



ФГБУ «Московский
НИИ педиатрии
и детской хирургии»
Минздрава России,
Москва

Гиперактивный мочевой пузырь у детей. Перспективы энерготропной терапии

В.В. Длин, Н.Б. Гусева, С.Л. Морозов

Адрес для переписки: Сергей Леонидович Морозов, mser@list.ru

В статье рассматривается одна из наиболее актуальных уронефрологических проблем у детей – гиперактивный мочевой пузырь (ГАМП). В настоящее время активно изучаются новые звенья патогенеза развития ГАМП у детей. Ведутся разработки патогенетических подходов к лечению. До настоящего времени не уделялось нужного внимания исследованию уровня карнитина и его соединений у детей с ГАМП. В статье приводятся данные о состоянии карнитинового обмена у детей с ГАМП, показана его взаимосвязь с тяжестью клинической картины заболевания.

Ключевые слова: дети, нейрогенная дисфункция мочевого пузыря, гиперактивный мочевой пузырь, карнитин, ацилкарнитины, L-карнитин

Нейрогенная дисфункция мочевого пузыря у детей встречается значительно чаще, чем принято считать. По данным ряда исследователей, нарушения мочеиспускания встречаются у 10% детей [1–3]. По результатам многоцентрового исследования, проведенного экспертами Международного общества по проблеме недержания мочи у детей (International Children's Continence Society – ICCS) в странах Северной Европы, эти нарушения наблюдаются у 17% детей 5–12 лет (www.i-c-s-s.org). Среди нефрологических и урологических больных эта цифра достигает 50–60% [4–5]. Термин «гиперактивный мочевой пузырь» (ГАМП) был введен

в 1997 г. Международным обществом по проблеме недержания мочи (International Continence Society – ICS) и широко использовался во взрослой урологической практике [6]. В детской урологии понятие «синдром ГАМП» применяется с 2004 г. [7].

Гиперактивный мочевой пузырь – специфическая дисфункция мочевого пузыря, клинически проявляющаяся полным или неполным синдромом императивного мочеиспускания (поллакиурия, императивные позывы, императивное недержание мочи и никтурия) [8]. Клинический симптомокомплекс ГАМП у детей и взрослых отличается. В педиатрической практике ГАМП представляет собой син-

дром, который при одинаковых клинических проявлениях – поллакиурия, императивные позывы, императивное недержание мочи и др. – может быть следствием надсегментарных поражений как с детрузорным компонентом, так и без него [9], что требует проведения клинического уродинамического обследования как метода дифференциальной диагностики. В большинстве наблюдений детских урологов ГАМП клинически проявляется не только ургентным синдромом, но и эпизодами ночного энуреза, сопровождается и сокращением возрастной емкости пузыря, и никтурией [8]. ГАМП представляет собой серьезную проблему педиатрической практики, так как длительно существующая внутрипузырная гипертензия способствует развитию осложнений. Физиологический синергизм гладких мышц детрузора и поперечно-полосатых мышц сфинктерного механизма заключается в их поочередном сокращении и расслаблении для обеспечения накопления, хранения и полной эвакуации мочи. При физиологической норме изменения внутрипузырного давления наполнения между пустым и полным мочевым пузырем обычно меньше 10–15 см водного столба [10, 11]. У пациентов с ГАМП вследствие надсегмен-



тарных поражений различного генеза нарушение содружественной деятельности мускулатуры детрузора и сфинктеров отрицательно сказывается на его функции. В анамнезе таких детей, как правило, присутствуют внутриутробная гипоксия, перинатальная энцефалопатия, морфофункциональная незрелость. Симптомы ГАМП у детей старше 5 лет сопровождаются различными вегетативными расстройствами.

В последние годы ряд исследователей [10, 11] выделяют низкие и высокие группы риска по возникновению вторичных осложнений на основе уровня внутрипузырного давления. В том случае когда внутрипузырное давление превышает 40 см водного столба, происходит снижение клубочковой фильтрации, ухудшается дренаж мочи по мочеточнику, чашечно-лоханочной системе, что приводит к обструктивным гидронефрозам или пузырно-мочеточниковому рефлюксу. Даже в отсутствие рефлюкса или расширения верхних мочевых путей высокое внутрипузырное давление нарушает пассаж мочи в мочевой пузырь. Любые патологические процессы, которые вызывают постоянное или интермиттирующее повышение давления в мочевом пузыре выше 40 см водного столба, помещают ребенка в группу высокого риска по развитию вторичных осложнений, таких как пузырно-мочеточниковый рефлюкс, рецидивирующие инфекции мочевой системы, обструктивные гидронефрозы, что в конечном итоге приводит к формированию почечной недостаточности [11, 12].

