

СЕРГЕЙ СЕРГЕЕВИЧ НИКИТИН

кандидат медицинских наук, ассистент кафедры детской хирургии медицинского факультета, Петрозаводский государственный университет
ssnikitin@yandex.ru

ЛИЛИЯ РОМАНОВНА КАЗАК

заведующий клинико-диагностической лабораторией, Детская республиканская больница (г. Петрозаводск)
drb-glav@mail.ru

АННА НИКОЛАЕВНА ШИРЯЕВА

биолог, Детская республиканская больница (г. Петрозаводск)
drb-glav@mail.ru

ВАЛЕНТИНА ЮРЬЕВНА ДОЛГОВА

врач клинической лабораторной диагностики, Детская республиканская больница (г. Петрозаводск)
drb-glav@mail.ru

НИНА ГРИГОРЬЕВНА ШЕВЧЕНКО

врач клинической лабораторной диагностики, Детская республиканская больница (г. Петрозаводск)
drb-glav@mail.ru

СВЕТЛАНА АЛЕКСАНДРОВНА ЧУДЕЦКАЯ

врач клинической лабораторной диагностики, Детская республиканская больница (г. Петрозаводск)
drb-glav@mail.ru

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЛАБОРАТОРНОГО МЕТОДА ОПРЕДЕЛЕНИЯ АДРЕНОРЕАКТИВНОСТИ ПРИ СОЧЕТАННЫХ НАРУШЕНИЯХ ФУНКЦИЙ ТАЗОВЫХ ОРГАНОВ У ДЕТЕЙ

У детей с сочетанными нарушениями функций тазовых органов (гиперактивный мочевой пузырь и запоры) исследование состояния вегетативной нервной системы представляет определенные трудности. Наряду с общепринятыми методиками внедрен разработанный Р. И. Стрюк и И. Г. Длусской лабораторный метод определения адренореактивности организма. У детей данная методика использована впервые. Предложены нормативные показатели и выявлен высокий уровень активности симпатической нервной системы у детей с сочетанными нарушениями функций тазовых органов.

Ключевые слова: дети, гиперактивный мочевой пузырь, запоры, сочетанные нарушения функций тазовых органов, адренореактивность

Нарушения акта мочеиспускания и функции толстой кишки в детском возрасте – довольно распространенная и не всегда быстро поддающаяся лечению проблема. В возрастной группе 4–7 лет нарушения акта мочеиспускания встречаются у 20 % детского населения, а при достижении 14-летнего возраста их остается 2 % [2]. В среднем от 8 до 14 % детей всех возрастов страдают нарушениями акта мочеиспускания, в 80 % наблюдений их причиной является гиперактивный мочевой пузырь [14]. Запоры с энкопрозом или без него наблюдаются у 3 % дошкольников и у 1–2 % школьников. У 95 % детей, обратившихся по поводу запоров, не выявляется органического заболевания [5], [20]. В понятие «гиперактивный мочевой пузырь» (ГАМП) входят такие симптомы, как энурез, императивные позывы, императивное неудерживание мочи и поллакиурия [2], [9]. Дети с симптомами ГАМП обращаются за медицинской помощью к врачам различного профиля, точки зрения которых по поводу одних и тех же расстройств мочеиспускания не всегда совпадают. Это касается этиопатогенеза, терминологии, объема обследования, последо-

вательности применения диагностических методов, трактовки полученных данных, формулирования заключения и, что является наиболее важным, фармакотерапии ГАМП. Поскольку этиология и патогенез ГАМП до конца не ясны, лечение является симптоматическим и направлено на увеличение резервуарной функции мочевого пузыря и угнетение незаторможенных сокращений детрузора в фазу накопления. Для этих целей используется большое число препаратов: М-холинолитики (дриптан, детрузитол, спазмекс, солифенацин), альфа1-адреноблокаторы (кардура, дальфаз), а также пикамилон, пантогам, финибут, мезокарб, пирацетам, минирин, аминокислоты (таурин, глицин) и др. Показания к применению указанных препаратов в конкретной клинической ситуации сплошь и рядом носят неопределенный характер. Традиционно препаратами первого ряда являются М-холинолитики, поскольку именно функцией М-холинорецепторов определяются такие свойства мочевого пузыря, как способность поддерживать постоянное низкое давление и возможность накапливать определенный объем. Но тем не ме-

