

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИДИУРЕТИЧЕСКОГО ГОРМОНА ПРИ НЕДЕРЖАНИИ МОЧИ У ЖЕНЩИН

© Н.А. Осипова, Д.А. Ниаури, А.М. Гзгзян

ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет»

Для цитирования: Осипова Н.А., Ниаури Д.А., Гзгзян А.М. Патогенетическое обоснование возможности применения антидиуретического гормона при недержании мочи у женщин // Журнал акушерства и женских болезней. – 2017. – Т. 66. – № 4. – С. 68–78. doi: 10.17816/JOWD66468-78

Поступила в редакцию: 01.06.2017

Принята к печати: 29.06.2017

■ **Актуальность.** Недержанием мочи страдает около 10 % женщин молодого возраста, 30–60 % среднего возраста и 70–80 % резидентов домов престарелых. В основе консервативной терапии недержания мочи лежит воздействие на холино- и адренорецепторы нижних мочевыводящих путей, дополнительно применяются трициклические антидепрессанты, обладающие центральным и периферическим антихолинергическим действием, антагонисты кальция, активаторы калиевых каналов, препараты половых стероидов. Вместе с тем появились данные об эффективном применении в ряде случаев антидиуретического гормона. Эффективность лечения десмопрессином могла определяться как дефицитом вазопрессина, так и недостаточной чувствительностью почки к уровню этого гормона в крови. **Цель** — анализ функционального состояния почки и поиск патогенетически обоснованных подходов к коррекции нарушения контроля над мочеиспусканием. **Материалы и методы исследования.** В исследование были включены 84 женщины с недержанием мочи, полиурией (объем мочи, выделенной за сутки, превышает 40 мл/кг массы тела) или никтурией (ночной диурез/диурез за сутки более 0,33) (Van Kerrebroeck P., 2002) и 14 здоровых женщин, образовавших группу контроля. Средний возраст женщин основной группы составил $43,6 \pm 4,6$ года, группы контроля — $38,5 \pm 6,4$ ($p > 0,05$). Исследование функции почек проводили дважды — до начала терапии и через месяц приема терапевтической дозы аналога вазопрессина — минирина (десмопрессина ацетата). Пробы мочи собирали в течение суток при произвольном мочеиспускании, диурез рассчитывали в мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$ площади поверхности тела. В каждой порции мочи и в сыворотке крови определяли креатинин, осмоляльность, концентрацию ионов натрия, калия, магния. **Результаты исследования.** При полиурии и никтурии на фоне стабильной клубочковой фильтрации увеличен клиренс осмотически активных веществ, выше экскреция ионов натрия, калия, магния. Применение десмопрессина оказало нормализующее действие на транспорт ионов в нефроне.

■ **Ключевые слова:** недержание мочи; полиурия; никтурия; десмопрессин.

PATHOGENETIC JUSTIFICATION OF POSSIBILITY OF ANTIDIURETIC HORMONE USE IN INCONTINENT WOMEN

© N.A. Osipova, D.A. Niauri, A.M. Gzgzian

St Petersburg State University

For citation: Osipova NA, Niauri DA, Gzgzian AM. Pathogenetic justification of possibility of antidiuretic hormone use in incontinent women. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2017;66(4):68-78. doi: 10.17816/JOWD66468-78

Received: 01.06.2017

Accepted: 29.06.2017

■ **Hypothesis/aims of study.** Urine incontinence seems to include several pathogenetic forms, as efficient therapy is provided by different medications. Commonly used in the treatment of female patients with overactive bladder and nocturnal polyuria is desmopressin which normalizes the water excretion of the kidney, which is disturbed by a presumed inverted rhythm of vasopressin secretion in these patients. The current analysis was undertaken to evaluate the clinical efficiency of desmopressin in incontinent patients with nocturnal polyuria and polyuria. **Study design, materials and methods.** A total of 84 patients with complaints of urinary incontinence, polyuria (24-urine volume of 40 mL/kg body-weight or above) or nocturnal polyuria (nocturnal volume/24-h urine volume of 0.33 or above) and 14 control subjects

were included. Mean patient age was 43.6 ± 4.6 years, in control subjects 38.5 ± 6.4 ($p > 0.05$). All participants performed 24h-urinecollection to determine the voided volumes and the levels of creatinine, osmolality, sodium, magnesium and potassium for each sample. A blood sample was taken during the 24-urinecollection to determine the levels of creatinine, osmolality, sodium, magnesium and potassium. The examination of patients with polyuria and nocturnal polyuria was performed twice: in the initial state and one month after the start of treatment with optimal dose of desmopressin. Optimal dose was established through an open-label dose-titration using 0.1 mg, 0.2 mg and 0.4 mg of desmopressin (Minirin). Safety parameters assessed included incidence of adverse events, vital signs and serum sodium levels. **Results.** In patients with polyuria and nocturnal polyuria the glomerular filtration rate was normal, whereas diuresis and solute (sodium, magnesium, potassium) excretion in night samples in nocturnal polyuria and both in night and day samples in polyuria were increased. The higher diuresis and the higher solute excretion observed in nocturnal polyuria and polyuria are accompanied by an increase of free water reabsorption. In nocturnal polyuria and polyuria a high correlation was found between the free water reabsorption and solute excretion. This occurs against the background of the high night and day osmotic concentration. The statistically significant recovery of renal function occurred in 12 incontinent women with polyuria and 18 with nocturnal polyuria. In these patients there was a statistically significant decrease in diuresis, osmolar clearance and excretion of sodium, potassium and magnesium. **Concluding message.** As desmopressin affects cells of the thick ascending limb of Henle's loop, it is likely that nocturnal polyuria and polyuria result from a disturbed regulation of the function of these cells. Normalization can be achieved by desmopressin administration to stimulate V2-receptors, which increase water permeability and water reabsorption in collecting ducts as well as ion reabsorption by cells of the thick ascending limb of Henle's loop.

■ **Keywords:** urine incontinence, polyuria, nocturnal polyuria, desmopressin.

