



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

# Клиническое значение выявления никтурии для обоснования патогенетической терапии у детей с синдромом ГАМП

Н.Б. Гусева, В.В. Длин, С.Л. Морозов, К.В. Буянова

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

*В статье дан обзор результатов клинического исследования эффективности применения сублингвального десмопрессина (Минирин таблетки подъязычные) у детей с синдромом гиперактивного мочевого пузыря. Показано, что введение в комплекс терапии Минирин в лекарственной форме подъязычных таблеток существенно повышает эффективность лечения пациентов.*

**Ключевые слова:** никтурия, гиперактивный мочевой пузырь, дети, сублингвальный десмопрессин

**Г**иперактивный мочевой пузырь (ГАМП) – часто встречающееся заболевание у детей старше 5 лет. В странах Северной Европы, например, ГАМП диагностируется у 17% детей 5–12 лет [1]. В настоящее время этиология и патогенез ГАМП до конца не изучены, тем не менее установлено, что ГАМП может быть следствием как нейрогенных, так и ненейрогенных поражений [2].

В связи с многофакторным патогенетическим механизмом (морфофункциональная незрелость, угнетение вегетативной нервной системы, дефицит регионарного кровоснабжения) синдром ГАМП у детей представляет собой полиэтиологическое заболевание. Симптомами ГАМП являются ургентное мочеиспускание, императивное недержание мочи и никтурия [3].

Никтурия – контролируемое (приводящее к пробуждению) или неконтролируемое (во время сна) мочеиспускание два и более раз за ночь. Ключевыми факторами этого патологического симптома, существенно снижающего качество жизни пациента, являются ночная полиурия и недостаточность резервуарной функции мочевого пузыря. Полиурия в сочетании с малым объемом мочевого пузыря создают устойчивую «конфликтную ситуацию». Суть конфликта – в нарушении баланса между интенсивностью продукции мочи и способностью мочевого пузыря к ее накоплению в ночные часы. В этих случаях диурез ночью превышает функциональную емкость мочевого пузыря, что принципиально меняет привычный ход процесса выведения мочи на уровне нижнего отдела мочевого тракта, провоцирует частые мочеиспускания в ночное время [4].



Учитывая незрелость вегетативной регуляции функции нижних мочевых путей у детей вследствие неравномерности развития органов и структур в процессе роста, неоднократное ночное опорожнение носит неконтролируемый характер. До последнего времени это явление однозначно квалифицировалось одним термином – «энурез».

Однако нарушения на уровне «рецептор/детрузор» следует рассматривать с точки зрения патогенеза ГАМП. Способность детрузора адекватно отвечать на нервный импульс возможно лишь при условии нормального энергетического обеспечения (биоэнергетики) гладкомышечных структур [5].

Обследование пациентов с синдромом ГАМП (16 578 человек), проведенное в центре «Патология мочеиспускания детей и подростков» в 2007–2011 гг., выявило наличие никтурии и полиурии в виде двух и более эпизодов энуреза за ночь у 40% (6458 человек). Результаты клинических наблюдений детей с синдромом ГАМП послужили основанием для проведения предметного исследования частоты встречаемости ночной полиурии у таких пациентов.

Целью исследования являлось выявление ночной полиурии у детей с ГАМП и оценка эффективности применения сублингвального десмпрессина (Минирин таблетки подъязычные) в комплексном лечении.

### Материалы и методы

Обследовано 150 детей 5–17 лет с синдромом ГАМП. В протокол исследования включены данные дневника мочеиспускания, календаря эпизодов недержания мочи, результаты общего анализа мочи и пробы по Зимницкому, урофлоуметрии с определением объема остаточной мочи, ультразвукового исследования (УЗИ) почек и мочевого пузыря. Для стандартизации данных и последующего статистического анализа клиническая оценка нарушений мочеиспускания проведена по таблице квалиметрии Е.Л. Вишневого [6]. В таблице систематизированы

основные симптомы ГАМП, а степень их выраженности измерена в баллах.

