

© А.А.Кузнецова, 2012
УДК 616.62-008.222-053.32

А.А. Кузнецова^{1,2}

НОЧНОЙ ЭНУРЕЗ У ДЕТЕЙ

А.А. Kuznetsova

NOCTURNAL ENURESIS IN CHILDREN

¹Кафедра факультетской педиатрии Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии, ²лаборатория физиологии почки и водно-солевого обмена Института эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург, Россия

РЕФЕРАТ

Представлены современные данные о распространенности этиологии и патогенезе ночного энуреза. Распространенность ночного энуреза достигает 10–15% у детей в возрасте от 5 до 15 лет [1–4]. В последние годы вновь возрос интерес исследователей разных специальностей к вопросам этиопатогенеза ночного энуреза, что способствовало разработке новых способов увеличения эффективности его лечения. Основными причинами ночного недержания мочи являются некоторые формы патологии центральной нервной системы и нарушение регуляции функции мочевого пузыря, ночная полиурия [3, 5, 6]. Получила распространение гипотеза, согласно которой ночной энурез обусловлен изменением циркадного ритма секреции аргинин-вазопрессина, что проявляется в снижении его секреции в ночные часы, в результате увеличения образования мочи в ночные часы, развитием ночной полиурии [6, 7]. Подтверждением этого предположения стали данные об эффективности применения синтетического аналога вазопрессина – десмопрессина, который вызывает увеличение реабсорбции воды в собирательных трубках почки [8]. Результаты исследований последних лет выявили важную роль изменения регуляции функции почки в патогенезе ночного энуреза. Это обусловлено двумя факторами, одним из них служит уменьшение секреции вазопрессина гипофизом, другим – усиление секреции аутокидов в почке, где они выступают локальными антагонистами во взаимоотношениях с антидиуретическим гормоном и могут быть причиной увеличения диуреза ночью [9].

Ключевые слова: энурез, этиология, патогенез ночная полиурия, антидиуретический гормон.

ABSTRACT

Modern data about prevalence, etiology and pathogenesis of nocturnal enuresis are presented. The nocturnal enuresis meets at children till 5 years in 15 % of cases. It is a heterogeneous disorder with a whole variety of etiologic factors (genetic, endocrinological, neurobiological), particularly a dysfunction of the lower urinary tract. This is polietiological disease in which development various factors (genetic, endocrine, neurogenetic), being accompanied dysfunction of the bottom urinary ways can take part. Despite the prevalence of enuresis many questions regarding its pathophysiological mechanisms remain disputable. There are three pathogenetic mechanisms that have sufficient scientific support: nocturnal polyuria, nocturnal detrusor overactivity and high arousal thresholds. Nocturnal polyuria is often explained by a nocturnal lack of the antidiuretic pituitary hormone vasopressin. At primary nocturnal enuresis the urine incontinence is noted at night from the moment of the birth. At secondary nocturnal enuresis arises in 6 months after the birth. Primary night enuresis associates with a night polyuria, increased renal sodium excretion, higher secretion of prostaglandins. Desmopressin markedly reduced nocturnal urine output in patients with enuresis, minimizing sodium, urea and overall solute excretion.

Key words: nocturnal enuresis, etiology, pathogenesis, nocturnal polyuria, vasopressin.

Под термином ночной энурез понимают непроизвольное мочеиспускание не менее чем дважды в месяц у детей в возрасте, когда имеется нормальный контроль функции мочевого пузыря, т.е. начиная с возраста 5 лет при отсутствии врожденных или приобретенных дефектов мочевого тракта. В соответствии с «Международной классификацией болезней десятого пересмотра», термин «энурез» трактуется как расстройство, проявляющееся, прежде всего, стойкими непроизвольным мочеиспусканием днем или ночью (без связи с вре-

менем суток). Очевидно, что термин ночной энурез используется для обозначения непроизвольного мочеиспускания во время ночного сна.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ НОЧНОГО ЭНУРЕЗА

Данные о распространенности ночного энуреза свидетельствуют о том, что имеется очень широкий диапазон колебаний частоты этого заболевания в популяции – от 2,3 до 28% [10]. В среднем, частота энуреза у детей составляет 7–12%, среди них более 40% имеют эпизоды ночного энуреза более одного раза в неделю [3].

Это можно объяснить неодинаковой частотой заболевания у детей различных возрастных групп. В

Кузнецова А.А. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, СПбГМА, кафедра факультетской педиатрии. Тел.: 8-906-256-43-41; E-mail: pediatr-kuznetsova@yandex.ru

Новой Зеландии, США, Скандинавии частота ночного энуреза составляет у детей старше 3-летнего возраста 45%, у детей 5-летнего возраста – 23%, в 7-летнем возрасте – 20%, к 10-летнему возрасту 7% детей страдают ночным энурезом, уменьшаясь к 15-летнему возрасту до 1,5–2% [11], при этом частота эпизодов ночного энуреза в течение недели не уменьшается, так среди детей 5 лет менее 3 ночей в неделю имеют 55,7% детей, от 3 до 6 эпизодов – 30% детей, 7 эпизодов – 14,3% детей, к 19 годам у половины этих пациентов частота эпизодов сохраняется около 7 раз в неделю [12].

Исследования, проведенные в Дании, Марокко, Турции и государстве Суринам, показали, что частота ночного энуреза среди детей 3–4 лет составляет 24,6%, 5–6 лет – 15,7%, 11–12 лет – 5,4%. В Турции частота ночного энуреза у детей в возрасте от 6 до 12 лет составляет 17,5% [13]. В Иране распространенность ночного энуреза у детей в возрасте от 6 до 12 лет составляет 5,3%, из них более половины детей имеют свыше 3 «мокрых ночей» в неделю [14]. По данным исследований, проведенных в Гонкоге, с возрастом уменьшается частота ночного энуреза, но не уменьшается тяжесть заболевания. Среди детей в возрасте 5 лет распространенность энуреза составляет 16,1%, к 19 годам она уменьшается до 2,2% [12]. В Анкаре только 11–17,2% детей с энурезом наблюдаются врачом, 59% из них получают медикаментозное лечение [13, 15]. В Китае лишь 6,08% детей получают лечение по поводу энуреза. Исследования, проведенные в Китае, показали, что способность контролировать функцию мочевого пузыря в ночные часы у детей 2 лет составляет 7,7%; к 3 годам она повышается до 53,1% и к 5 годам до 93%. В возрасте 5 лет в Китае первичный ночной энурез выявлен у 10,4% мальчиков и 6,6% девочек, среди детей 7–10 лет – у 4,9%, (1,2% мальчиков и 0,5% девочек) [12]. Эти показатели значительно ниже, чем в западных странах [16]. На Тайване частота ночного энуреза среди школьников составляет 6,8%, у детей 6 лет – 12,5%, к 12 годам она уменьшается до 2%, не найдено отличий в распространенности энуреза среди городских и сельских жителей – 6,2% и 6,9% соответственно [17].