Введение

Недержанием мочи страдает около 10 % женщин молодого возраста, 30–60 % среднего возраста и 70–80 % резидентов домов престарелых [1, 2, 9, 13, 19, 31, 35]. В ряде случаев нарушение контроля над мочеиспусканием сочетается с избыточным образованием мочи или инверсией суточного ритма мочеобразования [11]. Недержание мочи чаще всего имеет мультифакторное происхождение: причины возникновения инконтиненции связывают, как правило, с нарушением функциональных механизмов удержания мочи, анатомо-топографическими особенностями нижних мочевыводящих путей или возрастной недостаточностью функции яичников. В основе консервативной терапии недержания мочи лежит воздействие на холино- и адренорецепторы нижних мочевыводящих путей, дополнительно применяются трициклические антидепрессанты, обладающие центральным и периферическим антихолинергическим действием, антагонисты кальция, активаторы калиевых каналов, препараты половых стероидов [6, 8, 18, 34, 36].

Вместе с тем появились данные об эффективном применении в ряде случаев антидиуретического гормона [20, 21, 24, 26, 27, 30], однако в указанных работах оценка функции почек не проводилась. Эффективность лечения десмопрессином могла определяться как дефицитом вазопрессина, так и недостаточной чувствительностью почки к уровню этого гормона в крови. Действие антидиуретического

гормона локализовано не только в собирательных трубках, где связывание с V2-рецепторами приводит к реабсорбции осмотически свободной воды [5, 33], активация V2-рецепторов вазопрессином в клетках толстого восходящего отдела петли Генле вызывает увеличение внутриклеточной концентрации цАМФ и вследствие этого возрастает реабсорбция ионов натрия, калия, кальция, магния, хлора [32]. Следовательно, эффективность применения десмопрессина можно объяснить воздействием на клетки толстого восходящего отдела как петли Генле, так и собирательных трубок. Таким образом, анализ функционального состояния почки и поиск патогенетически обоснованных подходов к коррекции нарушения контроля над мочеиспусканием и явились целью настоящей работы.

Материалы и методы исследования

В исследование были включены 84 женщины с недержанием мочи, полиурией (объем мочи, выделенной за сутки, превышает 40 мл/кг массы тела) или никтурией (ночной диурез/диурез за сутки более 0,33 при продолжительности ночного сна не менее 8 часов) [25] и 14 здоровых женщин, составивших группу контроля. Поскольку возраст и ассоциированные с ним изменения функции почек (скорость клубочковой фильтрации, концентрационная способность, чувствительность к гормональной регуляции) оказывают влияние на процессы образования мочи и после

50 лет количество мочи, выделенной ночью, удваивается, а к 60 годам и старше отмечается выраженная депрессия показателей, отражающих функционирование почек, в исследование были включены женщины моложе 50 лет [3, 14]. Средний возраст женщин основной группы составил $43,6 \pm 4,6$ года, группы контроля — $38,5 \pm 6,4$ ($p > 0,05$). Для унификации результатов исследования мы считали необходимым применить следующие критерии включения и исключения.

Критерии включения в основную группу:

- 1) жалобы на недержание мочи вследствие физической нагрузки и/или позыва к мочеиспусканию в сочетании с полиурией и ноктурией;
- 2) способность заполнять опросники, вести дневники мочеиспускания, готовность приехать на осмотры в назначенное время.

Критерии включения в контрольную группу:

- 1) отсутствие жалоб на недержание мочи вследствие физической нагрузки и/или позыва к мочеиспусканию, ноктурии, полиурии;
- 2) способность заполнять опросники, вести дневники мочеиспускания, готовность приехать на осмотры в назначенное время.

Критерии исключения для всех групп:

- 1) гистерэктомия и операции реконструкции тазового дна в анамнезе;
- 2) ранее перенесенное хирургическое лечение по поводу недержания мочи или опущения внутренних половых органов, пролапс тазовых органов II–IV стадий по системе POP-Q (ICS, 1996) в настоящее время;
- 3) психические заболевания, в том числе первичная психогенная полидипсия;
- 4) неврологические заболевания, сопровождающиеся нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря;
- 5) заболевания сердечно-сосудистой системы, включая артериальную гипертензию;
- 6) заболевания эндокринной системы, глюкозурия;
- 7) заболевания почек и инфекционно-воспалительные заболевания мочевыводящих путей в стадии обострения, бактериурия;
- 8) урологические заболевания, при которых вероятно нарушение акта мочеиспускания;
- 9) прием любых лекарственных средств и гормональных препаратов в течение последних трех месяцев до начала обследования;
- 10) возраст старше 50 лет.

На основании данных комплексного стандартизованного алгоритма обследования, включающего клиническое обследование, эхографию уретровезикального сегмента и уродинамическое исследование у 35 женщин было диагностировано стрессовое недержание мочи, у 17 — императивное и смешанное — у 32.

Обследование женщин с недержанием мочи и контрольной группы проводилось при обычном пищевом и водном режимах. Дневник мочеиспускания вели не менее 7 дней. Пробы мочи собирали при произвольном мочеиспускании в течение трех суток. В дневнике мочеиспускания указывали время позыва к мочеиспусканию, объем выделенной мочи за одно мочеиспускание, время сна, время и количество выпитой жидкости. Пробу крови из локтевой вены брали в день обследования утром натощак.

Исследование функции почек проводили дважды — до начала терапии и через месяц приема терапевтической дозы аналога вазопрессина — минирина (десмопрессина ацетата). Пробы мочи собирали в течение суток при произвольном мочеиспускании. Минутный диурез рассчитывали по формуле:

$$V = Vol/t \cdot 1,73/S,$$

где Vol — объем выделенной мочи в мл, t — время в минутах, S — площадь тела, определяемая на основании данных о росте и массе тела по специальным таблицам [7].

В каждой порции мочи и в сыворотке крови определяли креатинин, осмоляльность, концентрацию ионов натрия, калия, магния. Исследование концентрации креатинина, концентрации ионов натрия, калия, магния в моче и сыворотке крови производили на автоматическом анализаторе Abbott Architect 8000 по методике и с использованием стандартов фирмы производителя. Осмоляльность сыворотки крови и мочи определяли методом осмометрии на осмометре МТ-4 («Буревестник», Россия).

