

Влияние производных нейромедиаторных аминокислот на уродинамические показатели детей с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря

С.Н. Зоркин¹, О.И. Маслова¹, С.В. Артюхина², С.А. Борисова¹

¹НЦЗД РАМН, г. Москва

²Центр патологии мочеиспускания, г. Волгоград

#01/11 Коллоквиум Уронефрология

Нейрогенные дисфункции мочевого пузыря (НДМП) являются одной из актуальных проблем детской урологии, что связано со значительным ростом количества пациентов данного профиля [1–5, 7, 8]. Наряду с расстройствами мочеиспускания, которые приводят к значительному снижению качества жизни ребенка, проявляющемуся социальной изоляцией, снижением уровня самооценки, конфликтам в семье, детском саду, школе, это заболевание может стать причиной развития вторичных изменений со стороны мочевыводящей системы – рецидивирующего хронического цистита, пиелонефрита, пузырно-мочеточникового рефлюкса, уретерогидронефроза, приводящих к нефросклерозу, артериальной гипертензии и хронической почечной недостаточности. Это и обуславливает постоянный поиск путей улучшения лечения данной патологии [1–6, 8, 10].

В свете новых патогенетических аспектов формирования дисфункции мочевого пузыря, роли сложнейших биологических процессов и, в частности, «гипоксии» детрузора, в настоящее время широко применяют лечение препаратом Пикамилон (натриевая соль N-никотил-гамма-аминомасляной кислоты) – амидным производным никотиновой кислоты и гамма-аминомасляной кислоты, обладающим ноотропным, антигипоксическим и антиоксидантным эффектом. Однако использование только этого препарата не всегда оказывает положительный эффект. Способность нормализовать детрузорно-сфинктерные отношения у ряда производных нейромедиаторных кислот (Глицин, Пирацетам, Тауфон) является многообещающим в терапии НДМП. Именно результатам применения ряда таких аминокислот посвящена данная работа [3, 5, 9, 10].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Мы проанализировали особенности клинических проявлений, уродинамических показателей в зависимости от вида терапии нейрогенной дисфункции мочевого пузыря, в частности гиперрефлекторного типа, у 185 детей в возрасте от 3 до 15 лет, из них 84 мальчика и 101 девочка.

Соотношение полов (1:1,5) в нашем исследовании подчеркивает определенное неблагоприятное влияние эстрогенов на уродинамику верхних и нижних отделов мочевых путей. Известно, что гиперрефлексия у девочек с нестабильным мочевым пузырем сопровождается нарастанием эстрогенной насыщенности, обуславливающей повышение чувствительности М-холинорецепторов к ацетилхолину [2]. Это объясняет преобладание детей женского пола в совокупной группе больных с расстройствами мочеиспускания функциональной природы.

Всем детям проводили обследование, включающее клинические и биохимические анализы мочи и крови, бактерио-

логическое исследование мочи, ультразвуковое исследование почек и мочевого пузыря, урофлоуметрию и ретроградную цистометрию.

Все дети были разделены на V групп, каждая из которых состояла из 37 детей обоего пола:

- I группа – группа сравнения, получала антихолинэргетики, седативные препараты, витаминотерапию и физиолечение.

Четыре испытываемые группы получали различные аминокислотные препараты внутрь:

- II группа – Пирацетам, из расчета 50 мг/кг в сутки в три приема, перорально, после еды;
- III группа – Пикамилон (никотиноил-гамма-аминомасляная кислота), из расчета 5 мг/кг в сутки в три приема, перорально, после еды;
- IV группа – Тауфон (таурин), из расчета 50 мг/кг в сутки в три приема, перорально, до еды;
- V группа – Глицин, из расчета 50 мг/кг в сутки в три приема, перорально, до еды.

В комплексе с аминокислотами назначали витамины группы B, PP, A и E в возрастных дозах, антихолинэргетики (Беллатаминал), седативные препараты (растительного происхождения – валериана и пустырник) и физиопроцедуры. Курс лечения составил 1–1,5 мес.

