

## Положительное влияние десмопрессина (адиуретина СД) на проявления нейрогенной дисфункции мочевого пузыря

Игнатова М. С., Байгильдина Л. М.

МНИИ педиатрии и детской хирургии МЗ РФ, отделение нефрологии

Адрес для переписки: 127412, г. Москва, ул. Талдомская, д. 2, МНИИ ПидХ МЗ РФ, отделение нефрологии

Телефон: (095) 483 -21-83. Игнатова Майя Сергеевна.

Ключевые слова: нейрогенная дисфункция, вазопрессин, мочевого пузыря, энурез

### Абстракт.

**В настоящее время все более утверждается концепция, согласно которой важную роль в патогенезе энуреза играет нарушение суточного ритма секреции гормона нейрогипофиза вазопрессина со снижением секреции последнего в ночные часы. Это приводит к увеличению объема мочи, поступающей в течение ночи в мочевой пузырь, что при нарушении функций мочевого пузыря (нейрогенный мочевой пузырь) влечет за собой энурез. Изложенные представления явились основанием для успешного использования препаратов вазопрессина при энурезе. Целью настоящей работы явилось изучение действия препарата вазопрессина адиуретина-СД ("Ферринг") на нейрогенный мочевой пузырь. Исследования проведены у 12 детей в возрасте от 8 до 14 лет. Эффект лечения контролировался по устранении энуреза или "влажных ночей", по контролю частоты и объема спонтанного мочеиспускания, а также по данным урофлоуметрии и ретроградной цистометрии в горизонтальном и вертикальном положении на отечественном аппарате "РЕЛЬЕФ". Препарат вводился интраназально в каплях в начальной дозе 2-3 капли (в зависимости от площади поверхности тела) с постепенным повышением до 5-6 капель. Под влиянием лечения энурез прекратился у 10 из 12 детей. В 2 случаях семейного энуреза наблюдалось только сокращение "влажных ночей". У всех детей исчезли признаки нейрогенной дисфункции мочевого пузыря: восстановились до нормы ритм мочеиспускания и эффективный объем мочевого пузыря, стали нормальными показатели пузырных функциональных проб.**

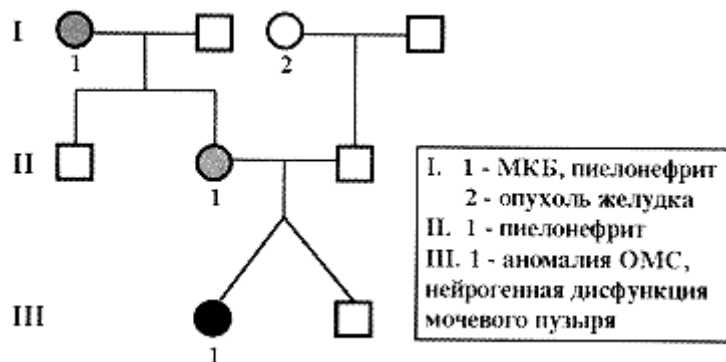
**The neurogenic bladder is associated with different kinds of neurological disorders. One of the typical symptoms of the neurogenic bladder is nocturnal enuresis. It has been shown recently that one of enuresis' important mechanisms is an impaired 24-hour rhythm of antidiuretic hormone (arginine vasopressin, AVP) release. The decrease in AVP secretion at nighttime causes an increase in nocturnal diuresis that is associated with enuresis under conditions of bladder neurogenic dysfunction. This hypothesis led to trials of the AVP analogue DDAVP (Desmopressin, Adiuretin CD) upon children with nocturnal diuresis. The aim of this study was to estimate the effect of Adiuretin CD (Desmopressin, production of Ferring Co) on the neurogenic bladder. 12 children aged eight to 14 suffering from nocturnal diuresis were observed. To control the effects of Adiuretin CD, the frequencies of emptying and effective bladder volume were measured. In the majority of children, uroflowmetry and retrograde cystometry in supine and up-right positions were tested using the domestic system "Reljef." The initial dosage of 2-3 intranasal drops of Adiuretin CD was gradually increased to maximal level of 6-7 drops depending on the effectivity of the treatment. Enuresis stopped in 10 out of 12 children. The other symptoms of the neurogenic bladder disappeared in all of the children. In this way, our data confirms the pathogenic role of impaired AVP secretion in nocturnal enuresis, at least in certain cases. We suggest that the investigation of Adiuretin CD effects on symptoms of the neurogenic bladder should be continued."**

