

Н.Б. Гусева^{1,2,3}, С.С. Никитин^{4,5}, А.А. Корсунский^{2,6}, А.В. Колодяжная⁷,
Н.С. Хлебутина^{2,6}, С.П. Яцык⁸

ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ С ЭНУРЕЗОМ И НОЧНОЙ ПОЛИУРИЕЙ

¹Отдел хирургии детского возраста НИИ клинической хирургии ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, ²ГБУЗ «Детская городская клиническая больница № 9 им. Г.Н. Сперанского ДЗМ», ³НПЦ детской психоневрологии ДЗМ, г. Москва; ⁴ГБУЗ «Детская республиканская больница»; ⁵ФГОУ ВО Петрозаводский государственный университет, Медицинский институт, г. Петрозаводск, ⁶кафедра педиатрии и детских инфекционных болезней педиатрического факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, г. Москва; ⁷ГБУЗ «Детский центр медицинской реабилитации» ДЗ г. Севастополя; ⁸ФГАУ «НМИЦ ЗД» МЗ РФ, г. Москва, РФ



Представлены основные патогенетические факторы формирования энуреза у детей без пороков развития и заболеваний позвоночника и спинного мозга. 48 детям проведено лечение когнитивными и поведенческими методами, основой которых являлось формирование возрастного физиологического режима потребления жидкости и мочеиспусканий. Препаратом выбора медикаментозной терапии явился десмопрессин («Антиква® Рапид») 120 мкг, эффективность которого оценивали через 6 недель лечения по количеству мокрых ночей в неделю. Если их количество сокращалось на 50% и более от исходного, то дозу препарата оставляли прежней. Детям, у которых доля мокрых ночей составляла более 50%, дозу десмопрессина увеличивали на 60 мкг/сут. Общий курс лечения составлял 3 месяца. Эффективность лечения в конце курса оценивали по длительности «сухого» промежутка. Если она оказывалась менее 14 дней, планировали аналогичный повторный курс. Выявлена корреляция между объемом ночного диуреза (НД) и количеством эпизодов энуреза в неделю, отметили снижение этих показателей на 32% на этапе 1,5-месячного лечения и на 67% по итогам 3-месячного лечения. Дневной диурез продемонстрировал статистически значимый рост, а НД – статистически значимое снижение по итогам 1,5 и 3 месяцев лечения. После 3-месячного курса длительность «сухого» промежутка 14 дней отмечена у 16 детей (33%). 2/3 пациентов (67%) требовали повторного курса лечения.

Ключевые слова: энурез, дети, десмопрессин.

Цит.: Н.Б. Гусева, С.С. Никитин, А.А. Корсунский, А.В. Колодяжная, Н.С. Хлебутина, С.П. Яцык. Особенности лечения детей с энурезом и ночной полиурией. Педиатрия. 2019; 98 (5): 56–61.

N.B. Guseva^{1,2,3}, S.S. Nikitin^{4,5}, A.A. Korsunsky^{2,6}, A.V. Kolodyazhnaya⁷,
N.S. Khlebutina^{2,6}, S.P. Yatsyk⁸

PECULIARITIES OF TREATMENT OF CHILDREN WITH ENURESIS AND NIGHT POLYURIA

¹Pediatric Surgery Department, Scientific Research Institute of Clinical Surgery, Pirogov Russian National Research Medical University; ²G.N. Speransky City Children's Hospital № 9; ³Scientific Practical Center of Pediatric Psychoneurology, Moscow; ⁴Children's Republican Hospital; ⁵Petrozavodsk State University, Medical Institute, Petrozavodsk; ⁶Pediatrics and Pediatric Infectious Diseases Department, Faculty of Pediatrics, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow; ⁷Children's Center of Medical Rehabilitation, Sevastopol; ⁸National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russia

Контактная информация:

Гусева Наталья Борисовна – д.м.н., рук. центра урологии, андрологии и патологии тазовых органов ГБУЗ «ДГКБ № 9 им. Г.Н. Сперанского ДЗМ», гл. научн. сотрудник НИИ клинической хирургии ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, гл. научн. сотрудник НПЦ психоневрологии ДЗМ
Адрес: Россия, 123317, г. Москва, Шмитовский проезд, 29
Тел.: (499) 256-21-61, **E-mail:** guseva-n-b@yandex.ru
Статья поступила 3.09.19,
принята к печати 20.09.19.