При обследовании 150 пациентов выяснилось, что 88 (58%) детей имели только императивный синдром, а 60 (40%) детей 5–17 лет – императивный синдром и ночную полиурию. У двух пациентов был выявлен ювенильный сахарный диабет, и они были исключены из исследования и направлены к эндокринологу.

У 50 пациентов с императивным синдромом и никтурией проведено углубленное обследование. Дизайн исследования соответствовал уровню доказательности 2(B), то есть было проведено рандомизированное, контролируемое исследование, при котором статистический анализ осуществляется на основании данных небольшого количества больных (не более 50) [7].

На этапе первичного скрининга были купированы микробно-воспалительные процессы нижних мочевых путей. Исходно расстройств мочеиспускания были выражены, что подтверждалось оценкой в 27–30 баллов методом квалиметрии, количеством энурезов в сутки – более 1 эпизода за ночь, объемом ночного диуреза – 50% и более суточного, состоянием императивного синдрома – значительным уменьшением возрастной емкости мочевого пузыря, частотой спонтанных мочеиспусканий – более 12 в сутки, эпизодами дневного неудержания мочи – более 2 раз в сутки. Наблюдение проводилось в течение 3 месяцев.

Статистическую обработку результатов этого углубленного исследования проводили с использованием методов описательной статистики и расчетом доверительных интервалов. Номинальный уровень значимости –  $\alpha = 0,05$ . Проверку статистических гипотез проводили с использованием методов непараметрической статистики:

- гипотезу однородности математических ожиданий для независимых выборок (групп) проверяли критерием Краме-

ра – Уэлча [8], гипотезу однородности при множественном сравнении средних – непараметрическими аналогами двухфакторного дисперсионного анализа (дизайн с повторными измерениями) критерием Фридмана (Friedman's test, 1937) и критерием Квейд (Quade's test, 1979) [9];

- апостериорные (post hoc) сравнения в дисперсионном комплексе проверяли согласно рекомендациям Сольяни (Soliani, 1995) [10].

С помощью данных статистических инструментов была достоверно доказана исходная однородность клинических признаков расстройств мочеиспускания у пациентов обеих групп. Распределение пациентов по возрасту представлено на рис. 1.

### Результаты исследования

Участники исследования были рандомизированы в две группы терапии. Пациенты первой группы, в которую вошли 20 детей (возрастной состав указан на рис. 2), получали базовую терапию, стабилизирующую детрузор, в соответствии с мировым стандартом –

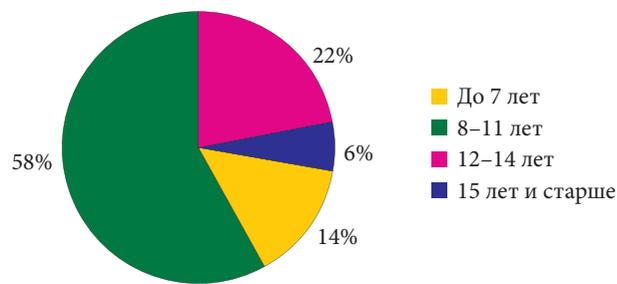


Рис. 1. Распределение пациентов с ночной полиурией по возрастным группам

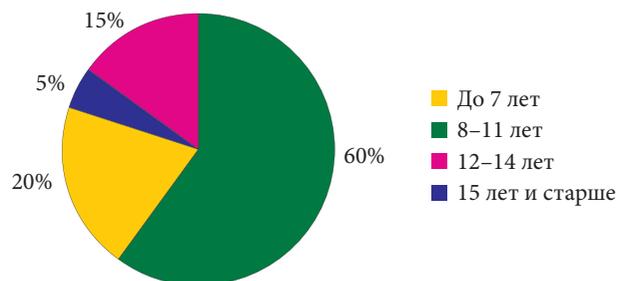


Рис. 2. Возрастной состав первой группы (20 пациентов)



оксибутинин и Минирином таблетки подъязычные на ночь. Оксibuтинин (Дриптан 5 мг) назначался детям до 7 лет по 1/2 таблетки 2 раза в день; 8–11 лет – по 1/2 таблетки 3 раза в день; 12–14 лет – по 1 таблетке 2 раза в день и старше 15 лет – по 1 таблетке 3 раза в день [11–12].

