

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ИНГИБИТОРА ЦИКЛООКСИГЕНАЗЫ ДЛЯ КОРРЕКЦИИ ИЗБЫТОЧНОГО МОЧЕОБРАЗОВАНИЯ ПРИ НЕДЕРЖАНИИ МОЧИ У ЖЕНЩИН

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

ФГБОУВПО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

Для цитирования: Осипова Н.А., Ниаури Д.А., Гзгзян А.М. Опыт применения ингибитора циклооксигеназы для коррекции избыточного мочеобразования при недержании мочи у женщин // Журнал акушерства и женских болезней. — 2018. — Т. 67. — № 1. — С. 47–57. doi: 10.17816/JOWD67147-57

Поступила в редакцию: 01.12.2017

Принята к печати: 11.01.2018

■ **Актуальность.** Вопросы патогенеза и способы лечения недержания мочи у женщин активно обсуждаются гинекологами, урологами и невропатологами. 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. Вместе с тем определенную роль в патогенезе недержания мочи играет изменение функционального состояния почек. В ряде случаев нарушение контроля над мочеиспусканием сочетается с избыточным образованием мочи или инверсией суточного ритма мочеобразования за счет снижения реабсорбции ионов натрия в толстом восходящем отделе петли Генле. Реабсорбция Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , Cl^- в этом отделе нефрона увеличивается при активации V2-рецепторов вазопрессинном. У части пациенток удалось нормализовать транспорт ионов в почке, диурез, суточный ритм мочеобразования приемом десмопрессина, однако в ряде случаев значимого снижения диуреза не произошло. Отсутствие эффекта от терапии десмопрессинном могло быть связано с локальным выделением веществ, противостоящих действию этого гормона, в частности простагландина E_2 . **Цель** — изучение механизма действия на функцию почки при недержании мочи у женщин блокады циклооксигеназы диклофенаком натрия, то есть угнетения фермента, обеспечивающего образование простагландинов. **Материалы и методы исследования.** В исследование были включены 44 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 $42,8 \pm 4,5$ года, группы контроля — $39,4 \pm 6,3$ ($p > 0,05$). Исследование функции почек проводили дважды — до начала терапии и через месяц приема терапевтической дозы диклофенака натрия. Пробы мочи собирали в течение трех 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 клиренс ионов натрия, калия, магния. Применение диклофенака натрия оказало нормализующее действие на транспорт ионов в нефроне.

■ **Ключевые слова:** недержание мочи; полиурия; никтурия; диклофенак натрия.

EXPERIENCE OF CYCLOOXYGENASE INHIBITOR USE FOR CORRECTION OF URINE OVERPRODUCTION IN INCONTINENT WOMEN

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

St Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

For citation: Osipova NA, Niauri DA, Gzgzian AM. Experience of cyclooxygenase inhibitor use for correction of urine overproduction in incontinent women. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2018;67(1):47-57. doi: 10.17816/JOWD67147-57

Received: 01.12.2017

Accepted: 11.01.2018

■ **Hypothesis/aims of study.** Questions of urine incontinence pathogenesis and ways of treatment are actively discussed by gynecologists, urologists and neuropathologists. Urine incontinence often has multifactor origin: the causes of urine incontinence are connected, as a rule, with violation of urine continence functional mechanisms, anatomical and topographical features of the lower urinary tract or an age failure of ovaries function. At the same time changes of kidneys function play part in urine incontinence pathogenesis. In some cases urine incontinence is combined with urine overproduction or inversion of circadian rhythm of renal function due to decrease in a reabsorption sodium ions in the thick ascending limb of a Henle's loop. The reabsorption of Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , Cl^- in this department of a nephron is increased

by vasopressin activation of V2-receptors. In some patients we succeeded to normalize ions transport, diuresis, circadian rhythm of urine production by desmopressin administration, however in some cases significant decrease in a diuresis did not happen. The lack of therapy effect could be connected with local production of substances resisting to effect of this hormone, in particular prostaglandin E₂. The current analysis was undertaken to evaluate the clinical efficiency of Diclofenac in incontinent patients with nocturnal polyuria and polyuria. **Study design, materials and methods.** A total of 44 patients with complaints of urinary incontinence, polyuria (24-urine volume of 40 mL/kg bodyweight or above) or nocturnal polyuria (nocturnal volume/24-h urine volume of 0.33 or above) (Van Kerrebroeck P., 2002) and 14 control subjects were included. Mean patient age was 42.8 ± 4.5 years, in control subjects 39.4 ± 6.3 ($p > 0.05$). All participants performed 72h-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 72-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 Diclofenac. **Results.** In patients with polyuria and nocturnal polyuria the glomerular filtration rate was normal, whereas diuresis and solute (sodium, magnesium, potassium) clearance in night samples in nocturnal polyuria and both in night and day samples was higher. Diclofenac use had the normalizing effect on transport of ions in a nephron.

■ **Keywords:** urine incontinence; polyuria; nocturnal polyuria; Diclofenac.

Введение

Недержанием мочи страдает около 10 % женщин молодого возраста, 30–60 % среднего возраста и 70–80 % резидентов домов престарелых [1, 2, 5–7, 17].