Доза препарата подбиралась индивидуально. Начальная суточная доза препарата 100 мкг 1 раз в день через 7 дней при отсутствии эффекта увеличивалась до 200 мкг и далее через 7 дней до 400 мкг 1 раз в день. Доза препарата считалась эффективной, если у пациенток с никтурией через неделю от начала приема объем выделенной ночью мочи составлял менее 33 % от суточного диуреза, или у пациенток с полиурией объем выделенной

за сутки мочи был меньше 40 мл/кг/24 часа. После подбора индивидуальной дозы лечение продолжалось в течение месяца. Пациентки с никтурией принимали препарат однократно перед сном, пациентки с полиурией делили суточную дозу на два приема. Если после 4 недель лечения и корректировки дозы адекватного клинического эффекта не наблюдается, применение препарата прекращалось в связи с неэффективностью.

Для оценки межгрупповых различий при статистической обработке полученных результатов применяли *t*-критерий Стьюдента. Данные различия считались достоверными при вероятности ошибки $p < 0,05$. Приведенные в работе таблицы содержат значения $M \pm m$.

Результаты

На основании анализа дневников мочеиспускания было установлено, что у 24 женщин с жалобами на недержание мочи увеличена суточная продукция мочи, а у 60 имеет место увеличение ночного диуреза (никтурии). Полиурия выявлена у $28,6 \pm 7,6$ % женщин со стрессовым недержанием мочи, у $29,4 \pm 11,1$ % — с императивным и у $28,1 \pm 7,9$ % со смешанным ($p > 0,05$), никтурия — у $71,4 \pm 7,6$ % женщин со стрессовым недержанием мочи, у $70,6 \pm 11,1$ % с императивным и у $71,9 \pm 7,9$ % со смешанным ($p > 0,05$).

Полный эффект от терапии (снижение скорости мочеотделения менее 40 мл/кг/24 часа при полиурии и снижение индекса ночной полиурии менее 33 % при никтурии) был достигнут у 40 пациенток, частичный эффект (при полиурии скорость мочеотделения достоверно снижалась относительно исходных показателей, но была выше 40 мл/кг/24 часа; при никтурии индекс ночной полиурии достоверно

снижался относительно исходных показателей, но был выше 33 %) был достигнут у 22 пациенток, еще у 22 пациенток значимого эффекта от проведенной терапии получено не было. Таким образом, терапии была эффективна у 62 ($73,8 \pm 4,8$ %) пациенток: у 42 с никтурией ($70,0 \pm 5,9$ %) и у 20 с полиурией ($83,3 \pm 7,6$ %). Терапия была одинаково эффективной при различных типах недержания мочи и составила $77,1 \pm 7,1$ % при стрессовом недержании мочи, $70,6 \pm 11,1$ % при императивном и $71,9 \pm 7,9$ % со смешанным. Десмопрессин в дозе 100 мкг был эффективен у 25 ($40,3 \pm 6,2$ %) пациенток, 200 мкг — у 16 ($25,8 \pm 5,6$ %) пациенток и 400 мкг — у 21 ($33,9 \pm 6,0$ %) пациенток.

На фоне лечения проводился контроль артериального давления, массы тела, осмоляльности сыворотки крови, концентрации в ней ионов натрия, калия, магния. Все перечисленные показатели оставались стабильными в течение всего периода лечения (табл. 1).

Применение десмопрессина приводило к уменьшению ночного диуреза у пациенток с никтурией и суточного — у пациенток с полиурией. Отмечалось увеличение осмоляльности и концентрационного показателя ночных проб мочи у пациенток с никтурией и дневных и ночных проб у пациенток с полиурией. Скорость клубочковой фильтрации, измеренная по клиренсу эндогенного креатинина, после введения десмопрессина оставалось без изменения (табл. 2, 3). Применение десмопрессина не увеличивало статистически значимо реабсорбцию осмотически свободной воды. Показатели экскреции осмотически активных веществ при действии десмопрессина достоверно снижались по отношению к исходным значениям и были сравнимы с аналогичными данными в контрольной группе (см.

Таблица 1

Осмоляльность и концентрация ионов натрия, калия, магния в сыворотке крови до и после применения десмопрессина

Table 1

Serum osmolality, sodium, potassium and magnesium before and after use of desmopressin

Исследуемый показатель	Пациентки с полиурией		Пациентки с никтурией	
	до лечения $n = 24$	после применения десмопрессина $n = 20$	до лечения $n = 60$	после применения десмопрессина $n = 42$
<i>Osm</i> , мосм/кг H ₂ O	$283 \pm 0,7$	$285 \pm 0,8$	$282 \pm 0,9$	$284 \pm 0,7$
Na, ммоль/л	$144 \pm 0,7$	$143 \pm 0,5$	$142 \pm 0,7$	$144,0 \pm 0,8$
K, ммоль/л	$4,6 \pm 0,5$	$4,1 \pm 0,6$	$4,3 \pm 0,4$	$3,97 \pm 0,5$
Mg, ммоль/л	$0,84 \pm 0,07$	$0,83 \pm 0,06$	$0,83 \pm 0,06$	$0,87 \pm 0,011$

Таблица 2

Показатели функции почки у пациенток с полиурией при различных типах недержания мочи до и после применения десмопрессина

Table 2

Kidney function in incontinent women with polyuria before and after use of desmopressin

Исследуемый показатель	Контроль $n = 14$		Пациентки с полиурией			
			до лечения $n = 24$		после применения десмопрессина $n = 20$	
	7.00–23.00	23.00–7.00	7.00–23.00	23.00–7.00	7.00–23.00	23.00–7.00
V , мл/мин	$1,16 \pm 0,03$	$0,75 \pm 0,02$	$2,04 \pm 0,04^{***}$	$1,36 \pm 0,03^{***}$	$1,05 \pm 0,06^{***}$	$0,78 \pm 0,03^{***}$
Ccr , мл/мин	$111 \pm 3,3$	$92 \pm 6,1$	$119 \pm 5,5$	$97 \pm 6,3$	$111 \pm 3,8$	$90 \pm 5,3$
$T_{H_2O}^C$, мл/мин	$0,97 \pm 0,04$	$0,64 \pm 0,06$	$1,58 \pm 0,06^{***}$	$0,86 \pm 0,05^{**}$	$1,77 \pm 0,08$	$1,1 \pm 0,3$
C_{Osm} , мл/мин	$2,2 \pm 0,05$	$1,41 \pm 0,05$	$3,63 \pm 0,06^{***}$	$2,15 \pm 0,05^{***}$	$2,7 \pm 0,03^{***}$	$1,8 \pm 0,07^{**}$
U_{Osm} , мОсм/кг H_2O	618 ± 26	658 ± 37	587 ± 45	624 ± 31	$869 \pm 27^{***}$	$893 \pm 43^{***}$
U_{Osm}/P_{Osm}	$2,28 \pm 0,07$	$2,17 \pm 0,09$	$2,19 \pm 0,06$	$2,09 \pm 0,08$	$2,9 \pm 0,2^{**}$	$3,2 \pm 0,3^{**}$
$U_{Osm}V$, мосм/мин	759 ± 38	495 ± 41	$1219 \pm 65^{***}$	$812 \pm 60^{**}$	$912 \pm 47^{**}$	$659 \pm 39^*$

