НЕТРИМАННЯ СЕЧІ неорганічної природи: етіологія, патогенез, клінічна типологія та стратегії лікування

І.А. Марценковський, К.В. Дубовик,
Український науково-дослідний інститут соціальної і судової психіатрії та наркології МОЗ України, м. Київ

Епідеміологія спектра розладів порушеного контролю за сечовипусканням

Енурез – це нетримання сечі після досягнення дитиною віку контролю за функціями сечового міхура. Даний розлад зустрічається приблизно з однаковою частотою у всіх регіонах світу. Віковим критерієм для діагностики розладу в МКХ-10 є 6-річний вік. Випадки енурезу можуть спостерігатися: тільки під час нічного сну; тільки під час денного сну; як під час денного, так і під час нічного сну; як під час сну, так і під час періоду неспання дитини, коли вона не встигає скористатися туалетом при виникненні позивів. Нічний енурез зустрічається у 2-3 рази частіше, ніж денне нетримання сечі – у хлопчиків у 1,5-2 рази частіше, ніж у дівчаток. Частота випадків нічного нетримання сечі знижується з віком: у 4-річному віці спостерігається у 20% дітей, в 7-річному – у 10%, зберігається тільки у 1-2% підлітків і 0,3-1,7% дорослих (von Gontard, Neveus, 2006).

У великому популяційному дослідженні було обстежено 8151 дитину віком від 7 до 7,5 років, у 15,5% мало місце нічне нетримання сечі (20,2% хлопчиків та 10,5% дівчаток). За даними Butler et al. (2005), часте нетримання сечі, що визначається як два або більше випадків нічного енурезу на тиждень, спостерігалося лише у 2,6% обстежених дітей (3,6% хлопчиків і 1,6% дівчаток). Варто відзначити, що первинний енурез зустрічався частіше, ніж вторинний, а щодо моносимптомного енурезу, то він діагностувався удвічі частіше (68,5%), ніж немоносимптомний (31,5%) (Fergusson et al., 1986; Butler, 2005).

Денне нетримання сечі у 1,5 рази частіше виникає у дівчаток, ніж у хлопчиків, у 2-3% в 7-річних дітей і менш ніж у 1% підлітків (Bower et al., 1996; Hellstrom et al., 1990. У Великобританії при популяційному дослідженні 13 973 пацієнтів частота нечастих (не більш ніж два рази на тиждень) і частих (більш ніж два рази на тиждень) випадків денного нетримання сечі у віці 4,5 роки мала місце у 13,6 і 1,9% відповідно; 5,5 років – у 7,8 і 1,5%; 6,5 років – у 9,7 і 1%; 7,5 років – у 6,9 і 1%; 9,5 років – у 4,4 і 0,5% (Swithinbank et al., 2010). Згідно з результатами цього дослідження, затримка сечовипускання з порушеннями під час спорожнення сечового міхура є другою за частотою проблемою контролю над сечовипусканням.

Слід відмітити, що можливі різні варіанти клінічного перебігу енурезу: хронічне нетримання сечі протягом багатьох років, рецидиви нетримання сечі та періодичні спонтанні ремісії (Heron et al., 2008). За даними Hellstrom et al. (1990), нетримання сечі є найбільш поширеною формою денного енурезу, що діагностується у 4% дівчаток віком 7 років. На жаль, були проведені лише декілька достіджень для вивчення поширеності денного нетримання сечі. Наприклад, у 16,6% корейських дітей віком 5-13 років був діагностований гіперактивний сечовий міхур, 4,5% мали денне нетримання сечі і 6,4% – нічне (Chung et al., 2009).

Переважна більшість порушень сечовипускання у дитячому віці є функціональними (von Gontard, Neveus, 2006). Енурез може безперервно спостерігатися від самого народження (патологічне продовження нормального дитячого нетримання сечі – первинний енурез) або виникнути після періоду контролю над фізіологічною функцією (вторинний енурез). Незважаючи на часті спонтанні ремісії, які можуть розвиватися до 12-річного віку, 1-2% підлітків страждають на нічний енурез і близько 1% – на денне нетримання сечі.

Відомо, що енурез супроводжується емоційним стресом у дітей і батьків, а також тривожно-фобічними й депресивними симптомами, що піддаються редукції. Головна мета лікування енурезу в дитячому віці – досягнення сухого періоду, що приводить до покращання самооцінки та впевненості у собі (Longstaffe et al., 2000). Більшість типів енурезу можна ефективно усунути за допомогою когнітивно-поведінкової терапії, але при деяких його варіантах потрібне додаткове застосування лікарських засобів. Необхідне лікування може проводитися амбулаторно, за умови встановлення правильного діагнозу та достатньої спеціальної підготовки і кількості часу в лікаря загальної практики.

Діагностичні критерії та клінічна типологія нетримання сечі в сучасних класифікаціях

Згідно з МКХ-10 та DSM-IV, основною діагностичною категорією є стійка нездатність контролювати сечовипускання, що проявляється випадками мимовільного (або навмисного) нетримання сечі у віці старше 5 років, які не можуть бути пояснені органічними причинами.

Для виконання діагностичних критеріїв розладу нетримання сечі має зберігатися протягом трьох місяців та більше. За вимогами МКХ-10, енурез діагностується, якщо нетримання сечі відзначається два рази на місяць у дітей віком до 7 років та раз на місяць у дітей 7 років та старше. Відповідно до DSM-IV, критерії розладу менш точні: випадки нетримання сечі повинні реєструватися, принаймні, два рази на тиждень, мають викликати клінічно значимий стрес або порушення у соціальній, академічній (професійній) чи іншій важливій галузі функціонування.