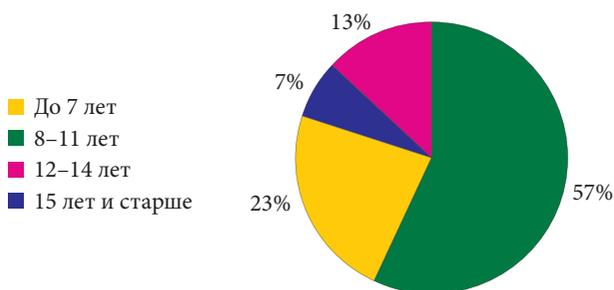


Рис. 3. Возрастной состав второй группы (30 пациентов)

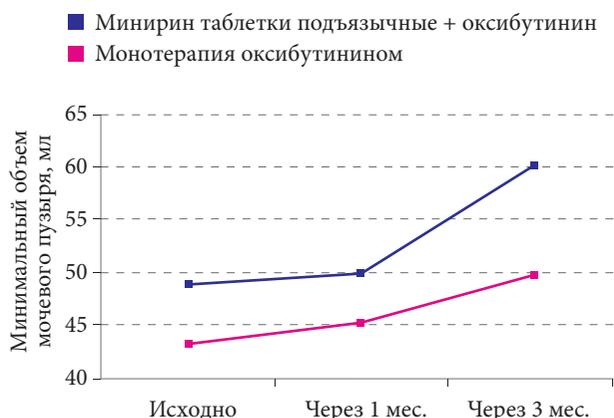


Рис. 4. Динамика минимального объема мочевого пузыря на фоне комбинированной и базовой терапии у детей с синдромом ГАМП

Прием Минирина таблеток подъязычных у всех детей был начат с дозы 60 мкг (1 таблетка). Но у 12 детей в возрасте 8–11 лет начальную дозу 60 мкг пришлось увеличить до 120 мкг через 1 месяц приема, поскольку при сравнении суммарного балла выраженности расстройств мочеиспускания через месяц терапии статистической разницы с исходным уровнем получено не было (28–26 баллов). Увеличение дозы Минирина таблеток подъязычных до 180 мкг было проведено 5 больным в возрасте 12–16 лет после 1 месяца приема в связи с сохранением клинической симптоматики в прежнем объеме (26–27 баллов).

Вторую группу составили 30 пациентов (возрастной состав указан на рис. 3), получавших только базовую терапию оксibuтинином в той же дозировке, что и в первой группе, в зависимости от возраста. Побочные явления, связанные с приемом оксibuтинина, в виде сухости слизистых оболочек были отмечены только у одного пациента.

В первой группе в течение следующего периода наблюдения – 2-го и 3-го месяцев лечения – клиническая картина статистически значимо изменилась в сторону улучшения за счет сокращения объема ночной полиурии до  $38 \pm 8\%$  в сутки и увеличения эффективного объема мочевого пузыря на 31%. Клиническая квалиметрия улучшилась до 21–22 баллов, что являлось статистически достоверным по сравнению с исходными показателями. Во второй группе клиническая оценка нарушений мочеиспускания по Е.Л. Вишневскому была на таком же, как и в первой группе, исходном уровне – 25–28 баллов (императивные позывы, недержание мочи на высоте позыва, энурез 2–3 раза за ночь, снижение эффективного объема мочевого пузыря). При контроле эффективности лечения через 1 месяц оценка изменилась за счет увеличения объема мочевого пузыря до 25–26 баллов, но в целом результат был статистически сомнительным, поскольку не уда-

лось достичь сокращения частоты энуреза за одну ночь (то есть из категории «20 баллов» перейти в категорию «15 баллов»). К 3-му месяцу у больных этой группы (базовая терапия оксibuтинином) максимальный объем мочевого пузыря увеличился на 28%. Оценка квалиметрическим методом в этот период изменилась по разделам императивных позывов, императивного недержания мочи и эффективного объема, составив в целом 23–25 баллов, однако это различие не достигло уровня статистической значимости по сравнению с исходным значением. Более того, полученный результат был хуже по сравнению с результатами первой группы на аналогичном этапе контроля (рис. 4). За счет сохраняющейся в первой группе никтурии количество эпизодов ночного недержания мочи достоверно не изменилось. При этом у 17 детей (57%) сократилось количество эпизодов ночного недержания с 2 до 1 за ночь, что позволило перевести их в другой разряд (с 20 до 15 баллов).

