

В.М. ДЕЛЯГИН, Л.А. ЩЕПЛЯГИНА

Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии, г. Москва

616.62-008.223-053.2

Медикаментозное лечение первичного неосложненного энуреза по принципам доказательной медицины

Делягин Василий Михайлович

доктор медицинских наук, заведующий отделом педиатрии и реабилитации детей и подростков, профессор кафедры поликлинической педиатрии РГМУ
117997, г. Москва, Ленинский проспект, дом 117, корп. 2, тел. (495) 936-90-76

Первичный ночной неосложненный энурез является достаточно распространенным состоянием, существенно снижающим качество жизни детей и всей семьи пациента. Препаратом выбора является пресайнекс спрей, сочетающий эффективность и простоту применения.

Ключевые слова: дети, энурез, пресайнекс.

V.M. DELYAGIN, L.A. SCHEPLYAGINA

Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow

The medicamentous treatment of primary nocturnal enuresis based on principles of evidence medicine

Primary nocturnal enuresis is rather widespread condition, significantly reduces the quality of life of children and entire family of the patient. Drug of choice is presayneks spray that combines efficiency and ease of use.

Key words: children, enuresis, presinex.

Введение. Энурез первичный неосложненный (F98.0) — произвольное отхождение мочи ночью и/или днем у ребенка старше 4 лет при одновременном отсутствии врожденных и/или приобретенных аномалий мочевыводящих путей или инфекции мочевыводящих путей.

Подавляющее число детей начинает контролировать мочеиспускание между 2 и 4 годами жизни вначале днем, а затем постепенно и ночью. Под ночным энурезом понимают неспособность контролировать опорожнение мочевого пузыря ночью, под дневным энурезом — неспособность удержать мочу днем.



Дневной энурез развивается значительно реже, чем ночной. У детей 5-8 лет он регистрируется у 0,5% мальчиков и 1% девочек.

О вторичном энурезе говорят, если потеря контроля мочеиспускания развивается после минимум 12 месяцев благополучного состояния у детей после 3 года жизни.

При первичном ночном энурезе (Э) ночные мочеиспускания регистрируются не реже 1 раза в неделю. Распространенность Э достаточно высока. Он диагностируется у 10-12% 7-летних детей, у 4-5% 10-летних, у 0,3-0,5% 15-17-летних подростков, пролонгируясь на взрослое состояние и занимает 4-е место среди всех причин освобождения от службы в армии. В противоположность вторичному энурезу первичный чаще сохраняется у мальчиков, чем у девочек (3-4:1).

Э отягощает жизни не только ребенка, но и всей семьи. Возникает неуверенность родителей в способности адекватного воспитания ребенка, чувство вины. Возникает давление со стороны родственников и школы (особенно при дневном недержании мочи). Усугубляющееся напряжение в семье усиливает конфликтность ситуации, затрудняя отношения с ребенком. Ребенок теряет уверенность в себе, резко ограничиваются социальные контакты, снижается успеваемость.

Несмотря на распространенность Э, большое социально-биологическое значение этого заболевания, резко снижающего качество жизни и, по сути дела, психологически инвалидизирующего ребенка, лечение остается большой проблемой. Единых стандартов терапии в нашей стране не принято.

Причины Э сводят к наследственным, психологическим факторам и особенностям созревания ребенка [5].

Наследственные (генетические) факторы считаются определяющими. Энурез наследуется по аутосомно-доминантному типу и ассоциируется с локусами на 8, 12, 16 или 22 хромосомах. В семейном анамнезе у детей с Э аналогичные проблемы зафиксированы у 56% отцов, 36% матерей и 40% сиблингов. Вероятность развития энуреза у ребенка при наличии большого отца составляет 43%, при наличии большой матери — 44%, при наличии энуреза у обоих родителей — 77%. Реализация наследственной предрасположенности к Э определяется через ночную полиурию, обусловленную недостаточной ночной секрецией антидиуретического гормона (АДГ) или снижением чувствительности к нему. Важным сопутствующим моментом является неспособность такого ребенка реагировать на заполнение мочевого пузыря из-за нарушенного соотношения активности коры мозга, ретикулярной формации, синего тела (*locus ceruleus*), гипоталамуса, понтинного центра уринации, спинного мозга, мочевого пузыря.

Замедленное созревание ребенка в его способности контролировать ночное мочеиспускание условно может быть принято как вариант нормы до 5-летнего возраста. В возрасте старше 5 лет число таких детей крайне незначительно.

Низкая функциональная емкость мочевого пузыря наблюдается у некоторых детей, длительное время находившихся в памперсах и не приученных задерживать мочеиспускание. В ряде случаев это состояние может быть связано с т.н. нейрогенным мочевым пузырем, но его нельзя смешивать с понятием первичного неосложненного ночного энуреза.