Діагностичні критерії МКХ-10 і DSM-IV застаріли й не відображають нових даних та результатів досліджень у цій області. На жаль, запропоновані критерії у DSM-V також не додають чіткості у кваліфікації клінічної картини розладів і являють собою крок назад від критеріїв DSM-IV.

За даними Neveus et al. (2006), Товариством для дітей з проблемами порушеного контролю над функціями виділення (ICCS) були запропоновані більш практичні критерії, вдосконалені у 2012 р. (табл. 1). Так, відповідно до цих критеріїв, енурез визначається як періодичне (тобто передбачається перебіг з більш-менш тривалими ремісіями) нетримання сечі під час сну у дітей після досягнення 5-річного віку. Термін «нічний» не використовується (тобто «енурез» і «нічний енурез» є тотожними дефініціями). «Денним енурезом» називається нетримання сечі, яке може бути органічним (пов'язаним з морфологічними, нейрогенними чи іншими фізичними причинами) або функціональним. Більшість випадків денного нетримання сечі розглядаються як функціональні порушення. Дефініція «добовий енурез» є застарілою, і її слід уникати. Якщо у дітей проявляється нетримання сечі під час сну та протягом дня, слід виставляти два діагнози: «нічний енурез» і «денне нетримання сечі».

Запропонована класифікація енурезу є простою. Згідно з даними критеріями, тільки два аспекти беруться до уваги: тривалість сухого періоду і наявність симптомів з боку сечовивідних шляхів:

- первинний енурез означає, що дитина була суха протягом менш ніж 6 місяців (або сухий період взагалі не настав);
- вторинний енурез означає, що рецидив настав після сухого періоду протягом 6 місяців.

Сухий період може виникати у будь-якому віці; не має значення, настав він спонтанно чи після лікування. Вторинне нетримання сечі у дітей частіше розвивається після психотравмуючих подій або дії психосоціальних чинників, що призводять до порушень адаптації (розлучення батьків, народження братів чи сестер і т.д.). У дітей із вторинним енурезом супутні психічні розлади зустрічаються частіше, ніж при первинному (Jarvelin et al., 1990; von Gontard et al., 2011). Цей фактор може зумовлювати відмінності в терапії, в інших випадках лікування первинного і вторинного енурезу не відрізняється.

Наявність симптомів з боку сечовивідних шляхів є важливою інформацією і має значення для подальшого лікування. Діти із нетриманням сечі під час сну за відсутності денних симптомів нетримання, пов'язаних з порушенням функцій сечового міхура, кваліфікуються як ті, що мають моносимптомний енурез. У цих дітей наповнення і спорожнення сечового міхура не порушені. Тобто вони відвідують туалет 5-7 разів протягом доби, не відкладаючи сечовипускання, не вдаються до дій, спрямованих на його затримку, не мають досвіду раптових нестерпних позивів до сечовипускання та не відчувають труднощів з довільним випорожненням сечового міхура при сечовипусканні. При лікуванні таких випадків енурезу достатньо зосередитися на епізодах нетримання сечі під час сну без подальших діагностичних процедур.

Таблиця 1. Критерії енурезу згідно з ICCS

Симптом	Розлад
Періодичне нетримання сечі під час сну; вік – 5 років чи більше	Енурез (нічне нетримання сечі)
Денне нетримання сечі; вік – 5 років чи більше	Нетримання сечі чи денне нетримання сечі (але не «добовий енурез») У більшості випадків функціональний розлад

Таблиця 2. Класифікація клінічних варіантів денного нетримання сечі

Клінічні варіанти денного нетримання сечі	Ключові симптоми
Нетримання сечі (гіперактивний сечовий міхур)	Сильні імперативні потяги, часті (> 7 разів на день) сечовипускання, малий об'єм сечі, що виділяється
Відстрочене спорожнення сечового міхура	Рідкі сечовипускання (< 5 разів на день), відстрочене спорожнення сечового міхура
Функціональне порушення сечовипускання	М'язове напруження при початку та під час сечовипускання, переривчастий потік сечі, необхідність додаткового м'язового зусилля для спорожнення сечового міхура
Пов'язане зі стресом нетримання сечі	Нетримання сечі під час кашлю або чхання, невеликий об'єм сечі, що виділяється
Нетримання сечі під час сміху	Нетримання сечі під час сміху, великий об'єм сечі з повним спорожненням сечового міхура
Гіпоактивність детрузора	Переривчастий потік сечі під час сечовипускання, спорожнення сечового міхура можливе тільки при м'язовому напруженні

Діти, у яких спостерігаються симптоми з боку сечовидільної системи, геніталіїв і шлунково-кишкового тракту, такі як запор та енкопрез, кваліфікуються як ті, що мають немоносимптомний енурез. При такому клінічному варіанті симптоми денного нетримання сечі повинні розглядатися як першочергові об'єкти терапевтичного втручання, після чого слід приступити до вирішення проблем з нічним енурезом. Критерії моносимптомного та немоносимптомного енурезу базуються виключно на результатах клінічної оцінки (von Gontard, Neveus, 2006).