Учитывая, что таурин, глицин и производные гамма-аминомасляной кислоты являются тормозными аминокислотами, их назначали детям с гиперрефлекторной формой нейрогенной дисфункции.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Нейромедиаторные аминокислоты широко используют в педиатрии, но мы обнаружили их новые свойства, а именно – способность оказывать определенное влияние на детрузорно-сфинктерные отношения со снижением степени выраженности или полным прекращением расстройств акта мочеиспускания как днем, так и ночью. Наиболее стабильно обратному развитию подвергались симптомы, отражающие выпадение резервуарной функции мочевого пузыря, – поллакиурия, императивные позывы, императивное недержание мочи и энурез. Согласно данным суточного режима спонтанных мочеиспусканий, до лечения и в группе сравнения и во всех испытываемых группах частота мочеиспусканий была 9,7 (при норме от 4 до 5 раз в сутки); минимальный эффективный объем мочевого пузыря 34,4 мл (при норме от 46 до 68 мл); эффективный средний объем 103,4 мл (при норме 140–192 мл); максимальный объем 133,6 мл (при норме 191–325 мл). Эти показатели свидетельствовали о наличии гиперрефлекторного мочевого пузыря (табл. 1).

ДЕТСКАЯ УРОЛОГИЯ

Таблица 1

Динамика ритма спонтанных мочеиспусканий у детей с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря до и на фоне лечения

Группы и количество больных	Частота мочеиспусканий в сутки		Эффективный объем мочевого пузыря, мл					
			Минимальный		Средний		Максимальный	
			M±m					
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
I - Традиционная, n=37	9,7±0,2	9,7±0,2	33,9±2,4	34,0±2,5	103,4±1,7	109,5±1,7	121,4±1,9	130,0±1,8
II - Пирацетам, n=37	9,7±0,2	5,8±0,1***	34,4±1,3	49,7±1,0***	103,2±1,1	127,0±1,1***	133,1±1,1	1691,1±1,5***
III - Пикамилон, n=37	9,7±0,2	5,0±0,1***	34,4±1,3	102,4±1,4***	103,4±1,1	123,1±1,5***	133,6±1,2	172,9±2,1***
IV - Тауфон, n=37	9,7±0,2	5,0±0,1***	33,9±1,2	69,2±1,2***	103,0±1,0	118,0±0,7***	133,2±1,1	169,0±2,0***
V - Глицин, n=37	9,7±0,2	5,0±0,1***	34,4±1,3	64,1±0,9***	103,2±1,2	122,1±0,9***	133,5±1,2	173,8±2,4

Примечание: * p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001; t-критерий Стьюдента; # p<0,05; ## p<0,01; ### p<0,001; wwww – критерий Вилкоксона–Уитни–Манна.

Таблица 2

Динамика показателей урофлоуметрии у детей с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря до и на фоне лечения

Показатели урофлоуметрии	Группы больных									
	M±m									
	I - традиционная, n=10		II - Пирацетам, n=10		III - Пикамилон, n=10		IV - Тауфон, n=10		V - Глицин, n=10	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Максимальная скорость эвакуации, мл/с	75,8±14,7	75,8±14,7	50,4±14,3	22,1±1,9#	54,8±13,7	39,8±1,0	54,5±12,0	29,6±0,8	79,5±20,3	20,0±0,9#
Время достижения максимальной скорости, с	8,6±0,6	8,6±0,6	8,5±1,5	9,6±2,3	8,3±1,5	11,1±1,8	9,1±1,6	11,1±1,8	9,7±2,4	6,8±1,0
Средняя скорость эвакуации, мл/с	6,4±0,1	6,7±0,1	4,7±0,7	7,7±0,3***	4,6±0,6	9,5±0,6***	4,7±0,7	8,8±0,7***	4,7±0,7	9,4±0,6***
Общий объем эвакуации, мл	105,1±1,5	108,1±1,5	88,4±7,6	92,3±6,9#	85,6±7,5	130,0±4,7#	86,7±7,4	104,0±4,7***	87,4±6,4	109,5±5,2
Время эвакуации, с	16,4±1,5	16,4±1,5	19,7±2,2	12,0±0,8#	22,8±2,7	13,5±1,2***	23,5±3,1	12,4±1,2***	20,6±2,3	11,9±0,9***
Общее время, с	22,4±2,1	22,4±2,1	25,2±3,2	16,7±1,9	29,2±2,6	16,2±1,6***	28,2±2,6	17,2±2,3#	24,9±2,9	13,4±1,1***

Примечание: * p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001; t-критерий Стьюдента; # p<0,05; ## p<0,01; ### p<0,001; wwww – критерий Вилкоксона–Уитни–Манна.