Contact Information:

Guseva Natalya Borisovna – MD., head of the Center of Urology, Andrology and Pelvic Organs Pathology, G.N. Speransky City Children's Hospital № 9; chief scientific employee of the Scientific Research Institute of Clinical Surgery, Pirogov Russian National Research Medical University, chief scientific employee of the Scientific Practical Center of Pediatric Psychoneurology
Address: Russia, 123317, Moscow, Shmitovskiy proezd, 29
Tel.: (499) 256-21-61, **E-mail:** guseva-n-b@yandex.ru
Received on Sep. 3, 2019,
submitted for publication on Sep. 20, 2019.

The article presents main pathogenetic factors of enuresis formation in children without malformations and diseases of the spine and spinal cord. 48 children were treated with cognitive and behavioral methods, based on formation of an age-related physiological regimen of fluid intake and urination. The drug of choice for drug therapy was desmopressin (Antikva Rapid) 120 mcg, efficacy was evaluated after 6 weeks of treatment by the number of night bedwetting per week. If its number was reduced by 50% or more from the original, then the drug dose remained the same. For children, whose proportion of night bedwetting was more than 50%, the desmopressin dose was increased by 60 mcg/day. The total treatment course was 3 months. Treatment efficacy at the end of the course was evaluated by the “dry” period duration. If it was less than 14 days, a similar repeat course was planned. A correlation was found between the volume of nocturnal diuresis (ND) and the number of enuresis episodes per week, a decrease of these indicators by 32% at the stage of 1,5-month treatment and by 67% at the end of 3-month treatment was noted. DD showed a statistically significant increase, and ND a statistically significant decrease following the results of 1,5 and 3 months of treatment. After a 3-month course, a dry period of 14 days was observed in 16 children (33%). 2/3 of patients (67%) required a second course of treatment.

Keywords: enuresis, children, desmopressin.

Quote: N.B. Guseva, S.S. Nikitin, A.A. Korsunsky, A.V. Kolodyazhnaya, N.S. Khlebutina, S.P. Yatsyk. Peculiarities of treatment of children with enuresis and night polyuria. *Pediatrics*. 2019; 98 (5): 56–61.

Несмотря на практически тысячелетнюю историю изучения проблемы энуреза у детей, остаются актуальными вопросы поиска новых методов диагностики и лечения в связи с высокой частотой встречаемости данной патологии. Среди детей разного возраста она составляет 10–33%, среди взрослых – 1–2% [1]. Европейские ученые провели анонимное анкетирование родителей 4250 школьников в возрасте 6–13 лет. Общая распространенность энуреза, по данным исследования, составила 9,52%. Распространенность среди мальчиков и девочек составляла 12,4 и 6,5% соответственно. Кроме того, у 48% детей с энурезом отмечена низкая школьная успеваемость, связанная с задержкой морфофункционального развития. В течение последних 50 лет отечественные и зарубежные исследователи выявили и доказали множество патогенетических факторов развития энуреза. Достаточно подробно неврологи осветили роль нарушения созревания коры головного мозга и супраспинальных структур (задний гипоталамус, средний мозг, варолиев мост, locus coeruleus), минимальных мозговых дисфункций в формировании энуреза [2, 3].

Неоспоримы факты, подтверждающие генетическую теорию энуреза, наследование гена *ENURI*, передаваемого с хромосомами 8, 12, 13, 22. Один из акцентов исследователи ставят на изменениях у детей секреции антидиуретического гормона (АДГ) в ночное время [4].

Нейроурологи считают моносимптомный энурез одним из вариантов расстройства нижних мочевых путей, патогенез которого основан на нарушении функции супраспинальных центров мочеиспускания. В большинстве случаев энурез сопровождается снижением эффективного объема мочевого пузыря (МП) при нормальной частоте мочеиспусканий в сутки, что обусловлено недостаточным потреблением жидкости [5, 6].

