

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012

УДК 615.456:615.919:579.852.13].03:616.62-009.1-02:617.546-007.17

М. Н. Лазишвили<sup>1</sup>, С. Н. Николаев<sup>1</sup>, С. Л. Коварский<sup>1</sup>, Л. Б. Меновщикова<sup>1</sup>, Б. Т. Алиев<sup>2</sup>

## ВНУТРИДЕТРУЗОРНЫЕ ИНЪЕКЦИИ БОТУЛИНИЧЕСКОГО ТОКСИНА ТИПА А У ДЕТЕЙ С ВНУТРИПУЗЫРНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ НА ФОНЕ МИЕЛОДИСПЛАЗИИ

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздравсоцразвития России, кафедра детской хирургии (и.о. зав. каф. – проф. А. Ф. Дронов); ДГКБ № 13 им. Н. Ф. Филатова (главный врач К. В. Константинов); <sup>2</sup>кафедра детской хирургии (зав. – проф. А. М. Шамсиев) Самаркандского государственного медицинского университета

Марина Николаевна Лазишвили – аспирант, pedurology@bk.ru

*Методику введения ботулинического токсина типа А посредством внутридетрузорных инъекций применили у 26 детей с нейрогенной дисфункцией нижних мочевых путей, сопровождающейся внутрипузырной гипертензией на фоне синдрома миелодисплазии. Положительный результат лечения, который интерпретировался на основании изменений клинической картины течения заболевания, был достигнут у всех пациентов. Применение ботулинического токсина типа А в урологии высокоэффективно, что значительно расширяет возможности лечения дисфункций нижних мочевых путей у детей с синдромом миелодисплазии.*

**Ключевые слова:** нейрогенная дисфункция нижних мочевых путей, ГАМП, ботулинический токсин типа А, внутридетрузорные инъекции, миелодисплазия, дети

*The method of intradetrusor injections of type A botulism toxin was used to treat 26 children with neurogenic dysfunction of lower urinary tract with concomitant intravesical hypertension and myelodysplasia. Criteria for positive outcome of the treatment were changes in the clinical picture of the diseases. It was achieved in all 26 patients. It is concluded that the use of botulism toxin A in urology ensures high efficacy of the treatment and extends possibilities of therapy of lower urinary tract dysfunction in children presenting with myelodysplasia.*

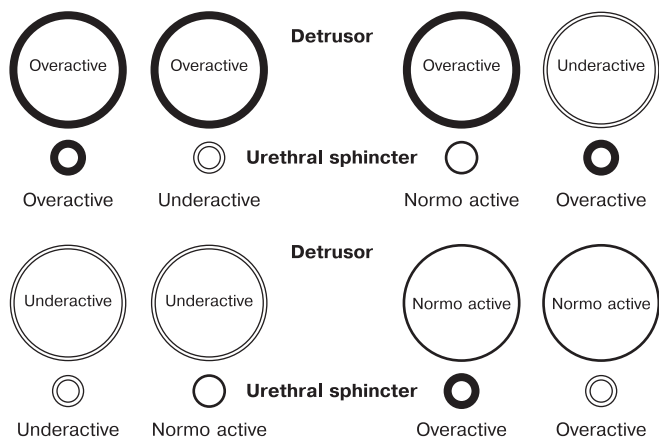
**Key words:** neurogenic dysfunction of lower urinary tract, hyperactive bladder, botulism toxin A test, intradetrusor injections, myelodysplasia, children

