

СОСТОЯНИЕ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО МЕТАБОЛИЗМА И ЕГО КОРРЕКЦИЯ У ДЕТЕЙ С ГИПЕРАКТИВНЫМ МОЧЕВЫМ ПУЗЫРЕМ

С.Л. Морозов, Е.И. Шабельникова, В.В. Длин, Обособленное структурное подразделение «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии» ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Ключевые слова: *Нейрогенная дисфункция мочевого пузыря, ферменты клеточного энергообмена, энерготропная терапия, Элькар*

Keywords: *Neurogenic dysfunction of urinary bladder, enzymes of cellular energy metabolism, energotropic therapy, Elkar*

В настоящее время все более значимое положение занимает учение о полисистемных нарушениях клеточного энергообмена (митохондриальная патология). Ключевая область этого раздела медицины – наследственные синдромы, в основе которых лежат мутации генов, ответственных за митохондриальные белки (синдромы Кернса – Сейра, MELAS, MERRF, Пирсона, Барта и др.) [1].

Однако класс состояний, характеризующихся митохондриальной недостаточностью, отнюдь не ограничивается этими «первичными» митохондриальными заболеваниями. Громадное количество болезней включает в себя нарушения клеточного энергообмена в качестве «вторичных» звеньев патогенеза. Среди них: синдром хронического утомления, кардиомиопатии, гликогенозы, болезни соединительной ткани, рахит, тубулопатии, гипопаратиреоз, функциональные нарушения мочеиспускания [2].

Для практической медицины особое значение имеет изучение указанных нарушений в связи с наличием достаточно эффективных возможностей терапевтической коррекции. Однако при этом следует принять во внимание, что спектр патологических нарушений клеточного энергообмена чрезвычайно велик (повреждения различных звеньев цикла Кребса, дыхательной цепи, бета-окисления и др.) [3].

Нейрогенная дисфункция мочевого пузыря по-прежнему остается актуальной проблемой. У детей она обусловлена высокой социальной значимостью, приводящей к выраженному ограничению психической и физической активности пациента, затрудняющей его социальную адаптацию в обществе, что приводит к проблемам в общении со сверстниками, отставанию в учебе, конфликтным ситуациям в семье [4–6]. Распространенность нейрогенной дисфункции мочевого пузыря среди детского населения составляет в среднем 10–30%, что обуславливает не только научный, но и медико-социальный характер данной проблемы [7–10]. Нейрогенная дисфункция мочевого пузыря способствует развитию и поддержанию вторичных изменений мочевой системы, в частности может вызывать серьезные и необратимые повреждения почек и мочевого пузыря [8–11].

Таблица 1

Уровень активности ферментов биоэнергетического обмена (у. е.) лимфоцитов периферической крови в зависимости от тяжести проявления ГАМП (M±m)

Показатели	СДГ	альфа-ГФДГ	ЛДГ
Группы			
I (n = 13)	20,69 ± 3,05*	11,05 ± 2,34	17,37 ± 5,56
II (n = 14)	17,76 ± 1,72*	10,69 ± 2,06	14,38 ± 3,78
III (n = 8)	14,14 ± 1,97*	9,0 ± 3,78	15,02 ± 1,97

Примечание: P I-II = 0,007; P I-III = 0,0002; P II-III = 0,0002, достоверная разница p<0,05 при сравнении больных с гиперактивным мочевым пузырем между группами.

Ранняя диагностика и эффективная своевременная терапия нейрогенной дисфункции мочевого пузыря позволяет снизить риск повреждения верхних и нижних мочевых путей [11].

Проблема причин возникновения нейрогенных дисфункций мочевого пузыря еще далека от окончательного решения. Патогенез заболевания имеет полиэтиологический характер и в большой мере связан с дисфункцией вегетативной регуляции. Однако в последнее время все больше внимания уделяется нарушению биоэнергетики детрузора и ее связи с холинергическими системами организма [12].