нее анализ применения антимиокардиальной терапии не оставляет сомнений в том, что проблема фармакологического лечения ГАМП далека от окончательного решения. ГАМП у детей является следствием гипоталамо-гипофизарной дисфункции. Следовательно, в его происхождении, помимо парасимпатической, не исключено участие симпатической нервной системы. Основной мишенью для симпатической нервной системы является сосудистая система мочевого пузыря. Имеются сообщения о вовлечении сосудистой системы в патогенез ГАМП у детей и обоснование его лечения альфа1-адреноблокаторами [1], [2], [3], [4], [7], [15], [17], [18], [19], [21]. Вероятно, что спазм сосудов микроциркуляторного русла и вызванная им ишемия детрузора нарушают функцию холинорецепторов и обуславливают появление дезадаптации и снижение функционального объема мочеиспускания.

В настоящее время стали появляться работы об участии симпатической гиперактивности и в формировании хронического колостоза [5].

В связи с тем что почти у половины детей ГАМП сочетается с запорами, представляется логичным, что и при ГАМП, и при хронических запорах первичной является симпатическая гиперактивность. Для уточнения данной гипотезы особый интерес представляет исследование вегетативной нервной системы (ВНС) у детей с сочетанными нарушениями функций тазовых органов.

Во взрослой практике известен достаточно точный лабораторный метод определения адренореактивности организма, который применяется преимущественно в кардиологической практике, но пока еще не получил широкого распространения. Это экспресс-метод определения адренореактивности организма – исследование адренореактивности мембран эритроцитов (АРМ), который разработан и внедрен Р. И. Стрюк и И. Г. Длусской в 1995 году [12]. Авторы, обследуя достаточно большую группу здоровых пациентов старше 18 лет, сделали вывод, что границей физиологической нормы АРМ является показатель 2–20 усл. ед., причем он стабилен в условиях привычного режима труда и отдыха. Выполнялись различные тесты в группах здоровых людей и лиц, страдающих гипертонической болезнью. Так, при проведении психоэмоциональных тестов показано, что величина АРМ, возрастая, адекватно отражает активность симпатoadреналовой системы, что подтверждается прямыми положительными корреляциями между частотой сердечных сокращений, артериальным давлением и АРМ. Показана связь между синдромом ранней реполяризации желудочков сердца (СРРЖ) и АРМ: у пациентов с СРРЖ показатель АРМ в среднем выше нормы и составляет 34,3 усл. ед. Заслуживает внимания исследование АРМ в условиях операционного стресса. Авторы исследовали пульс, артериальное давление и АРМ при проведении дистанционной литотрипсии у пациен-

тов с мочекаменной болезнью. По полученным результатам АРМ (6–75 усл. ед.) пациентов разделили на 3 группы (1-я – АРМ до 20 усл. ед., 2-я – 20–40 усл. ед., 3-я – более 40 усл. ед.); соответственно, показатели пульса и артериального давления в 3-й группе исходно выше, чем в 1-й и 2-й. Отмечено, что выраженность психоэмоциональных реакций, гиперемия кожи, мышечная дрожь, а также экстрасистолия нарастали по мере увеличения показателя АРМ, и если в 1-й группе экстрасистолы отмечены у 25 % пациентов, то в 3-й группе – практически у всех. При этом в 3-й группе нарушения сердечного ритма носили сложный характер: встречались политопные и групповые экстрасистолы. Таким образом, показана прогностическая роль АРМ в развитии аритмий в условиях психоэмоционального стресса. Представляет интерес прогностическая значимость АРМ у больных с острым коронарным синдромом. Так, у пациентов с инфарктом миокарда при низкой АРМ высока вероятность развития осложнений или рецидива заболевания вследствие высокой чувствительности адренорецепторов к катехоламинам. При нестабильной стенокардии низкие показатели АРМ, напротив, являются благоприятным прогностическим критерием, косвенно указывая на роль других механизмов, исключающих значение высокой активности симпатoadреналовой системы [12]. Эту методику определения адренореактивности организма мы решили использовать у детей с сочетанными нарушениями функций тазовых органов как дополнение к общепринятым способам определения состояния ВНС.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определение адренореактивности лабораторным методом выполнено 80 детям 4–15 лет (44 мальчика, 36 девочек). Из них 54 ребенка – это дети с сочетанными нарушениями функций тазовых органов, 26 детей составили контрольную группу. Дети с сочетанными нарушениями функций тазовых органов обследованы всесторонне: проведено урологическое, проктологическое и неврологическое обследование, в том числе исследование вариабельности сердечного ритма, при котором у всех детей группы выявлено гиперактивное состояние симпатической нервной системы. Дети контрольной группы – практически здоровые дети, им выполнялось исследование вариабельности сердечного ритма, при котором получены нормальные результаты, указывающие на хорошие адаптационные возможности сердечно-сосудистой системы.