В последние годы в педиатрии и детской нефрологии широко дебатированы проблемы энуреза и нейрогенной дисфункции мочевого пузыря. "Нейрогенный мочевой пузырь" - собирательное понятие, объединяющее большую группу заболеваний, при которых страдают резервуарная и эвакуаторная функции мочевого пузыря, что обусловлено поражением различных отделов нервной системы от коры головного мозга до интрамурального отдела [1]. В практике детского нефролога чаще всего приходится иметь дело с задержкой созревания регуляторных центров нижнего отдела мочевого тракта, однако при этом отмечаются и отчетливые сдвиги в гипофизарно-надпочечниковой системе регуляции водно-солевого баланса, что может

проявляться нарушением акта мочеиспускания. Энурез терминологически трактуется по-разному. На наш взгляд, целесообразно пользоваться этим термином для ночного непроизвольного мочеиспускания. Другую точку зрения, ссылаясь на Международную классификацию болезней десятого пересмотра, высказывают А.В.Папаян и Д.В.Марушкин [4], говоря об энурезе как непроизвольном мочеиспускании в любое время суток. С 1989 г. существует классификация вариантов энуреза, построенная на основании одновременного мониторирования электроэнцефалографии (ЭЭГ) и цистометрии. Она выделяет ночной энурез I и II типов [6]. Энурез II типа, в свою очередь, подразделяется на IIa и IIб, при котором в той или иной мере выражены симптомы нейрогенной дисфункции мочевого пузыря. Нередки случаи семейного энуреза, поэтому было обращено внимание на генетические факторы в развитии этого синдрома. Имеются данные об обнаружении мутантного гена при энурезе на 13-й хромосоме [5]. В настоящее время с достаточной убедительностью показано, что ночной энурез связан с нарушениями секреции нейрогипофизом антидиуретического гормона (АДГ), или вазопрессина. В норме в ночное время секреция АДГ, а следовательно, и его активность возрастают. Это вызывает усиление реабсорбции "осмотически свободной" воды в собирательных трубках почек, что приводит к уменьшению объема конечной мочи и значительному снижению наполнения мочевого пузыря. При недостаточной ночной активности вазопрессина объем конечной мочи и ее накопление в мочевом пузыре увеличены, что при расстройстве акта эвакуации мочи может вести к энурезу. В 1997 г. Ю.В.Наточин с соавт. представили данные, согласно которым энурез может рассматриваться также как своеобразный аутокоидоз, т. е. состояние, при котором нарушена физиологическая роль аутокоидов - биологически активных веществ, образующихся в клетках различного функционального назначения и действующих на соседние клетки. В частности, при энурезе речь идет о повышении продукции простагландина E2 и других аутокоидов, уменьшающих ответ почечного эпителия на вазопрессин. Таким образом, не только снижение активности (секреции) вазопрессина, но и ослабленный ответ клеток-мишеней (эпителия собирательных трубок почек) на его действие имеет значение в механизме энуреза. Данные о нарушении ритма секреции вазопрессина легли в основу его использования как лечебного средства при энурезе. С этой целью применяется препарат десмопрессин, представляющий собой синтетический аналог вазопрессина 1-дезамино-8-Д-аргинин-вазопрессин, или DDAVP. Действенность этого препарата испытана в многоцентровых исследованиях, проведенных у детей, страдающих энурезом. Выяснилось, что антидиуретический эффект этого аналога усилен по сравнению с природным вазопрессином, тогда как свойственное последнему воздействие на гладкую мускулатуру внутренних органов минимизировано. Эффективность другого препарата вазопрессина - адиуретина-СД изучена в клиниках Института педиатрии РАМН, детском отделении ЭНЦ РАМН, Педиатрической академии Санкт-Петербурга [3]. Положительный эффект отмечен в 80 % случаев, причем полное исчезновение так называемых "влажных ночей" - в 60 % наблюдений. Целью данного исследования явилось изучение влияния вазопрессина на другие, помимо энуреза, проявления нейрогенной дисфункции мочевого пузыря. Под наблюдением находились 12 детей обоего пола в возрасте от 8 до 14 лет. Всем больным проводилось клиничко-генетическое, нефрологическое и неврологическое обследование. До и после лечения определялись частота и объем спонтанных мочеиспусканий с определением эффективного объема мочевого пузыря. Как правило, до и после лечения проводились урофлоуметрия и ретроградная цистометрия в горизонтальном и вертикальном положении, для чего использовалась отечественная уросистема "РЕЛЬЕФ". При составлении родословной обратил на себя внимание тот факт, что практически во всех семьях имелись больные с различными заболеваниями органов мочевой системы (ОМС). Семейный энурез, однако, имел место только в двух случаях. И именно у детей из этих семей положительный эффект десмопрессина был наименее выражен. Спинальной дисплазии, микробно-воспалительных или иммунных заболеваний ОМС не было ни у одного ребенка. В неврологическом статусе постоянно отмечались изменения, которые квалифицировались либо как проявления вегето-сосудистой дистонии, либо как неврозоподобный синдром. Энурез был постоянным, каждую ночь. У всех детей до лечения частота мочеиспусканий была не менее чем в 2 раза учащена по сравнению с нормой, а эффективный объем мочевого пузыря был значительно меньше показателей, характерных для здоровых детей. Функциональные исследования мочевого пузыря выявляли его дисфункцию по гиперрефлекторному типу. Обследование детей до и после лечения проводилось в дневном стационаре. Лечение осуществлялось на дому. Все дети получали адиуретин-СД ("Ферринг"). Препарат применялся интраназально однократно, перед сном, после опорожнения мочевого пузыря. В то время как в течение дня водный режим ребенка был свободным, после введения препарата рекомендовалось не пить. Первоначальная доза - 2 капли при площади поверхности тела менее 1 кв. м и 3 капли, если площадь поверхности тела превышала 1 кв. м. Эта доза назначалась на неделю, и после повторного осмотра, если энурез сохранялся, дозу увеличивали на 1 каплю. Максимальная доза препарата, при которой энурез прекратился, составила 5 капель у 7 детей и 6 капель у 3 детей. У 2 детей с семейным энурезом отмечалось лишь некоторое урежение "влажных ночей". Параллельно с исчезновением энуреза наблюдалось урежение мочеиспускания, нормализовался эффективный объем мочевого пузыря. В