В России ночной энурез у детей 4–5 лет встречается в 20% случаев, 5–8 лет – 10–14%, в 8–12 лет – 6–11%, снижаясь к 12–15 годам до 3,0–3,6% [18]. Показано, что у 15–17% детей спонтанное выздоровление наступает к подростковому возрасту, только у 3% сохраняются симптомы заболевания до 20 лет. У взрослых частота ночного энуреза составляет 1–1,5%, у женщин – 2,9%, у мужчин – 1,0% [19]. У мальчиков ночное недержание мочи встре-

чается чаще, чем у девочек [17, 20]. До 9-летнего возраста нет больших различий между мальчиками и девочками в частоте ночного недержания мочи, девочки старше 9 лет значительно реже страдают ночным энурезом, чем мальчики, однако после 13 лет различия опять исчезают. Энурез у детей, находящихся в домах ребенка, встречается на 20% чаще, чем среди аналогичной возрастной группы детей, живущих дома [21].

Практический интерес представляет вопрос о том, с какого возраста считать непроизвольное мочеиспускание во время ночного сна заболеванием. Показано, что ребенок в возрасте 3 лет способен управлять актом мочеиспускания. Однако в большинстве случаев ночное недержание мочи рассматривают как патологический процесс, если оно сохраняется после 4-летнего [18] или 5-летнего возраста [22]. В случаях, когда ночной энурез сочетается с дневным или с другими дизурическими проявлениями, необходимо обследование ребенка в более раннем возрасте, поскольку в данном случае энурез может являться симптомом патологии мочевыводящих путей и (или) систем их регуляции функции [23].

Существует мнение, что большая частота ночного энуреза наблюдается у детей в развивающихся странах, чем в развитых странах, и в семьях с низким социально-экономическим достатком [11, 24]. Однако нельзя не отметить, что в большинстве обследованных семей, где дети страдали ночным энурезом, 70% имели хорошие материально-бытовые условия, а в 30% – удовлетворительные. Нет различий в частоте ночного недержания мочи у детей, проживающих в городах и сельской местности. Образование родителей обычно не сказывалось на частоте возникновения ночного энуреза, однако чаще ночной энурез выявлен у детей, чьи матери имели низкое образование [14]. Грудное вскармливание ребенка, более трех месяцев, уменьшает риск возникновения ночного энуреза.

Ночной энурез может быть одним из первых симптомов таких соматических заболеваний, как сахарный диабет: при обследовании детей с инсулинзависимым сахарным диабетом в возрасте 15 лет у 27% детей отмечалось ночное недержание мочи, при лечении инсулином частота ночного энуреза снизилась до 7,9% [25].

КЛАССИФИКАЦИЯ НОЧНОГО ЭНУРЕЗА

По времени возникновения различают первичный и вторичный ночной энурез. Первичный ночной энурез возникает в раннем возрасте. Вторичный диагностируют в том случае, когда ребенок приобрел навык самостоятельного мочеиспускания, если

у ребенка наблюдался период до 3–6 мес, когда не было эпизодов ночного недержания мочи. Чаще дети страдают первичным ночным недержанием мочи, по разным оценкам эта величина достигает 80% [26], 94% [24]. Для первичного ночного энуреза наиболее характерна ночная полиурия, сниженный функциональный объем мочевого пузыря, нарушение пробуждения во время ночного сна при наполнении мочевого [3]. Заболеваемость вторичным ночным энурезом составляет 20–25% [26]. В 15–20% случаев ночной энурез сочетается с дневным недержанием мочи [20], это дети 4,5 лет – 15,5%, среди детей 9 лет – 4,9%. Девочки чаще страдают вторичным энурезом. В основе патогенеза вторичного энуреза лежат стрессовые ситуации в семье, дисфункция мочевого пузыря, запоры, инфекции мочевыводящих путей, обструктивное апноэ во время ночного сна, диабет. Половина всех случаев вторичного энуреза возникает у детей в возрасте от 2 до 4 лет и старше 12-летнего возраста, часто на фоне болезни или стресса [27]. Эти проявления чаще наблюдаются у ребенка, рожденного первым в семье. С возрастом уменьшается частота первичного ночного энуреза и увеличивается количество детей, страдающих вторичным ночным недержанием мочи.

В зарубежной литературе встречается термин «Monosymptomatic bedwetting» – monosymptomatic nocturnal enuresis – моносимптомный ночной энурез и «Polysymptomatic bedwetting» – nonmonosymptomatic nocturnal enuresis – немоносимптомный ночной энурез. Моносимптомный ночной энурез характеризуется эпизодами ночного недержания мочи с отсутствием дневных симптомов нарушения мочеиспускания и встречается у 43% [28], у 59,4% детей [23]. Немоносимптомный ночной энурез характеризуется дневными симптомами расстройств мочеиспускания, его частота составляет 57% [28].