Одним из основных нейромедиаторов вегетативной нервной системы является ацетилхолин. В последнее время появились данные о существовании ацетилхолина в крови, который не связан с синапсами и играет большую роль в обеспечении общей устойчивости организма [12]. В работах К. Tracey (США) [13] и К. Kawashima (Япония) [14] показано ключевое стимулирующее действие ацетилхолина, образующегося внутри тканей, а не в синапсах, на общую устойчивость организма. Было обнаружено присутствие ацетилхолина во многих не нейрональных клетках и тканях – иммунных клетках, клетках дыхательного эпителия и эндотелия сосудов, половых органах, мочевого пузыря и других [14]. Показано регуляторное действие внутриклеточного ацетилхолина на функции и биохимические превращения в клетках. Таким образом, возникло представление, что соматические клетки обладают холинергической системой, которая участвует в их функции, а холинергическая дисфункция связана с патологическими сдвигами в органах [13].

В работах Кондрашовой М.Н. и соавт. (2009) показано, что реципрокное влияние симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы имеет в митохондриях соответствующих представителей, а именно такие ферменты, как сукцинатдегидрогеназа и альфа-кетоглутаратдегидрогеназа [15]. Эти ферменты и их субстраты, сукцинат и альфа-кетоглутарат, являются уникальными метаболическими парами, которые связывают митохондрии с симпатической и парасимпатической нервной системой через своих посредников – адреналин/норадреналин и ацетилхолин [15–16]. В частности, в экспериментальных работах на животных Кондрашовой М.Н. и соавт. показана взаимосвязь уровня сукцинатдегидрогеназы и состояния холинергических систем организма. Так, при низких уровнях сукцинатдегидрогеназы преобладала активность парасимпатической нервной системы, основным медиатором которой является ацетилхолин.

Целью работы было определить состояние энергетического обмена у детей с ГАМП в зависимости от тяжести заболевания и установить в динамике состояние митохондриальных маркеров энергетического метаболизма после проведенной энерготропной терапии.

Клиническая характеристика групп и методы обследования. Было обследовано 35 детей с ГАМП (25 девочек – 72% и 10 мальчиков – 28%) в возрасте от 5 до 14 лет (средний возраст 8 ± 2 лет). Диагноз ГАМП ставился на основании данных анамнеза, клинической картины заболевания. Для оценки степени выраженности нарушений мочеиспускания использовалась квалиметрическая таблица Е.Л. Вишневого, в которой перечислены основные симптомы ГАМП,

оцененные в балах. Дети с клиническими проявлениями ГАМП были разделены на три группы в зависимости от тяжести нарушений мочеиспускания. Первая группа включала 13 (37%) детей с легкой степенью нарушений мочеиспускания (менее 20 баллов), вторая группа – 14 (40%) детей со средней степенью нарушения мочеиспускания (от 30 до 20 баллов) и третья группа – 8 детей (23%) 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.

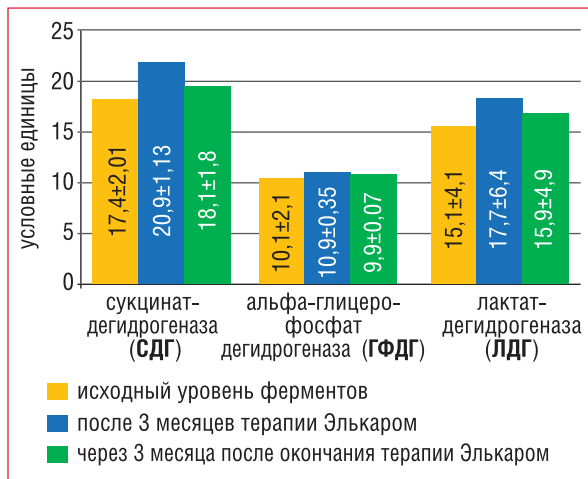
Для диагностики митохондриальной недостаточности у детей с ГАМП проводилось определение активности дегидрогеназ лимфоцитов: СДГ, альфа-ГФДГ, ЛДГ по методу AG. Averson Pears в модификации Р.П. Нарцисова с последующей визуальной и компьютерной морфометрией. Ферментативная активность оценивалась в условных единицах, соответствующих среднему числу гранул формазана, являющимся продуктом цитохимических реакций. У детей с ГАМП до приема терапии исследовалась исходная оценка уровня цитохимических ферментов, далее в течение 3 месяцев дети получали терапию L-карнитином (препарат **Элькар**[®], ООО «ПИК-ФАРМА») в дозировке 30–50 мг/кг/сут, с последующей оценкой уровня ферментов в динамике. Кроме того, оценивался уровень активности ферментов через 3 месяца после окончания терапии.