Теоретическое исследование Jönson Ring и соавт., заключавшееся в опросе 46 детей в возрасте от 6 до 18 лет с ночным энурезом (НЭ), выявило у них нарушение самооценки, негативно

влияющей на отношения с друзьями [7]. В работе А. Gontard у детей с энурезом определена структура поведенческих расстройств и субклинических психологических симптомов. Фактически у 20–30% детей с НЭ отмечаются психические расстройства. Данные сопутствующие нарушения требуют раннего выявления, оценки, а в тяжелых случаях – оказания специализированной медицинской помощи [8]. Многоцентровый анализ, проведенный в разных странах, показал, что у детей с энурезом страдает и качество сна. Причинами этого являются ночное пробуждение, гигиенические проблемы, смена нательного и постельного белья [9–11].

Материалы и методы исследования

После подписания информированного согласия официальных представителей детей обследованы и получили лечение 48 пациентов в возрасте 6–17 лет. Изучаемая выборка представлена 35 мальчиками (73%) и 13 девочками (27%) (медиана возраста – 11 лет, мода – 10 лет).

Методом МРТ исключены пороки, заболевания позвоночника и спинного мозга, а с помощью УЗИ и урофлоуметрии (УФМ) – аномалии развития, воспалительные заболевания нижних мочевых путей и нейрогенный МП. Количество мокрых ночей исходно составило $4,8 \pm 2,2$ раза в неделю, количество эпизодов непроизвольного мочеиспускания за 1 ночь – $1,75 \pm 0,75$ раза, количество мочеиспусканий в сутки – $8,5 \pm 3,7$ раза. По результатам пробы Зимницкого, плотность мочи колебалась от 1007 до 1020. Исходно количество потребляемой жидкости не соответствовало возрастной норме у 36 детей, у 12 отмечено смещение основного объема потребления жидкости на вторую половину дня. По данным ЭЭГ, частота альфа-ритма составила $8,7 \pm 0,8$ Гц. Лечение проведено с использованием когнитивной и поведенческой терапии, включавшей мероприятия по формированию возрастного физиологического режима потребления жидкости и мочеиспусканий. 46 пациентам был назначен десмопрессин («Антиква® Рапид») однократно

на ночь, в дозе 120 мкг, а 2 детям 6 лет – в дозе 60 мкг. Критерием исключения из исследования были показатели плотности мочи менее 1005 и более 1021.

Антиква® Рапид – синтетический аналог вазопрессина, выпускающийся в форме диспергируемых таблеток. Оказывает выраженное антидиуретическое действие. По сравнению с вазопрессином в меньшей степени влияет на гладкую мускулатуру сосудов и внутренних органов. При несахарном диабете усиливает реабсорбцию воды из дистальных канальцев почек, одновременно увеличивает относительную осмотическую плотность мочи, тем самым приводя к уменьшению частоты мочеиспусканий и устранению повышенной потребности в жидкости. Десмопрессин активирует фактор VIII свертывания крови и способствует возрастанию уровня плазматического активатора плазмина. Являясь полипептидом, разрушается пищеварительными ферментами желудочно-кишечного тракта.

Клиническое проспективное нерандомизированное исследование 48 пациентов проведено в течение 3 месяцев с 3 контрольными точками: в начале, через 1,5 месяца и по окончании.

Целью статистического исследования было изучение корреляции между объемом ночного диуреза, количеством эпизодов энуреза и результатами ЭЭГ-ритма, а также количеством суточных мочеиспусканий и эпизодов энуреза в неделю для каждой из выделенных групп. Определение динамики выбранных первичных показателей проведено посредством тестирования соответствующих гипотез методами непараметрической (ранговой) статистики.