Вопросы патогенеза и способы лечения недержания мочи у женщин активно обсуждаются гинекологами, урологами и невропатологами. Недержание мочи чаще всего имеет мультифакторное происхождение [1, 4, 5, 8]: причины возникновения инконтиненции связывают, как правило, с нарушением функциональных механизмов удержания мочи, анатомо-топографическими особенностями нижних мочевыводящих путей или возрастной недостаточностью функции яичников. Вместе с тем определенную роль в патогенезе недержания мочи играет изменение функционального состояния почек. В ряде случаев нарушение контроля над мочеиспусканием сочетается с избыточным образованием мочи или инверсией суточного ритма мочеобразования за счет снижения реабсорбции ионов натрия в толстом восходящем отделе петли Генле [9, 10]. Реабсорбция Na⁺, K⁺, Ca²⁺, Mg²⁺, Cl⁻ в этом отделе нефрона увеличивается при активации V2-рецепторов вазопрессином [11]. У части пациенток удавалось нормализовать транспорт ионов в почке, диурез, суточный ритм мочеобразования приемом десмопрессина, однако в ряде случаев значимого снижения диуреза не произошло [12]. Отсутствие эффекта от терапии десмопрессином могло быть связано с локальным выделением веществ, противостоящих действию этого гормона, в частности простагландина E₂. Задачей настоящего исследования явилось изучение механизма действия на функцию почки при недержании мочи у женщин бло-

кады циклооксигеназы диклофенаком натрия, то есть угнетения фермента, обеспечивающего образование простагландинов.

Материалы и методы исследования

В исследование были включены 44 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) [13] 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 [14, 15]. Средний возраст женщин основной группы составил $42,8 \pm 4,5$ года, группы контроля — $39,4 \pm 6,3$ года ($p > 0,05$). 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 никтурией (необходимость пробуждения ночью для опорожнения мочевого пузыря два раза и более).
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 приезжать 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 19 женщин было диагностировано стрессовое недержание мочи, у 7 — императивное и у 18 — смешанное.

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

Исследование функции почек проводили дважды — до начала терапии и через месяц приема терапевтической дозы ингибитора циклооксигеназы — диклофенака натрия. Пробу

мочи собирали в течение трех 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 [16].

В каждой порции мочи и в сыворотке крови определяли содержание креатинина, осмоляльность, концентрацию ионов натрия, калия, магния. Концентрацию креатинина, ионов натрия, калия, магния в моче и сыворотке крови исследовали 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 25 мг 2 раза в день через 7 дней при отсутствии эффекта увеличивалась до 50 мг 2 раза в день и далее через 7 дней до 75 мг два раза в день. На основании критериев диагностики никтурии (ночной полиурии) и полиурии [11] эффект от терапии считался полным, если скорость мочеотделения становилась менее 40 мл/кг/24 часа при полиурии или индекс ночной полиурии становился менее 33 % при никтурии (ночной полиурии); эффект от терапии считался частичным, если при полиурии скорость мочеотделения достоверно снижалась относительно исходных показателей, но была выше 40 мл/кг/24 часа, а при никтурии индекс ночной полиурии достоверно снижался относительно исходных показателей, но был выше 33 %. После подбора индивидуальной дозы лечение продолжалось в течение месяца. Если после 4 недель лечения и корректировки дозы адекватного клинического эффекта не наблюдалось, 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 12 женщин с жалобами на недержание мочи увели-

чена суточная продукция мочи, а у 32 имеет место увеличение ночного диуреза (никтурия). Расчет соотношения между диурезом (V), реабсорбцией осмотически свободной воды ($T_{H_2O}^C$) и клиренсом осмотически активных веществ (C_{osm}) показал, что у пациенток с никтурией и полиурией диурез тем выше, чем больше очищение от осмотически активных веществ ($r = 0,72$; $p < 0,01$ для никтурии, $r = 0,71$; $p < 0,01$ для полиурии).

Полиурия выявлена у $26,3 \pm 10,1$ % женщин со стрессовым недержанием мочи, у $28,6 \pm 17,1$ % — с императивным и у $27,8 \pm 10,6$ % — со смешанным ($p > 0,05$), никтурия — у $73,7 \pm 10,1$ % женщин со стрессовым недержанием мочи, у $71,4 \pm 17,1$ % — с императивным и у $72,2 \pm 10,6$ % — 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 26 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 %) — у 7 пациенток, еще у 11 пациенток значимого эффекта от терапии получено не было. Таким образом, терапия была эффективна у 33 ($75,0 \pm 6,5$ %) пациенток: у 23 с никтурией ($71,9 \pm 7,9$ %) и у 10 с полиурией ($83,3 \pm 10,8$ %). Терапия была одинаково эффективной при различных типах недержания мочи и составила $73,7 \pm 10,1$ % при стрессовом недержании мочи, $71,4 \pm 17,1$ % — при императивном и $77,8 \pm 9,8$ % — со смешанным ($p < 0,05$). Диклофенак натрия в суточной дозе 50 мг был эффективен у 17 ($38,6 \pm 7,3$ %) пациенток, 100 мг — у 11 ($25,0 \pm 6,5$ %) пациенток и 150 мг — у 16 ($36,4 \pm 7,3$ %) пациенток.