Опишем методику определения адренореактивности. Метод основан на факте, что адреномиметики и адреноблокаторы, связываясь с адренорецепторами эритроцитов человека, изменяют степень гипоосмотического гемолиза. Сущность метода заключается в количественной оценке степени ингибирования гипоосмотического гемолиза эритроцитов в присутствии адреноблокатора. В контрольной пробе эритроциты

в гипоосмотической среде частично гемолизуются, степень гемолиза измеряют колориметрическим способом. В опытной пробе, содержащей в гипоосмотической среде адреноблокатор, эритроциты гемолизуются в меньшей степени вследствие связывания адреноблокатора клеточными рецепторами. Поэтому после осаждения центрифугированием негемолизированных клеток надосадочный слой в опытной пробе окрашен слабее, чем в контрольной [12].

Этапы определения адренореактивности организма по величине АРМ (по [12])

Реактивы и этапы проведения анализа	Контрольная проба, мл		Опытная проба, мл	
	Номер пробирки			
	1	2	3	4
Буферный раствор	2,5	2,5	2,5	2,5
Раствор адренореактивного вещества	–	–	0,1	0,1
Дистиллированная вода	0,1	0,1	–	–
Перемешать				
Образец крови, разбавленной 1 : 1	0,05	0,05	0,05	0,05
Перемешать без пенообразования				
Инкубировать 15 минут при комнатной температуре				
Перемешать без пенообразования				
Инкубировать 15 минут при комнатной температуре				
Центрифугировать 10 минут при 1500 об./мин.				

Надосадочный слой переносят в кювету фотометра и измеряют величину оптической плотности контрольных и опытных проб против физиологического раствора при длине волны 540 (500–560) нм в кювете с толщиной поглощающего свет слоя 10 или 5 мм. Величину АРМ рассчитывают по формуле:

$$\text{АРМ} = \frac{E_{01} + E_{02}}{E_{к1} + E_{к2}} \times 100 \%,$$

где АРМ – величина показателя адренореактивности, усл. ед.; E_{01} и E_{02} – оптические плотности опытных проб, ед. опт. плотн.; $E_{к1}$ и $E_{к2}$ – оптические плотности контрольных проб, ед. опт. плотн.

Повышение осморезистентности эритроцитов под влиянием адреноблокаторов можно связать с регуляцией Na/H^+ - и Na/K^+ -обмена клетки. Ингибирование осмозиса эритроцитов зависит от количества функционально активных адренорецепторов на поверхности клеток и указывает на их адренореактивность. Эритроциты, отражая общие закономерности изменений мембранных и клеточных структур под действием катехоламинов, могут считаться адекватной моделью системных проявлений активности симпатoadренальной системы [6], [8], [10], [11], [12], [13]. Это послужило основанием считать адренореактивность эритроцитов системным показателем адренореактивности организма.