Таким образом, установлено, что при наличии ургентного синдрома и ночной полиурии наилучшие результаты получены при комплексном назначении оксibuтинина и Минирина таблеток подъязычных. Базовая терапия в виде оксibuтинина увеличивает емкость мочевого пузыря почти на треть, но поскольку существенная доля спонтанного опорожнения мочевого пузыря приходится на ночные мочеиспускания, сохраняющаяся полиурия провоцирует неконтролируемое рефлекторное опорожнение пузыря в ночное время, что не улучшает функцию удержания мочи и, как следствие, не приводит к повышению самооценки пациента.

Результаты наблюдений пациентов первой группы позволили сделать вывод о том, что сокращение эпизодов недержания мочи ночью через 4–6 недель приема Минирина таблеток подъязычных до 1 раза за ночь (исходно 2–3–5 раз) существенно повысило самооценку детей и улучшило качество жизни всей семьи.

# Простой Подход к Лечению Энуреза у детей



Энурез – небольшая  
проблема для человечества,  
но огромная проблема  
для ребенка.  
В наших силах ему помочь!

- ✓ Мгновенно растворяется во рту
- ✓ Не нужно запивать водой
- ✓ Высокая биодоступность
- ✓ Эффективен в меньших дозировках

доза 60 мкг Минирин таблеток подъязычных эквивалентна дозе 0,1 мг Минирин таблеток  
доза 120 мкг Минирин таблеток подъязычных эквивалентна дозе 0,2 мг Минирин таблеток

Применяется по назначению врача. Имеются противопоказания. Перед применением ознакомьтесь с инструкцией. Информация для специалистов здравоохранения.

**FERRING**  
PHARMACEUTICALS

ООО ФЕРРИНГ ФАРМАСЕТИКАЛЗ, 115054, Москва, Космодамианская наб., д.52, стр. 4, б/ц «Риверсайд Тауэрз»  
Тел.: (495) 287-03-43, факс: (495) 287-03-42, E-mail: info@ferring.ru, www.ferring.ru

U/21/07/2012

Реклама

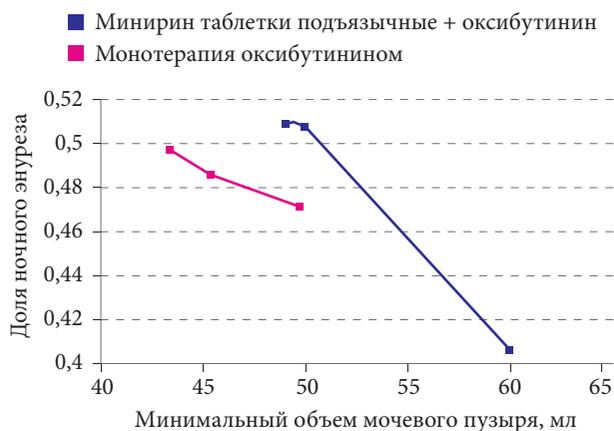


Рис. 5. Сравнительный анализ минимального объема мочевого пузыря и доли ночного энуреза на фоне комбинированной и базовой терапии у детей с синдромом ГАМП

В ходе исследования нами была изучена динамика минимального объема мочевого пузыря и доли ночного энуреза через месяц и три месяца терапии в обеих группах. Однородность групп по изучаемым

