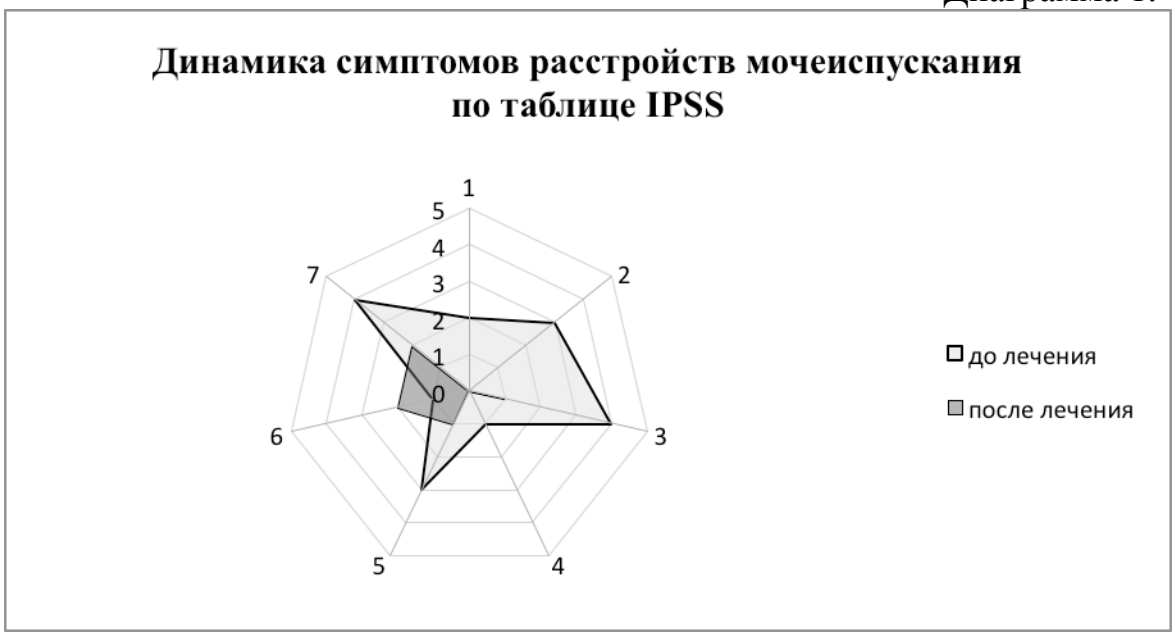
Таблица 3.

Связь между симптомами наполнения и внутрипузырным давлением.

	Удельное внутрипузырное давление	2 вопрос IPSS	4 вопрос IPSS	7 вопрос IPSS
До терапии	E1	0,88	0,73	0,54
	E2	0,31	0,17	0,11
После терапии	E1	0,61	0,05	0,47
	E2	0,11	0,07	0,35

Критический уровень значимости принят равным 0,05

Диаграмма 1.



Обсуждение.

Прежде чем приступить к обсуждению результатов исследования с позиции НФМ, стоит вспомнить наиболее часто цитируемую гипотезу о миогенной природе детрузорной активности[9]. Как известно, в основу гипотезы легло предположение о способности гладкомышечных клеток детрузора к спонтанным сокращениям. Отмечено, что в норме эти сокращения не синхронны, поэтому при наполнении мочевого пузыря

внезапных повышений внутрипузырного давления не происходит. Обнаружение постганглионарной денервации гладкомышечных клеток и увеличение числа межклеточных контактов при ГД позволило автору гипотезы предположить, что причиной внезапных подъемов внутрипузырного давления может быть облегченное распространение возбуждения по детрузору от спонтанно активирующихся миоцитов. Таким образом, согласно указанной гипотезе, симптоматика ГАМП должна иметь под собой основу в виде миогенной ГД. В свою очередь, экстраполяция на человека патофизиологических представлений о развитии постганглионарной денервации при гипертрофии детрузора вследствие ИВО у животных позволила объяснить связь ИВО и ГД у мужчин с АПЖ. [10,11,12]. Фактически это означало, что ирритативные симптомы АПЖ обязательно должны иметь под собой основу в виде ГД и прогрессировать по мере формировании ИВО.

Однако ни до, ни после терапии связи между выраженностью симптомов наполнения и показателями удельного внутрипузырного давления нами обнаружено не было. При этом после лечения наблюдалось как уменьшение ирритативной симптоматики, так и ослабление детрузорной активности. Указанные факты поначалу заставили нас усомниться в правильности отбора пациентов для исследования. Действительно, для моделирования ГД у лабораторных животных предварительно искусственно создавалась ИВО путем наложения металлического кольца либо лигатуры на проксимальную уретру. В нашей группе пациентов уродинамического подтверждения ИВО не проводилось. При этом у пациентов отсутствовала и какая – либо неврологическая симптоматика, позволяющая заподозрить нейрогенную детрузорную активность. Вместе с этим, анализ литературы показал, что существуют исследования, проведенные на мужчинах с АПЖ и подтвержденной ИВО, в которых уродинамические показатели и симптомы не коррелируют с морфологическими изменениями в детрузоре [13].