Класифікація клінічних варіантів денного нетримання сечі (функціональні порушення та їх головні відмінності) наведена у таблиці 2. Серед основних синдромів функціонального нетримання сечі виділяють нетримання сечі, ускладнення відстрочень та імперативність потягів

до сечовипускання, а також дисфункціональні порушення при спорожненні сечового міхура. Рідкісними клінічними варіантами денного нетримання сечі є: мимовільне сечовипускання під час стресу або сміху, гіпоактивность детрузора та ін. Кожен із цих підтипів нетримання сечі має свої типові симптоми.

Нетримання сечі при частих потягах, у разі наявності так званого гіперактивного сечового міхура, характеризується скаргами на часті потяги до сечовипускання при невеликих обсягах сечі (сечовий міхур при цьому спорожнюється не повністю). Низька частота і відстрочення неконтрольованих сечовипускань також призводять до порушення спорожнення сечового міхура. В обох випадках діти чинять дії, спрямовані на затримку сечовипускання для уникнення випадків нетримання сечі.

Функціональне порушення сечовипускання є розладом фази випорожнення: під час спорожнення сечового міхура сфінктер, замість того щоб розслабитися, напружується. Про даний розлад також свідчать напруження/переривчастість струменя сечі та неповне спорожнення сечового міхура.

Нетримання сечі, пов'язане зі стресом, у дітей на відміну від дорослих зустрічається рідко. Для нетримання сечі під час кашлю або чхання (при будь-якому збільшенні внутрішньочеревного тиску) характерні невеликі обсяги виділеної сечі. Неконтрольоване сечовипускання під час сміху характеризується нетриманням сечі при сміху, великим обсягом виділеної сечі та, у ряді випадків, повним спорожненням сечового міхура. Гіпоактивність детрузора супроводжується декомпенсацією м'язової функції детрузора. При цьому розладі відзначається переривання вивільненння сечі при сечовипусканні, а спорожнення сечового міхура можливе тільки при м'язовій напрузі.

Основними симптомами моносимптомного енурезу є міцний сон і важке пробудження, а також збільшення об'єму сечі вночі (поліурія). Типовим прикладом розладу є дитина, якій складно прокинутися і вона мочиться у ліжко через кілька годин після засинання, повністю спорожнюючи сечовий міхур. Протягом дня проблем із сечовипусканням дитина не демонструє.

Діти з немоносимптомним енурезом мають ті самі симптоми, але, крім того, прояви, аналогічні з денним нетриманням сечі (за винятком випадків нетримання). Це означає, що дитина часто ходить до туалету і відкладає сечовипускання, не в змозі повністю спорожнити сечовий міхур. При сечовипусканні вона повинна напружуватися, в іншому випадку потік сечі переривається, і залишається відчуття незадоволеності сечовипусканням. На додаток, у дитини з немоносимптомним енурезом можлива поява інфекції сечовивідних шляхів, запору і енкопрезу з відповідними клінічними проявами.

Денне нетримання сечі (немоносимптомний енурез) може бути визначене за допомогою зміни частоти сечовипускань і об'єму сечі, що виділяється. Ультразвукове обстеження сечового міхура і визначення залишкового об'єму сечі полегшують діагностику.

Звичайна кількість сечовипускань для дітей становить 5-7 разів на день. Нормальний об'єм сечі, що виділяється, у мілілітрах можна розрахувати шляхом додавання одиниці до віку дитини і множення на 30. Наприклад: розрахунковий нормальний об'єм сечі, що виділяється, для 8-річної дитини становитиме: 8 + 1 = 9; необхідний об'єм сечі: 9 х 30 = 270 мл.

Метою лікування енурезу є досягнення довгострокової ремісії випадків нетримання сечі і зменшення асоційованих з цим симптомів. На жаль, не завжди вдається досягти цього результату. Для деяких дітей і сімей зниження частоти епізодів енурезу може розцінюватися як позитивний терапевтичний ефект, покращуючи самооцінку пацієнта (Longstaffe et al., 2000).

У дітей із вторинним нетриманням сечі частіше зустрічаються супутні поведінкові та емоційні розлади (von Gontard et al., 1999). Рецидив нетримання сечі може бути спровокований стресом, таким як розлучення батьків.

Для дітей із нетриманням сечі характерні:

- висока частота сечовипускання (більш ніж 7 разів на день із короткими інтервалами між сечовипусканням);
- симптоми раптових потягів до сечовипускання, іноді з раптовим, непереборним бажанням;
- нетримання при малому об'ємі сечі, що виділяється, із посиленням проявів при втомі, наприклад, у другій половині дня;
- виконання дій, спрямованих на затримку сечовипускання, таких як стиснення м'язів тазового дна або стегон, стримування живота, стрибки з однієї ноги на іншу, сидіння на п'ятах або навпочіпки з п'ятою, притиснутою до промежини;
- наявність вульвовагініту, перигенітального дерматиту;
- наявність інфекції сечовивідних шляхів.

Для дітей з ознаками відстроченого сечовипускання характерні:

- низька частота сечовипусканнь (менш ніж 5 разів на день);
- відстрочене сечовипускання в певних ситуаціях (школа, гра, читання, перегляд телебачення);
- збільшення тривалості відстрочення і повноти сечового міхура, наявність дій, спрямованих на затримку сечовипускання (як при нетриманні сечі), доки неконтрольованого сечовипускання неможливо буде уникнути;
- повторні періоди м'язового напруження на початку і під час сечовипускання;
- фракціонування потоку сечі;
- неповне випорожнення сечового міхура з наявністю залишкової сечі;
- міхурово-сечовідний рефлюкс;
- супутні запори і енкопрез.