Таблица 3

Динамика показателей ретроградной цистометрии у детей с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря до и на фоне лечения

Показатели ретроградной цистометрии	Группы больных									
	M±m									
	I - традиционная, n=10		II - Пирацетам, n=10		III - Пикамилон, n=10		IV - Тауфон, n=10		V - Глицин, n=10	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
V _{max} - объем мочевого пузыря	113,0±1,3	113,0±1,3	112,0±1,2	146,0±4,2***	112,9±1,1	177,0±2,7***	113,1±1,2	230,2±5,4***	113,0±1,3	195,2±5,2***
V _m - объем мочевого пузыря при первом позыве	37,0±1,3	37,9±1,7	34,9±1,5	78,0±3,6***	36,9±1,7	99,2±3,1***	35,9±1,6	95,7±5,2***	36,9±1,7	97,0±3,9***
T - тонус детрузора	7,5±0,3	7,4±0,3	7,7±0,3	3,0±0,0***	7,4±0,2	2,5±0,0***	7,6±0,3	2,7±0,0***	7,7±0,3	2,6±0,3***

Примечание: * p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001; t-критерий Стьюдента; # p<0,05; ## p<0,01; ### p<0,001; wwww – критерий Вилкоксона–Уитни–Манна.

После проведенного лечения в группе сравнения, получавшей традиционное лечение, частота мочеиспусканий осталась прежней. В группах, получавших то же лечение в комплексе с аминокислотами, произошла существенная положительная динамика. Так, частота мочеиспусканий уменьшилась до 5,0. Увеличился также эффективный объем мочевого пузыря (минимальный, средний, максимальный), что представлено в табл. 1. По результатам суточного ритма спонтанных мочеиспусканий можно судить об аналогичном действии всех препаратов, наименее выраженном при применении пирacetам.

По данным урофлоуметрии и ретроградной цистометрии (табл. 2 и 3) видно, что клиническому улучшению функции мочевого пузыря соответствовали увеличение порога его чувствительности и рефлекторной возбудимости, то есть возрастание способности к накоплению и удержанию мочи (резервуарная функция). В не меньшей степени действие медиаторных аминокислот затрагивало адаптационную способность детрузора.

По данным урофлоуметрии, до лечения у всех детей с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря общий объем мочи и средняя скорость эвакуации были меньше нормы. Так, средняя скорость в группе сравнения составляла 6,4 мл/с; в группе, получавшей аминокислоты, — 4,7 мл/с (при норме 9,7 мл/с). Общий объем эвакуации в группе сравнения составил 105,1 мл, в испытываемой группе — 86,7 мл (табл. 2).

После лечения у детей, получавших медиаторные аминокислоты, происходило увеличение общего объема эвакуации от 92 мл до 130 мл, а средней ее скорости от 7,7 до 9,4 мл/с. В группе сравнения эти изменения отсутствовали (табл. 2).

По эффективности воздействия на эти показатели препараты распределились следующим образом: Тауфон > Пикамилон ≥ Глицин > Пирacetам, то есть наименее действенным был Пирacetам.

При анализе результатов ретроградной цистометрии у больных с гиперрефлекторным мочевым пузырем до лечения аминокислотами отмечается уменьшение порога чувствительности — первый позыв к мочеиспусканию, рефлекс и опорожнение мочевого пузыря происходят при меньшем его объеме, отмечается повышение внутрипузырного сопротивления за счет гипертонуса детрузора. V_{max} — объем мочевого пузыря до лечения — был в среднем равен 113,0 мл (норма 225,0 мл). V_p — объем мочевого пузыря при первом позыве до лечения — в среднем составил 37 мл (норма 125 мл). Т — тонус детрузора до лечения — в среднем был 7,5 (при норме 2,9–4,0) (табл. 3).