Диагностика ГАМП базируется на данных анамнеза, клинической оценке мочеиспускания методом квалитметрии и клинического уродинамического обследования для подтверждения ведущей роли дисфункции мочевых путей в формировании синдрома.

Клиническая оценка состояния нижних мочевых путей по таблице Е.Л. Вишневого является количественным методом прикладной квалитметрии. Таблица включает 6 разделов, которые заполняются

на основании дневника спонтанных мочеиспусканий, календаря энурезов и анализов мочи. Суммарный балл, указывающий на выраженные расстройства (дневные и ночные проявления дизурии, недержания мочи, ночная полиурия, микробно-воспалительный процесс), находится в пределах 40–30 баллов. Средняя степень выраженности расстройств характеризуется купированием микробно-воспалительного процесса

и сокращением симптомов дизурии; оценивается от 30 до 20 баллов. Менее выраженная, легкая степень, как правило, наблюдается при полном или частичном восстановлении резервуарной функции мочевого пузыря, полном или частичном купировании ургентного синдрома; оценивается от 20 баллов и ниже (таблица) [9].

Клиническое уродинамическое обследование включает урофлоуметрию и ретроградную цисто-

Таблица. Оценка синдрома императивного мочеиспускания (ГАМП)

Симптомы	Состояние	Баллы		
1. Императивный позыв на мочеиспускание	Нет	0		
	Не каждый день	1		
	Каждый день – 1–2 раза	2		
	Каждый день – несколько раз	3		
2. Императивное недержание мочи	Нет	0		
	Не каждый день	1		
	Каждый день – 1–2 раза	2		
	Каждый день – несколько раз	3		
3. Непроизвольное мочеиспускание во время сна	Нет	0		
	Не каждый месяц	1		
	Несколько раз в месяц	5		
	Несколько раз в неделю	10		
	Каждую ночь – 1 раз	15		
	Каждую ночь – несколько раз	20		
4. Ритм спонтанных мочеиспусканий	А) Число мочеиспусканий в сутки			
	5–8	0		
	9–10	1		
	11–12	2		
	13–14	3		
	15–16	4		
	17–18	5		
	19–20	6		
	20 и более раз	7		
	Б) Средний эффективный объем мочевого пузыря в мл			
	Средний объем мочевого пузыря, мл	Возраст, лет		
		4–7	8–11	12–14
	До 50	4	5	6
	51–75	3	4	5
	76–100	2	3	4
	101–125	1	2	3
	126–150	0	1	2
151–175	–	0	1	
176–200	–	–	0	
5. Диурез с 18 до 6 часов в % (по отношению к суточному)	До 40%	0		
	От 41–50%	1		
	От 51–60%	2		
	От 61% и больше	3		
6. Лейкоцитурия	Нет	0		
	По Нечипоренко	1		
	По клиническому анализу мочи	2		



метрию с оценкой цистометрического объема мочевого пузыря, внутрипузырного давления покоя, комплаентности детрузора и его порогового давления потери мочи. Указанные методы позволяют оценить работу детрузора в фазе накопления и эвакуации мочи. Задача полного выявления причин возникновения ГАМП у детей еще далека от окончательного решения. Дисфункция такого рода имеет полиэтиологический характер и в большей мере связана с дисбалансом вегетативной регуляции. В последнее время все больше внимания уделяется нарушениям биоэнергетики детрузора и ее связи с холинергическими системами организма. Одним из наиболее важ-

ных биохимических процессов, обеспечивающих сократительную способность гладкомышечных клеток детрузора, является тканевое дыхание, метаболизм аденозинтрифосфата (АТФ) и внутриклеточный транспорт ионов кальция [13]. Учитывая, что процессы ослабления и сокращения гладкой мускулатуры в целом и детрузора в частности осуществляются с большими затратами энергии, нарушение тканевого дыхания влияет на функцию детрузора, в том числе и на его биоэнергетику [14]. В ряде исследований показано нарушение общего энергетического обмена при различных нефроурологических заболеваниях у детей [14–16, 19–20].