Методы исследования:

1) описательная статистика – точечная и доверительная оценка среднего значения изучаемых показателей, моды, медианы, 1-го и 3-го квартилей, межквартильного размаха (IQR), максимума и минимума показателей, точечное оценивание долей;

2) изучение взаимосвязей показателей посредством расчета парных коэффициентов корреляции Спирмена (Spearman's rho) с последующим тестированием гипотезы об их статистической значимости (отличии от нуля);

3) изучение динамики показателей посредством тестирования нулевой гипотезы об отсутствии статистически значимых изменений против альтернативы упорядоченности с помощью рангового аналога однофакторного дисперсионного анализа с повторными измерениями – критерий Пейджа.

Номинальный уровень, при котором различия считали статистически значимыми, принимали равным $p=0,05$. Обработку результатов исследования проводили в среде статистических вычислений R (RCoreTeam, 2016. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. www.r-project.org).

Целью публикации является ознакомление широкой аудитории педиатров, врачей общей практики, детских урологов и нефрологов с результатами проведения клинического проспективного нерандомизированного исследования диагностики и лечения пациентов детско-

го возраста с энурезом и ночной полиурией с использованием отечественного препарата десмопрессина Антиква® Рапид.

Результаты и их обсуждение

По рекомендации ICCS, у детей с энурезом требуется определить период его возникновения. У подавляющего большинства больных (69,6%) была первичная форма заболевания, при которой симптомы наблюдались с рождения, без «светлых» периодов. Патология беременности и родов в анамнезе пациентов выявлена у 83,5% матерей, а также отмечена отягощенная наследственность. У большинства детей эпизоды непроизвольного мочеиспускания наступали чаще в 1-й половине ночи. 89,9% не могли указать на определенные факторы, провоцирующие энурез.

Мы обратили внимание на наличие у всех наблюдаемых патологии пренатальной и перинатальной периодов, свидетельствующей в пользу возможной минимальной мозговой дисфункции. Кроме того, значительное количество родителей (84,9%) жаловалось на глубокий сон (профундосомнию) детей, что дало возможность предположить патологию механизмов сон-бодрствование в связи с задержкой созревания центральных уровней регуляции мочеиспускания.

В этой связи мы допустили, что следует провести исследование показателей ритма и объема потребляемой жидкости, ритмов коры головного мозга и суточной динамики диуреза (рис. 1).

При изучении статистической взаимосвязи показателей были выявлены корреляция между объемом ночного диуреза (НД) и количеством эпизодов энуреза в неделю, снижение этих показателей на 32% на этапе 1,5-месячного лечения и на 67% – по итогам 3-месячного лечения.

Однако при сравнении соотношения максимальной и минимальной порции мочеиспускания в каждой точке (исходно, 1,5 месяца, 3 месяца) разница статистически значимо снижается (рис. 2).

В этой связи очевиден результат соблюдения графика принудительных приемов питья и мочеиспусканий, составленный для родителей с учетом индивидуальных особенностей каждого ребенка. Вынужденная полидипсия во 2-й половине дня, искусственное смещение объемов дневного диуреза (ДД) и НД в сторону патологических пропорций провоцирует энурез у детей без органической патологии, но с проявлениями морфофункциональной незрелости, незрелым корковым ритмом и незрелым ритмом мочеиспускания. Обратная зависимость ДД и НД продемонстрировала физиологическое соответствие уже на первых неделях лечения, когда ответ на лекарственную терапию не предполагается. По итогам 1,5 и 3 месяцев лечения ДД показал статистически значимый рост, а НД – снижение (рис. 3).

Среднее значение соотношения ДД и НД по графику составило $670 \pm 9,59$, что статистически достоверно ($p < 0,001$).