Эмоциональные и стрессовые перегрузки. Отрыв от матери, ригидное приучение к горшку, рождение сиблинга в критические периоды развития пробанда (2-4-й годы жизни), длительные или частые госпитализации — все это может затруднить вы-

работку контроля мочеиспускания или привести к угнетению уже существовавшей функции контроля.

Лечение. Прежде чем проводить лечение ночного неосложненного энуреза, надо исключить все вторичные варианты (аномалии мочевыводящих путей, инфекции, нейрогенный мочевой пузырь, несахарный диабет и т.д.). Выяснить, способен ли ребенок полностью опорожнять мочевой пузырь, каков режим его дня, суточное распределение приемов пищи и жидкости. Важным фактором лечения является адекватное отношение родителей к проблеме (спокойствие, отсутствие наказаний, неисполнимых требований к ребенку). Ребенок должен быть уверен в успешности лечения.

Прогноз лечения лучше при наличии высшего образования у родителей, регулярных контактах родителей с врачом, мотивации ребенка к активному участию в лечении, поддержка и поощрение ребенка в малейших успехах.

У детей с первичным неосложненным Э возможно проведение тренировки функции мочевого пузыря с целью выработки правильного соотношения активности центральных механизмов, тонуса детрузора и сфинктера. Упражнения включают выработку у ребенка способности произвольно удерживать позывы и прекращать мочеиспускание. Эти упражнения способствуют увеличению функциональной емкости мочевого пузыря. Проведение тренировки функции мочевого пузыря оправданы у детей в возрасте старше 6 лет.

Диета и режим. Детей необходимо приучать посещать туалет сразу же после сна, далее каждые 2-3 часа, перед выходом из дома или перед уходом из школы. Следует приучить ребенка не пить днем бесконтрольно, не пить много жидкости за ужином, принимать пищу не позже, чем за 1,5-2 часа до сна. Перед сном обязательно посетить туалет. Ограничения жидкости не должны проводиться жестко. Маленькие дети легко обезвоживаются, количество принятой жидкости следует варьировать в зависимости от внешней температуры, физической активности ребенка, наличия диареи, лихорадки и т.п. Не должно быть поздних укладываний, физических и психических нагрузок перед сном, длительность сна должна соответствовать возрастным нормам.

Аларм-терапия не снижает ночного диуреза, не предотвращает сама по себе непроизвольное отхождение мочи. Большинство детей даже не просыпаются при сигнале, но они прекращают мочеиспускание. Услышав сигнал, родители должны довести ребенка до туалета, где он опорожняет мочевой пузырь. Полного пробуждения не требуется. После смены белья ребенка можно уложить в постель. Аларм-терапия способствует увеличению физиологической емкости мочевого пузыря. Эффективность терапии максимальна при положительной мотивации ребенка. Аларм-терапия более эффективна у старших детей. Скорость наступления положительного эффекта варьирует от 2 недель до нескольких месяцев. Если после 3 месяцев нет эффекта, проведение аларм-терапии следует прекратить. Если эффект наступил и ребенок не мочится в постель, отказаться от аларм-терапии можно не ранее 3 месяцев. Эффективность аларм-терапии — 68% [1], частота рецидивов — 29-66%. Если рецидив наступил ранее 3 месяцев «сухого периода», проводить аларм-терапию повторно нет смысла.

Медикаментозная терапия. Ранее достаточно широко применялись антихолинергические препараты и трициклические антидепрессанты. В качестве наиболее оправданного препарата известен аналог вазопрессина — десмопрессин.



Десмопрессин (пресайнекс) — наиболее широко и активно применяемое средство лечения НЭ. Вазопрессин синтезируется в передней доле гипофиза. При повышении осмолярности плазмы активируются специфические рецепторы в передней доле гипофиза и индуцируют поступление вазопрессина в кровь. Вазопрессин активирует различные рецепторы. V1-рецепторы находятся на гладкой мускулатуре сосудов, кишечника и матки. V2-рецепторы расположены в собирательной системе почек. У детей с Э ночная концентрация вазопрессина, антидиуретического гормона, ниже, чем у детей без Э. Соответственно, различается и количество ночной мочи. Здоровый ребенок без энуреза продуцирует ночью до 20 мл мочи/час. Ребенок с Э продуцирует до 50 мл мочи/час. Это служит патогенетическим обоснованием применения десмопрессина, аналога антидиуретического гормона. В отличие от натурального гормона задней доли гипофиза (аргинин-вазопрессина, антидиуретического гормона) в современных условиях рекомендуется такая лекарственная форма десмопрессина, как *Пресайнекс*. Пресайнекс обладает менее выраженным действием на гладкие мышцы сосудов и внутренних органов при более выраженной антидиуретической активности, что обусловлено изменениями в структуре молекулы десмопрессина — дезаминирование 1-цистеина и замена 8-L-аргинина на 8-D-аргинин. Благодаря этим изменениям структуры пресайнекс активирует только V2-рецепторы вазопрессина, расположенные в эпителии извитых канальцев и широкой части восходящих петель Генле. Поры эпителиальных клеток нефрона расширяются, и усиливается реабсорбция воды. Эффект применения пресайнекса объясняется не только уменьшением ночной продукции мочи, но и облегчением пробуждения, учитывая его нейротрансмиттерную функцию в центральной нервной системе. С этой точки зрения кажется оправданным именно назальное применение препарата с его гипотетической возможностью непосредственного проникновения в ЦНС по периневральным пространствам.