Клінічними симптомами нетримання сечі, пов'язаного зі стресом, є випадки неконтрольованого виділення сечі в ситуаціях, що призводять до збільшення внутрішньочеревного тиску (при кашлі, чханні, спортивних іграх).

Нетримання сечі під час сміху пов'язане з катаплексією, при якій м'язові скорочення можуть бути помітними. Сечовипускання, спровоковане сміхом,

досить часто не може бути зупинене до тих пір, поки сечовий міхур не спорожниться.

Для дітей із гіпофункцією сечового міхура характерні рідкі сечовиділення (менш ніж п'ять разів на день), великий сечовий міхур з неповним спорожненням і значний залишковий об'єм сечі. У таких дітей описані варіанти відстроченого сечовипускання, при яких вони, загравшись або будучи зайнятими, не відчувають позивів, але при намірі сходити в туалет мають непереборне бажання і не в змозі відстрочити сечовипускання на додатковий час, необхідний для того, щоб підняти кришку унітазу або спустити штанці. При цьому повне спорожнення сечового міхура зазвичай не відбувається.

Етіопатогенетичні особливості енурезу неорганічної природи у дитячому віці

Патогенез розладу визначається взаємодією генетичних і нейробіологічних факторів внаслідок впливу навколишнього середовища. При деяких клінічних варіантах визначальне значення мають генетичні фактори (моносимптомний енурез і нетримання сечі), при інших – взаємодія генетичних і середовищних факторів (вторинний енурез), тоді як розлад з відстроченим сечовипусканням зумовлений переважно середовищним впливом.

Нічне нетримання сечі

Диссомнічні та парасомнічні порушення

Встановлено, що депривація сну викликає у дітей не тільки надмірний діурез, а й натрійурез (Mahler et al., 2012). Обидва ці фактори мають значення у розвитку енурезу. Вважається, що механізмами, сприяючими підвищеному виробленню сечі і екскреції натрію при депривації сну, є зниження артеріального тиску в нічний час та падіння рівня активації у ренін-ангіотензин-альдостероновій системі. Варто відзначити, що було встановлено взаємозв'язок між енурезом і гіперкальційурією (Kovacevic et al., 2013). При обстеженні 118 дітей з енурезом (група контролю склала 100 здорових однолітків) проби сечі аналізувалися відразу ж після пробудження, а потім через дві години (вміст кальцію, креатиніну, кальцій / креатиніновий коефіцієнт [ККК]); значення останнього показника на рівні > 0,2 вважалося ознакою гіперкальціурії. У дітей з енурезом середні значення ККК при другій пробі сечі становили 0,070 ± 0,06 (у контрольній групі – 0,050 ± 0,046), p = 0,008 (Kovacevic et al., 2013).

Енурез зазвичай не спостерігається під час REM-фази сну, тобто він не пов'язаний зі сновидіннями. Даний розлад зустрічається переважно у першій третині ночі – деякі діти мочаться в ліжко через 10 хвилин (у середньому через три години) після засипання (Neveus et al., 1999). Це пояснює той факт, чому деякі діти з енурезом мочаться навіть під час денного сну.

Енурез під час швидкого сну зустрічається рідко і є особливим феноменом, належачи до спектра парасомній. Відомості про зв'язок енурезу з паросомнічними порушеннями нечисленні. За даними Jeyakumar et al. (2012), описана можливість порушень дихання під час сну при енурезі у дитячому віці. Sakellaropoulou et al. (2012) опублікували результати дослідження, що підтверджують наявність кореляції між первинним нічним енурезом і звичайним хропінням у дітей із синдромом обструктивного апное/гіпопное під час сну. Вважається, що діти з нічним енурезом у поєднанні з синдромом обструктивного апное під час сну потребують ретельного отоларингологічного обстеження (Kovacevic et al., 2013).

Генетичні чинники та порушення дозрівання системи «вазопресин / V2-рецептори / аквапорини»

Енурез є генетично детермінованим захворюванням, що пов'язане із розладом розвитку ЦНС, затримкою дозрівання рефлекторного пригнічення та комбінованою віссю «вазопресин / рецептори V2 / аквапорини» (Neveus, Sillen, 2013; Juul, 2012).

У 70-80% всіх дітей з енурезом подібні порушення спостерігалися також у родичів (von Gontard et al., 2001). Частота зустрічаємості такого розладу є вищою серед монозиготних близнюків, ніж серед дизиготних.

Ризик виникнення енурезу у дитини становить 40%, якщо один з батьків мав нетримання в дитинстві, і 70%, якщо обоє батьків страждали на енурез (Bakwin, 1973).

Як вважають von Gontard et al. (2001), розлад зазвичай пов'язують із аутосомно домінантним типом успадкування; не більш ніж третина випадків є спорадичними. Доведено роль мутацій у деяких локусах 12, 13 і 22-ї хромосом. Генетична схильність до енурезу зберігається протягом усього життя і може клінічно проявлятися під впливом факторів середовища навіть у зрілому віці (Hublin et al., 1998).