Если в основе формирования ирритативной симптоматики лежала не гиперактивность детрузора, то тогда что? Для ответа на данный вопрос отметим, что для формирования афферентного потока, идущего от мочевого пузыря и приводящего к активации сенсорной области парацентральной дольки коры головного мозга, необходима достаточная активация сенсорных нейронов, происходящая вследствие раздражения рецепторов мочевого пузыря. Из физиологии нижних мочевых путей известно, что в мочевом пузыре имеются рецепторы, реагирующие на его растяжение и сокращение. В норме по мере наполнения мочевого пузыря происходит все большее раздражение рецепторов растяжения, что ведет к активации сенсорных нейронов и передаче информации в центры мочеиспускания в ЦНС. При достаточной афферентации возникает позыв к мочеиспусканию. Во время мочеиспускания при сокращении мочевого пузыря происходит раздражение рецепторов сокращения, что обеспечивает формирование дополнительного потока афферентации в ЦНС. Предполагается, что таким образом происходит запуск рефлекса, активирующего детрузор [14].

В своем исследовании мы наблюдали возникновение позыва к мочеиспусканию у пациентов даже при объеме мочевого пузыря менее 100 мл. Столь малого объема в норме явно было бы не достаточно для формирования афферентного потока, необходимого для возникновения позыва. Если рассуждать в рамках гипотезы миогенной активности детрузора, то слабый афферентный поток от рецепторов растяжения должен был усилиться за счет раздражения рецепторов сокращения от спонтанно активирующихся миоцитов детрузора. И, чем выраженнее патологическая активность детрузора, тем более сильный и ранний позыв к мочеиспусканию должен был быть у пациентов. Однако, в нашем исследовании выраженность ГД не имела корреляции ни с частотой, ни с силой императивных позывов. Следовательно, афферентация от рецепторов растяжения не всегда была достаточной для усиления общего потока афферентации, идущего от мочевого пузыря. В таком случае мы должны либо согласиться с тем, что присутствовала дополнительная афферентация от рецепторов мочевого пузыря, либо признать, что изменилась чувствительность сенсорных структур. Какая – либо дополнительная афферентация от рецепторов мочевого пузыря вряд ли была возможна. Дело в том, что цистометрия выполнялась в условиях, максимально приближенных к реальным: проводилось медленное заполнение мочевого пузыря физиологическим раствором с температурой 37 – 38 С. Никаких провоцирующих детрузорную активность действий не проводилось. Афферентация от удлиненной простатической уретры и растянутой шейки мочевого пузыря, развившаяся вследствие роста аденоматозных узлов нами не принималась во внимание ввиду того, что мы никаким образом не влияли на размер простаты. И до и после лечения указанная афферентация не менялась. Таким образом, приходится признать, что причиной усиления афферентации от мочевого пузыря явилось изменение чувствительности сенсорных структур.

Согласно одному из основных законов неврологии, закона Кеннона – Розенблюта, повышение чувствительности нейрона к раздражителям происходит при его денервации. Применительно к мочевому пузырю, речь идет о так называемой преганглионарной денервации. Здесь стоит отметить, что рассматриваемая проблема находится на стыке двух наук – неврологии и урологии. Поэтому дальнейшие рассуждения считаем целесообразным проводить в рамках нейрофизиологической модели нарушений мочеиспускания (НФМ). Согласно указанной модели, денервация интрамурального ганглия происходит при выпадении функции преганглионарных нейронов вегетативной рефлекторной дуги, расположенных в боковых рогах спинного мозга. Уязвимость данных нейронов во многом обусловлена особенностями гемодинамики спинного мозга [7,8]. Развивающаяся при этом гиперчувствительность сенсорных нейронов интрамурального ганглия лежит в основе формирования сенсорного ГАМП. При этом, для создания потока афферентации, способного вызывать позыв, уже не требуется наполнения мочевого пузыря до объема, который был бы необходим для позыва в норме, что и

наблюдалось у пациентов, включенных в исследование. Повышенная чувствительность сенсорных структур явилась тем дополнительным фактором, модулирующим афферентацию, котрый не позволял выявить связь между симптомами наполнения и уродинамическими показателями – обьемом мочевого пузыря при позыве и уровнем патологической активности детрузора.