ОСНОВНЫЕ ГИПОТЕЗЫ ПАТОГЕНЕЗА НОЧНОГО ЭНУРЕЗА У ДЕТЕЙ

Имеется широкий спектр взглядов на этиологию и патогенез ночного энуреза. Заболеваемость ночным энурезом носит наследственный характер. Выявлено, что наследование происходит по аутосомно-доминантному типу [29, 30]. Найдены гены, мутация которых приводит к развитию ночного энуреза; Enur1 расположен в регионе 13q13-q14.31, Enur2 на хромосоме 12 в регионе 12q13-q21. Enur3 в 22q. Считают, что ответственные за энурез гены локализируются на хромосомах 4p,8 q, [31, 32]. Ген, ответственный за возникновение первичного ночного энуреза, локализован на 4p16.1 [29, 30]. Энурез проявляется от 40

[15] до 75% детей [22], детей из семей с отягощенной наследственностью по энурезу по сравнению с 25% [15] у детей контрольной группы. У монозиготных близнецов ночной энурез встречается в 68%, у гетерозиготных – в 36% случаев. У мальчиков монозиготных близнецов эта величина достигает 70% по сравнению с 31% у гетерозиготных близнецов. Среди девочек нет достоверных отличий в частоте встречаемости: она выявлена у 65% девочек монозиготных близнецов и у 44% девочек гетерозиготных близнецов. Если один из родителей в детстве страдал ночным энурезом, то у 40% детей возможен ночной энурез, если мать и отец страдали ночным энурезом, то вероятность заболеваемости увеличивается до 77% по сравнению с 15% при отсутствии отягощенной наследственности по ночному энурезу [32]. Риск развития энуреза у ребенка составляет 39,6%, если отец в детстве имел ночной энурез, если мать страдала в детстве ночным энурезом, вероятность его возникновения у ребенка составляет 42,1%, у sibсов заболеваемость достигает 62,9% [14, 24].

ПСИХОНЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ДЕТЕЙ С НОЧНЫМ ЭНУРЕЗОМ

Как отмечалось выше, одну из причин ночного энуреза видят в нарушении созревания центральной нервной системы у ребенка, изучению особенностей личности и психологического статуса детей с ночным энурезом посвящено много исследований. При исследовании личности больных ночным энурезом часто получали взаимоисключающие психологические характеристики. Считают, что они не отличаются по поведению от своих сверстников. Однако если проявления ночного энуреза затягиваются к подростковому возрасту, частота невротических расстройств возрастает. По мере адаптации к своему заболеванию, при адекватной реакции со стороны окружающих, особенно родителей, существует возможность уменьшить развитие психологического дискомфорта [30].

Дети с первичным ночным энурезом имеют больше шансов на выздоровление к подростковому возрасту, чем дети с вторичным ночным энурезом. Большая частота психологических проблем выявлена у детей с вторичным ночным энурезом, что особенно выражено в подростковом возрасте. У детей такого же возраста с первичной формой энуреза не обнаружено подобных отличий.

По данным А.А Гаврилиной (2001), у детей с ночным энурезом выявлены сходные личностные особенности независимо от характера органической основы возникновения энуреза. Дети с энурезом

резом, как правило, социально адаптированы. Они имеют низкую тревожность, высокую степень потребности соответствия социальным стереотипам, высокую экстравертированность [33].

В 25% случаев в основе энуреза лежат нарушенные внутрисемейные контакты в раннем возрасте, особенно между матерью и ребенком [34]. Треть детей первых 6 лет жизни испытывали состояние сенсорной и социальной депривации, которое проявлялось в коротком периоде грудного вскармливания, разрывом с матерью на первых месяцах жизни, развод родителей, конфликты и ссоры в семье, смерть одного из родителей, рождение второго ребенка. Многие матери детей 7 лет часто связывали возникновение ночного энуреза с различными событиями в их жизни: это могло быть рождение другого ребенка, изменение места проживания или другие стрессовые ситуации. Нарушения поведения у детей с ночным энурезом описаны со слов родителей, чаще это можно было выявить у детей 7 лет и в меньшей степени 5 лет, в большей степени это проявляется у детей с вторичной формой энуреза. Наблюдаемые у некоторых детей невротические нарушения во многом являются следствием ночного энуреза. У 80% детей с ночным энурезом отмечаются эмоциональная лабильность, заниженная самооценка, 45% детей считают, что их не любят, 36% – испытывают чувство одиночества, 20% – неуверенность в себе, часто конфликтуют со сверстниками, бывают замкнутыми, 12% – агрессивны, что требует психологической и медикаментозной коррекции таких пациентов [35].

Поведение этих детей днем имеет значительные изменения в эмоционально-волевой сфере. Двигательная активность у них характеризуется медлительностью, вялостью, заторможенностью либо чаще суетливостью, значительными колебаниями в течение дня, вялостью с утра, приступами сонливости в течение дня и крайним возбуждением в вечерние часы. Отмечается также снижение тонкой координации движений, неловкость, что служит нередко причиной насмешек сверстников. Со стороны неврологического статуса те или иные отклонения можно отметить в 94,5% случаев. У детей с энурезом чаще выявляют различные проявления дисфункции головного мозга [36]. Нарушения эмоционально-волевой сферы выражаются в изменении влечений в 49,1%, аффективных нарушениях – в 16,8%, ночных страхах – в 19,7%. К нарушениям влечений относятся повышенная жажда, изменения аппетита, а также вредные привычки как формы психоподобного поведения. Важным клиническим проявлением нарушения эмоционально-

волевой сферы является неадекватное отношение к своему дефекту. У детей с ночным энурезом преобладает негативная эмоциональная реакция на болезнь. Среди родителей детей, больных ночным энурезом, безразличное отношение к недугу ребенка выявлено у 21,8%, активное желание вылечить ребенка – у 69,1%, нетерпимое отношение – у 9,1% [37]. У части детей с энурезом выявлена задержка развития, которая может проявляться в трудности обучения чтению, дизлексией. У 40% детей с ночным энурезом выявлены психосоциальные проблемы [10]. Большая частота ночного недержания мочи отмечена у детей с различной степенью нарушения интеллекта в 40–44%. Среди детей с различной степенью дисфункции мозга чаще встречаются симптомы ночного энуреза [38]. Однако не всеми авторами разделяется эта точка зрения, считают, что большая часть детей с ночным энурезом не имеют нарушений интеллекта. В исследованиях А.А. Гаврилиной (2001) показано, что у детей с энурезом имеются затруднения в приобретении самостоятельности. В семьях детей с ночным энурезом преобладает воспитание по типу гиперпротекции, по порядку рождения они часто бывают младшими или единственными в семье [33]. Успешное лечение у части детей с ночным энурезом приводит к повышению самооценки, однако низкая самооценка может быть вторична действию хронического стресса, связанного с ночным энурезом, и не является причиной симптомов ночного энуреза.