Примечание: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ — достоверность различий по сравнению с аналогичным показателем в контрольной группе; * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ — достоверность различий по сравнению с аналогичным показателем в группе до начала терапии

Таблица 3

Показатели функции почки у пациенток с никтурией при различных типах недержания мочи до и после применения десмопрессина

Table 3

Kidney function in incontinent women with nocturnal polyuria before and after use of desmopressin

Исследуемый показатель	Контроль $n = 14$		Пациентки с никтурией			
			до лечения $n = 60$		после применения десмопрессина $n = 42$	
	7.00–23.00	23.00–7.00	7.00–23.00	23.00–7.00	7.00–23.00	23.00–7.00
V , мл/мин	$1,16 \pm 0,03$	$0,75 \pm 0,02$	$1,24 \pm 0,06$	$1,92 \pm 0,06^{***}$	$1,19 \pm 0,06$	$0,82 \pm 0,04^{***}$
Ccr , мл/мин	$111 \pm 3,3$	$92 \pm 6,1$	$112 \pm 5,2$	$93 \pm 3,44$	$108 \pm 4,2$	$96 \pm 4,3$
$T_{H_2O}^C$, мл/мин	$0,97 \pm 0,04$	$0,64 \pm 0,06$	$0,96 \pm 0,04$	$1,34 \pm 0,07^{***}$	$0,92 \pm 0,07$	$1,30 \pm 0,05$
C_{Osm} , мл/мин	$2,2 \pm 0,05$	$1,41 \pm 0,05$	$2,31 \pm 0,04$	$3,18 \pm 0,06^{***}$	$2,13 \pm 0,06$	$2,48 \pm 0,05^{***}$
U_{Osm} , мОсм/кг H_2O	618 ± 26	658 ± 37	631 ± 42	645 ± 38	642 ± 32	$919 \pm 28^{***}$
U_{Osm}/P_{Osm}	$2,28 \pm 0,07$	$2,17 \pm 0,09$	$2,26 \pm 0,13$	$2,21 \pm 0,08$	$2,42 \pm 0,14$	$3,3 \pm 0,12^{***}$
$U_{Osm}V$, мосм/мин	759 ± 38	495 ± 41	812 ± 56	$1212 \pm 68^{***}$	749 ± 42	$772 \pm 39^{***}$

Примечание: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ — достоверность различий по сравнению с аналогичным показателем в контрольной группе; *** $p < 0,001$ — достоверность различий по сравнению с аналогичным показателем в группе до начала терапии

табл. 2, 3). Отмечалось достоверное снижение выведения ионов натрия, ионов магния и калия (рис. 1–6).

В нашем исследовании не было выявлено значимых побочных эффектов от терапии, клинически значимого изменения осмоляльности сыворотки крови или электролитных нарушений.

Обсуждение

Недержанием мочи страдает около 10 % женщин молодого возраста, 30–60 % среднего возраста и 70–80 % резидентов домов престарелых [1, 2, 19, 23, 31, 35]. Повышенный интерес к этой проблеме с конца 90-х гг. XX в. был обусловлен тем, что появившиеся методы исследования, в частности уродинамические, показали кли-