Результаты. При оценке исходного уровня ферментов клеточного энергообмена у детей с гиперактивным мочевым пузырем (1-я точка) уровень СДГ варьировал от 10 до 22 усл. ед. ($17,4 \pm 2,01$, норма 18–23) и был снижен у 63% обследуемых, причем достоверно более выраженное снижение уровня СДГ отмечалось у детей из II и III групп больных (табл. 1).

Уровень альфа-ГФДГ варьировал от 7 до 15 усл. ед. ($10,1 \pm 2,1$, норма 11–14) и был снижен у

Рисунок 1

Динамика показателей активности ферментов биоэнергетического обмена у детей с ГАМП (достоверные различия указаны в тексте)



57% обследуемых и достоверно не зависел от тяжести проявления ГАМП. Снижения уровня ЛДГ у больных с ГАМП не отмечалось, и ее уровень составил $15,1 \pm 4,1$ (норма 10–17) усл. ед.

Все дети с гиперактивным мочевым пузырем получали в течение 3 месяцев терапию Элькаром в дозировке 30–50 мг/кг/сут, с последующей оценкой уровня активности ферментов в динамике (2-я точка). Кроме того, оценивались показатели активности ферментов через три месяца после окончания терапии (3-я точка).

В динамике через 3 месяца терапии L-карнитином уровень СДГ в лимфоцитах крови был достоверно выше исходного уровня ($P = 0,00012$) и составлял $20,9 \pm 1,13$ усл. ед. (рис. 1).

Значительное увеличение уровня СДГ наблюдалось у всех больных, и у 92% пациентов его уровень находился в пределах нормы. Кроме того, на фоне терапии отмечалось достоверное увеличение ($p = 0,004$) уровня альфа-ГФДГ, который составлял $10,9 \pm 0,35$ усл. ед. (рис. 1).

Через 3 месяца после отмены терапии уровень СДГ достоверно снижался ($p = 0,0006$), но был выше исходных значений. Динамика уровней альфа-ГФДГ и ЛДГ была менее значимой, а через 3 месяца после отмены терапии их уровень соответствовал исходному (рис. 1).

ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА ЭНЕРГОДЕФИЦИТНЫХ СОСТОЯНИЙ

- ▶ *недоношенность, гипотрофия*
- ▶ *вегетативные расстройства*
- ▶ *нарушения нервно-психического развития*
- ▶ *патология эндокринной системы, ожирение*
- ▶ *заболевания сердечно-сосудистой системы*
- ▶ *патология почек и мочевой системы*
- ▶ *иммунодефицитные состояния*
- ▶ *митохондриальные болезни*
- ▶ *нервно-мышечные заболевания*
- ▶ *болезни соединительной ткани*
- ▶ *наследственные болезни обмена*
- ▶ *профилактическая медицина, спорт*



Рег. № ЛСР - 006143/10

Элькар®

ЛЕВОКАРНИТИН

ФОРМА ВЫПУСКА:

- ✓ раствор для приема внутрь **300 мг/мл**
• 100 мл • 50 мл • 25 мл
- ✓ раствор для инъекций **100 мг/мл**

- ВОЗДЕЙСТВУЕТ НА ВАЖНЕЙШИЕ ПРОЦЕССЫ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ И ЭНЕРГИИ
- ИМЕЕТ ШИРОКИЙ СПЕКТР ПРИМЕНЕНИЯ У ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ
- ВЫСОКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ



Источник дополнительной энергии

ООО «ПИК-ФАРМА»
125047 Москва, Оружейный пер., д. 25, стр. 1
тел./факс: (495) 925-57-00
www.elkar.ru



пик-фарма

При оценке показателей активности ферментов клеточного энергообмена установлена обратная корреляционная взаимосвязь уровня СДГ ($r = -0,7$; $p < 0,05$) в зависимости от степени выраженности ГАМП (рис. 2), тогда как корреляционная связь с уровнями альфа-ГФДГ и ЛДГ не установлена.