Так, в работах С.А. Ершовой и М.С. Игнатовой показана связь нарушений клеточного энергообмена с различными заболеваниями почек [15]. В.И. Вербицкий и соавт. [17], Л.Б. Меновщикова и соавт. [18] показали изменение активности митохондриальных ферментов при пузырно-мочеточниковом рефлюксе и обструктивных нефропатиях, а также эффективность энерготропной терапии препаратом Элькар в комплексном лечении этих состояний.

И.С. Белоусова и соавт. (2004) установили, что митохондриальные дисфункции оказывают заметное влияние на формирование, клинические проявления и динамику расстройств мочеиспускания, а также показали высокую эффективность энерготропной терапии с применением препарата Элькар при лечении нейрогенных дисфункций мочевого пузыря [14, 15]. Согласно полученным авторами данным, у 83% детей с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря как со сниженной, так и с сохранной резервуарной емкостью мочевого пузыря выявлена высокая эффективность препарата Элькар независимо от степени тяжести нарушения мочеиспускания. По квалиметрической таблице Е.Л. Вишневого суммарный балл расстройств мочеиспускания снизился на 56%, увеличение среднеэффективного объема мочевого пузыря составило 31% при нарушениях мочеиспускания легкой степе-

ни, 28% – средней и 58% – тяжелой [15].

Таким образом, проведенные исследования показали наличие нарушений клеточного энергообмена у детей с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря, а высокая эффективность препаратов карнитина (Элькара) в монотерапии указывает на нарушения со стороны карнитинового системы.

Карнитин был открыт в 1905 г. В.С. Гулевиным и Р. Кримбергом в экстракте из мышц млекопитающих, а в середине прошлого столетия установлено его витаминоподобное действие. Метаболические функции карнитина связаны с транспортом жирных кислот в митохондрии с их последующим окислением и выделением энергии АТФ, модуляцией внутриклеточного гомеостаза кофермента А в матриксе митохондрий, дезинтоксикацией избытка уксусной и ряда органических кислот, а также участием в процессах гликолиза, обмене кетоновых тел и холина [19, 20]. Биологически активным является природный L-стереоизомер карнитина, поэтому в качестве лекарственного средства, по мнению ряда авторов, должен применяться только L-карнитин, который может обеспечить оптимальную физиологическую потребность. В настоящее время препараты L-карнитина (Элькар) находят все более широкое применение в педиатрии, как при первичных митохондриальных заболеваниях, так и при коррекции вторичных митохондриальных нарушений, вызванных различными заболеваниями и патологическими состояниями [19, 20].

Параллельно продолжается поиск новых звеньев патогенеза развития ГАМП у детей и разработка патогенетических подходов к лечению.

До настоящего времени изучению уровня карнитина и его соединений у детей с ГАМП уделялось недостаточно внимания, поэтому выявление нарушений обмена карнитина будет способствовать оптимизации лечения детей, страдающих этим заболеванием.