СОСТОЯНИЕ СНА У ДЕТЕЙ С НОЧНЫМ ЭНУРЕЗОМ

Поскольку ночной энурез наблюдается во сне, исследователи, начиная с древних времен и по настоящее время [39–42], пытаются объяснить энурез патологией сна. Наблюдения над процессом мочеиспускания в процессе постнатального развития детей во время бодрствования и во время сна показали, что 36% здоровых новорожденных детей просыпаются перед мочеиспусканием, у 64% новорожденных отмечается мочеиспускание в период быстрого сна, что сопровождается движением тела, изменением ЭЭГ, частоты сердечных сокращений [43]. Нарушения сна могут проявляться в виде нарушения засыпания, процесса сна и пробуждения [39]. По данным А.Ц. Гольбина, у 93,5% детей, страдающих произвольным мочеиспусканием ночью, выявляются изменения процессов засыпания, самого сна и пробуждения. Нарушения засыпания заключаются в удлинении периода засыпания у 14% детей с ночным энурезом до нескольких часов. Они не хотят укладываться в постель,

удлиняют процедуру засыпания чтением, рассказами. Возможно укорочение периода засыпания (молниеносное засыпание, когда сон наступает за ужином, во время разговора). Нарушение сна проявляется в нескольких формах; по некоторым данным, чаще это глубокий сон [39], когда больной почти не двигается, его невозможно разбудить и он, обмочившись, не просыпается, у 33% детей такой сон бывает периодически. Усилия родителей разбудить ребенка часто заканчиваются тем, то полуночный ребенок доходит «при поддержке» до туалета, опорожняя мочевой пузырь, так и не просыпается. У 17,9% детей ночной энурез чередуется с эпизодами сомнабулизма. Broughton (1968) ввел термин «disorder of arousal», считая это главной причиной ночного недержания мочи. Нарушение пробуждения проявляется в затруднении прояснения сознания в 28% случаев, что может провоцировать эпизоды ночного энуреза у лиц, не имеющих в анамнезе случаев ночного недержания мочи, при использовании у них водной нагрузки. Нарушения процесса сна и пробуждения связаны с микроструктурными изменениями в области гипоталамуса. Задержка созревания этой области приводит к нарушению пробуждения, контролю мочеиспускания у детей во время ночного сна [44]

Разработка теории фазно-стадийной организации сна (фаза медленного сна с характерными проявлениями I, II, III, IV ст. и фаза быстрого сна), циклическая структура сна создала основу для физиологического изучения сна и для клинического анализа фаз сна [45]. Выявлена взаимосвязь непроизвольного мочеиспускания с электрополиграфическими, поведенческими и вегетативными процессами сна у детей с ночным энурезом. ЭЭГ в 62% случаев у больных энурезом во время бодрствования не изменена [39], хотя у детей с первичным ночным недержанием мочи чаще можно выявить признаки дисфункции мозга в виде пароксизмальной активности, свидетельствующие о поражении диэнцефальных структур [46]. У части детей с ночным энурезом во сне имеются значительные отклонения на ЭЭГ [47]. Вероятность появления непроизвольного мочеиспускания оказалась наиболее высокой в I стадии сна 31% и в IV стадии – 29,8%, несколько меньшей в III – 26,7% и наименьшей во второй стадии 12,2%, значительно чаще эпизоды ночного энуреза в 64,7% отмечаются на границе стадий сна [39]. Появление симптомов непроизвольного мочеиспускания во сне могут наблюдаться в любой фазе ночного сна [48].

С учетом изменений на ЭЭГ принято выделять 3 типа ночного энуреза. Первый тип (I) характеризует-

ся появлением ответа на ЭЭГ при наполнении мочевого пузыря и стабильной цистометрограммой. Второй тип ночного энуреза (IIa) характеризуется более тяжелыми нарушениями пробуждения, при наполнении мочевого пузыря отсутствует ответ на ЭЭГ, при этом стабильной цистометрограммой. Второй тип (IIb) обусловлен нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря, нестабильной цистометрограммой только во время сна, ответ на ЭЭГ отсутствует [49].

Исходя из представлений, что дети с ночным энурезом имеют более глубокий сон [50], считают, что физиологический смысл непроизвольного мочеиспускания во сне состоит в его роли компенсаторного переключателя стадий сна, отражающего саморегулирующие свойства мозга при нарушении цикличности стадий. Не все исследователи разделяют точку зрения связи глубины сна с непроизвольным мочеиспусканием во сне, считая, что ночной энурез может встречаться не только в любой стадии сна, но и независимо от глубины сна [51].

Ночной энурез часто связывают с обструктивными расстройствами дыхания во время сна [52, 53]. У 1–3% всей популяции во время ночного сна отмечается синдром апноэ. В клинической картине, помимо храпа, патологической двигательной активности, во сне часто имеют место эпизоды ночного энуреза. Причинами синдрома апноэ может быть обструкция на уровне носоглотки в результате патологии органов уха, горла и носа и патология стволовых образований головного мозга. Апноэ во время ночного сна, помимо гипоксии мозга, способствует снижению секреции антидиуретический гормон (АДГ) в ночные часы. Показано, что восстановление верхних дыхательных путей после обструкции способствует исчезновению синдрома апноэ и уменьшению риска возникновения эпизодов ночного энуреза у 50–76% детей в возрасте 3–19 лет после проведения аденотонзиллэктомии, при этом нет различий у пациентов с первичным и вторичным ночным энурезом [54–56].

УРОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ НОЧНОГО ЭНУРЕЗА

Среди урологических заболеваний, имеющих отношение к возникновению ночного энуреза у 50% детей расстройства мочеиспускания формируются пренатально и прогрессируют в постнатальном периоде [57]. Дети с ночным энурезом в 54%–80,5% случаев предъявляют жалобы на клинически явные расстройства мочеиспускания. Уродинамические исследования показывают, что наиболее часто у детей с ночным энурезом встречается гиперрефлекторная дисфункция мочевого пузы-