функциональных пробах показатели урофлоуметрии и цистометрии соответствовали норморефлекторному мочевому пузырю. Примером реакции на вазопрессин может быть следующая история болезни. Оля П., 14 лет, страдает энурезом на протяжении всей жизни. Бабушка и у мать страдают пиелонефритом (рис.1).

**Рис. 1. Родословная Ольги П., 14 лет. DS: Нейрогенная дисфункция мочевого пузыря. Энурез (ежедневный). Подковообразная почка.**

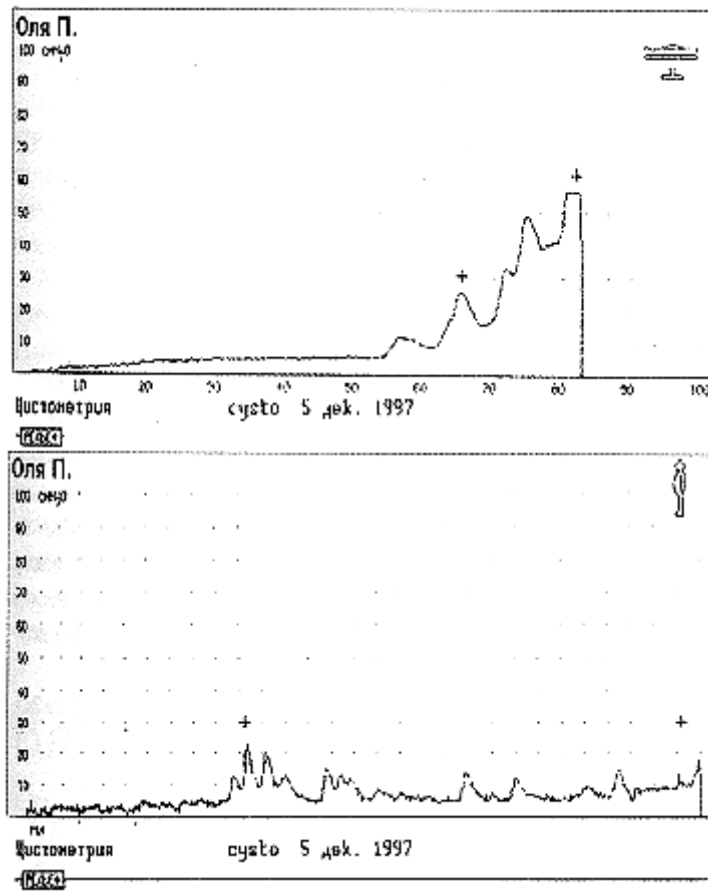


Девочка эмоционально неустойчива, невропатологом поставлен диагноз: неврозоподобный синдром. При ее обследовании признаки микробно-воспалительного заболевания ОМС отсутствуют. Мочеиспускание в течение дня 8-9 раз. Эффективный объем мочевого пузыря - 145 мл/сут (норма 181-212,5, в среднем 197 мл) [1]. Данные урофлоуметрии и цистометрии (рис.2,3,5) позволяют диагностировать гиперрефлекторный неадаптированный мочевой пузырь.