Целью работы являлось определение состояния карнитинового

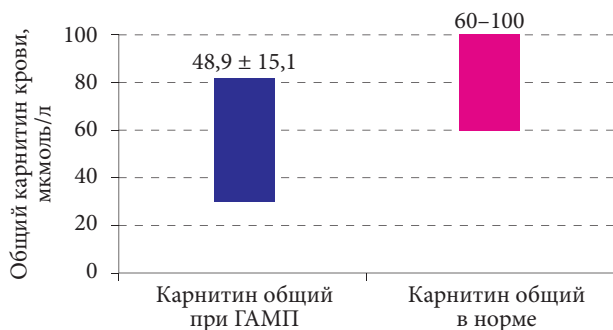


Рис. 1. Уровень общего карнитина у детей с ГАМП

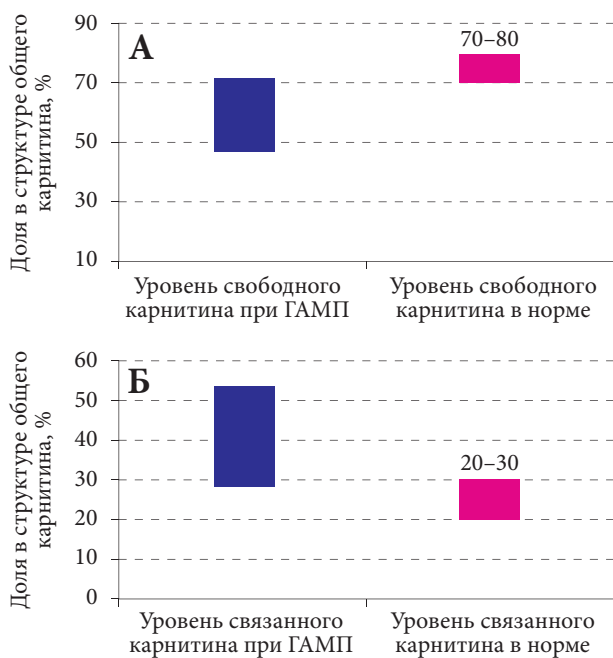


Рис. 2. Соотношение свободного (А) и связанного карнитинов (Б) в структуре общего карнитина у детей с ГАМП



обмена у детей с ГАМП и установление взаимосвязи соответствующих метаболических параметров с тяжестью клинической картины заболевания.

Клиническая характеристика групп и методы обследования

Было обследовано 30 детей с ГАМП (21 девочка – 70% и 9 мальчиков – 30%) в возрасте от 5 до 14 лет (средний возраст составил 8 ± 2 года). Диагноз ГАМП ставился на основании данных анамнеза, клинической картины заболевания. Для оценки степени выраженности нарушений мочеиспускания использовалась квалиметрическая таблица Е.Л. Вишневого (см. таблицу), в которой перечислены основные симптомы ГАМП, оцененные в баллах. Дети с клиническими проявлениями ГАМП были разделены на 3 группы в зависимости от тяжести нарушений мочеиспускания. В первую группу вошли 10 (33%) детей с легкой степенью нарушений мочеиспускания (менее 20 баллов), во вторую группу – 11 (37%) детей со средней степенью нарушения мочеиспускания (от 30 до 20 баллов), в третью группу – 9 детей (30%) с выраженным нарушением мочеиспускания (от 30 до 40 баллов). Всем больным проводилась функциональная оценка состояния нижних мочевых путей на уродинамической установке (Medtronic DUET, США). По данным уродинамического обследования оценивались цистометрический объем мочевого пузыря, внутрипузырное давление покоя, порог чувствительности мочевого пузыря, детрузорное пороговое давление потери мочи. Проведено исследование в капиллярной крови общего, свободного (C_0) и связанного карнитина (ацилкарнитина, АК) методом хромато-масс-спектрометрии (Agilent 6410 QQQ, США), вычислялся коэффициент «ацилкарнитина/свободный карнитин» (AK/C_0) [20, 21].

Результаты

У детей с ГАМП уровень общего карнитина варьировал от 31,085 до 83,443 мкмоль/л ($48,9 \pm 15,1$ мкмоль/л; норма

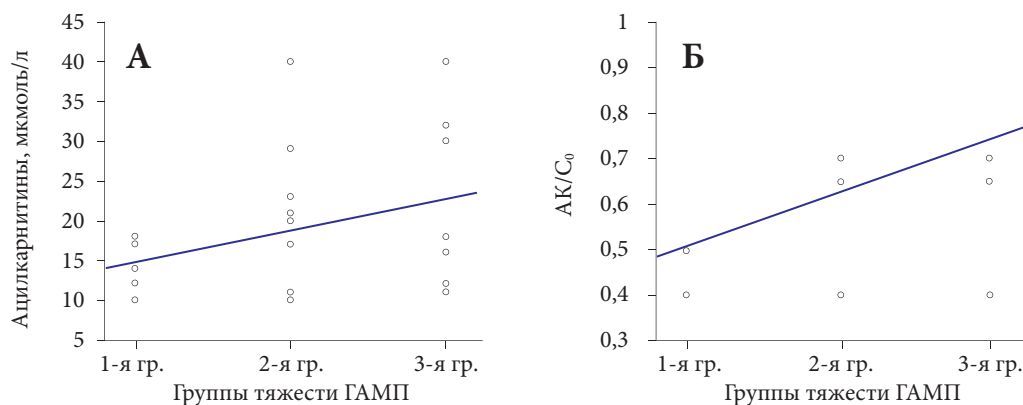


Рис. 3. Зависимость уровня ацилкарнитинов (АК, А) и значения коэффициента «ацилкарнитины/свободный карнитин» (AK/C_0 , Б) от степени выраженности ГАМП

60–100 мкмоль/л) [21–23] и был снижен у 80% обследованных (рис. 1).