Формування механізму нетримання сечі, ймовірно, є результатом порушень нейророзвитку на ранніх стадіях формування функцій сечового міхура у дітей (Neveus, Sillen, 2013). Як відомо, розвиток сечового міхура починається на 4-6-му тижні гестації, а детрузорний м'яз формується на 9-12-му тижні внутрішньоутробного розвитку. Також важливе значення має формування вищих центрів ЦНС, залучених до процесу сечовипускання з моменту народження дитини. При енурезі неорганічної природи часто відзначають незавершеність сечовипускання в перші роки життя дитини. Це пов'язують із дизкоординацією детрузора-сфінктера, яка, на відміну від здорових дітей, зникає в енуретіків у більш пізньому віці, що клінічно відповідає відстроченому досягненню контролю над функціями сечового міхура. При цьому денне нетримання сечі властиве гіперактивності детрузора, а енурез характеризується нічною поліурією та/або нічною гіперактивністю детрузора (в обох випадках у поєднанні з високими порогами пробудження) (Neveus, Sillen, 2013).

У своїй роботі Juul (2012) описав еволюційне походження комбінованої осі «вазопресин / рецептори V2 / аквапорини» та її роль у механізмах концентрації сечі, що є визначальною у виникненні нічного енурезу. Автор підкреслює, що сучасна нирка людини – результат еволюції, яка відбувалася протягом близько 3 млрд років. Перехід живих організмів з води на сушу привів до глибоких змін у морфології нирок, найбільш

виражених у петлі Генле (перемикання з переважно водної екскреції на консервацію). У процесі еволюції вазопресиноподібні молекули відіграли істотну роль у рідинному гомеостазі, а точніше в осмотичній концентрації рідин організму за рахунок контролю елімінації / реабсорбції води (стимуляція рецепторів V2-типу з мобілізацією водних аквапоринових каналів у канальцях збиральної системи нирок). Усі компоненти осі «вазопресин / рецептори V2-типу / аквапорини» мають еволюційних попередників. Потенційна клінічна та фармакологічна значимість поглибленого філогенетичного розуміння цих біологічних систем має пряме відношення до розуміння формування патологічних аспектів порушень механізмів концентрації сечі. Особливо це відноситься до порушень будь-якої частини осі «вазопресин / рецептори V2-типу / аквапорини», що викликає розлади циркадної регуляції об'єму сечі й осмолярності, а це у свою чергу може призводити до денного нетримання сечі та енурезу (Eggert et al., 2012).

Генетичні аспекти первинного нічного енурезу і антидіуретичного гормону (АДГ) були вивчені єгипетськими вченими. Метою їхнього дослідження було з'ясувати, чи має енурез відношення до порушень секреції АДГ у нічний час, які можуть бути генетично детермінованими (Fatouh et al., 2012). Обстеживши із застосуванням генетичних та цитогенетичних методів групу пацієнтів віком 6-18 років (121 дитина з первинним нічним енурезом та 45 здорових дітей групи контролю), Fatouh et al. (2012) виявили спадкову обтяженість у сімейному анамнезі в 82,4% випадків (аутосомно-домінантне – 35,4%, аутосомно-рецесивне – 64,6%). Значення АДГ у крові були більшою мірою змінені у пацієнтів з енурезом при ранкових пробах (порівняно з вечірніми). Порушення циркадної ритміки спостерігалися у 71,7% дітей з енурезом. Хромосомні аномалії були виявлені в трьох випадках (зі змінами ритму АДГ), у двох вони були асоційовані з генетичним поліморфізмом 22-ї хромосоми. У зв'язку із цим висловлюється думка, що первинний нічний енурез може бути частково пов'язаний з порушеннями циркадного ритму АДГ, ймовірно, внаслідок мутацій 22-ї хромосоми (Fatouh et al., 2012).

Передімпульсне інгібування акустичного стартл-рефлексу

Eggert et al. (2012) пропонують диференціювати окремі підгрупи серед осіб із моносимптомним енурезом, ґрунтуючись на фізіологічних показниках, таких як передімпульсне інгібування (PPI) акустичного стартл-рефлексу (англ. startle – переляк, здригання). Передбачається, що у підгрупах задіяні різні патогенетичні механізми: затримка дозрівання рефлекторного інгібування зі зниженим PPI або нормальне PPI з можливими аномальними патернами сну (Eggert et al., 2012).

На думку Schulz-Juergensen et al. (2013), інтенсивна ігрова діяльність у дітей з низьким рівнем PPI може призводити до розвитку немоносимптомного енурезу. Діти, які страждають на енурез, характеризуються зниженим контролем над спорожненням сечового міхура, методом вимірювання якого є PPI стартл-рефлексу. Саме тому німецькі автори висловлюють гіпотезу, що захопленість грою (у проведених дослідженнях – перегляд відеофільмів і комп'ютерна гра «Nintendo's Wii») супроводжується подальшим зменшенням цього контролю і наступним нетриманням сечі при немоносимптомній формі енурезу.

Основні механізми, відповідальні за розвиток енурезу, перелічені далі.

1. Збільшення об'єму сечі (поліурія), яке відзначається у деяких, але не всіх дітей під час нічного сну (ніктурія). Це пов'язано з поліморфізмом добової циркадної екскреції антидіуретичного гормона, що забезпечує зниження діурезу під час сну.
2. Порушення PPI акустичного стартл-рефлексу. У стандартизованих дослідженнях при пробудженнях зі звуками до 120 децибел лише 9% дітей з енурезом змогли прокинутися (значно менше, ніж у групі контролю). Це означає, що діти з енурезом не прокидаються, коли їх сечовий міхур переповнюється.
3. Затримка дозрівання рефлекторного інгібування, що зумовлює функціональний дефіцит інгібування сечовипускання з центром у стовбурі мозку. Коли сечовий міхур повний під час сну, діти із затримкою рефлекторного інгібування не в змозі затримати його спорожнення.
4. У разі немоносимптомного енурезу разом із перерахованими механізмами важливу роль відіграє локальна дисфункція сечового міхура (детрузора).