Соотношение ДД и НД исходно находилось в обратной зависимости, неуклонное изменение показателей в сторону физиологического баланса

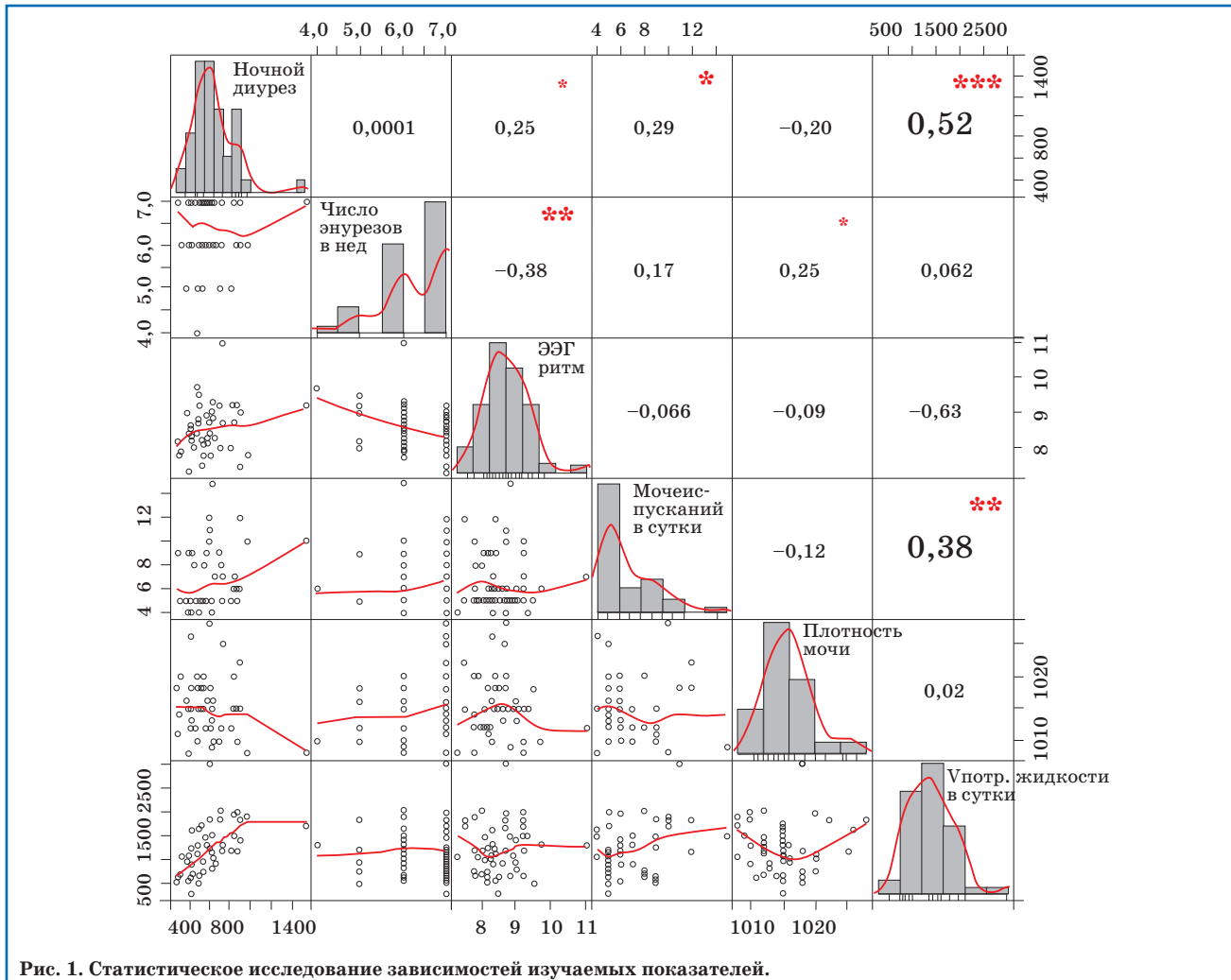


Рис. 1. Статистическое исследование зависимостей изучаемых показателей.

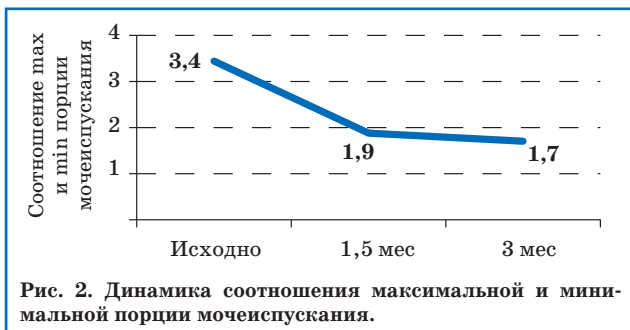


Рис. 2. Динамика соотношения максимальной и минимальной порции мочеиспускания.