Значения свободного карнитина колебались в пределах нормальных значений (19–45 мкмоль/л) – от 19,1 до 42,1 мкмоль/л ($29,9 \pm 7,3$ мкмоль/л; норма 20–60 мкмоль/л). У 7 детей (23%) с выраженными нарушениями мочеиспускания уровень C_0 находился на нижней границе нормы (менее 25 мкмоль/мл).

У 96% детей с ГАМП отмечались нарушения соотношения свободного карнитина и ацилкарнитинов в структуре общего карнитина: выявлено относительное снижение уровня C_0 в среднем до 59% при норме 70–80% и отмечено относительное повышение содержания АК в структуре общего карнитина в среднем до 40% (норма 20–30%) (рис. 2).

Выявлена прямая корреляционная связь между уровнем АК в крови и степенью выраженности ГАМП ($r = 0,4$; $p < 0,05$). Кроме того, наблюдалась прямая, средней силы корреляционная связь между тяжестью ГАМП и соотношением AK/C_0 ($r = 0,6$; $p < 0,05$). У детей с ГАМП соотношение AK/C_0 было повышено в 72% случаев ($0,69 \pm 0,2$ при норме $< 0,6$) (рис. 3).

Таким образом, для детей с ГАМП характерно нарушение карнитинового обмена в виде умеренного снижения уровня общего карнитина на фоне дисбаланса между содержанием свободного карнитина (C_0) и ацилкарнитинов (АК)

Полученные данные подтверждают обоснованность использования препаратов L-карнитина (Элькара) как в качестве монотерапии, так и в комплексном лечении нейрогенной дисфункции мочевого пузыря.

у 96% больных ($AK/C_0 = 0,69 \pm 0,2$ при норме $< 0,6$).

Установлена прямая корреляционная связь тяжести ГАМП с уровнем связанного карнитина в крови и значением коэффициента AK/C_0 . Для более тяжелых вариантов ГАМП характерно увеличение коэффициента AK/C_0 , что указывает на относительную недостаточность свободного карнитина и обосновывает включение в терапию для детей с ГАМП препаратов L-карнитина.

Полученные данные подтверждают обоснованность использования препаратов L-карнитина (Элькара) как в качестве монотерапии, так и в комплексном лечении нейрогенной дисфункции мочевого пузыря [14]. Важным является дальнейшее изучение динамики карнитинового обмена у детей с ГАМП и активности митохондриальных ферментов энергообмена на фоне применения препаратов L-карнитина. Не менее важным при этом является миографическое изучение сфинктерного аппарата мочевого пузыря. ◉