Психосоціальні фактори й коморбідні психічні розлади

Психосоціальні фактори можуть по-різному впливати на генетичний та нейробіологічний ризик розвитку енурезу. В усіх випадках первинного енурезу роль психосоціальних факторів незначна. Взаємозв'язок між часом початку та тривалістю формування навичок охайності (привчання до туалету) із ймовірністю розвитку у дитини первинного енурезу не встановлено. Діти із вторинним нетриманням сечі характеризуються схильністю до емоційних та поведінкових розладів (Feehan et al., 1990). У віці початку відвідування школи (6-7 років) найбільш часто спостерігаються рецидиви нетримання сечі, тоді як розлучення батьків є найбільш травмуючою життєвою подією. Вторинний енурез, що з'явився внаслідок впливу психосоціального стресу, може розглядатися як прояв психічного регресу в рамках розладу адаптації.

Традиційно вважається, що гіперкінетичний розлад, або розлад із дефіцитом уваги та гіперактивністю (РДУГ) асоціюється з енурезом (Okur et al., 2012). У популяційному дослідженні серед 1379 дітей віком від 6 років з енурезом 9,4% мали клінічно значимі симптоми РДУГ порівняно з 3,4% – без енурезу (von Gontard et al., 2011). Частота РДУГ у дітей з енурезом становила 28,3% порівняно з 10,3% у контрольній групі (Baeyens et al., 2006). Енурез зберігався у більшості дітей з РДУГ – через два роки у 65% дітей із порушенням активності й уваги порівняно з 37% у контрольній групі (Baeyens et al., 2006). Варто відзначити, що енурез

у поєднанні з РДУГ складніше піддається лікуванню у зв'язку із недотриманням рекомендацій.

В цілому психічні захворювання серед дітей із розладами елімінації зустрічаються у 2-5 разів частіше, ніж у популяції. Близько 20-30% дітей з нічним енурезом, 20-40% з денним і 30-50% з енкопрезом мають клінічно значимі супутні розлади психіки та поведінки (von Gontard et al. 2011). Супутні захворювання найчастіше зустрічаються у дітей із вторинним нетриманням сечі – до 40% при популяційних дослідженнях і 75% – при клінічних (Feehan et al., 1990; von Gontard et al., 1999). Діти з немоносимптомним енурезом частіше мають коморбідні розлади, ніж із моносимптомним (Butler et al., 2006).

Коморбідні порушення діагностовані у більшості дітей з енурезом: реактивний розлад прихильності дитячого віку – у 8%, соціальний тривожний розлад – у 70%, специфічні (ізольовані) фобії – у 14,1%, генералізований тривожний розлад – у 10,5%, депресії – у 14,2%, опозиційно-зухвалий розлад – у 8,8%, антисоціальний розлад поведінки – у 8,5% і РДУГ – у 17,6% (Joinson et al., 2007).

Діти з енурезом не лише частіше страждають на супутні захворювання, але й нерідко проживають у соціально дезадаптованих сім'ях із більш низьким рівнем матеріального благополуччя, що негативно впливає на «досягнення сухості». Також слід відмітити, що самооцінка пацієнта суттєво впливає на терапевтичну динаміку і якість його життя.

Денне нетримання сечі

Генетичні чинники відіграють важливу роль при денному нетриманні сечі. У ході популяційного дослідження за участю 8230 дітей співвідношення ризиків для денного нетримання сечі збільшувалося на 3,28%, якщо мати страждала на енурез, і на 10,1% – якщо батько (von Gontard et al., 2011).

Встановлено позитивний зв'язок енурезу з генетичним поліморфізмом по 17-й хромосомі (Eiberg et al., 2001). Денне нетримання сечі зумовлене спонтанним скороченням детрузора під час фази наповнення сечового міхура, яке не пригнічується достатньою мірою ЦНС (Franco, 2007).

Денне нетримання сечі не залежить від часу та інтенсивності початку навчання навичкам охайності (Largo et al., 1996). Психосоціальні фактори відіграють важливу роль при денному нетриманні сечі. Відстрочення сечовипускання може бути пов'язане з придбаною патологічною звичкою або бути одним із проявів опозиційної поведінки (Kuhn et al., 2009).

За даними Von Gontard et al. (2011), частота супутньої патології серед дітей із денним нетриманням сечі (30-40%) є дещо вищою, ніж у таких з нічним (20-40%). При популяційному дослідженні було встановлено, що 36,7% дітей з енурезом мали симптоми РДУГ порівняно з 3,4% без розладу. Діти з денним нетриманням сечі і РДУГ були менш комплаєнтні, гірше дотримувалися лікарських рекомендацій і досягали ремісії тільки в 68% випадків порівняно з 91% у контрольній групі з денним енурезом без РДУГ (Crimmins et al., 2003).

Порядок надання медичної допомоги дітям із нетриманням сечі неорганічної природи

Анамнез захворювання і сімейна історія

Велику частину діагностичного процесу може бути проведено на етапі первинної медичної допомоги. Основою діагностики та першим кроком при обстеженні дітей є ретельний збір анамнезу. Велике значення також має сімейний анамнез. Інтерв'ю з батьком і матір'ю доцільно проводити окремо, без дитини. Батьки нерідко соромляться розповідати про проблеми з контролем над сечовипусканням у присутності один одного та дітей.