После лечения аминокислотами у детей II–V групп отмечено увеличение порога чувствительности — первый позыв к мочеиспусканию, рефлекс и опорожнение мочевого пузыря происходили при большем его объеме, нормализовался тонус детрузора. После лечения: V_{max} — восстанавливался до 188 мл. V_p — в среднем составил 99 мл. Т — тонус детрузора после лечения — в среднем 3,0. У детей группы сравнения достоверных изменений нет (см. табл. 3).

По воздействию на порог чувствительности позыва к мочеиспусканию препараты были приблизительно равными, за

исключением Пирacetам: (Тауфон = Глицин = Пикамилон) > Пирacetам.

При контрольном обследовании детей с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря через 6 мес после лечения у детей, получавших аминокислоты, сохранялись нормальные показатели уродинамики. В группе сравнения достоверных изменений показателей по сравнению с исходными не отмечено.

При изучении ритма спонтанных мочеиспусканий: уречение частоты мочеиспускания и сохранение увеличенного объема мочевого пузыря через 6 мес после окончания лечения выражено только в IV и V группах, получавших Тауфон и Глицин.

При проведенной в катанезе урофлоуметрии только у детей IV группы, получавших Тауфон, по двум показателям сохраняется достоверное увеличение средней скорости эвакуации и увеличение общего объема мочи, в остальных группах достоверных различий с исходными данными нет.

Через 6 мес после окончания лечения по данным ретроградной цистометрии у детей III, IV, V групп отмечаются достоверные различия по всем трем показателям: сохраняется увеличение максимального объема мочевого пузыря, увеличение объема при первом позыве и нормализация тонуса детрузора.

Учитывая результаты проведенного обследования, можно сделать вывод, что производные ГАМК, Тауфон и Глицин оказывают положительное влияние на уродинамику нижних мочевых путей как на центральном, так и на периферическом уровне [9–11].

ЛИТЕРАТУРА

1. Вишневский Е.Л., Лоран О.Б., Вишневский А.Е. Клиническая оценка расстройств мочеиспускания. — М.: ТЕРРА, 2001. — 96 с.
2. Державин В.М., Вишневский Е.Л., Абдурахманов Х.И. Роль эстрогенов в патогенезе нейрогенной дисфункции мочевого пузыря гиперрефлекторного типа и пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей // Педиатрия. — 1990. — № 4. — С. 10–14.
3. Джавад-Заде М.Д., Державин В.М., Вишневский Е.Л. и др. Нейрогенные дисфункции мочевого пузыря. — М.: Медицина. — 1989. — 383 с.
4. Кириллов В.И., Киреева Н.Г. Нейрогенные дисфункции мочевого пузыря у детей // РМЖ. — 1998. — Т. 6, № 9. — С. 587–593.
5. Кольбе О.Б., Сафонов А.Б., Сазонов А.Н. и др. Современные аспекты клиники, диагностики и лечения нейрогенных дисфункций мочевого пузыря // Педиатрия. — 2000. — № 4. — С. 34–39.
6. Лопаткин Н.А., Пугачев А.Г. Детская урология. — М.: Медицина. — 1986. — 490 с.
7. Маркова И.В., Неженцев М.В., Папаян А.В. Лечение заболеваний почек у детей. — СПб: Сотис. — 1994. — 389 с.
8. Марушкин Д.В., Артюхина С.В. Нейрогенные дисфункции мочевого пузыря. — Уч. пособие. — Волгоград, 1996. — 18 с.
9. Марушкин Д.В., Петров В.И., Папаян А.В. Результаты применения пикамилона в терапии недержания мочи у детей // Материалы Российской конференции «Пикамилон — в лечебной практике». — М., 1994. — С. 96–100.
10. Папаян А.В., Марушкин Д.В. Ночное недержание мочи у детей. — Уч. пособие. Волгоград, 1996. — 19 с.
11. Трошкин В.М., Радаева Т.М., Куркина С.А. Расстройства мочеиспускания у детей (Уч. пособие). — Нижний Новгород, 2000. — 24 с.