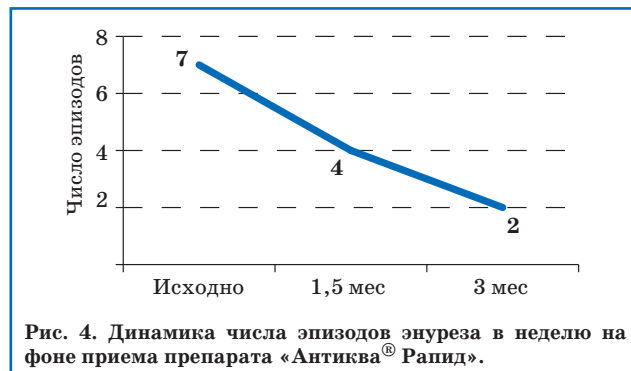


Рис. 4. Динамика числа эпизодов энуреза в неделю на фоне приема препарата «Антиква® Рапид».

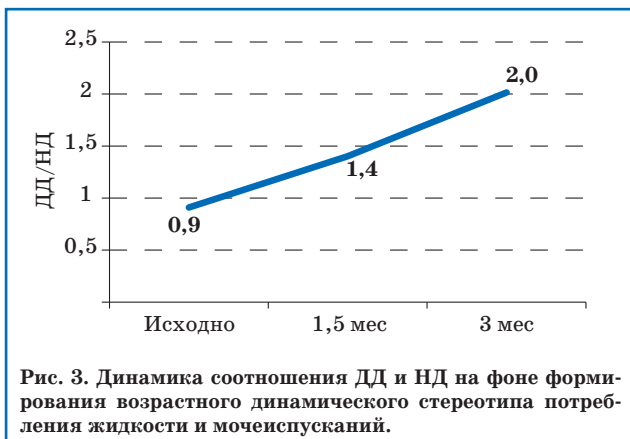


Рис. 3. Динамика соотношения ДД и НД на фоне формирования возрастного динамического стереотипа потребления жидкости и мочеиспусканий.

по итогам 1,5 и 3 месяцев лечения десмопрессином убедительно показало преимущество препарата «Антиква® Рапид». К окончанию 3-месячного курса лечения «Антиква® Рапид» сокращается разница между максимальной и минимальной порцией мочеиспускания до $544 \pm 3,44$

мл со статистически достоверным результатом ($p < 0,001$). Такой комплексный эффект в виде стабилизации накопительной функции МП и суточного ритма диуреза привел к изменению показателя медианы эпизодов энуреза в неделю.

Медиана количества эпизодов энуреза в неделю подтвердила гипотезу о статистической значимости изменения исходного показателя на фоне лечения десмопрессином – с 7 до 4 и 2 к концу 3-го месяца. У 41 пациента выявлен положительный эффект от увеличения дозы десмопрессина на 60 мкг в точке 1,5 месяца, из них только 8 имели «сухой» промежуток 14 дней (19,5%). Без увеличения дозы обошлись 7 детей, у всех них в конце лечения было 14 «сухих» ночей (рис. 4).

Мы отметили, что соотношение максимальной и минимальной порции мочеиспускания при $p < 0,05$ стремится к $0,7 \pm 0,2$. К 3 месяцам лечения разница между этими показателями

сокращается статистически значимо, что свидетельствует о стабилизации накопительной функции МП. В то же время отсутствует корреляция между объемом потребляемой жидкости и плотностью мочи, что говорит об удовлетворительной функции почек.

С учетом регулирования режима потребления жидкости мы контролировали вес каждого пациента в точках визитов. Отмечено его снижение ($44,2 \pm 5,52$ кг) с достоверностью $p < 0,05$. Эта находка подтвердила отсутствие возможных отеков при длительном приеме вазопрессина с увеличенной дозой (рис. 5).