ря. В 2004 г. Международным обществом по удержанию мочи у детей (ICCS) введено понятие «гиперактивный мочевого пузырь». Это состояние наиболее распространено у детей в возраст 4–7 лет, показано, что у каждого пятого ребенка может наблюдаться подобная дисфункция мочевого пузыря. Характерным симптомом гиперактивного мочевого пузыря является внезапное императивное желание опорожнить мочевой пузырь, которое невозможно отложить, при этом недержание мочи является возможным, но не обязательным симптомом. Диагноз «гиперактивный мочевого пузырь» правомочен при отсутствии подтвержденной инфекции мочевых путей или какой-либо другой органической патологии [57]. Выявлено, что у 73% детей с энурезом на 15% снижена функциональная емкость мочевого пузыря [58]. Под функциональной емкостью мочевого пузыря понимают объем мочи, который можно удержать в мочевом пузыре до появления позыва на мочеиспускание. Урологические исследования указывают на зависимость емкости мочевого пузыря от возраста, выведена формула для расчета нормальной емкости мочевого пузыря: у детей до 12 лет функциональная емкость мочевого пузыря рассчитывается по формуле: $[30 + (\text{возраст в годах} \times 30)]$ мл. Емкость мочевого пузыря в норме может быть рассчитана по формуле Коффа: максимальный объем мочеиспускания (МОМ) = $30 \times (\text{возраст} + 1)$ (мл). Формула верна только без учета первой утренней порции мочи. МОМ считается сниженным, если он составляет менее 65% от функциональной емкости мочевого пузыря, объем мочеиспускания считается увеличенным, если он составляет более 150% от указанной емкости. Снижение на < 65% является прогностическим фактором неудовлетворительного ответа на десмопрессина ацетат [59]. Выявление ночной полиурии также основано на оценке емкости мочевого пузыря: объем ночной мочи (не > 130% от МОМ) может быть рассчитан по формуле: $\text{ночной объем мочи} = 20 \times (\text{возраст} + 9)$ [28]. У части пациентов с ночным энурезом показатели уродинамики в период бодрствования могут находиться в пределах нормы, во время ночного сна у некоторых из этих детей выявлена низкая функциональная емкость мочевого пузыря [28, 58, 59]. Показано, что у детей с энурезом сокращение детрузора в ночные часы происходит при меньшем объеме наполнения мочевого пузыря, что обуславливает его низкую ночную функциональную емкость [60]. Возможно сниженная ночная функциональная емкость мочевого пузыря – последствие, а не причина энуреза. Помимо нарушения иннервации, причинами гипер-

реактивности могут быть запоры, инфекции нижних мочевых путей от 1 до 16% [61].

НАРУШЕНИЕ ЦИРКАДНОГО РИТМА СЕКРЕЦИИ АДГ

Увеличение скорости мочеобразования ночью может служить одним из факторов ночного энуреза. Известно, что в норме ночью объем образующейся мочи значительно меньше у детей и взрослых, чем днем. Это обусловлено тем, что ночью возрастают секреция АДГ, реабсорбция воды и образуется меньший объем, но более осмотически концентрированной мочи. Среди причин увеличения мочеобразования в ночные часы могут быть рассмотрены две – уменьшение секреции гипофизом аргинин-вазопрессина либо образование в самой почке веществ, препятствующих его действию. В большинстве случаев основным регулятором диуреза является АДГ, его секреция днем ниже, она определяется водным режимом. В условиях патологии возможны увеличение мочеобразования ночью и непровольное мочеиспускание. Получила распространение гипотеза, согласно которой ночной энурез обусловлен изменением циркадного ритма секреции аргинин-вазопрессина по сравнению с другими гормонами [7, 62, 63]. Факторами, от которых зависит секреция этого гормона, служат водный баланс, объем крови в сосудах, ее осмоляльность и иные причины, способствующие изменению секреции вазопрессина, в частности секреция мелатонина. Одну из причин ночного энуреза видят в нарушении циркадного ритма секреции мелатонина: показано, что у детей с ночным энурезом снижен уровень мелатонина в слюне в четыре часа утра и выше, чем у здоровых, к полуночи [64]. Это приводит к увеличению мочеобразования и мочеотделения. Предполагают, что в результате снижения ночью секреции вазопрессина у больных с ночным энурезом возрастает образование мочи – ночная полиурия. Исследования объема мочи, выделяемой почками у детей с ночным энурезом во время ночного сна, показали, что у них имеет место больший диурез, что сопровождается неспособностью мочевого пузыря удержать такой большой объем мочи и недостаточной силе позыва к тому, чтобы ребенок проснулся для мочеиспускания. У части детей с ночным энурезом отмечают снижение осмоляльности мочи ночью к 4 ч утра и увеличение диуреза [65, 66].

РОЛЬ ПОЧКИ В ПАТОГЕНЕЗЕ НОЧНОГО ЭНУРЕЗА

Вопрос о роли почки в патогенезе ночного энуреза долгое время оставался открытым. Анализ функционального состояния почки у детей с ноч-

ным энурезом в возрасте от 5 до 17 лет выявил различие между функциональным состоянием почек у здоровых детей и у детей с ночным энурезом [67]. Отличие состояло в том, что при энурезе мочеотделение в ночные часы почти вдвое выше, чем у здоровых детей. Скорость клубочковой фильтрации у детей с энурезом не отличается в течение суток от аналогичного показателя у здоровых детей. Осмоляльность мочи в ночные часы у детей с ночным энурезом составляет 701 ± 21 мОсм/кг H_2O , у здоровых детей – 731 ± 33 мОсм/кг H_2O . Существенное отличие, на которое не обращали ранее внимание другие исследователи, было в том, что у детей с ночным энурезом выше очищение крови от осмотически активных веществ. Для выявления особенностей деятельности почки следует рассмотреть одновременно значения ряда показателей – клиренс осмотически активных веществ и клиренс осмотически свободной воды. Это сопоставление имеет ключевое значение в понимании природы изменения функции почек у детей с ночным энурезом. Установлен факт, казалось бы, физиологического парадокса – увеличение диуреза происходит наряду с увеличением реабсорбции осмотически свободной воды. Разгадка этого явления имела ключевое значение и в разработке схемы патогенетически оправданного лечения ночного энуреза у детей [68]. Сопоставление клиренса осмотически активных веществ и клиренса осмотически свободной воды у детей с ночным энурезом свидетельствует о том, что реабсорбция осмотически свободной воды во всех случаях тем выше, чем больше клиренс осмотически активных веществ. Оказалось, что ведущую роль в увеличении диуреза в этом состоянии у значительной части детей играют ионы натрия. Чтобы понять локализацию изменений функции почек, изучено выведение и других ионов. Выявлена большая экскреция ионов магния у детей с ночным энурезом в ночные часы с 23 ч до 7 ч по сравнению со здоровыми детьми. Выведение ионов калия у детей с ночным энурезом не отличалось от здоровых детей. У здоровых детей доля ионов натрия в осмоляльном очищении ночью составляет 22%, у детей с ночным энурезом она вдвое больше – 45,5% [69–71].