Применение диклофенака натрия приводило к уменьшению ночного диуреза у пациенток с никтурией и суточного у пациенток с полиурией, при этом скорость клубочковой фильтрации (C_{cr}), измеренная по клиренсу эндогенного креатинина, оставалась без изменений. Также достоверно снижались реабсорбция осмотически свободной воды ($T_{H_2O}^C$) и клиренс осмотически активных веществ (C_{osm}) (табл. 1, 2).

Таблица 1 / Table 1

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

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

Исследуемый показатель	Контроль (n = 14)		Пациентки с полиурией			
			до лечения (n = 12)		после применения диклофенака натрия (n = 10)	
	07.00–23.00	23.00–07.00	07.00–23.00	23.00–07.00	07.00–23.00	23.00–07.00
V , мл/мин	$1,16 \pm 0,03$	$0,75 \pm 0,02$	$1,98 \pm 0,04^{***}$	$1,33 \pm 0,03^{***}$	$1,07 \pm 0,05^{***}$	$0,81 \pm 0,03^{***}$
C_{cr} , мл/мин	$111 \pm 3,3$	$92 \pm 6,1$	$117 \pm 6,2$	$96 \pm 5,8$	$112 \pm 4,1$	$92 \pm 6,1$
$T_{H_2O}^C$, мл/мин	$0,97 \pm 0,04$	$0,64 \pm 0,06$	$1,61 \pm 0,05^{***}$	$0,89 \pm 0,07^{**}$	$1,03 \pm 0,04^{***}$	$0,66 \pm 0,04^{**}$
C_{osm} , мл/мин	$2,2 \pm 0,05$	$1,41 \pm 0,05$	$3,54 \pm 0,06^{***}$	$2,19 \pm 0,05^{***}$	$2,15 \pm 0,07^{***}$	$1,5 \pm 0,06^{***}$

Таблица 2 / Table 2

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

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

Исследуемый показатель	Контроль (n = 14)		Пациентки с никтурией			
			до лечения (n = 32)		после применения диклофенака натрия (n = 23)	
	07.00–23.00	23.00–07.00	7.00–23.00	23.00–07.00	07.00–23.00	23.00–07.00
V , мл/мин	$1,16 \pm 0,03$	$0,75 \pm 0,02$	$1,18 \pm 0,05$	$1,83 \pm 0,04^{***}$	$1,15 \pm 0,04$	$0,84 \pm 0,05^{***}$
C_{cr} , мл/мин	$111 \pm 3,3$	$92 \pm 6,1$	$113 \pm 6,8$	$94 \pm 4,43$	$107 \pm 3,8$	$95 \pm 3,8$
$T_{H_2O}^C$, мл/мин	$0,97 \pm 0,04$	$0,64 \pm 0,06$	$0,95 \pm 0,05$	$1,28 \pm 0,05^{***}$	$0,93 \pm 0,06$	$0,75 \pm 0,07^{***}$
C_{osm} , мл/мин	$2,2 \pm 0,05$	$1,41 \pm 0,05$	$2,14 \pm 0,05$	$3,12 \pm 0,06^{***}$	$2,06 \pm 0,06$	$1,58 \pm 0,06^{***}$