Діагностика енурезу неорганічної природи

Оцінка і ретельна діагностика є основою успішного лікування кожного підтипу енурезу, терапевтичні втручання при яких мають специфічні особливості. Важливо побудувати стосунки з дитиною і батьками, що базуються на довірі, що є головним чинником ефективної терапії. Тому рекомендується приділити багато часу для першої консультації.

Складання графіку частоти і обсягу сечовипускань. Другий найбільш важливий крок діагностичного алгоритму – це складання 48-годинного графіку частоти і обсягу сечовипускань. Батьків просять, щоб вони спостерігали, вимірювали й записували протягом 48 годин коли, скільки разів їх діти здійснювали акти сечовипускання та скільки вони пили, а також фіксували пов'язані з цим симптоми, такі як нетримання сечі, дії, спрямовані на затримку сечовипускання, і т.д. Таке обстеження дозволяє отримати важливу інформацію для діагностики розладу й визначення його підтипу.

При нетриманні сечі можливі як часті, більш ніж сім разів на добу, сечовипускання з невеликими обсягами (20-60 мл) сечі без дій, спрямованих на відстрочення актів сечовипускання, так і рідкі, не частіше ніж 2-3 рази на день, з великим (≥ 400 мл) об'ємом сечі і діями, спрямованими на відстрочене випорожнення сечового міхура. Крім того, більшість дітей з порушенням екскреції не п'ють достатню кількість рідини, деякі – лише 400-600 мл/добу, тоді як полідипсія зустрічається рідко. Багато батьків не знають про частоту сечовипускань дитини й обсяг вживаної рідини і не в змозі надати цю інформацію без виконання запропонованих лікарем вимірювань.

Медичний огляд. Кожна дитина повинна пройти обстеження, принаймні, один раз на початку лікування. Важливо, щоб органічні причини нетримання сечі були виключені. Рекомендується повне педіатричне та неврологічне обстеження. Дітям із денним нетриманням сечі може знадобитися кілька оглядів у процесі лікування, особливо у разі наявності інфекції сечостатевої системи. Для більшості пацієнтів з енурезом, особливо моносимптоматичним, достатньо одного огляду.

Параклінічні дослідження. Рекомендується виконати хоча б один аналіз сечі, для того щоб переконатися, що немає ознак бактеріурії і проявів запалення сечостатевої системи. Це важливо при денному нетриманні

сечі. Також показано сонографію (УЗД-дослідження) сечостатевої системи, що дозволяє виявити структурні аномалії сечовивідних шляхів, а саме три основні функціональні зміни:

- потовщення стінки сечового міхура (> 2,5 мм) може бути ознакою гіпертрофії стінки сечового міхура при його дисфункції або хронічного запального процесу в сечостатевій системі;
- кількість залишкової сечі (> 20 мл) може свідчити про неповне спорожнення сечового міхура;
- збільшення діаметра прямої кишки (> 25 мм) може бути ознакою запорів.

Тим не менш, навіть у Європі сонографія не є легкодоступним методом дослідження і не проводиться усім дітям з нетриманням сечі. У складних випадках, за наявності ознак урологічної патології та при підозрі на запальні захворювання сечостатевої системи, проведення сонографії, безумовно, передбачене стандартами допомоги. Додатково можуть виконуватися інші діагностичні дослідження. Урофлоуметрія, у тому числі в поєднанні з електроміографією м'язів тазового дна, необхідна для діагностики дисфункції сечовипускання.

Усі інші процедури, особливо інвазивні, не повинні використовуватися у дітей з функціональним нетриманням сечі, якщо для цього немає медичних показань. Радіологічних урологічних досліджень слід уникати, оскільки вони в більшості випадків не є необхідними і можуть заподіяти шкоду дитині.

Психіатричне обстеження. Діагностика енурезу неорганічної природи в дитячо-підлітковому віці відноситься до сфери компетенції дитячого психіатра. При обстеженні оцінюються не тільки дані про порушення контролю над екскреторними функціями дитини (енурез, енкопрез), але й проводиться скринінг коморбідних емоційних, поведінкових і диссомнічних розладів. При медичних оглядах педіатра, уролога і т.д. рекомендується скринінг з використанням стандартизованих батьківських анкет для виявлення коморбідних розладів психіки та поведінки. Якщо скринінг показав наявність проблем, необхідна консультація дитячого психолога або психіатра.

Диференціальна діагностика. Диференціальна діагностика передбачає виключення соматичних причин нетримання сечі. До них відносяться структурні аномалії (наприклад, епіспадія, гіпоспадія, порушення клапанів уретри, вади розвитку нирок і сечовивідних шляхів), неврологічні порушення (наприклад, спина біфідо, синдром фіксованого спинного мозку тощо) та інші педіатричні захворювання (наприклад, нецукровий, цукровий діабет). Супутні емоційні та поведінкові розлади слід оцінювати додатково до підтипу розладу екскреції.

Лікування нетримання сечі

Лікування нетримання сечі базується на простих та ефективних заходах, які можуть бути використані на будь-якому рівні надання допомоги. Кілька метааналітичних досліджень переконливо довели, що нефармакологічний підхід є таким самим ефективним, як і лікарські засоби.

Загальні принципи терапії і неспецифічні терапевтичні втручання

Загальні принципи, яких рекомендовано дотримуватися при лікуванні, наведені нижче.