Сопоставление показателей выделения ионов и их экскретируемых фракций, т.е. доли ионов, выделяемых с мочой, от профильтровавшихся в клубочках почки указывает на то, что возрастание диуреза ночью зависит от уменьшения их реабсорбции в канальцах, а не от повышения клубочковой фильтрации, т.е. изменение регуляции выделения этих ионов почкой при ночном энурезе связано с влиянием на клетки канальцев нефрона [67]. У детей с

ночным энурезом увеличение осмоляльного очищения происходит в значительной степени благодаря уменьшению реабсорбции ионов натрия с сопровождающимися анионами и возрастанию их экскреции. Такая реакция почки отнюдь не служит проявлением патологического изменения функции клубочков или канальцев как таковых, а отражает только изменение регуляции их деятельности. В этом случае искать причину нарушений функции надо не в дефекте канальцев, а в изменении секреции гормонов или локально образующихся физиологически активных веществ. Простагландин E_2 снижает ответ на вазопрессин, уменьшая стимуляцию аденилатциклазы, а следовательно, и образование цАМФ в клетке. Использование ингибиторов простагландинсинтетазы снижает образование простагландина E_2 , повышает антидиуретический ответ почек на вазопрессин, способствует накоплению цАМФ в клетке. Однако до настоящего времени использование ингибиторов простагландинсинтетазы при ночном энурезе не объясняли антагонистическим взаимодействием вазопрессина и простагландинов.

Анализ нарушения этой системы при ночном энурезе у детей позволил выявить роль аутакоидов и проанализировать значение увеличенной локальной продукции простагландина E_2 для нормальной работы почки, что обеспечивает соответствие между скоростью мочеобразования и мочевыведения у здоровых детей, так и его возможное значение для развития патологии почки в случае ночного энуреза у детей [72, 73]. Гармонизация мочеобразования и мочевыведения зависит от соотношения действия АДГ и аутакоидов (простагландина E_2).

У части детей с ночным энурезом наблюдается своеобразное внутривисцеральное перераспределение реабсорбции воды и ионов канальцевой жидкости. В толстом восходящем отделе петли Генле при энурезе образуется избыток аутакоидов, которые угнетают реабсорбцию ионов натрия, хлора, магния и осмотически связанной с ними воды. Существенно, что при этом происходит уменьшение реабсорбции осмотически активных веществ, а не первично уменьшение реабсорбции осмотически свободной воды. Снижение реабсорбции ионов, прежде всего ионов натрия и осмотически связанной с ними воды в отделах нефрона, предшествующих собирательным трубкам, приводит к большему поступлению жидкости в начальные отделы собирательных трубок. При нормальном уровне вазопрессина это приводит к усиленной реабсорбции осмотически свободной воды и одновременно усиленному выведению жидкости почкой. Установлено, что реабсорбция катионов в толстом вос-

ходящем отделе петли Генле и в начальных отделах дистального сегмента усиливается под влиянием АДГ и снижается при действии простагландина E_2 , что дало основание предположить, что у детей с ночным энурезом возрастание диуреза и экскреции ряда ионов с мочой может быть обусловлено как снижением секреции АДГ, так и усилением локальной продукции аутокоидов в мозговом веществе почки.

При сопоставлении экскреции почкой простагландинов с выведением отдельных ионов и воды в ночные часы у пациентов с ночным энурезом найдена высокая корреляция между выделением почкой простагландина E_2 и ионов натрия.

Выявлены две патогенетические формы участия почек в развитии ночного энуреза у детей: одна – вызвана дефицитом секреции АДГ, другая – измененной секрецией аутокоидов, изменением соотношения между АДГ и аутокоидами в регуляции транспорта воды и ионов в почке. При дисбалансе секреции ППГЕ₂, усиленной его секреции, снижается реабсорбция ионов натрия, осмотически активных веществ, возрастает их поступление с током мочи в собирательные трубки и из-за этого растет клиренс осмотически активных веществ, клиренс осмотически свободной воды. В патогенезе одной из форм ночного энуреза важную роль играет изменение ионорегулирующей функции почки, обусловленное снижением реабсорбции осмотически активных веществ в толстом восходящем отделе петли Генле. Другая форма ночного энуреза связана с дефицитом секреции АДГ. Можно думать, что имеются формы с разной степенью выраженности дисбаланса в системе АДГ-аутокоиды.

Таким образом, основными причинами возникновения ночного энуреза считают дисбаланс в системе АДГ-аутокоиды, недостаток секреции вазопрессина в ночные часы, приводящий к ночной полиурии и несоответствию между ночным объемом мочи, емкостью мочевого пузыря и неспособностью проснуться при наполнении мочевого пузыря во сне.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Fonseca EG, Bordallo AP, Garcia PK et al. Lower urinary tract symptoms in enuretic and nonenuretic children. *J Urol* 2009; 182 [Suppl 4]: 1978-1983
2. Hansakunachai T, Ruangdaraganon N, Udomsubpayakul U et al. Epidemiology of enuresis among school-age children in Thailand. *J Dev Behav Pediatr* 2005; 26(5): 356-360
3. Lottmann HB, Alova I. Primary monosymptomatic nocturnal enuresis in children and adolescents. *Int J Clin Pract* 2007; [Suppl 155]: 8-16
4. Piyasil V, Udomsup J. Enuresis in children 5-15 years at Queen Sirikit National Institute of Child Health. *J Med Assoc Thai* 2002; 85(1): 11-16
5. Nevéus T, Tuvemo T, Läckgren G et al. Bladder capacity and

renal concentrating ability in enuresis—pathogenic implications. *J Urol* 2001; 165: 2022–2025

6. Nevéus T. Nocturnal enuresis—theoretic background and practical guidelines. *Pediatr Nephrol* 2011; 26(8): 1207–1214

7. 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:F664–F671

8. Schulz-Juergensen S, Rieger M, Schaefer J et al. Effect of 1-desamino-8-d-arginine vasopressin on prepulse inhibition of startle supports a central etiology of primary monosymptomatic enuresis. *J Pediatr* 2007; 151: 571–574