Метод оценки адренореактивности организма по влиянию адреноблокатора на осморезистент-

ность эритроцитов имеет следующие достоинства. Прежде всего он прост: определение АРМ с параллельными пробами у одного обследуемого выполняется одним лаборантом за 50 минут, серия анализов для 5 обследуемых – за 1,5 часа. Не требуется сложного оборудования и дорогостоящих реактивов. Результаты хорошо воспроизводимы: случайная погрешность метода, то есть различия между парными (параллельными определениями) составляет 0,33 ед. в группе со

средней величиной АРМ 12,2 ед. (при расчете

погрешности (S) по формуле: $S = \sqrt{\frac{\sum d^2}{2n}}$, где d – различие между параллельными определениями при n = 10 [12]).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Данная методика у детей вообще и с сочетанными нарушениями функций тазовых органов в частности ранее описана не была. В нашей клинике определение адренореактивности мембран эритроцитов включено в программу обследования детей с сочетанными нарушениями функций тазовых органов с конца 2009 года. В нашей контрольной группе показатель адренореактивности составил 9,41 (1,5–18,8). Это позволяет предположить, что у детей норма АРМ практически не отличается от таковой у взрослых. У детей с сочетанными нарушениями функций тазовых органов показатель адренореактивности составил 49,73 (15,9–121,9) усл. ед. Дети с аритмиями и синдромом ранней реполяризации желудочков из исследования были исключены в связи с тем, что авторами методики показаны исходно высокие уровни АРМ у данной категории людей, а также с тем, что при наличии нарушений ритма сердца не проводилось исследование вариабельности сердечного ритма и возможности сопоставить результаты исследования симпатической нервной системы не было. Половых различий в контрольной группе и в группе детей с сочетанными нарушениями функций тазовых органов не отмечено: у мальчиков контрольной группы показатель адренореактивности составил 9,37 (1,5–18,8) усл. ед., у девочек – 9,46 (1,6–15,26) усл. ед., а в группе детей с сочетанными нарушениями функций тазовых органов у мальчиков показатель бета-адренореактивности – 49,04 (17,5–104) усл. ед., у девочек – 50,6 (15–121,9) усл. ед.

Как видно из представленных данных, у детей с сочетанными нарушениями функций тазовых органов максимальные показатели АРМ превышают значения у взрослых. На основании полученных результатов можно предполагать наличие высокого уровня активности симпатической нервной системы у детей с сочетанными нарушениями функций тазовых органов, что в целом укладывается в современные представления о патогенезе тазовых нарушений, однако

метод еще требует уточнения после увеличения количества наблюдений. Но в любом случае при сопоставлении с другими методами исследования вегетативной нервной системы у детей с сочетанными нарушениями функций тазовых органов удается получить схожие данные: высокая активность симпатического отдела вегетативной нервной системы при исследовании вариабельности сердечного ритма и низкие показатели тазового кровотока по данным реопельвиографии.

Таким образом, данная методика представляется пригодной для использования у детей. Складывается впечатление о ее высокой информативности в отношении диагностики симпатической гиперактивности при сочетанных нарушениях функций тазовых органов. Возможно, что на данном этапе изучения патогенеза сочетанных нарушений функций тазовых органов у детей полученные результаты исследования будут небольшим дополнением в пользу подтверждения гипотезы о наличии симпатической гиперактивности в широком смысле, одним из проявлений которой являются нарушения функций тазовых органов. В настоящее время методика

Р. И. Стрюк и И. Г. Длусской нами использована у детей с сочетанными нарушениями функций тазовых органов, но ее следует изучить и в отношении других патологических состояний.