Отсутствие связи между ирритативными симптомами и ГД вполне возможно объяснить и в рамках гипотезы о миогенной патологической активности детрузора. Действительно, согласно гипотезе спонтанная активация миоцитов, будучи всякий раз различной, обусловливает непредсказуемо меняющийся уровень внутрипузырного давления вне зависимости от объема мочевого пузыря. Однако, здесь стоит отметить, что гипотеза, как научное предположение, выдвигаемое для объяснения каких – либо явлений, вне всяких сомнений, должна не противоречить никаким уже установленным фактам из области нормальной и патологической физиологии. В случае с указанной гипотезой наблюдается обратный процесс. Так, согласно современным представлениям о физиологии и анатомии метасимпатического отдела нервной системы, интрамуральные вегетативные ганглии содержат многочисленную и неоднородную группу нейронов (ассоциативные, чувствительные, двигательные, осцилляторные и др.), обеспечивающих существование внутриорганных рефлексов. В фазу накопления мочи их роль во многом состоит в подавлении спонтанной активности гладкомышечных клеток детрузора. Таким образом, за счет стабилизирующего механизма обеспечивается поддержание низкого внутрипузырного давления. В связи с этим сложно представить, что упомянутая выше патологическая активность денервированных миоцитов, объединенных в синцитий, может быть реализована при сохранной МНС. Особенно если учесть, что постганглионарная денервация, или иначе, отсутствие нервной трофики, выброса ацетилхолина и т.д., ведет к атрофии мышцы. В качестве примера локальной постганглионарной денервации можно рассматривать дивертикул мочевого пузыря.

Если природа ГД не миогенная, то тогда какая? Данный вопрос, является, пожалуй, одним из важнейших, стоящих перед нейроурологией. На сегодняшний день нам точно неизвестно, какие патологические процессы ведут к возникновению ГД. Однако, есть основания полагать, что они происходят в ЦНС. В пользу предположения, как установлено в работе [7], говорит высокая корреляция между ГД и неврологической патологией, имевшейся в анамнезе у пациентов (острые нарушения мозгового кровообращения, черепно – мозговые травмы, вертебро – базиллярная недостаточность, дисциркуляторная энцефалопатиия и др.). Не менее важным подтверждающим фактом является и изменение детрузорной активности после терапии альфа – блокатором, проникающим, через гематоэнцефаллический барьер.

Заключение. При лечении альфа – блокатором пациентов с АПЖ и ГД происходит независимое ослабление ирритативных симптомов и убывание

ГД. В основе описанного факта лежит сосуществование патофизиологических механизмов моторного и сенсорного ГАМП. В рамках НФМ, формирование нарушений, приводящих к ГД при АПЖ, происходит в надсегментарных структурах ЦНС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Abrams P. H. et al. The results of prostatectomy: a symptomatic and urodynamic analysis of 152 patients //The Journal of urology. – 1979. – Т. 121. – №. 5. – С. 640-642.
2. van Venrooij G. E. P. M. et al. Correlations of urodynamic changes with changes in symptoms and well-being after transurethral resection of the prostate //The Journal of urology. – 2002. – Т. 168. – №. 2. – С. 605-609.
3. Seki N. et al. Predictives regarding outcome after transurethral resection for prostatic adenoma associated with detrusor underactivity //Urology. – 2006. – Т. 67. – №. 2. – С. 306-310.
4. Housami F., Abrams P. Persistent detrusor overactivity after transurethral resection of the prostate //Current urology reports. – 2008. – Т. 9. – №. 4. – С. 284-290.
5. Thomas A. W. et al. The natural history of lower urinary tract dysfunction in men: minimum 10-year urodynamic followup of transurethral resection of prostate for bladder outlet obstruction //The Journal of urology. – 2005. – Т. 174. – №. 5. – С. 1887-1891.
6. Thomas A. W. et al. The natural history of lower urinary tract dysfunction in men: minimum 10□year urodynamic follow□up of untreated bladder outlet obstruction //BJU international. – 2005. – Т. 96. – №. 9. – С. 1301-1306.Brading A. F. A myogenic basis for the overactive bladder //Urology. – 1997. – Т. 50. – №. 6. – С. 57-67.
7. Данилов В. В., Данилова Т. И. Клинико-уродинамическое подтверждение нейрофизиологической модели гиперактивного мочевого пузыря //Урология. – 2010. – №. 4. – С. 15-20.
8. В.В. Данилов, Борисов В.В., Данилов В.В. Нейроурологические основы консервативной терапии расстройств мочеиспускания у больных аденомой предстательной железы. Владивосток: ООО «ПСП», 2014. 176 с.
9. Brading A. F. A myogenic basis for the overactive bladder //Urology. – 1997. – Т. 50. – №. 6. – С. 57-67.
10. Sibley G. N. A. An experimental model of detrusor instability in the obstructed pig //BJU International. – 1985. – Т. 57. – №. 3. – С. 292-298.
11. Sibley G. N. A. The physiological response of the detrusor muscle to experimental bladder outflow obstruction in the pig //BJU International. – 1987. – Т. 60. – №. 4. – С. 332-336.
12. Speakman M. J. et al. Bladder outflow obstruction—a cause of denervation supersensitivity //The Journal of urology. – 1987. – Т. 138. – №. 6. – С. 1461-1466.
13. Horn T. et al. Routine bladder biopsies in men with bladder outlet obstruction? //Urology. – 2004. – Т. 63. – №. 3. – С. 451-456.
14. Джавад-Заде М. Д. и др. Нейрогенные дисфункции мочевого пузыря //М.: Медицина. – 1989. – С. 383.