В лечении Э пресайнекс является средством первой линии [3]. В многочисленных зарубежных рандомизированных исследованиях доказана эффективность и безопасность данной лекарственной формы [4, 6]. Пресайнекс в форме спрея хорошо фиксируется на слизистой, дозой легко управлять. Антидиуретический эффект начинается через 15 минут после применения спрея, достигает максимума через 1 час и сохраняется до 8 часов. Доза препарата при 1 ингаляции — 10 мкг. Препарат лучше применять по апробированной схеме по принципу «step down» (шаг вниз), меняя дозу в зависимости от эффекта через строго определенные промежутки времени [2]: т.е. предложено начинать с максимальной дозы — 40 мкг. Если она эффективна, через 4-6 недель снизить на 1 ингаляцию (на 10 мкг). Если положительный эффект сохраняется, продолжить 4-6 недели и т.д. Если снижение дозы на каком-то этапе повлекло за собой возобновление НЭ, через 48 «неудачных» часов (т.е. через 2 ночи подряд) доза повышается до предшествующей эффективной.

Существует и другая схема лечения, построенная по принципу «step up» (подъем шаг за шагом). Начинают с минимальной дозы (10 мкг), если нет эффекта в ближайшие 2 суток, повышают ее на 10 мкг и т.д. Обычно, чтобы оставаться сухим, ребенку хватает 30 мкг (при правильном ведении диеты, режима и т.д.). Схема «step up» кажется менее удачной из-за отложенного эффекта. При начале лечения с максимальной дозы ребенок остается сухим в первую же ночь. Это тут же меняет психологический климат в семье, снимает стрессы и фрустрацию, внушает уверенность, дети начинают улыбаться.

Эффективность лечения при монотерапии десмопрессином достигает 80% и более. Но с учетом возможных случаев отсутствия комплайенса и генетической гетерогенности Э часть

пациентов остаются рефрактерными к лечению. В частности, это может быть обусловлено индивидуально высоким уровнем простагландина E2, который блокирует ренальный эффект вазопрессина и его аналогов за счет снижения концентрации циклической аденозинмонофосфатазы. Активность простагландина E2 может быть подавлена его антагонистом — индометацином.

Если на фоне лечения десмопрессином ребенок по-прежнему мочится (или после улучшения вновь стал мочиться) в постель, следует вернуться к переоценке диагноза и потребовать ведения дневника. По результатам дневника микций становится видно, является ли причиной неуспеха большой ночной объем мочи (в этом случае требуется повысить дозу десмопрессина) или, если объем микций небольшой, требуется назначение холинергических препаратов (оксибутина). Если ребенок по неясным причинам мочится до полуночи из-за неконтролируемых сокращений мочевого пузыря, это тоже является показанием для приема оксибутина. У старших детей при очень упорном ночном энурезе в исключительных случаях десмопрессин можно сочетать с имипрамином (тофранилом).

Частота побочных эффектов при лечении пресайнексом не существенно различается от таковой при плацебо, что свидетельствует об уникальной безопасности препарата. Редко сообщается о неприятных ощущениях в носу, головных болях (1%), еще реже — о болях в животе. В крайне редких случаях сообщается о гипергидратации. Чтобы избежать этого, требуется строго контролировать прием жидкости, особенно у импульсивных детей. Ребенок может получить не более 1 чашки жидкости во время ужина, 1 чашки жидкости после ужина и ничего не пить за 2 часа до сна.

Заключение. Препаратом выбора первичного неосложненного энуреза является пресайнекс-спрей, доказавший свою эффективность и безопасность.

ЛИТЕРАТУРА

1. Riccabona M., Oswald J., Körner I. Therapie der Enuresis // Pädiatrische Praxis, 2000. — Bd. 58. — P. 243-252.
2. Rittig S., Knudsen U., Norgaard J. et al. Diurnal variation of plasma atrial natriuretic peptide in normal and patients with enuresis nocturna // Scandinavian Journal of Clin. Lab. Invest., 1991. — p. 51. — P. 209-217.
3. Robson L. Enuresis. eMedicine, last updated 19. — August 2009. <http://emedicine.medscape.com/article/1014762-overview>.
4. Robson W. Evaluation and Management of Enuresis // New England Journal of Medicine, 2009. — v. 360. — P. 1429-1436.
5. Simon C. Pädiatrie. Schattauer, Stuttgart, 1995. — P. 381-382.
6. Treating nocturnal enuresis in children // The University of York. Effective health Care, 2003. — V. 8. — 2.