По результатам ЭЭГ, на фоне когнитивной терапии улучшились показатели частоты ритма, отмечена положительная динамика по формированию возрастного коркового ритма. При среднем колебании ритма $6,27 \pm 1,21$ улучшение статистически достоверно ($p < 0,001$) (рис. 6).

У всех пациентов отмечен положительный результат лечения препаратом «Антиква® Рапид» по длительности «сухого» промежутка: после 3-месячного курса – 14 дней – у 16 детей (33%). Вместе с тем $2/3$ наблюдаемых (67%) требовали повторного курса лечения.

Выявление достаточно большой части детей, направленных на повторный курс лечения препаратом «Антиква® Рапид», свидетельствует о его максимально приближенном к естественному вазопрессину фармакологическом составе. Данный факт и отсутствие нежелательных явлений у всех пациентов в течение 3 месяцев говорят о достаточно мягком воздействии препарата «Антиква® Рапид» на организм ребенка.

Заключение

У детей с энурезом без органического поражения позвоночника и спинного мозга по ЭЭГ отмечается замедление формирования коркового ритма, снижающее самоконтроль мочеиспускания у пациентов даже старше 5 лет. В этой связи на 1-м этапе лечения всем больным требуется коррекция режима потребления жидкости и мочеиспусканий. «Антиква® Рапид» увеличивает проницаемость эпителия дистальных извитых канальцев нефрона для воды и повышает ее реабсорбцию. Препарат назначается детям старше 5 лет с показателями плотности мочи не менее 1005 и не более 1021, в абсолютном большинстве случаев в дозе 120 мкг на ночь, сроком не менее 3 месяцев. Через 1,5 месяца осуществляется контроль эффективности лечения по количеству мокрых ночей в неделю. Если оно сокращается на 50% и более от исходного, доза десмопрессина остается прежней. Детям, у которых доля мокрых ночей на этом этапе сократилась менее чем на 50% от исходной, следует увеличить дозу препарата «Антиква® Рапид» на 60 мкг в сутки. Эффективность лечения следует оценивать по

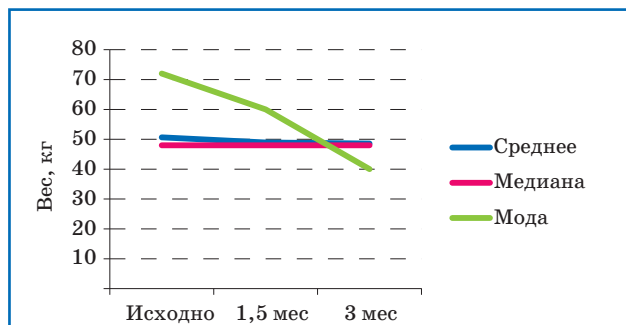


Рис. 5. Динамика веса пациентов после коррекции дозы препарата «Антиква® Рапид».

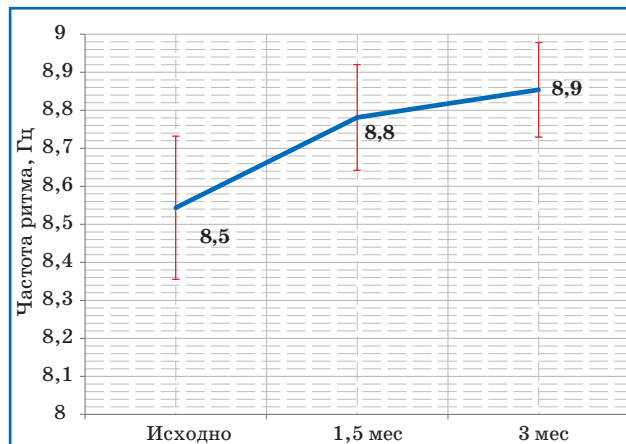


Рис. 6. Динамика показателей ЭЭГ у детей с энурезом на фоне поведенческой терапии и приема препарата «Антиква® Рапид».