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

Рис. 1. Влияние диклофенака натрия на клиренс ионов натрия при полиурии

Fig. 1. Effect of Diclofenac on sodium clearance in polyuria

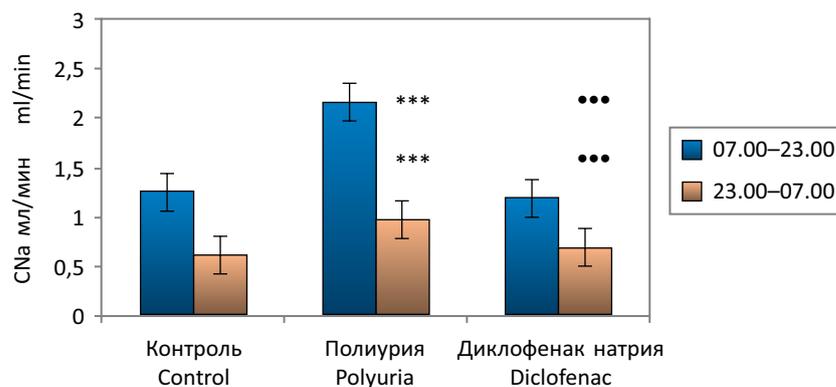


Рис. 2. Влияние диклофенака натрия на клиренс ионов калия при полиурии

Fig. 2. Effect of Diclofenac on potassium clearance in polyuria

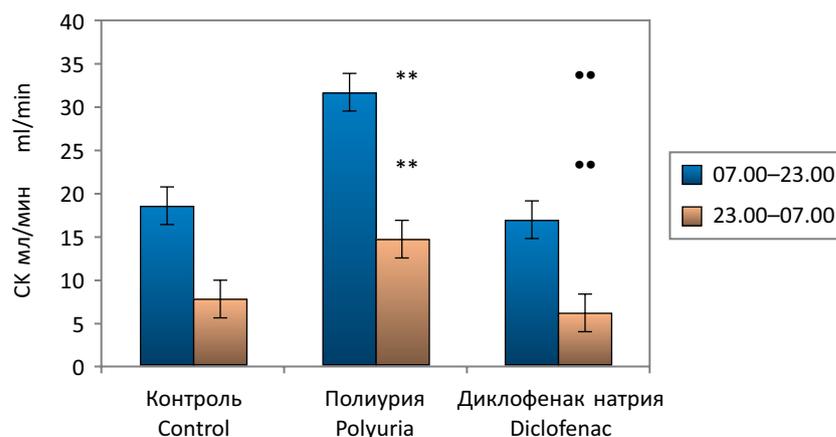
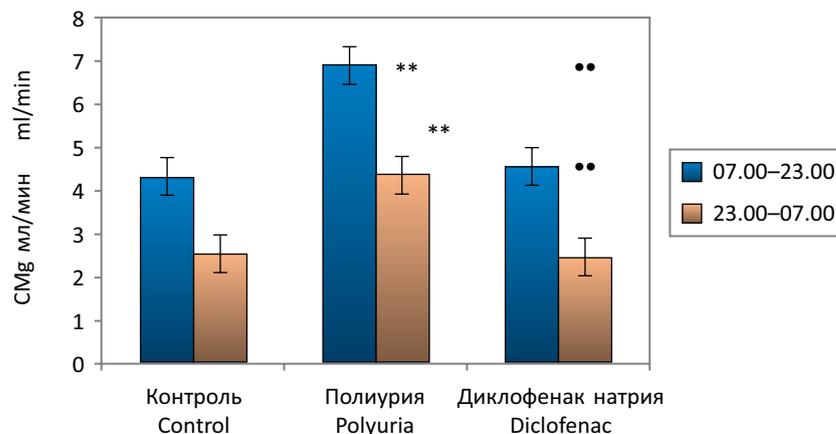


Рис. 3. Влияние диклофенака натрия на клиренс ионов магния при полиурии

Fig. 3. Effect of Diclofenac on magnesium clearance in polyuria



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

Note: ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ — compared with the same parameter in control group; ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ — compared with the same parameter before Diclofenac use

Отмечалось достоверное снижение клиренса ионов натрия, ионов магния и калия (рис. 1–6).

На фоне лечения контролировались артериальное давление, масса тела, осмоляльность сыворотки крови, концентрация в сыворотке крови ионов натрия, калия, магния. Все перечисленные показатели оставались стабильными в течение всего периода лечения

(табл. 3). В нашем исследовании также не было выявлено значимых побочных эффектов от терапии.

Обсуждение результатов

Повышенный интерес к проблеме недержания мочи с конца 90-х гг. XX в. был обусловлен тем, что благодаря появившимся новым