**Рис. 2. Родословная Ольги П., 14 лет. DS: Нейрогенная дисфункция мочевого пузыря. Энурез (ежедневный). Подковообразная почка.**

	До лечения	На фоне лечения десмопрессином								
	9 дек.	16 дек.	23 дек.	30 дек.	6 янв.	13 янв.	20 янв.	27 янв.	6 фев.	
Неделя №	0	1	2	3	4	5	6	7	4	
Энурез	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
Количество мочеиспускания	8	8	8	7	6	7	5	5	5	
max										
Объем мочи	130-310	100-270	100-250	100-250	150-250	100-300	160-250	150-250	150-250	
min										
Анализ мочи	N	N	N	N	N	N	N	N	N	
Доза препарата	-	3 кап.	4 кап.	4 кап.	5 кап.	5 кап.	5 кап.	5 кап.	5 кап.	

**Рис. 3. Ретроградная цистометрия больной Ольги П., 14 лет, до лечения. Максимальный объем мочевого пузыря: в положении лежа - 84 мл, стоя - 98 мл.**



**Рис. 4. Ретроградная цистометрия той же больной после лечения: увеличение объема мочевого пузыря в положении лежа до 345 мл, стоя - 245 мл.**

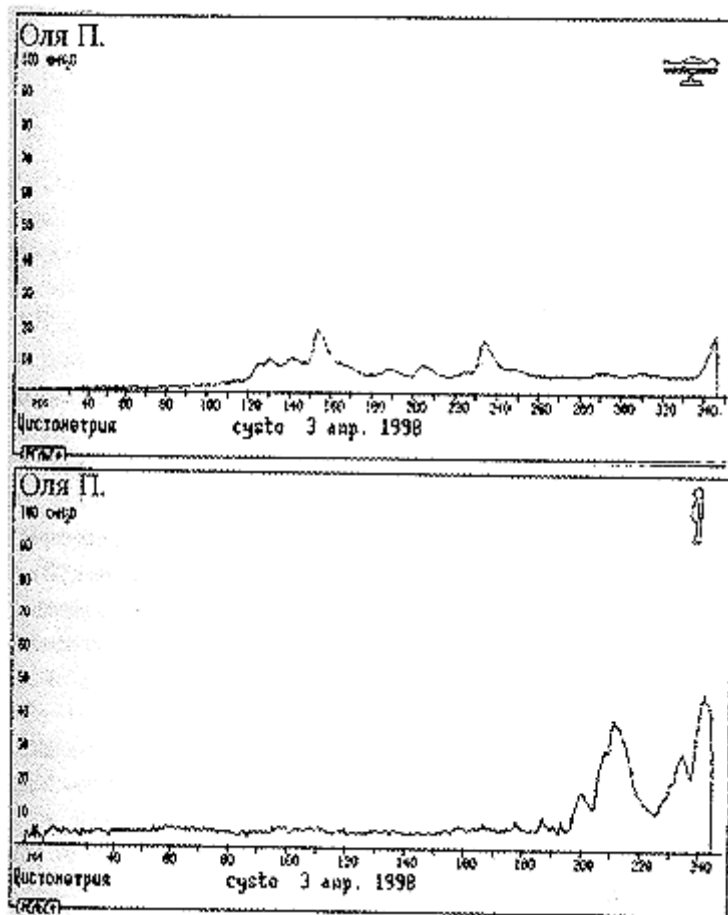
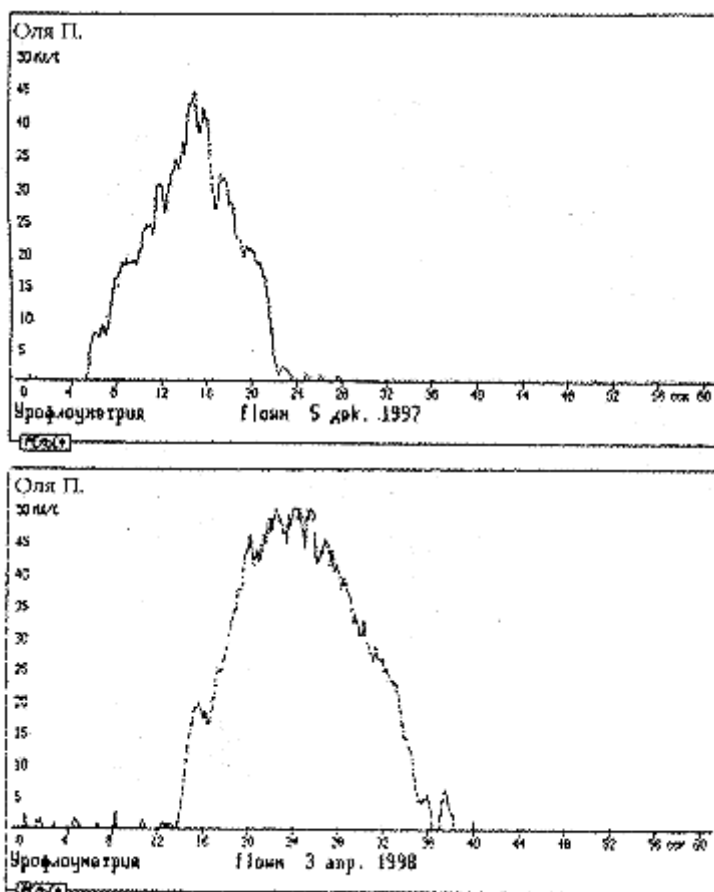