Литература

1. Вишневский Е.Л. Гиперактивный мочевой пузырь у детей // Материалы пленума Российского общества урологов (Тюмень, 24–27 мая 2005 г.). Тюмень, 2005. С. 322–351.
2. Зоркин С.Н., Гусарова Т.Н., Борисова С.А. Нейрогенный мочевой пузырь у детей. Возможности фармакотерапии // Лечащий врач. 2009. № 1. С. 37–44.
3. Морозов С.Л. Современные представления о нейрогенной дисфункции мочевого пузыря // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2013. Т. 58. № 4. С. 24–29.
4. Аляев Ю.Г. Расстройства мочеиспускания. М.: Литтерра, 2006. 208 с.
5. Вишневский Е.Л., Казанская И.В., Игнатъев Р.О., Гусева Н.Б. Эффективность лечения гиперактивного мочевого пузыря у детей дриптаном // Врачебное сословие. 2005. № 4–5. С. 32–35.
6. Abrams P.A., Wein A.J. Introduction: Overactive bladder and its treatments // Urology. 2000. Vol. 55. № 5A. Suppl. P. 12.
7. Raes A., Hoebeke P., Segaert I. et al. Retrospective analysis of efficacy and tolerability of tolterodine in children with overactive bladder // Eur. Urol. 2004. Vol. 45. № 2. P. 240–244.
8. Вишневский Е.Л. Синдром гиперактивного мочевого пузыря у детей // Вопросы современной педиатрии. 2007. Т. 6. № 2. С. 63–70.
9. Вишневский Е.Л., Панин А.П., Игнатъев Р.О., Никитин С.С. Дневник мочеиспусканий у практически здоровых детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2010. Т. 55. № 1. С. 65–69.
10. Вишневский Е.Л. Диагностика и лечение нейрогенных дисфункций мочевого пузыря у детей // Педиатрия. 1997. № 3. С. 27–30.
11. Verpoorten C., Buysse G.M. The neurogenic bladder: medical treatment // Pediatr. Nephrol. 2008. Vol. 23. № 5. P. 717–725.
12. Athanasopoulos A., Gyftopoulos K., Giannitsas K. et al. Combination treatment with an alpha-blocker plus an anticholinergic for bladder outlet obstruction: a prospective, randomized, controlled study // J. Urol. 2003. Vol. 169. № 6. P. 2253–2256.
13. Джавад-Заде М.Д., Державин В.М., Вишневский Е.Л. и др. Нейрогенные дисфункции мочевого пузыря. М.: Медицина, 1989. 384 с.
14. Белоусова И.С., Вишневский Е.Л., Сухоруков В.С., Шабельникова Е.И. Обоснование и эффективность применения L-карнитина в лечении детей с гиперактивным мочевым пузырем // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2004. Т. 51. № 1. С. 51–55.
15. Белоусова И.С. Обоснование и эффективность метаболической терапии у детей с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря: автореф. дис. ... канд. мед. наук. 2005. 27 с.
16. Нижегородцева Т.В., Ершова С.А., Игнатова М.С., Новиков П.В. Митохондриальные дисфункции при наследственных и приобретенных заболеваниях почек у детей // I Всероссийский конгресс «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии». М., 2002. С. 471–472.
17. Вербицкий В.И., Чугунова О.Л., Яковлева С.В. и др. Изменение клеточной энергетики у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом и рефлюкс-нефропатией // I Всероссийский конгресс «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии». М., 2002. С. 460–461.
18. Меновицкова Л.Б., Донгак А.А., Николаев С.Н., Шабельникова Е.И. Дисфункция митохондриальных ферментов дыхательной цепи при обструктивной нефропатии у детей // I Всероссийский конгресс «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии». М., 2002. С. 470–471.
19. Брин И.Л. Элькар в педиатрии. Научный обзор. НЦЗД РАМН, 2006. 28 с.
20. Копелевич В.М. Чудо карнитина. М.: Генезис, 2003. 80 с.
21. Николаева Е.А., Ледяев М.Я., Ключников С.О. Недостаточность карнитина у детей: причины возникновения, профилактика и лечение // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2008. Прил. 2. С. 1–44.
22. Леонтьева И.В., Николаева Е.А., Алимину Е.Г., Золкина И.В. Клиническое значение оценки показателей карнитинового обмена при кардиомиопатиях у детей // Практика педиатра. Октябрь 2012. С. 74–79.
23. Николаева Е.А., Золкина И.В., Харабадзе М.Н. и др. Коррекция недостаточности карнитина у детей с митохондриальными заболеваниями // Практика педиатра. Октябрь 2011. С. 2–6.

Overactive bladder in children: perspectives of energotropic therapy

V.V. Dlin, N.B. Guseva, S.L. Morozov

Federal State Budgetary Institution 'Federal Research Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery' of the Ministry of Health of Russia, Moscow

Contact person: Sergey Leonidovich Morozov, msr@list.ru

Overactive bladder is one of burning issues of children urology. Currently, pathogenesis of overactive bladder is being extensively investigated in children. Pathogenetical therapies are under development. Levels of carnitine and its derivatives have been understudied in children with overactive bladder. In this article, authors present the results of assessment of carnitine metabolism and its relation to the severity of symptoms of overactive bladder in children.

Key words: children, neurogenic bladder dysfunction, overactive bladder, carnitine, acylcarnitine, L-carnitine