Миелодисплазия (синдром спинального дизрафизма) – собирательное понятие, объединяющее большую группу пороков развития спинного мозга, позвоночника и подлежащих тканей со скрытыми или явными клиническими проявлениями и сопутствующими нарушениями функции органов малого таза и опорно-двигательного аппарата. Проблема лечения детей с различными вариантами миелодисплазии является мультидисциплинарной, если учесть большую вариабельность клинических проявлений данного порока развития, однако урологическая составляющая занимает ведущее место. Это не только связано с наличием симптома недержания мочи, как правило, сопровождающего данный порок и являющегося главным в снижении качества жизни больного, но и сопряжено с такими осложнениями, как инфекция мочевыводящих путей, различные варианты obstructивных уropатий, в итоге приводящие к хронической болезни почек с исходом в хроническую почечную недостаточность [3, 6]. При лечении детей с данной патологией необходимо в первую очередь решать две основные задачи: защиты мочевых путей от уродинамических и инфекционных повреждений и улучшения качества жизни пациентов за счет минимизации симптомов со стороны нижних мочевых путей, связанных прежде всего с недержанием мочи [2, 6, 12].

Симптомокомплекс дисфункции нижних мочевых путей у больных с миелодисплазией характеризуется нарушением резервуарных и адаптационных свойств детрузора, замыкательной функции сфинктера и разнообразными сочетаниями указанных нарушений, варианты которых представлены в таблице Н. Madersbacher (см. рисунок) [10]. С позиции оценки состояния верхних мочевых путей наиболее неблагоприятными

вариантами являются те, которые сопровождаются постоянной или интермиттирующей внутрипузырной гипертензией. Именно в этой группе наиболее часто встречаются пузырнoзависимые формы пузырно-мочеточникового рефлюкса и мегауретера, осложняющиеся хронической болезнью почек [3, 6]. Основными методами лечения этой группы больных являются методики снижения внутрипузырного давления, увеличения резервуарной функции мочевого пузыря, что можно достичь при переводе больных на периодическую катетеризацию, параллельно проводится поведенческая терапия, физиолечение, назначаются фармакопрепараты, оказывающие холинолитическое действие, улучшающие гемодинамику в стенке детрузора, мембраностабилизаторы, периферические вазодилататоры [4, 7, 13].

Несмотря на определенные успехи указанных видов лечения, родители и сами дети не всегда бывают удовлетворены результатами как по причине недостаточной клинической эффективности, так и вследствие побочных эффектов медикаментозного лечения холинолитиками [4]. На сегодняшний день у детей с явлениями спинального дизрафизма наиболее предпочтительным является метод микрохирургического восстановления проводникового аппарата спинного мозга, позволяющий у ряда детей восстановить пузырный рефлюкс и ряд уродинамических пузырных констант, обеспечивающих более или менее адекватное мочеиспускание. В редких, наиболее сложных случаях при полной утрате резервуарной функции применяется метод аугментации мочевого пузыря с целью создания резервуара с низким внутрипросветным давлением. Внедрение в клиническую практику методов химической денервации позволяет на опре-



Классификация нейрогенных дисфункций нижних мочевых путей (Madersbacher H., 1990).

деленном этапе отсрочить или даже избежать хирургические методы лечения.

В последние годы для лечения нейрогенных дисфункций мочевого пузыря, сопровождающихся внутрипузырной гипертензией и малым объемом мочевого пузыря, прибегают к эндоскопическим инъекциям в детрузор ботулинического токсина типа А (БТА), механизм действия которого заключается в пресинаптической блокаде М-холинорецепторов, что приводит к хемоденервации гладкомышечных волокон детрузора [8]. В отличие от применяемых ранее с целью денервации перидуральных новокаиновых и маркаиновых блокад с использованием БТА длительность денервации значительно выше и достигает 6–8 мес [8]. Хороший миорелаксирующий эффект препарата подтверждается результатами его применения в неврологии и косметологии, а крайне низкая частота генерализованных и локальных осложнений на фоне обратимости полученных результатов позволила начать применение ботулинического токсина типа А в детской урологии [5, 9, 11]. В России единственным лекарственным препаратом, содержащим БТА и разрешенным к применению в урологии, является лантокс производства Ланчжоуского института биологической продукции, Китай (ФС № 2008/289 от 30.12.08).