Рис. 1. Влияние применения десмопрессина на экскрецию ионов натрия при полиурии

Fig. 1. Effect of desmopressin on sodium excretion in polyuria

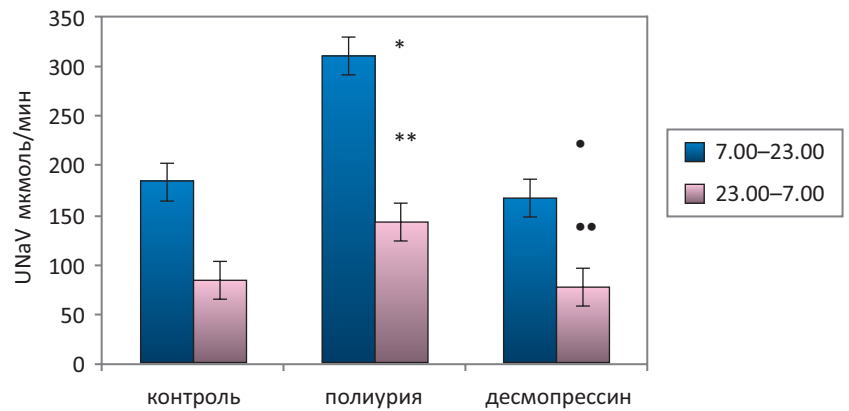


Рис. 2. Влияние применения десмопрессина на экскрецию ионов калия при полиурии

Fig. 2. Effect of desmopressin on potassium excretion in polyuria

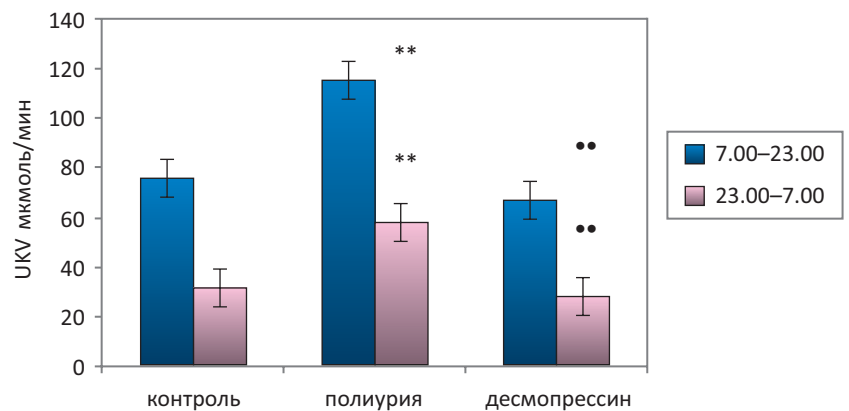
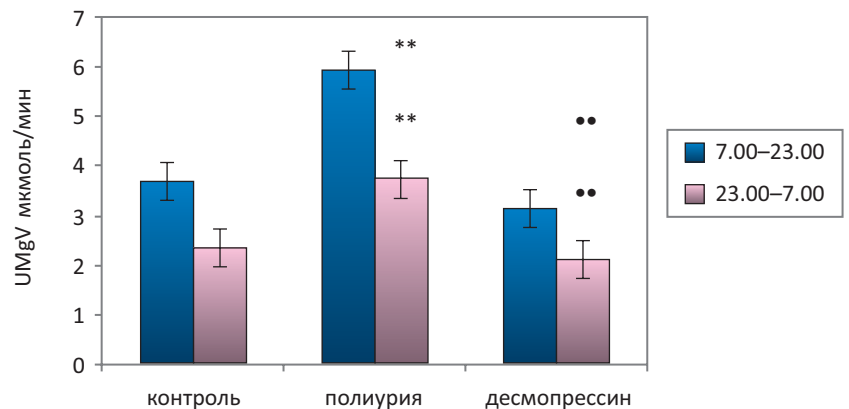


Рис. 3. Влияние применения десмопрессина на экскрецию ионов магния при полиурии

Fig. 3. Effect of desmopressin on magnesium excretion in polyuria



Примечания: ** $p < 0,01$, * $p < 0,05$ — достоверность различий по сравнению с аналогичным показателем в группе контроля; ** $p < 0,01$, * $p < 0,05$ — достоверность различий по сравнению с аналогичным показателем до применения десмопрессина

Note: ** $p < 0,01$, * $p < 0,05$ — compared with the same parameter in control group; ** $p < 0,01$, * $p < 0,05$ — compared with the same parameter before desmopressin use

ническую неоднородность пациентов с точки зрения этиологии и патогенеза симптома. Это привело к необходимости пересмотра и стандартизации терминов. В 2002 г. комитетом Международного общества по проблеме удержания мочи недержание мочи было классифи-

цировано на стрессовое, императивное и смешанное.

В основе консервативной терапии недержания мочи лежит воздействие на холино- и адренорецепторы нижних мочевыводящих путей, дополнительно применяются трициклические

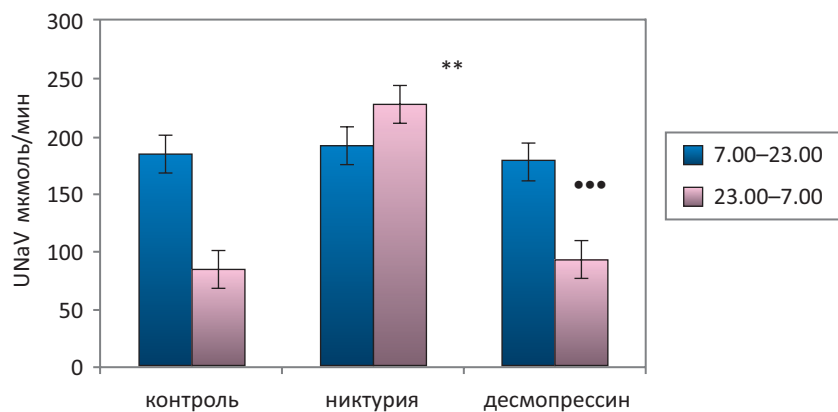


Рис. 4. Влияние применения десмопрессина на экскрецию ионов натрия при никтурии

Fig. 4. Effect of desmopressin on sodium excretion in nocturnal polyuria

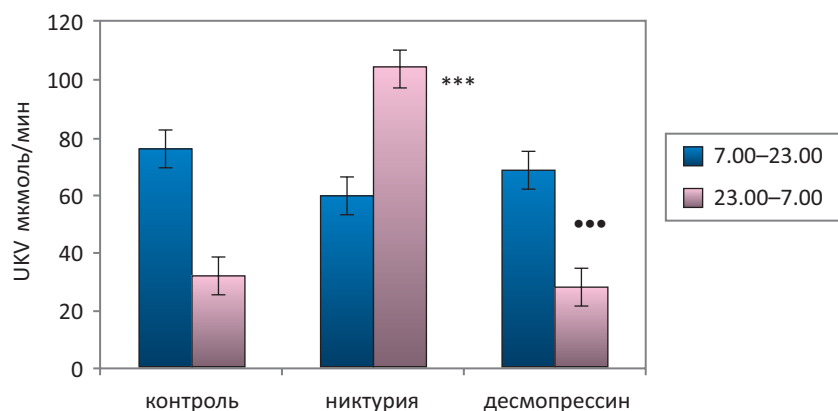


Рис. 5. Влияние применения десмопрессина на экскрецию ионов калия при никтурии

Fig. 5. Effect of desmopressin on potassium excretion in nocturnal polyuria

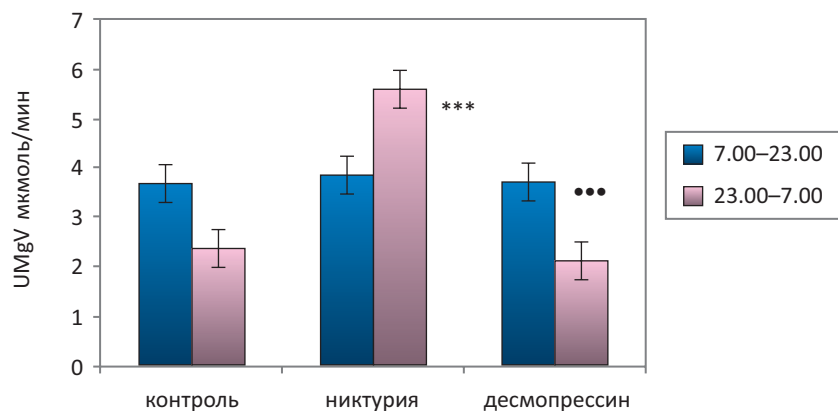


Рис. 6. Влияние применения десмопрессина на экскрецию ионов магния при никтурии

Fig. 6. Effect of desmopressin on magnesium excretion in nocturnal polyuria

Примечания: *** $p < 0,001$, ** $p < 0,01$ — достоверность различий по сравнению с аналогичным показателем в группе контроля; *** $p < 0,001$ — достоверность различий по сравнению с аналогичным показателем до применения десмопрессина