показателям устанавливали на основании критерия Крамера – Уэлча. Через месяц терапии результаты были статистически неразличимы ( $p = 0,049$ ), но через три месяца различия достигли уровня статистической значимости для таких параметров, как объем ( $p = 0,00088$ ) и ночной энурез ( $p = 0,000017$ ) в первой группе в отличие от второй (рис. 5). Таким образом, эффективность лечения детей с синдромом ГАМП с никтурией была выше при использовании в составе комплексной терапии Минирин таблеток подъязычных. На фоне комплексного лечения с применением Минирин таблеток подъязычных отмечалось увеличение продолжительности периодов жизни без эпизодов ночного и дневного недержания мочи, а также эффективного объема мочевого пузыря, чего не наблюдалось у детей, получавших только базовую терапию оксибутинином.

### Заключение

При обследовании 150 пациентов с жалобами на энурез и императивные расстройства мочеиспускания полиурия была выявлена у 40% больных 5–17 лет. Такая высокая частота встречаемости никтурии у пациентов с ГАМП требует ее обязательного определения в диагностическом комплексе и введения Минирин таблеток подъязычных как базового лекарственного средства в стандарт лечения наряду с терапией, стабилизирующей детрузор. Применение препарата Минирин таблетки подъязычные требует увеличения начальной дозы на 100 и 200% в 1/4 случаев у пациентов старше 12 лет. Введение в комплекс терапии Минирин таблеток подъязычных существенно повышает эффективность лечения пациентов с ГАМП, приводя к увеличению минимального объема мочевого пузыря и снижению частоты энуреза. \*

### Литература

- Sureshkumar P., Bower W., Craig J.C., Knight J.F. Treatment of daytime urinary incontinence in children: a systematic review of randomized controlled trials // J. Urol. 2003. Vol. 170. № 1. P. 196–200.
- Abrams P., Blaivas J.G., Fowler C.J. et al. The role of neuromodulation in the management of urinary urge incontinence // BJU Int. 2003. Vol. 91. № 4. P. 355–359.
- Вишневецкий Е.Л. Гиперактивный мочевой пузырь у детей // Сборник тезисов Пленума Российского общества урологов. Тюмень, 2005. С. 71–72.
- Raes A., Dehoorne J., Hoebeke P. et al. Abnormal circadian rhythm of diuresis or nocturnal polyuria in a subgroup of children with enuresis and hypercalciuria is related to increased sodium retention during daytime // J. Urol. 2006. Vol. 176. № 3. P. 1147–1151.
- Вишневецкий Е.Л., Лоран О.Б., Пушкарь Д.Ю., Петров С.Б. Обструктивная ноктурия. М.: АНМИ, 2007. 162 с.
- Вишневецкий Е.Л., Лоран О.Б., Вишневецкий А.Е. Клиническая оценка расстройств мочеиспускания. М., 2001. 95 с.
- Glazener C.M., Evans J.H. Desmopressin for nocturnal enuresis in children // Cochrane Database Syst. Rev. 2000. № 2. CD002112.
- Орлов А.И. Прикладная статистика. М.: Экзамен, 2006. 671 с.
- Warne R., Lazo M., Ramos T., Ritter N. Statistical methods used in gifted education journals, 2006–2010 // Gifted Child. Quarterly. 2012. Vol. 56. № 3. P. 134–149.
- Дрейтер Н., Смит Г. Прикладной регрессионный анализ. Множественная регрессия М.: Диалектика, 2007. 912 с.
- Bauer S.B. Special considerations of the overactive bladder in children // Urology. 2002. Vol. 60. № 5. Suppl. 1. P. 43–48.
- Nijman R.J. Role of antimuscarinics in the treatment of nonneurogenic daytime urinary incontinence in children // Urology. 2004. Vol. 63. № 3. Suppl. 1. P. 45–50.

### Detection of nycturia as a background for pathogenetical treatment of overactive bladder in children

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

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, mser@list.ru

Efficacy of sublingual desmopressin (Minirin sublingual tablets) was studied in children with overactive bladder syndrome (OAB). Adding Minirin sublingual tablets to oxybutynin therapy significantly improved efficacy of OAB treatment.

**Key words:** nycturia, overactive bladder, children, sublingual desmopressin