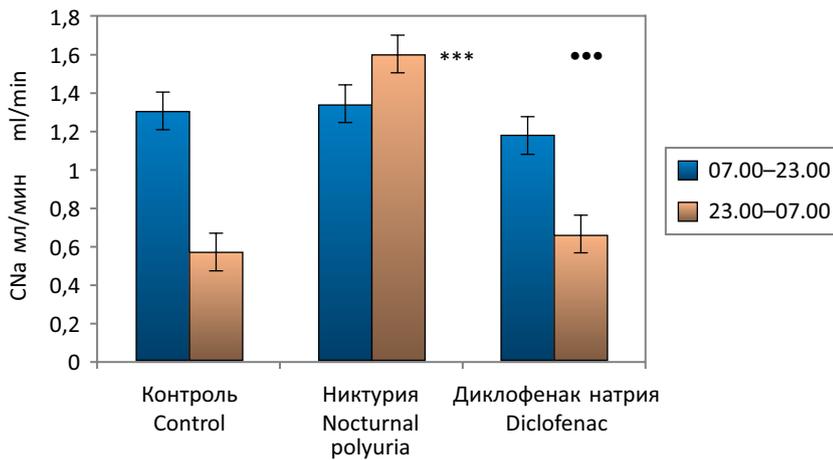


Рис. 4. Влияние диклофенака натрия на клиренс ионов натрия при никтурии

Fig. 4. Effect of Diclofenac on sodium clearance in nocturnal polyuria

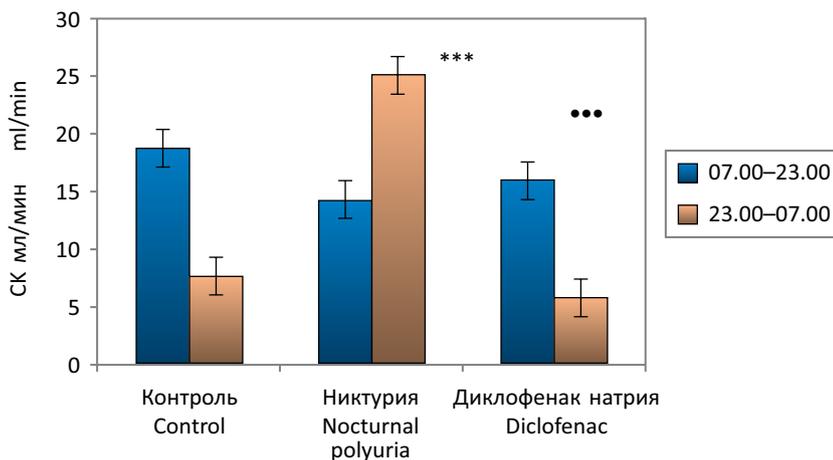


Рис. 5. Влияние диклофенака натрия на клиренс ионов калия при никтурии

Fig. 5. Effect of Diclofenac on potassium clearance in nocturnal polyuria

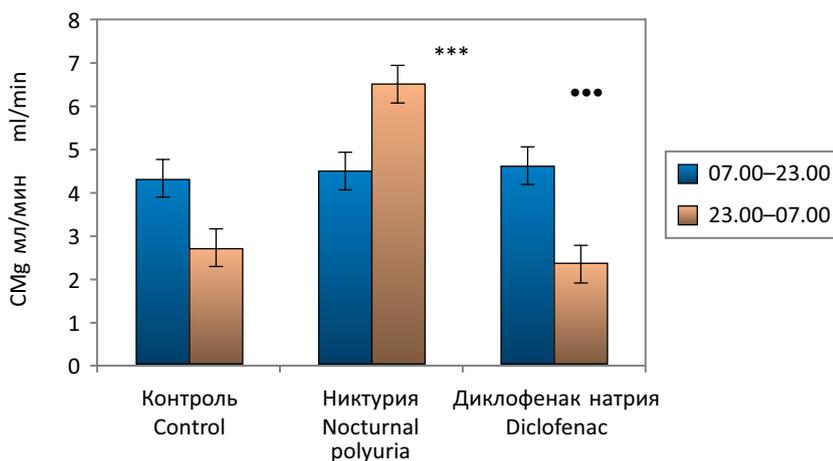


Рис. 6. Влияние диклофенака натрия на клиренс ионов магния при никтурии

Fig. 6. Effect of Diclofenac on magnesium clearance in nocturnal polyuria

Примечания: *** $p < 0,001$ — достоверность различий по сравнению с аналогичным показателем в группе контроля; *** $p < 0,001$ — достоверность различий по сравнению с аналогичным показателем при никтурии до применения диклофенака натрия

Note: *** $p < 0.001$ — compared with the same parameter in control group; *** $p < 0.001$ — compared with the same parameter before Diclofenac use

методам исследования, в частности уродинамическим, была показана клиническая неоднородность пациентов с точки зрения этиологии и патогенеза симптома. Это при-

вело к необходимости пересмотра и стандартизации терминов. В 2002 г. комитетом Международного общества по проблеме удержания мочи была предложена классификация

Таблица 3 / Table 3

Осмоляльность и концентрация ионов натрия, калия, магния в сыворотке крови до и после применения диклофенака натрия
Serum osmolality, sodium, potassium and magnesium before and after use of Diclofenac

Исследуемый показатель	Пациентки с полиурией		Пациентки с никтурией	
	до лечения n = 12	после применения диклофенака натрия n = 10	до лечения n = 32	после применения диклофенака натрия n = 23
Osm, мОсм/кг H ₂ O	282 ± 0,6	284 ± 0,7	283 ± 0,8	285 ± 0,6
Na, ммоль/л	143 ± 0,6	144 ± 0,7	145 ± 0,8	143,0 ± 0,7
K, ммоль/л	4,4 ± 0,7	4,2 ± 0,5	4,4 ± 0,6	3,96 ± 0,7
Mg, ммоль/л	0,83 ± 0,06	0,82 ± 0,05	0,84 ± 0,07	0,86 ± 0,09

недержания мочи: стрессовое, императивное и смешанное [18].

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 [19–22]. Вместе с тем появились данные об эффективном применении в ряде случаев антидиуретического гормона как для лечения недержания мочи, так и для коррекции избыточного мочеобразования у пациентов с никтурией в основном пожилого возраста [23–28], поскольку при старении уровень секреции антидиуретического гормона снижается, что ведет, наряду со снижением концентрационной способности почек, к избыточному мочеобразованию [15]. В 2011 г. Европейская ассоциация урологов одобрила применение синтетического аналога антидиуретического гормона десмопрессина для лечения никтурии [29]. Еще ранее этот препарат стали применять для лечения энуреза у детей [30, 31].

При обследовании 277 женщин с недержанием мочи мы установили, что избыточное мочеобразование характерно не только для пожилых женщин, но и для женщин репродуктивного и пременопаузального возраста [32]. 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 уменьшением проницаемости стенки собирательных трубок для воды [9, 10].