Note: *** $p < 0,001$, ** $p < 0,01$ — compared with the same parameter in control group; *** $p < 0,001$ — compared with the same parameter before desmopressin use

антидепрессанты, обладающие центральным и периферическим антихолинергическим действием, антагонисты кальция, активаторы калиевых каналов, препараты половых стероидов [6, 18, 34, 36]. Вместе с тем появились данные об эффективном применении в ряде случа-

ев антидиуретического гормона [20, 21, 24, 26, 27, 30] как для лечения недержания мочи, так и для коррекции избыточного мочеобразования у пациентов с никтурией в основном пожилого возраста. Поскольку при старении снижается уровень секреции антидиуретиче-

ского гормона, что ведет, наряду со снижением концентрационной способности почек, к избыточному мочеобразованию [14]. В 2011 г. Европейская ассоциация урологов одобрила применение синтетического аналога антидиуретического гормона десмопрессина для лечения никтурии [15]. Еще ранее этот препарат стали применять для лечения энуреза у детей [28, 29].

При обследовании 277 женщин с недержанием мочи нами было установлено, что избыточное мочеобразование характерно не только для пожилых женщин, но и для женщин репродуктивного и пременопаузального возраста [11]. Далее нами было показано, что увеличение диуреза в этой группе пациенток, независимо от типа недержания мочи, обусловлено снижением реабсорбции ионов натрия и осмотически связанной с ним воды в толстом восходящем отделе петли Генле, а не с уменьшением проницаемости стенки собирательных трубок для воды [10, 12].

Действие антидиуретического гормона локализовано не только в собирательных трубках, где связывание с V2-рецепторами приводит к реабсорбции осмотически свободной воды [5, 33], активация V2-рецепторов вазопрессином в клетках толстого восходящего отдела петли Генле вызывает увеличение внутриклеточной концентрации цАМФ и вследствие этого возрастает реабсорбция ионов натрия, калия, кальция, магния, хлора [32]. Увеличение диуреза может быть обусловлено уменьшением проницаемости канальцевой стенки для воды, увеличением клубочковой фильтрации и экскреции осмотически активных веществ: 1) нереабсорбируемых в проксимальном отделе нефрона (глюкоза, аминокислоты, сульфаты и др.) или 2) вследствие уменьшения реабсорбции ионов в дистальном сегменте нефрона (салурез).

Функциональными тестами адекватной реакции почки на уровень циркулирующего в крови эндогенного вазопрессина является реабсорбция осмотически свободной воды ($T_{H_2O}^C$) и индекс осмотического концентрирования мочи (U_{Osm}/P_{Osm}). У обследованных нами пациенток с полиурией и никтурией индекс осмотического концентрирования мочи, как и реабсорбция осмотически свободной воды, не ниже, чем в контрольной группе, также не изменена скорость клубочковой фильтрации, но имеет место избыточный диурез. Так как у пациенток с полиурией и никтурией введение десмопрессина устраняет избыточный диурез и салурез, можно предпо-

лагать, что в патогенезе избыточного мочеобразования ключевую роль играет снижение реабсорбции ионов натрия в толстом восходящем отделе петли Генле из-за меньшей эффективности вазопрессина в этом отделе канальцев.

Таким образом, действие десмопрессина на функцию почки подтверждает наше предположение, что при полиурии и никтурии мочеотделение увеличено не из-за уменьшения реабсорбции осмотически свободной воды в собирательных трубках, а из-за снижения реабсорбции ионов и осмотически связанной с ними воды в отделах нефрона, предшествующих собирательным трубкам.

В нашем исследовании снижение диуреза, то есть эффект от терапии, наблюдался у 62 ($73,8 \pm 4,8 \%$) пациенток: у 42 с никтурией ($70,0 \pm 5,9 \%$) и у 20 с полиурией ($83,3 \pm 7,6 \%$). В работах других авторов исследование функции почки не проводилось, критерием эффективности терапии десмопрессином служило снижение количества ночных мочеиспусканий на 50 % или уменьшение эпизодов недержания мочи. В соответствии с данными критериями эффект от терапии наблюдался у 34–72 % пациентов [20, 21, 24, 26, 27, 30].

В нашем исследовании не было выявлено значимых побочных эффектов от терапии или клинически значимой гипонатремии, что согласуется с результатами других авторов о безопасности применения десмопрессина для коррекции избыточного мочеобразования у пациентов с недержанием мочи или никтурией [20, 21, 24, 26, 27, 30].

У части пациенток с полиурией и никтурией на фоне приема десмопрессина не произошло значимого снижения диуреза. Отсутствие эффекта от терапии десмопрессином может быть связано с локальным выделением веществ, противостоящих действию этого гормона, в частности простагландина E_2 . Простагландины наиболее интенсивно секретируются в структурах мозгового вещества почки [8]. В клетках толстого восходящего отдела петли Генле они снижают реабсорбцию ионов Na, Cl [16] и ионов магния [4]. Кроме того, у пациенток с недержанием мочи выявлена повышенная экскреция простагландина E_2 с мочой [37, 38].

Заключение

Таким образом, применение десмопрессина у пациенток с недержанием мочи, полиурией или никтурией оказывает нормализующее действие на транспорт ионов натрия, калия,

магния в нефроне, экскреция этих катионов стала сопоставима с показателями в контрольной группе. Использование десмопрессина безопасно и позволяет добиться положительного эффекта у $73,8 \pm 4,8$ % пациенток. Вместе с тем представляется интересным оценить клиническое значение нормализации ритма мочеотделения в восстановлении контроля над мочеиспусканием у пациенток с различными типами недержания мочи.

Дополнительная информация

Информация о конфликте интересов.

Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов, связанных с рукописью.

Информация о финансировании. Источники финансирования в форме грантов, оборудования, лекарств, личного участия в ходе выполнения данной работы привлечены не были.

Информация о вкладе каждого автора.