Рис. 5. Урофлуорометрия той же больной до и после лечения: без патологии.



При экскреторной урографии обнаружена подковообразная почка. Таким образом, поставлен диагноз: нейрогенная дисфункция мочевого пузыря по гиперрефлекторному типу. Энурез (ежедневный). Подковообразная почка. Неврозоподобный синдром. Назначена монотерапия адиуретин-СД по 3 капли в нос перед сном. При повышении дозы до 4 кап. "влажные ночи" стали заметно более редкими. При дозе 5 капель энурез прекратился (рис.4), и далее этот эффект сохраняется без вазопрессина. По мере лечения отмечена нормализация частоты дневного мочеиспускания, эффективный объем мочевого пузыря достиг уровня, свойственного здоровым детям. При цистометрии - норморефлекторный мочевой пузырь (см. рис.4).

Таким образом, у девочки, страдающей нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря, не только исчез энурез, но и нормализовались функциональные показатели состояния мочевого пузыря, исчезли проявления его нейрогенной дисфункции.

## Заключение

Результаты проведенных испытаний свидетельствуют о том, что эффект препарата вазопрессина адиуретина-СД не ограничивается только устранением энуреза, но проявляется также нормализацией ритма мочеиспускания, эффективного объема мочевого пузыря и показателей таких функциональных проб, как урофлоуметрия и цистометрия, что означает исчезновение признаков нейрогенной дисфункции мочевого пузыря. Эти эффекты отсутствовали при семейном энурезе, что позволяет предполагать иной механизм его развития.

Следует отметить, что, как правило, во всех прослеженных случаях в семейном анамнезе имелись указания на различные заболевания ОМС. Это позволяет рассматривать органы мочевой системы в этих семьях как "орган-мишень", страдающий при различных патогенных воздействиях.

Недостаточная регуляторная зрелость нервной системы у наблюдавшихся детей проявлялась как нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря, так и симптомами малой мозговой дисфункции различной клинической выраженности. Возможно, что это, в свою очередь, могло способствовать

нарушению нормального биологического ритма секреции вазопрессина или даже снижению чувствительности эпителия собирательных трубок почек к действию гормона.

Полученные данные являются основанием для дальнейшего изучения механизмов влияния десмопрессина. Однако уже в настоящее время очевидна целесообразность расширения показаний к назначению десмопрессина и его использование при нейрогенной дисфункции мочевого пузыря, протекающей без энуреза.

### Список литературы:

1. Вишневский Е.Л. Диагностика и лечение нейрогенных дисфункций мочевого пузыря у детей. В кн: Игнатов С.И., Игнатова М.С. Лечение соматических заболеваний у детей. СТАРКО, Москва: 1996; 165-176.
2. Наточин Ю.В., Кузнецова А.А. Ночной энурез как проявление аутокоидоза. Тер. архив 1997; т.69, 12:67-72.
3. Новый метод лечения ночного энуреза препаратом "Адиуретин-СД". Методическое пособие для врачей под руководством М.Я. Студеникина. Москва: 1997, стр.8.
4. Папаян А.В., Марушкин Д.В. Ночное недержание мочи у детей. В кн: Клиническая нефрология детского возраста. СОТИС, СПб: 1997; стр.555-573.
5. Elberg H., Berendt I., Mohr J. Assignment of dominant inherited nocturnal enuresis to - chromosome 13q. Nature Genetics 1995; 10:354-356.
6. Watanabe H., Jmada N., Kawauchi A. et al. Physiological background of enuresis type I-A preliminary report. Scand Urol, Nephrol 1997; 31, 183: 7-10, 23-25.