Действие антидиуретического гормона локализовано не только в собирательных трубках, где связывание с V2-рецепторами приводит к реабсорбции осмотически свободной воды [33, 34], активация V2-рецепторов вазопрессинном в клетках толстого восходящего отдела петли Генле вызывает увеличение внутриклеточной концентрации цАМФ, и вследствие этого возрастает реабсорбция ионов натрия, калия, кальция, магния, хлора [11]. Нами было показано, что применение десмопрессина у пациенток с недержанием мочи, полиурией или никтурией оказывает нормализующее действие на транспорт ионов и позволяет добиться положительного клинического эффекта у 73,8 ± 4,8 % пациенток [12]. Однако в ряде случаев применение десмопрессина было не эффективно. Отсутствие эффекта от терапии десмопрессином могло быть связано с локальным выделением веществ, противостоящих действию этого гормона, в частности простагландина E₂. Простагландины наиболее интенсивно секретируются в структурах мозгового вещества почки [35]. В клетках толстого восходящего отдела петли Генле они снижают реабсорбцию ионов натрия, хлора [36] и ионов магния [37]. Кроме того, у пациенток с недержанием мочи выявлена повышенная экскреция простагландина E₂ с мочой [38–40].

Увеличение диуреза у обследованных нами пациенток могло быть обусловлено уменьшением проницаемости канальцевой стенки для воды, увеличением клубочковой фильтрации и экскреции осмотически активных веществ — нереабсорбируемых в проксимальном отделе нефрона (глюкоза, аминокислоты, сульфаты и др.) или уменьшением реабсорбции ионов в дистальном сегменте нефрона (салурез).

Функциональным тестом адекватной реакции почки на уровень циркулирующего в крови эндогенного вазопрессина является реабсорбция осмотически свободной воды ($T_{H_2O}^C$). У обследованных нами пациенток с полиурией и никтурией реабсорбция осмотически свободной воды была не ниже, чем в контрольной группе, также была не изменена скорость клубочковой фильтрации, но имел место избыточный диурез.

Величина диуреза (V) определяется двумя составляющими — очищением от осмотически активных веществ и связанной с ними воды (C_{osm}) и реабсорбцией осмотически свободной воды ($T_{H_2O}^C$) — и представляет собой результирующую величину:

$$V = C_{osm} - T_{H_2O}^C.$$

Расчет соотношения между диурезом, реабсорбцией осмотически свободной воды и клиренсом осмотически активных веществ показал, что у пациенток с никтурией и полиурией диурез тем выше, чем больше очищение от осмотически активных веществ. Изучение концентрации отдельных ионов в моче позволяет считать, что в основе возросшего клиренса осмотически активных веществ лежит повышенное очищение от Na^+ , K^+ и Mg^{2+} .

Функциональные изменения в почке после приема диклофенака натрия заключались в уменьшении диуреза, снижении реабсорбции осмотически свободной воды клиренса осмотически активных веществ, а именно ионов Na^+ , K^+ и Mg^{2+} . Так как у пациенток с полиурией и никтурией введение диклофенака натрия устраняет избыточный диурез и салурез, можно предположить, 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 вследствие избыточного образования простагландинов. Если бы в собирательных трубках, так же как и в толстом восходящем отделе петли Генле, доминировало действие простагландинов, то в них должно было проявляться антивазопрессинозное влияние, и тогда у пациенток с полиурией и никтурией снижалась бы реабсорбция осмотически свободной воды. В действительности величина $T_{H_2O}^C$ у пациенток с недержанием мочи растёт и снижается в случае применения диклофенака.

Избыточная продукция простагландинов вызывает уменьшение реабсорбции ионов

в толстом восходящем отделе петли Генле. Это приводит к снижению реабсорбции не только ионов, но и осмотически связанной с ними воды, и большие объемы канальцевой жидкости, изоосмотичной плазме крови, поступают в собирательные трубки. В этих отделах канальцев в связи с высокой концентрацией в крови вазопрессина увеличена проницаемость для воды и при том же осмотическом градиенте большие количества жидкости реабсорбируются в кровь, потому у пациенток с недержанием мочи выше и диурез и реабсорбция осмотически свободной воды.

Применение диклофенака натрия приводит к снижению продукции простагландинов, уменьшается вызываемое ими торможение реабсорбции ионов натрия и магния в толстом восходящем отделе петли Генле, в итоге меньшие объемы жидкости поступают в собирательные трубки, что нормализует реабсорбцию ионов и воды и как результат — снижает диурез. Таким образом, полученные данные позволили локализовать эффект диклофенака натрия преимущественно в области толстого восходящего отдела петли Генле.

В нашем исследовании мы не определяли уровень простагландинов в моче, поскольку эти вещества выделяются локально, действуют местно и быстро разрушаются, кроме того, простагландины вырабатываются не только в почке, но и эпителием мочевыводящих путей [41, 42]. Нами был использован другой метод фармакологической блокады. Пациентки с полиурией и никтурией получали ингибитор циклооксигеназы (диклофенак натрия). При положительном эффекте от действия диклофенака натрия отмечено уменьшение диуреза, снижение клиренса ионов натрия, калия и магния и увеличение реабсорбции осмотически свободной воды.

Мысль об использовании противовоспалительных нестероидных препаратов для лечения некоторых форм недержания мочи высказывалась неоднократно, и имеются данные об эффективности этих средств [43–45]. Однако в упомянутых работах функциональное состояние почки не исследовалось, а терапевтический эффект связывали не с изменением регуляции функции почки, а с изменением сократительной способности мочевого пузыря.