Н.А. Осипова — концепция исследования, сбор и обработка материалов, анализ полученных данных, написание текста; Д.А. Ниаури — концепция исследования, анализ полученных данных; А.М. Гзгзян — концепция исследования, анализ полученных данных.

Литература

1. Аполихина И.А., Ромих В.В., Андикян В.М. Современные принципы консервативного лечения недержания мочи у женщин // Урология. – 2005. – № 5. – С. 72–75. [Apolihina IA, Romih VV, Andikjan VM. The modern principles of conservative treatment of urine incontinence in women. *Urologija*. 2005;(5):72-75. (In Russ.)]
2. Балан В.Е., Анкирская А.С., Есесидзе З.Т., и др. Патогенез атрофического цистouretrита и различные виды недержания мочи у женщин в климактерии // Consilium medicum. – 2001. – Т. 3. – № 7. – С. 326–331. [Balan VE, Ankirskaja AS, Esesidze ZT, et al. Pathogenesis of an atrophic cystoureteritis and different types of urine incontinence in climacteric women. *Consilium medicum*. 2001;3(7):326-331. (In Russ.)]
3. Борисов И.А., Перов Ю.Л. Старческая почка / Тареева И.Е. (ред.) Нефрология. – М., 2001. – С. 509–525. [Borisov IA, Perov JuL. Starcheskaja pochka. Ed. by Tareeva IE. *Nefrologija*. Moscow; 2001. P. 509-25. (In Russ.)]
4. Гончаревская О.А., Наточин Ю.В. Простагландин E₂ угнетает реабсорбцию магния в начальном отделе дистального отдела нефрона тритона // Докл. РАН. – 1994. – Т. 337. – № 1. – С. 125–127. [Goncharevskaja OA, Natochin JuV. Prostaglandin E₂ ugnetaet reabsorbciju magnija v nachal'nom otdele distal'nogo otdela nefrona tritona. *Dokl. RAN*. 1994;337(1):125-7. (In Russ.)]
5. Иванова Л.Н. Вазопрессин: клеточные и молекулярные аспекты его антидиуретического действия // Вест. РАМН. – 1999. – № 3. – С. 40–45. [Ivanova LH. Vazopressin: kletochnye i molekularnye aspekty ego antidiureticheskogo dejstvija. *Vest RAMN*. 1999;(3):40-5. (In Russ.)]
6. Мазо Е.Б. Медикаментозное лечение гиперактивного мочевого пузыря // Русский медицинский журнал. – 2004. – Т. 12. – № 8. – С. 522–526. [Mazo EB. Medikamentoznoe lechenie giperaktivnogo mochevogo puzyrja. *Russkij medicinskij zhurnal*. 2004;12(8):522-6. (In Russ.)]
7. Наточин Ю.В. Физиология почки: формулы и расчеты. – Л.: Наука, 1974. [Natochin JuV. Fiziologija pochki: formuly i raschety. Leningrad: Nauka; 1974. (In Russ.)]
8. Наточин Ю.В. Физиология водно-солевого обмена и почки. – СПб., 1993. [Natochin JuV. Fiziologija vodno-solevogo obmena i pochki. Saint Petersburg; 1993. (In Russ.)]
9. Неймарк А.И., Раздорская М.В. Актуальные проблемы урогинекологии. Недержание мочи у женщин // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2011. – Т. 5. – № 4. – С. 27–34. [Nejmark AI, Razdorskaja MV. Topical problems in urogynaecology. Urinary incontinence in women. *Akusherstvo, ginekologija i reprodukcija*. 2011;5(4):27-34. (In Russ.)]
10. Осипова Н.А., Гулиев Б.Г., Ниаури Д.А., Гзгзян А.М. Осморегулирующая функция почек при различных типах недержания мочи у женщин // Экспериментальная и клиническая урология. – 2016. – № 3. – С. 144–149. [Osipova NA, Guliev BG, Niauri DA, Gzgzjan AM. Osmoregulirujushhaja funkcija почек pri razlichnyh tipah nederzhaniya mochi u zhenshin. *Jeksperimental'naja i klinicheskaja urologija*. 2016;(3):144-9. (In Russ.)]
11. Осипова Н.А., Ниаури Д.А., Зиятдинова Г.М. Суточный ритм мочеобразования и мочеотделения при недержании мочи у женщин // Гинекология. – 2015. – № 2. – С. 74–76. [Osipova NA, Niauri DA, Zijatdinova GM. Sutochnyj ritm mocheobrazovanija i mocheotdelenija pri nederzhanii mochi u zhenshin. *Ginekologija*. 2015;(2):74-6. (In Russ.)]
12. Осипова Н.А., Ниаури Д.А., Гзгзян А.М. Ионорегулирующая функция почек при различных типах недержания мочи у женщин // Журнал акушерства и женских болезней. – 2016. – Т. 65. – № 2. – С. 44–53. [Osipova NA, Niauri DA, Gzgzjan AM. Renal ionoregulation function in incontinent women. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*.