ВЫВОДЫ

1. Определение АРМ у детей с сочетанными нарушениями функций тазовых органов является информативным исследованием симпатической нервной системы.
2. В качестве нормативных показателей АРМ у детей можно принять 1,5–18,8 усл. ед.
3. Результаты исследования АРМ у детей с сочетанными нарушениями функций тазовых органов позволяют подтвердить гипотезу о наличии симпатической гиперактивности у данной категории больных.
4. В совокупности с другими методами исследования вегетативной нервной системы определение АРМ может быть рекомендовано к применению у детей с дисфункциями тазовых органов; следствием этого должен стать правильный выбор лечебной тактики.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Вишневский Е. Л. Диагностика и лечение нейрогенных дисфункций мочевого пузыря у детей // Педиатрия. 1997. № 3. С. 42–44.
2. Вишневский Е. Л. Гиперактивный мочевой пузырь // Пленум правления Российского общества урологов. Тюмень, 24–27 мая 2005 г. Тюмень, 2005. С. 322–343.
3. Вишневский Е. Л., Джерибальди О. А. Лечение гиперактивного мочевого пузыря у детей альфа-адреноблокатором кардурой // Пленум правления Российского общества урологов. Тюмень, 24–27 мая 2005 г. Тюмень, 2005. С. 371.
4. Вишневский Е. Л., Джерибальди О. А. Роль нарушения пузырного кровообращения в патогенезе ГАМП у детей // Пленум правления Российского общества урологов. Тюмень, 24–27 мая 2005 г. Тюмень, 2005. С. 370.
5. Ленюшкин А. И., Ким Л. А., Рыжов Е. А., Цапкин А. Е. Эволюция взгляда на этиопатогенез хронических запоров у детей // Детская хирургия. 2009. № 6. С. 48–50.
6. Лукьянова Л. Д., Курлаев С. Н. О роли норадреналина в регуляции окислительного метаболизма миокарда крыс с разной резистентностью к гипоксии // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1992. № 12. С. 586–588.
7. Никитин С. С., Бережанская Т. И., Елагина Р. А. Новые направления диагностики и лечения нейрогенных дисфункций мочевого пузыря у детей // Медицинский академический журнал. 2005. Т. 5. № 2., прил. 6. С. 163–165.
8. Постнов Ю. В. О мембранной концепции первичной артериальной гипертензии (к развитию представлений о природе гипертонической болезни) // Кардиология. 1985. № 10. С. 63–71.
9. Пугачев А. Г., Кудрявцев Ю. В., Павлов А. Ю., Князькина О. М. Гиперактивный мочевой пузырь и морфологические изменения его слизистой оболочки у детей // Пленум правления Российского общества урологов. Тюмень, 24–27 мая 2005 г. Тюмень, 2005. С. 397–398.
10. Сапрыгин Д. Б., Серов Р. А., Каштэлян Л. С. и др. Реализуется ли повреждающее действие катехоламинов на миокард через гиперстимуляцию бета-адренорецепторов? // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1984. № 8. С. 175–177.
11. Свиридова Е. В., Щеголева Т. И., Бахова Л. К., Васильев И. М. Молекулярно-клеточные аспекты прогноза течения острого инфаркта миокарда // Кардиология. 1993. Т. 33. № 11. С. 58–60.
12. Стрюк Р. И., Длусская И. Г. Адренореактивность и сердечно-сосудистая система. М.: Медицина, 2003. С. 15–24.
13. Ульяновский Л. С. Эмоциональный стресс и экстракардиальная регуляция // Физиологический журнал. 1994. Т. 80. № 2. С. 23–33.
14. Урофлоуметрия. Справочное издание / Е. Л. Вишневский, Д. Ю. Пушкарь, О. Б. Лоран, В. В. Данилов, А. Е. Вишневский. М.: Печатный Город, 2004. 220 с.
15. Ягафарова Р. К., Зубань О. Н. Альфа-адреноблокаторы (дальфаз) при нарушении резервуарной функции мочевого пузыря // Урология. 2001. № 3. С. 23–26.
16. Allen J., Rasmussen H. Some effects of vasoactive hormones on the mammalian red blood cells // Prostaglandines in cellular biology. N. Y., 1972. P. 27–51.
17. Athanasopoulos A., Gyfopoulos K. Combination treatment with an (α -blocker plus an anticholinergic for bladder outlet obstruction: a prospective, randomized, controlled study) // J. Urol. 2003. Vol. 169. P. 2253–2256.
18. Cain M. P., Wu S. D., Austin P. F., Herndon C. D. Alpha blocker therapy for children with dysfunctional voiding and urinary retention // J. Urol. 2003. Vol. 170. P. 1514–1515.
19. Golebiewski A. Selective α -blockers for treating dysfunctional voiding in children // XV ESPU Congress. Regensburg, 2004.
20. Idiopathic constipation and soiling in children. Ann Arbor (MI) // University of Michigan Health System. 1997. Vol. 5.
21. Petersen Th., Husted P. Sildenafil treatment of neurourological patients with detrusor hyperreflexia and bladder emptying disability // Scand. J. Urol. Nephrol. 1989. Vol. 23. № 3. P. 189–194.