Приведенные выше данные об эффективности терапии диклофенаком натрия у части пациенток подтверждают предположение о полиморфности нарушений механизмов моче-

образования при недержании мочи у женщин: реабсорбция ионов в толстом восходящем отделе петли Генле могла быть нарушена из-за повышенного образования простагландинов в этом отделе нефрона, поэтому была эффективна терапия диклофенаком натрия; у других пациенток, по всей видимости, уровень образования простагландинов не изменен, но может быть нарушена рецепция гормона вазопрессина клетками толстого восходящего отдела петли Генле, в таком случае, очевидно, более эффективен будет синтетический аналог вазопрессина — минирин [12].

Заключение

Таким образом, применение диклофенака натрия у пациенток с недержанием мочи, полиурией или никтурией оказало нормализующее действие на транспорт ионов натрия, калия, магния в нефроне, клиренс этих катионов стал сопоставим с показателями в контрольной группе. Использование диклофенака натрия безопасно и позволяет добиться положительного эффекта у $75,0 \pm 6,5$ % 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

Вклад авторов в исследование.

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. [Apolikhina IA, Romikh VV, Andikyan VM. Current principles of conservative treatment of urine incontinence in women. *Urologiya*. 2005;5:72-5. (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. — № 3(7). — С. 326–331. [Balan VE, Ankijskaja AS, Esesidze ZT, et al. Patogenez atroficheskogo cistouretrita i razlichnye vidy nederzhaniya mochi u zhenshhin v klimakterii. *Consilium medicum*. 2001;3(7):326-31. (In Russ.)]
3. Неймарк А.И., Раздорская М.В. Актуальные проблемы урогинекологии. Недержание мочи у женщин // Акушерство и гинекология. — 2011. — № 4. — С. 27–34. [Neimark AI, Razdorskaya MV. Topical problems in urogynaecology. Urinary incontinence in women. *Obstetrics and Gynecology*. 2011;4:27-34. (In Russ.)]
4. 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 zhenshhin. *Urologiya*. 2005;(3):22-5. (In Russ.)]
5. Hampel C, Wienhold D, Benken N, et al. Prevalence and natural history of female incontinence. *Eur Urol*. 1997;32(Suppl. 2):3-12.
6. 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.
7. Turan C, Gurkan Zorlu C, Murat Ekin, et al. Urinary incontinence in women of reproductive age. *Gynecol Obstet Invest*. 1996;41:132-4.
8. Jonas U. Introduction and conclusions. *Eur Urol*. 2005;4(1):1-4.
9. 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 pochek pri razlichnyh tipah nederzhaniya mochi u zhenshhin. *Jeksperimental'naja i klinicheskaja urologija*. 2016;3:144-9. (In Russ.)]
10. Осипова Н.А., Ниуари Д.А., Гзгзян А.М. Ионорегулирующая функция почек при различных типах недержания мочи у женщин // Журнал акушерства и женских болезней. — 2016. — № 2. — С. 44–53. [Osipova NA, Niuari DA, Gzgzjan AM. Ion regulatory function of the kidney in incontinent women. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2016;(2):44-53 (In Russ.)]. doi: 10.17816/JOWD65244-53.
11. Rouffignac C. Multihormonal regulation of nephron epithelia achieved through combinational mode. *Am J Physiol*. 1995;269(4):R739-R748.
12. Осипова Н.А., Ниуари Д.А., Гзгзян А.М. Патогенетическое обоснование возможности применения антидиуретического гормона при недержании мочи у женщин // Журнал акушерства и женских болезней. — 2017. — № 4. — С. 68–78. [Osipova NA, Niuari DA, Gzgzjan AM. Pathogenetic justification of possibility of antidiuretic hormone use in incontinent women. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2017;(4):68-78. (In Russ.)]. doi: 10.17816/JOWD66468-78.
13. van Kerrebroeck P, Abrams P, Chaikin D, et al. The standardization of terminology in nocturia: report from the Stan-