- es. 2016;65(2): 44-53. (In Russ.)). doi: 10.17816/JOWD65244-53.
13. Пушкарь Д.Ю., Щавелева О.Б. Диагностика и результаты лечения смешанных форм недержания мочи у женщин // Урология. – 2005. – № 3. – С. 22–25. [Pushkar' DJu, Shhaveleva OB. Diagnostika i rezul'taty lechenija smeshannyh form nederzhaniya mochi u zhenshin. *Urologija*. 2005;(3):22-5. (In Russ.)]
 14. Тюзиков И.А., Греков Е.А., Апетов С.С., и др. Ноктурия: современные гендерные аспекты эпидемиологии, патогенеза и диагностики // Экспериментальная и клиническая урология. – 2013. – № 3. – С. 113–122. [Tjuzikov IA, Grekov EA, Apetov SS, et al. Nokturiya: sovremennye gendernye aspekty jepidemiologii, patogeneza i diagnostiki. *Jeksperimental'naja i klinicheskaja urologija*. 2013;(3):113-22. (In Russ.)]
 15. Тюзиков И.А., Калиниченко С.Ю., Ворслов Л.О., Тишова Ю.А. Дефицит вазопрессина как причина ноктурии и гормонально-метаболических нарушений у мужчин. Роль десмопрессина в их коррекции // Эффективная фармакотерапия. – 2015. – № 27. – С. 26–37. [Tjuzikov IA, Kalinchenko SYu, Vorslov LO, Tishova YuA. Vasopressin: non-classic effects and role in pathogenesis of age-associated diseases. *Jeffektivnaja farmakoterapija*. 2015;(27): 26-37. (In Russ.)]
 16. Aarab L, Siaume-Perez S, Chabardès D. Cell-specific coupling of PGE2 to different transduction pathways in arginine vasopressin- and glucagon-sensitive segments of the rat renal tubule. *Br J Pharmacol*. 1999;126(4):1041-9. doi: 10.1038/sj.bjp.0702390.
 17. Abrams P, Cardozo L, Fall M, et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn*. 2002;21(2):167-78. doi: 10.1002/nau.10052.
 18. Bissada NK. Urologic manifestations of drug therapy. *Urol Clin North Am*. 1988;15:725-36.
 19. Hampel C, Wienhold D, Benken N, et al. Prevalence and natural history of female incontinence. *Eur Urol*. 1997;32(suppl.23.12.):23-32.
 20. Han YK, Lee WK, Lee SH, et al. Effect of desmopressin with anticholinergics in female patients with overactive bladder. *Korean J Urol*. 2011;52(6):396-400. doi: 10.4111/kju.2011.52.6.396.
 21. Hilton P, Stanton SL. The use of Desmopressin in nocturnal urinary frequency in the female. *Br J Urol*. 1982; 54:252-5. doi: 10.1111/j.1464-410X.1982.tb06969.x.
 22. Jonas U. Introduction and conclusions. *European Urology*. 2005;4(1,suppl):1-4. doi: 10.1016/j.eursup.2004.10.001.
 23. Jerez-Roig J, Santos MM, Souza DL, et al. Prevalence of urinary incontinence and associated factors in nursing home residents. *Neurourol Urodyn*. 2016;35(1):102-7. doi: 10.1002/nau.22675.
 24. Jeong JY, Kim SJ, Cho HJ, et al. Influence of type of nocturia and lower urinary tract symptoms on therapeutic outcome in women treated with desmopressin. *Korean J Urol*. 2013Feb;54(2):95-9. doi: 10.4111/kju.2013.54.2.95.
 25. van Kerrebroeck P, Abrams P, Chaikin D, et al. The standardization of terminology in nocturia: report from the Standardization Subcommittee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn*. 2000;211: 79-83.
 26. Lee HW, Choo MS, Lee JG, et al. Desmopressin is an effective treatment for mixed nocturia with nocturnal polyuria and decreased nocturnal bladder capacity. *J Korean Med Sci*. 2010Dec;25(12):1792-7. doi: 10.3346/jkms.2010.25.12.1792.
 27. Mun JH, Kim SO, Yu HS, et al. Effects of desmopressin for the treatment of nocturnal polyuria in elderly women: impact on related sleep quality. *Can Urol Assoc J*. 2015;9(11-12):E770-4. doi: 10.5489/cuaj.3097.
 28. Nørgaard JP, Pedersen EB, Djurhuus JC. Diurnal anti-diuretic-hormone levels in enuretics. *J Urol*. 1985;134(5):1029-31.
 29. Rittig S, Knudsen UB, Nørgaard JP, et al. Abnormal diurnal rhythm of plasma vasopressin and urinary output in patients with enuresis. *Am J Physiol*. 1989;256(4, pt 2):F664-71.
 30. Robinson D, Cardozo L, Akeson M, et al. Antidiuresis: a new concept in managing female daytime urinary incontinence. *BJU Int*. 2004;93(7):996-1000. doi: 10.1111/j.1464-410X.2004.04768.x.
 31. Rose A, Thimme A, Halfar C, et al. Severity of urinary incontinence of nursing home residents correlates with malnutrition, dementia and loss of mobility. *Urol Int*. 2013;91(2):165-9. doi: 10.1159/000348344.
 32. Rouffignac C. Multihormonal regulation of nephron epithelia achieved through combinational mode. *Am J Physiol*. 1995;269(4):R739-R748.
 33. Sabolic I, Brown D. Water transport in renal tubule is mediated by aquaporins. *J Clin Invest*. 1994;72(9): 698-700. doi: 10.1007/BF00212993.
 34. Sellers DJ, Chapple CR, Chess-Williams R. Potential therapeutic targets for the treatment of the overactive bladder. *World J Urol*. 2001;19(5):307-31. doi: 10.1007/PL00007102.
 35. Turan C, Gurkan Zorlu C, Murat Ekin, et al. Urinary incontinence in women of reproductive age. *Gynecol Obstet Invest*. 1996;(41):132-4.
 36. Wein AJ. Pharmacological agents for the treatment of urinary incontinence due to overactive bladder.

- Expert Opin Investig Drugs.* 2000;10(1):65-83. doi: 10.1517/13543784.10.1.65.
37. Kim JC, Park EY, Seo SI, et al. Nerve growth factor and prostaglandins in the urine of female patients with overactive bladder. *J Urol.* 2006;175(5):1773-6. doi: 10.1016/S0022-5347(05)00992-4.
38. Cho KJ, Kim HS, Koh JS, Kim JC. Changes in urinary nerve growth factor and prostaglandin E₂ in women with overactive bladder after anticholinergics. *Int Urogynecol J.* 2013;24(2):325-30. doi: 10.1007/s00192-012-1854-4.

■ **Адреса авторов для переписки** (*Information about the authors*)

Наталья Анатольевна Осипова — ассистент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии медицинского факультета ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет».
E-mail: naosipova@mail.ru.

Дарико Александровна Ниаури — д-р мед. наук, заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и репродуктологии медицинского факультета ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет». **E-mail:** d.niauri@mail.ru.

Александр Мкртичевич Гзгзян — д-р мед. наук, профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет».

Natalia A. Osipova — Assistant of the Department of Obstetrics, Gynecology and Reproduction of the Medical Faculty of the St. Petersburg State University. **E-mail:** naosipova@mail.ru.

Dariko A. Niauri — Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Obstetrics, Gynecology and Reproduction of the Faculty of Medicine, St. Petersburg State University. **E-mail:** d.niauri@mail.ru.

Alexander M. Gzgzian — Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Reproduction of the St. Petersburg State University.