Лантокс представляет собой стерильную лиофилизованную форму очищенного БТА, полученного из культуральной среды бактерий *Clostridium botulinum*. В качестве стабилизатора молекулы БТА в этом препарате использован желатин, что позволяет достигнуть высокой прочности трехмерной структуры молекулы. Благодаря повышению стабильности молекулы БТА можно ограничить нежелательную диффузию препарата и соответственно уменьшить используемые дозы и обеспечить локальность действия. 1 ЕД лантокса эквивалентна 1 ЕД ботокса.

## Материалы и методы

За период с февраля 2010 г. по февраль 2012 г. БТА использовали для лечения 26 больных (14 мальчиков и 12 девочек) в возрасте от 3 до 16 лет (средний возраст 6 лет 11 мес) с миелодисплазией и нейрогенным арефлекторным гипертоническим мочевым пузырем. Больные предъявляли жалобы на учащенное мочеиспускание и недержание мочи, при этом

виды недержания мочи были разными: у 8 – императивное, у 2 – стрессовое и у 16 – по типу *ischuria paradoxa* (парадоксальной ишурии).

Программа доклинического исследования проводилась в соответствии с рекомендациями Международного общества по проблеме удержания мочи у детей (ICCS) и включала наряду с общеклиническим обследованием микроскопическое и культуральное исследование мочи, ультразвуковое исследование верхних (выявление признаков обструктивной уропатии) и нижних мочевых путей, в том числе определение остаточной мочи. При подозрении на наличие скрытых форм миелодисплазии выполняли рентгеновский снимок пояснично-крестцового отдела позвоночника/МРТ или (у детей первых лет жизни) нейровизуализацию соответствующего отдела спинного мозга и спинномозгового канала. При наличии признаков обструктивной уропатии проводили рентгеноурологическое обследование.

Оценку уродинамики нижних мочевых путей начинали с заполнения в течение 72 ч дневника мочеиспусканий, в котором регистрировали время и объем выделенной и потерянной мочи, определяли частоту эпизодов недержания мочи и продолжительность «сухих» промежутков, наличие ургентности, а также регистрировали акты дефекации с указанием на наличие запоров и/или каломазания. Аппаратное уродинамическое исследование включало как неинвазивные методы (трехкратная урофлоуметрия с определением остаточной мочи, выявление парадоксальных движений тазового дна с помощью УЗИ и урофлоуметрия в сочетании с электромиографией (ЭМГ) мышц промежности), так и инвазивные – определение максимальной цистометрической емкости, регистрацию произвольных сокращений детрузора, их амплитуду; цистометрию также выполняли с фармакопробой (М-холинолитик – 0,1% раствор атропина). Для оценки замыкательного аппарата проводили профилометрию уретры с кашлевой пробой. Уровень спинального поражения уточняли с помощью ЭМГ тазового дна с исследованием сакральных вызванных потенциалов. Всем пациентам проводили анкетирование с целью оценки качества жизни (QoL) до и через 1, 3, 6 и 12 мес после лечения. Балльную оценку степени тяжести нарушений мочеиспускания выполняли по квалиметрическим таблицам (табл. 1).

Следует отметить, что на 1-м году жизни все пациенты перенесли первичную герниопластику по поводу миеломенингоцеле с локализацией в пояснично-крестцовом отделе.

На основании проведенного обследования больные были разделены на 2 группы. В 1-ю группу вошли 17 больных с арефлекторно-неадаптированным мочевым пузырем. Это состояние клинически проявлялось отсутствием позыва на мочеиспускание, принудительное мочеиспускание осуществлялось небольшими порциями за счет напряжения мышц передней брюшной стенки, при этом отмечалось наличие остаточной мочи (от 20 до 50% емкости мочевого пузыря) и недержание мочи по типу парадоксальной ишурии малого и среднего объема (т. е. при объеме от 150 до 300 мл) (Е. Л. Вишневский). При уродинамическом исследовании обнаружена внутрипузырная гипертензия. Тонус сфинктерного аппарата был нормальным или умеренно сниженным. Во 2-ю группу вошли 9 больных с арефлекторным спастическим мочевым пузырем, клинически проявляющимся тотальным недержанием мочи при отсутствии рефлекса на мочеиспускание, отсутствием остаточной мочи и резко выраженным снижением (менее 5–10% возрастного физиологического объема) или отсутствием резервуарной функции. При цистометрии отмечалась выраженная внутрипузырная гипертензия при почти полном отсутствии резервуарной функции мочевого пузыря, тонус замыкательного аппарата был снижен, наблюдались признаки детрузорно-сфинктерной диссинергии.