длительности «сухого» промежутка: при продолжительности менее 14 дней следует провести повторный 3-месячный курс лечения. В нашем наблюдении 33% детей достигли целевого «сухого» промежутка на фоне лечения препаратом «Антиква® Рапид». Полученные данные соответствуют данным международных исследований эффективности десмопрессина [11]. Ни один пациент не был исключен из исследования из-за каких-либо нежелательных явлений. Безусловно, необходимо продолжение изучения феномена ночной полиурии как одного из факторов патогенеза моносимптомного энуреза, с расширением диагностических методов.

Источник финансирования: проведение исследования и подготовка статьи к публикации осуществлены при поддержке компании «Фармстандарт».

Конфликт интересов: Гусева Н.Б., Никитин С.С., Игнатъев Р.О., Божендаев Т.Л. принимали участие в исследовании по оценке эффективности препарата десмопрессина и подготовке отчетов по его результатам, сборе и обработке данных, написании и/или редактировании научной статьи.

Guseva N.B. 0000-0002-1583-1769

Nikitin S.S. 0000-0002-4920-1722

Korsunsky A.A. 0000-0002-9087-1656

Kolodyazhnaya A.V. 0000-0002-6328-9046

Khlebutina N.S. 0000-0002-7506-6923

Yatsyk S.P. 0000-0002-0764-1287

Литература

1. Шарков С.М., Яцык С.П., Райгородский Ю.М., Отпущенникова Т.В. Магнитная симпатокоррекция в лечении энуреза у детей. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2011; 90 (3): 49–54.

2. Гусева Н.Б., Никитин С.С. Нейрофизиологические аспекты расстройств мочеиспускания неорганического генеза у детей, основные принципы диагностики и лечения. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2017; 96 (5): 137–143.

3. Sarici H, Telli O, Ozgur BC, Demirbas A, Ozgur S, Karagoz MA. Prevalence of nocturnal enuresis and its influence on quality of life in school-aged children. *J. Pediatr. Urol.* 2016 Jun; 12 (3): 159–162.

4. Prével M, Kamperis K, Rittig S. Nocturnal enuresis in children. *Ugeskr. Laeger.* 2018 Nov; 12: 180–186.

5. Гусева Н.Б., Длин В.В., Корсунский А.А. Расстройство мочеиспускания у детей и подростков: принципы диагностики и лечения: Руководство для врачей. М.: «Оверлей», 2015: 96.

6. Borg B, Kamperis K, Olsen LH, Rittig S. Evidence of reduced bladder capacity during nighttime in children with monosymptomatic nocturnal enuresis. *J. Pediatr. Urol.* 2018 Apr; 14 (2): 160–167.

7. Jönson Ring I, Nevéus T, Markström A, Arnrup K, Bazargani F. Nocturnal enuresis impaired children's quality of life and friendships. *Acta Paediatr.* 2017 May; 106 (5): 806–811.

8. Gontard A, Baeyens D, Van Hoecke E, Warzak WJ, Bachmann CJ. Psychological and psychiatric issues in urinary and fecal incontinence. *Urol.* 2011 Apr; 185 (4): 1432–1436.

9. Üçer O, Gümüş B. Quantifying subjective assessment of sleep quality, quality of life and depressed mood in children with enuresis. *World J. Urol.* 2014 Feb; 32 (1): 239–243.

10. Гусева Н.Б., Никитин С.С., Корсунский А.А., Колодяжная А.В., Хлебутина Н.С., Яцык С.П. Результаты многоцентрового исследования по диагностике немоносимптомного энуреза у детей в различных регионах РФ. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского.* 2019; 98 (2): 107–112.

11. HYPERLINK «https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kamperis%20K%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27071997» Kamperis K, HYPERLINK «https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Van%20Herzeele%20C%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27071997» Van Herzeele C, HYPERLINK «https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Rittig%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27071997» Rittig S, HYPERLINK «https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Vande%20Walle%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27071997» Vande Walle Optimizing response to desmopressin in patients with monosymptomatic nocturnal enuresis. *J. Pediatr. Nephrol.* 2017 Feb; 32 (2): 217–226.