9. Natochin Yu V, Kuznetsova AA. Defect of osmoregulatory renal function in nocturnal enuresis. *Scand. J Urol Nephrol* 1999; 33 [Suppl 202]: 40-44

10. Rubenwolf P, Gerharz EW, Kieser Wet al. Therapy of monosymptomatic nocturnal enuresis in childhood and adolescence: What is the evidence? *Klin Padiatr* 2007; 219: 2-8

11. Mark SD, Frank JD. Nocturnal enuresis. *Br J Urol* 1995; 75: 427-434

12. Yeung CK, Sreedhar B, Sihoe JD et al. Differences in characteristics of nocturnal enuresis between children and adolescents: a critical appraisal from a large epidemiological study. *B J U Int* 2006; 97 (5): 1069-1073

13. Ozden C, Ozdal OL, Altinova S et al. Prevalence and associated factors of enuresis in Turkish children. *Int Braz J Urol* 2007; 33(2): 216-222

14. Azhir A, Frajzadegan Z, Adibi A et al. An epidemiological study of enuresis among primary school children in Isfahan, Iran. *Saudi Med J* 2006; 7(10): 1572-1577

15. Oge O, Kocak I, Gemalmaz H. Enuresis: point prevalence and associated factors among Turkish children. *Turk J Pediatr* 2001; 43(1): 38-43

16. Liu X, Sun Z, Uchiyama M et al. Attaining nocturnal urinary control, nocturnal enuresis, and behavioral problems in Chinese children aged 6 through 16 year. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000; 39(12): 1557-1564

17. Tai HL, Chang YJ, Chang SC et al. The epidemiology and factors associated with nocturnal enuresis and its severity in primary school children in Taiwan. *Acta Paediatr* 2007; 96(2): 242-245

18. Папаян АВ, Савенкова НД. Клиническая нефрология детского возраста. Левша. Санкт-Петербург, СПб., 2008; 472-491

19. Alon U S. Nocturnal enuresis *Pediatr Nephrol* 1995; 9 (3): 94-103

20. Wen JG, Wang QW, Chen Y et al. An epidemiological study of primary nocturnal enuresis in Chinese children and adolescents. *Eur Urol* 2006; 49(6): 1107-1113

21. Barroso U Jr, Dultra A, De Bessa J J et al. Comparative analysis of the frequency of lower urinary tract dysfunction among institutionalised and non-institutionalised children. *BJU Int* 2006; 97(4): 813-815

22. Bayoumi RA, Eapen V, Al-Yahyaee S et al. The genetic basis of inherited primary nocturnal enuresis: A UAE study. *J Psychosom Res* 2006; 61(3): 317-320

23. Kajiwara M, Inoue K, Kato M et al. Nocturnal enuresis and overactive bladder in children: an epidemiological study. *Int J Urol* 2006; 13(1): 36-41

24. Iduoriyekemwen NJ, Ibadin MO, Abiodun PO. Survey of childhood enuresis in the Ehor community, the EDO State, Nigeria. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2006; 17(2): 177-182

25. Ferrara P, Rigante D, D'Aleo C et al. Preliminary data on monosymptomatic nocturnal enuresis in children and adolescents with type 1 diabetes. *Scand J Urol Nephrol* 2006; 40(3): 238-240

26. Schultz-Lampel D. The overactive bladder during childhood: when and how should it be treated? *Urologe A* 2006; 45(7): 841-846

27. Robson WL, Leung AK, Van Howe R. Primary and secondary nocturnal enuresis: similarities in presentation. *Pediatrics* 2005; 115(4): 956-959

28. Rittig S, Kamperis K, Siggaard C et al. Age related nocturnal urine volume and maximum voided volume in healthy children: reappraisal of International Children's Continence Society defini-