- standardization Subcommittee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn.* 2000;211:79-83.
14. Борисов И.А., Перов Ю.Л. Старческая почка // Нефрология / И.Е. Тареева, ред. — М., 2001. — С. 509–525. [Borisov IA, Perov JuL. Starcheskaja pochka. In: Nefrologija. Ed by I.E. Tareeva. Moscow; 2001:509-25. (In Russ.)]
 15. 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. Nokturija: sovremennye gendernye aspekty jepidemiologii, patogeneza i diagnostiki. *Jekspierimental'naja i klinicheskaja urologija.* 2013;(3):113-22. (In Russ.)]
 16. Наточин Ю.В. Физиология почки: формулы и расчеты. — Л.: Наука, 1974. [Natochin JuV. Fiziologija pochki: formuly i raschety. Leningrad: Nauka; 1974. (In Russ.)]
 17. 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.
 18. 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.
 19. Мазо Е.Б. Медикаментозное лечение гиперактивного мочевого пузыря // Русский медицинский журнал. — 2004. — № 12(8). — С. 522–526. [Mazo EB. Medikamentoznoe lechenie giperaktivnogo mochevogo puzyrya. *Russkij medicinskij zhurnal.* 2004;12(8):522-6. (In Russ.)]
 20. Bissada NK. Urologic manifestations of drug therapy. *Urol Clin Noth Am.* 1988;15:725-36.
 21. Sellers DJ, Chapple CR, Chess-Williams R. Potential therapeutic targets for the treatment of the overactive bladder. *World J Urol.* 2001;19(5):307-11.
 22. Wein AJ. Pharmacological agents for the treatment of urinary incontinence due to overactive bladder. *Expert Opin Investig Drugs.* 2000;10(1):65-83.
 23. Хан YK., Lee WK, Lee SH, et al. Effect of desmopressin with anticholinergics in female patients with overactive bladder. *Korean J Urol.* 2011 Jun;52(6):396-400.
 24. Hilton P, Stanton SL. The use of Desmopressin in nocturnal urinary frequency in the female. *Br J Urol.* 1982;54:252-5.
 25. 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.* 2013;54(2):95-9. doi: 10.4111/kju.2013.54.2.95.
 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.* 2010;25(12):1792-7.
 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/auaj.3097.
 28. Robinson D, Cardozo L, Akesson 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.
 29. Тюзиков И.А., Калиниченко С.Ю., Ворслов Л.О., Тишова Ю.А. Дефицит вазопрессина как причина никтурии и гормонально-метаболических нарушений у мужчин. Роль десмопрессина в их коррекции // Эффективная фармакотерапия. — 2015. — № 27. — С. 26–37. [Tjuzikov IA, Kalinichenko SJu, Vorslov LO, Tishova JuA. Vasopressin Deficiency as a Cause of Nocturia and Hormonal-Metabolic Disorders in Men. A Role of Desmopressin in Their Correction. *Jefferktivnaja farmakoterapija.* 2015;27:26-37. (In Russ.)]
 30. Nørgaard JP, Pedersen EB, Djurhuus JC. Diurnal anti-diuretic-hormone levels in enuretics. *J Urol.* 1985;134(5):1029-31.
 31. 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.
 32. 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.)]
 33. Иванова Л.Н. Вазопрессин: клеточные и молекулярные аспекты его антидиуретического действия // Вест. РАМН. — 1999. — № 3. — С. 40–45. [Ivanova LH. Vasopressin: kletochnye i molekularnye aspekty ego anti-diureticheskogo dejstvija. *Vest. RAMN.* 1999;(3):40-5. (In Russ.)]
 34. Sabolic I, Brown D. Water transport in renal tubule is mediated by aquaporins. *J Clin Invest.* 1994;72(9):698-700.
 35. Наточин Ю.В. Физиология водно-солевого обмена и почки. — СПб., 1993. [Natochin JuV. Fiziologija vodno-solevogo obmena i pochki. Saint Petersburg; 1993. (In Russ.)]
 36. 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.
 37. 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.)]
 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.

39. 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.
40. Marentette JO, Hurst RE, McHowat J. Impaired Expression of Prostaglandin E2 (PGE2) Synthesis and Degradation Enzymes during Differentiation of Immortalized Urothelial Cells from Patients with Interstitial Cystitis/Painful Bladder Syndrome. *PLOS One.* 2015;10(6):e0129466. doi: 10.1371/journal.pone.0129466.
41. Danon A, Zenser TV, Thomasson DL, Davis BB. Eicosanoid synthesis by cultured human urothelial cells: potential role in bladder cancer. *Cancer Res.* 1986;46(11):5676-81.
42. Wong YH, Zenser TV, Davis BB. Regulation of dog urothelial cell arachidonic acid release and prostaglandin E2 synthesis. *Carcinogenesis.* 1989;10(9):1621-7.
43. Delaere KP, Debruyne FM, Moonen WA. The use of indomethacin in the treatment of idiopathic bladder instability. *Urol Int.* 1981;36(2):124-7.
44. Sprem M, Milčić D, Oresković S, et al. Intravesically administered ketoprofen in treatment of detrusor instability: cross-over study. *Croat Med J.* 2000;41(4):423-7.
45. Takagi-Matsumoto H, Ng B, Tsukimi Y, Tajimi M. Effects of NSAIDs on bladder function in normal and cystitis rats: a comparison study of aspirin, indomethacin, and ketoprofen. *J Pharmacol Sci.* 2004;95(4):458-65.

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

Наталья Анатольевна Осипова — ассистент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии медицинского факультета ФГБОУВПО «Санкт-Петербургского государственного университета», Санкт-Петербург, Россия. **E-mail:** naosipova@mail.ru.

Дарико Александровна Ниаури — д-р мед. наук, заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и репродуктологии медицинского факультета ФГБОУВПО «Санкт-Петербургского государственного университета», Санкт-Петербург, Россия. **E-mail:** d.niauri@mail.ru.

Александр Мкртичевич Гзгзян — д-р мед. наук, профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии ФГБОУВПО «Санкт-Петербургского государственного университета», Санкт-Петербург, Россия.

Natalya A. Osipova — Professor, Assistant PhD, St. Petersburg State University, Medical Faculty. Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** naosipova@mail.ru.

Dariko A. Niauri — MD, PhD, DMedSci, Professor, St. Petersburg State University, Medical Faculty. Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** d.niauri@mail.ru.

Alexander M. Gzgzian — MD, PhD, DMedSci, St. Petersburg State University, Medical Faculty. Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, Saint Petersburg, Russia.