Лечение включало поведенческую терапию, метод биологической обратной связи (БОС-терапию) и физиолечение. Холинолитическую терапию получали 20 больных, у 6 боль-

Таблица 1

Таблица оценки синдрома императивного мочеиспускания (ГАМП)

Ф.И.О. \_\_\_\_\_ Пол \_\_\_\_\_ Дата рождения \_\_\_\_\_

Дата заполнения \_\_\_\_\_

Суммарный балл \_\_\_\_\_

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 раз и более	7		
	Б) средний эффективный объем мочевого пузыря, мл			
	Средний объем мочевого пузыря, мл	Возраст		
		4–7 лет	8–11 лет	12–14 лет
	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 06 ч, % (по отношению к суточному)	До 40	0		
	41–50	1		
	51–60	2		
	61 и больше	3		
6. Лейкоцитурия	Нет	0		
	В анализе мочи по Нечипоренко	1		
	В общем анализе мочи	2		

ных из-за непереносимости холинолитиков фармакотерапию не проводили.

Длительность лечения составила от 6–12 мес до 15 лет, однако в этой группе детей даже комплексное лечение давало лишь временный, нестойкий эффект. У пациентов сохранялось недержание мочи (несмотря на периодическую катетеризацию), либо катетеризацию приходилось осуществлять каждые 45–60 мин, что значительно ухудшало качество жизни пациентов. Кроме того, у всех больных с арефлекторно-неадаптированным мочевым пузырем имелись признаки нарушения уродинамики верхних мочевых путей и инфекционных осложнений. Поэтому с целью устранения внутрипузырной гипертензии и восстановления резервуарной функции мочевого пузыря пациентам был предложен альтернативный метод лечения – внутридетрузорное введение БТА. Процедуру проводили с разрешения этического комитета Российского государственного медицинского университета и после получения от родителей информированного согласия.

Дозу БТА выбирали из расчета 5–10 ЕД на 1 кг массы тела, но не более 150 ЕД на одну процедуру. Манипуляцию выполняли под наркозом. Лечебную дозу разводили в 5–15 мл физиологического раствора (10 ЕД в 1 мл) и вводили в 20–25 точек по заднебоковой стенке мочевого пузыря за исключением зоны треугольника Лъето: у детей от 3 до 5 лет по 2,5 ЕД на каждый вкол, у детей старше 5 лет по 5 ЕД на вкол (суммарная доза не более 150 ЕД). Для инъекции использовали иглы № 23 G, глубина инъекции не превышала 3 мм. С целью профилактики инфекционных осложнений накануне и после манипуляции больной получал фосфомицин трометамол (монурал) в возрастной дозировке. Надо отметить, что ни в одном случае при эндоскопическом внутридетрузорном введении препарата Лантокс отсутствовали какие-либо технические сложности или осложнения. В раннем послеоперационном периоде у одного ребенка отмечалась умеренная макрогематурия, купированная инфузионной и гемостатической терапией уже к 3-м суткам после манипуляции. В среднем послеоперационное пребывание пациента в стационаре составило 7 дней.

Контрольное обследование проводилось на 1, 2, 4, 12, 24-й неделе и через 1 и 1,5 года после процедуры. Эффективность лечения оценивали по клинической картине, анализу данных дневника мочеиспусканий с указанием эпизодов недержания мочи, наличия ургентности, длительности «сухих» промежутков и периодичности катетеризации. Оценивали также наличие мочевого синдрома и с помощью УЗИ – состояние верхних мочевых путей.