- tions. *J Urol* 2010; 183(4): 1561-1567
29. von Gontard A, Schaumburg H, Hollmann E et al. The genetics of enuresis: a review. *J Urol* 2001; 166(6): 2438-2443
30. Freitag CM, Rohling D, Seifen S et al. Neurophysiology of nocturnal enuresis: evoked potentials and prepulse inhibition of the startle reflex. *Dev Med Child Neurol* 2006; 48(4): 278-284
31. Arnell H, Hjalmas K, Jagervall M et al. The genetics of primary nocturnal enuresis: inheritance and suggestion of a second major gene on chromosome 12q. *J Med Gene* 1997; 34: 360 – 365
32. Bakwin H. Enuresis in twins. *Am J Dis Child* 1971; 21: 222-225
33. Гаврилина АА. Психосоматические аспекты ночного энуреза у детей. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2001; 20
34. Goodman SH. Depression in mothers. *Annu Rev Clin Psychol* 2007; 3: 107-135
35. Отпущенникова, ТВ, Казанская ИВ. Современные методы лечения энуреза при нарушениях мочеиспускания у детей. *Лечащий врач* 2009; (9): 47-51
36. Baeuens D, Roeyers H, D'Haese L. The prevalence of ADHD in children with enuresis: comparison between a tertiary and non-tertiary care sample. *Acta Paediatr* 2006; 95(3): 347-352
37. Крупнова МС. Структура ночного сна при дисфункциональных расстройствах акта мочеиспускания у детей. *Журн неврол и психиатр* 1985; 85(3): 427-430
38. Backes M, Genc B, Schreck J et al. Cognitive and behavioral profile of fragile X boys: correlations to molecular data. *Am J Med Genet* 2000; 95(2): 150-156
39. Гольбин АЦ. Патологический сон у детей. Медицина, Л, 1979; 248
40. Thiedke CC. Sleep disorders and sleep problems in childhood. *Am Fam Physician* 2001; 63(2): 277-284
41. Bharti B, Malhi P, Kashyap S. Patterns and problems of sleep in school going children. *Indian Pediatr* 2006; 43(1): 35-38
42. Mahendran R, Subramaniam M, Cai Y et al. Survey of sleep problems amongst Singapore children in a psychiatric setting. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2006; 41(8): 669-673
43. Zotter H, Sauseng W, Urlesberger B et al. Does bladder voiding during sleep and wakefulness change the behavioural state of infant? *Acta Paediatr* 2006; 95(12): 1644-1647
44. Lei D, Ma J, Shen X et al. Changes in the brain microstructure of children with primary monosymptomatic nocturnal enuresis: a diffusion tensor imaging study. *PLoS One* 2012; 7(2): e31023
45. Вейн АМ, Хехт К. Сон человека. Физиология и патология. Медицина, М., 1989; 270
46. Берсидская АК. О клиническом значении электроэнцефалографических изменений у детей, больных энурезом. *Педиатрия* 1977; 9: 87-90
47. Глыбин АС, Шварков СБ. Структура ночного сна при функциональных расстройствах акта мочеиспускания у детей. *Педиатрия* 1983; (10): 36-40
48. Rahm C, Schulz-Juergensen S, Eggert P et al. Effects of desmopressin on the sleep of children suffering from enuresis. *Acta Paediatr.* 2010; 99(7): 1037-1041
49. Watanabe H, Imada N, Kawachi A et al. Physiological background of enuresis type I. A preliminary report. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 1997; 183:7-9; discussion 9-10
50. Hunsballe JM. Increased delta component in computerized sleep electroencephalographic analysis suggests abnormally deep sleep in primary monosymptomatic nocturnal enuresis. *Scand J Urol Nephrol* 2000; 34(5): 294-302
51. Norgaard JP, Djurhuus JC. The pathophysiology of enuresis in children and young adults *Clin Pediatr Phila* 1993; Spec. No.: 5-9
52. Alexopoulos EI, Kostadima E, Pagonari I et al. Association between primary nocturnal enuresis and habitual snoring in children. *Urology* 2006; 68(2): 406-409
53. Leiberman A, Stiller-Timor L, Tarasiuk A et al. The effect of adenotonsillectomy on children suffering from obstructive sleep apnea syndrome (OSAS): the Negev perspective. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2006; 70(10): 1675-1682
54. Basha S, Bialowas C, Ende K et al. Effectiveness of adenotonsillectomy in the resolution of nocturnal enuresis secondary to obstructive sleep apnea. *Laryngoscope* 2005; 115(6): 1101-1103
55. Weissbach A, Leiberman A, Tarasiuk A et al. Adenotonsillectomy improves enuresis in children with obstructive sleep apnea syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2006; 70(8): 1351-1356
56. Jeyakumar A, Rahman SI, Armbrrecht ES et al. The association between sleep-disordered breathing and enuresis in children. *Laryngoscope* 2012; 29. doi: 10.1002/lary.23323
57. Игнатова МС, Длин ВВ, Агапов ЕГ, Папиз СВ. Клинические особенности, критерии диагностики и современное лечение моносимптомного и немонасимптомного энуреза у детей. *Рос вестн перинатол педиатр* 2009; (5): 59-69
58. Yeung CK, Sit FK, To LK et al. Reduction in nocturnal functional bladder capacity is a common factor in the pathogenesis of refractory nocturnal enuresis. *BJU Int* 2002; 90(3): 302-307
59. Rushton HG, Belman AB, Zaontz M et al. The influence of small functional bladder capacity and other predictors on the response to desmopressin in the management of monosymptomatic nocturnal enuresis. *J Urol* 1996; 156(2): 651-655
60. Swithinbank LV, Heron J, von Gontard A et al. The natural history of daytime urinary incontinence in children: a large British cohort. *Acta Paediatr* 2010; 99(7): 1031-1036
61. Bijoš A, Czerwionka-Szaflarska M, Mazur A et al. The usefulness of ultrasound examination of the bowel as a method of assessment of functional chronic constipation in children. *Pediatr Radiol* 2007; 37(12): 1247-1252
62. Puri VN. Urinary levels of antidiuretic hormone in nocturnal enuresis. *Indian Pediatr* 1980; 17: 675-676
63. Rittig S, Matthiesen TB, Pedersen EB et al. Circadian variation of angiotensin II and aldosterone in nocturnal enuresis: relationship to arterial blood pressure and urine output. *J Urol* 2006; 176(2): 774-780
64. Ardura-Fernandez J., Andres De Llano JM, Garmendia-Leiza JR et al. Melatonin rhythm in children with enuresis. *BJU Int* 2007; 99(2): 413-417
65. Rittig S, Matthiesen TB, Pedersen EB et al. Circadian variation of angiotensin II and aldosterone in nocturnal enuresis: relationship to arterial blood pressure and urine output. *J Urol* 2006; 176(2): 774-780
66. Kruse A, Mahler B, Rittig S et al. Increased nocturnal blood pressure in enuretic children with polyuria. *J Urol* 2009; 182[Suppl 4]: 1954-1960
67. Кузнецова АА, Наточин ЮВ, Папаян АВ. Физиологический анализ ионорегулирующей функции почки у детей при энурезе. *Физиол журн* 1996; 82(12): 80-88
68. Kuznetsova AA, Natochin YuV, Papayan AV. Osmoregulatory function of the kidney in enuretic children. *Scand J Urol Nephrol* 1998; 32(2): 132-137
69. Наточин ЮВ, Кузнецова АА. Осморегулирующая функция почки в естественных условиях: соотношение индекса осмотического концентрирования и реабсорбции осмотически свободной воды. *Физиология человека* 1997; 23(2): 115-121
70. Raes A, Dehoorne J, Hoebeke P, et al. Abnormal circadian rhythm of diuresis or nocturnal polyuria in a subgroup of children with enuresis and hypercalciuria is related to increased sodium retention during daytime. *J Urol* 2006; 176(3): 1147-1151
71. Kamperis K, Hagstroem S, Radvanska E et al. Excess diuresis and natriuresis during acute sleep deprivation in healthy adults. *Am J Physiol Renal Physiol* 2010; 299(2): F404-F411
72. Natochin YV, Kuznetsova AA. Nocturnal enuresis: correction of renal function by desmopressin and diclofenac. *Pediatr Nephrol* 2000; 14(1): 42-47
73. Kuznetsova AA, Shakhmatova EI, Prutskova NP et al. Possible role of prostaglandins in pathogenesis of nocturnal enuresis in children. *Scand J Urol Nephrol* 2000; 34(1): 27-31

Поступила в редакцию 01.06.2012 г.

Принята в печать 28.06.2012 г.