Следовательно, у большинства детей с ГАМП выявляются нарушения энергетического метаболизма, преимущественно в виде снижения уровня СДГ и альфа-ГФДГ, что обосновывает более широкое применение энерготропных препаратов.

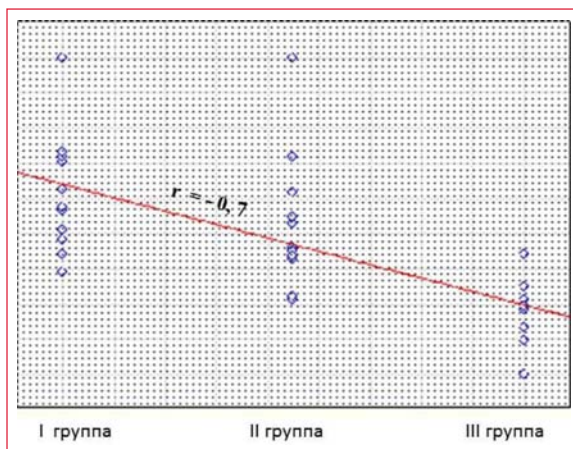
При оценке клинических результатов у детей с гиперактивным мочевым пузырем применение **Элькара** в качестве монотерапии в дозировке 30–50 мг/кг/сут показало высокую эффективность.

У детей I группы полностью купировались клинические признаки ГАМП, эффект от терапии сохранялся на всем периоде наблюдения за детьми. Во второй группе у 70% детей симптомы ГАМП полностью исчезали, при этом у 30% детей наблюдался частичный эффект в виде снижения количества эпизодов недержания мочи в ночное и дневное время, уменьшение выраженности императивных позывов на мочеиспускания. В третьей группе уменьшение клинических признаков ГАМП отмечалось у 40% детей, тогда как у 60% клинического эффекта не отмечалось или он был незначительный.

Применение энерготропных препаратов при нарушениях мочеиспускания у детей показало свою эффективность в ряде исследований [17]. Одним из основных энерготропных препаратов, применяемых при нарушениях мочеиспускания, является **Элькар**[®], представляющий собой L-стереоизомер карнитина, который оптимально подходит для коррекции процессов биоэнергетического обмена. Учитывая, что за последнее десятилетие значимую роль в патогенезе многих заболеваний приобрели нарушения клеточного энергообмена, то такая терапия вполне оправдана. Показана ее эффективность при различных патологических состояниях и заболеваниях

Рисунок 2

Корреляционная взаимосвязь уровня СДГ от тяжести проявления ГАМП




детского возраста, в том числе и при нарушениях мочеиспускания у детей [2].

Выводы. Таким образом, у большинства детей с ГАМП выявляются нарушения энергетического метаболизма преимущественно в виде снижения уровня СДГ и альфа-ГФДГ.

Показано, что уровень активности ферментов биоэнергетического обмена нормализуется после проводимого лечения, однако спустя 3 месяца после окончания терапии снижается, при этом не достигая исходного уровня ферментов. Снижение уровня активности данных ферментов через 3 месяца после окончания терапии обосновывает назначение повторных курсов препаратов L-карнитина.

В результате проведенного исследования установлена сильная обратная корреляционная зависимость тяжести ГАМП от уровня СДГ. Корреляционной связи уровней альфа-ГФДГ и ЛДГ с тяжестью ГАМП не выявлено.

Установлено, что применение препаратов L-карнитина (**Элькара**) показано для детей со средней и легкой степенью нарушения мочеиспускания в качестве монотерапии в дозировке 30–50 мг/кг/сут и в составе комплексной терапии у детей с тяжелой степенью расстройств мочеиспускания. 

Список литературы находится в редакции.