Таблица 2

**Результаты лечения, стабилизация основных уродинамических параметров**

Показатель	До лечения	После лечения
Объем мочевого пузыря, мл	30–100	80–280
Максимальное детрузорное давление, см вод. ст.	43 ± 32	20 ± 12
Частота периодической катетеризации	10	4–6

Функциональное исследование уродинамики включало урофлоуметрию с определением остаточной мочи и ретроградную цистометрию.

**Результаты и обсуждение**

Положительный результат лечения, который интерпретировался на основании изменений клинической картины течения заболевания, был достигнут у всех пациентов. Эффективный объем мочевого пузыря увеличился в среднем на 220%. Максимальное детрузорное давление снизилось, частота периодической катетеризации уменьшилась до 4–6 раз в день, а «сухие» промежутки увеличились до 2,5–3 ч, что, несомненно, является показателем значительного улучшения качества жизни пациентов (табл. 2).

Однако у двух пациентов через 10 мес значительно снизилась эффективность терапии БТА, что потребовало повторного введения БТА (лантокс).

В настоящее время метод инъекционного внутридетрузорного введения БТА рассматривается как наиболее перспективный в лечении нейрогенной гиперактивности детрузора у детей с синдромом миелодисплазии, резистентных к консервативной терапии.

**Заключение**

Наш первоначальный опыт применения инъекционного метода внутридетрузорного введения БТА (лантокс) у детей с миелодисплазией подтверждает высокую эффективность и техническую доступность инъекций в детрузор при отсутствии побочных эффектов после введения препарата.

Растущий клинический опыт свидетельствует о том, что временная хемоденервация с полным или частичным подавлением нейрональной активности, приводящая к расслаблению мышечных структур нижних мочевых путей, может быть достигнута с минимальным риском для здоровья больных.

Лантокс значительно расширяет возможности лечения дисфункций нижних мочевых путей у детей с синдромом миелодисплазии, являясь альтернативой операций аугментации мочевого пузыря и постоянного дренирования.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Вишневский Е. Л. // Рос. вестн. перинатол. и педиатр. – 1998. – № 1. – С. 44–48.
2. Гусева Н. Б., Гельдт В. Г. // Материалы пленума правления Российского о-ва урологов. – Ярославль, 2001. – С. 208–209.
3. Гусева Н. Б. Коррекция нарушений функции мочевого пузыря в консервативном и оперативно лечении детей с недержанием мочи при миелодисплазии: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2007.
4. Казанская И. В., Вишневский Е. Л., Игнатьев О. Р., Гусева Н. Б. // Вопр. соврем. педиатр. – 2006. – Т. 5, № 2.
5. Меновицкова Л. Б., Коварский С. Л., Лазивили М. Н. // Вестн. экспер. и клин. хир. – 2011. – Прил. – С. 68–69.
6. Николаев С. Н. Реконструктивные хирургические вмешательства в комплексном лечении недержания мочи у детей с миелодисплазией: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1996.
7. Новикова Е. В. Применение интерферентных токов в комплексной терапии хронического пиелонефрита у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2002.
8. Орлова О. Р., Яхно Н. Н. Применение Ботокса (токсина ботулизма типа А) в клинической практике. – М., 2001.
9. Corcos J., Al-Taweel W., Robichaud C. // J. Urol. (Baltimore). – 2004. – Vol. 171–181.
10. Madersbacher H. // Paraplegia. – 1990. – Vol. 28. – P. 217–229.
11. Schulte-Baukloh H., Knispel H. H., Michael T. // Pediatrics. – 2002. – Vol. 110, N 2, Pt 1. – P. 420–421.
12. Tarcan T., Bauer S., Olmedo E. et al. // J. Urol. (Baltimore). – 2001. – Vol. 165. – P. 564–567.
13. Van Gool J. D., Dik P., de Jong T. P. // Eur. J. Pediatr. – 2001. – Vol. 160. – P. 414–420.

Поступила 22.03.12