1. Дитині має бути не менш ніж п'ять років (вік, необхідний для діагностики денного і нічного нетримання сечі). Психоосвітня робота з батьками має важливе значення. Так, їм необхідно пояснити, що діти молодшого віку не потребують лікування.
2. Лікування завжди направлене на симптоми порушеного контролю над сечовипусканням і має на меті досягнення «повної сухості». Психотерапія енурезу є неефективною і не рекомендована як першочергове втручання при енурезі. Коморбідні розлади психіки повинні розглядатися окремо, а їх терапію слід проводити згідно з відповідними науково-обґрунтованими рекомендаціями.
3. За наявності декількох одночасних порушень енкопрез та запори повинні розглядатися як першочергова мета терапії, оскільки в деяких дітей навички формуються, як тільки вирішуються супутні проблеми.
4. Денне нетримання сечі слід розглядати першочергово, оскільки у багатьох дітей нічний енурез зникає після усунення проблем у денний час.
5. При моносимптомному енурезі слід вирішувати спочатку всі проблеми з денним нетриманням сечі (відповідно до принципів лікування нетримання сечі) до початку специфічного лікування нічного.

Лікування первинного і вторинного енурезу не відрізняється і включає:

- консультування, підтримку та надання інформації про проблему членам сім'ї; базовий період, рекомендований для простого спостереження і поділу на вологі та сухі ночі, має становити чотири тижні;
- підвищення мотивації та усунення почуття провини у дитини;
- формування правильного питного режиму і гігієнічних навичок, пов'язаних із сечовипусканням та дефекацією;
- припинення усіх неефективних заходів, таких як покарання дитини, обмеження споживаної рідини, пробуджень і підйомів, неефективних способів лікування, інших альтернативних методів.

Ці прості заходи дозволяють досягти формування навички в 15-20% випадків без подальшого втручання, що підтверджено результатами досліджень (Chase et al., 2010). Якщо ці заходи не допомогли, слід починати специфічне лікування.

Специфічне лікування

Існують дві основні терапевтичні стратегії специфічного лікування: застосування сигнальних пристроїв і фармакотерапія.

Десмопресин і оксибутинін є ефективними, але досягнутий ефект не завжди зберігається після припинення лікування. Саме тому застосування сигнальних пристроїв може розглядатися як першочергове втручання при достатній мотивації дитини та батьків. У 62% дітей настає «сухий період» наприкінці

лікування, а у 47% спостерігається тривала терапевтична ремісія (Houts, 2000).

Якщо лікування за допомогою сигналізаційних пристроїв неможливе, необхідна фаомакотерапія (десмопресин і оксибутинін є другою лінією терапії). Вибір препарату залежить від підтипу енурезу та механізмів порушення контролю над сечовипусканням. Якщо будь-який з методів є неефективним, слід переходити на інший варіант рекомендованого лікування (Neveus et al., 2010).

Для досягнення успіху сигналізаційний прилад повинен використовуватися щовечора протягом максимум 16 тижнів. Деякі діти досягають сухості тільки через кілька тижнів, більшості потрібно від 8 до 10 тижнів, а деяким іще більше. Після 14 послідовних сухих ночей застосування сигнальних пристроїв припиняється, і дитина вважається здоровою. Батькам радять повторити лікування за допомогою сигналізаційного пристрою у разі рецидиву (два і більше випадків нічного енурезу протягом тижня), який відбувається у 30% випадків.

Лікування за допомогою сигнальних пристроїв має поєднуватися з іншими заходами, побудованими на принципах поведінкової терапії, такими як позитивні підкріплення у вигляді похвали та інших нагород, а також за наявності негативних наслідків, серед яких підйом, ходіння в туалет і перестилання ліжка. Припинення випадків енурезу під час нічного сну може бути досягнуте за рахунок двох основних механізмів: діти вчаться вставати і йти в туалет (близько 30% пацієнтів) або вони сплять усю ніч без актів сечовипускання (близько 70% пацієнтів).

Поєднання використання сигналізаційного приладу і десмопресину не рекомендоване у зв'язку із суперечливими результатами. Однак якщо дитина має сильні позиви (тобто страждає на немоносимптомний енурез), можливе додаткове застосування оксибутиніну (2,5-5 мг), що сприятливо впливає на кінцеву терапевтичну ефективність.

Медикаментозне лікування

Десмопресин є синтетичним аналогом АДГ. Позитивних результатів вдається досягти в 70% випадків: 30% дітей добре реагують на терапію, 40% – частково і 30% – не реагують. Після припинення прийому ліків у більшості пацієнтів спостерігаються рецидиви. Тільки 18-38% дітей залишаються сухими протягом шести місяців після припинення лікування (Neveus et al., 2010). Рекомендована терапія десмопресином може тривати протягом 12 тижнів, після чого слід припинити прийом лікарського засобу, щоб перевірити, чи залишатиметься дитина сухою після завершення лікування. У разі рецидиву прийом десмопресину можна продовжити ще на 12 тижнів. Побічні ефекти при застосуванні препарату зустрічаються рідко, можуть спостерігатися скарги на головний біль, біль у животі, відсутність апетиту та ін. Рідкісними, але тяжкими побічними ефектами є гіпонатріємія та інтоксикація водою, що вимагають інтенсивної терапії. Важливо не передозувати препарат і не вживато багато рідини під час його прийому.

Доведено ефективність трициклічних антидепресантів (ТЦА), таких як іміпрамін, при лікуванні нічного нетримання сечі, яку пов'язують зі зменшенням профундосомнії (глибини нічного сну). У зв'язку із ризиком виникненням серцевої аритмії навіть при застосуванні низьких доз, лікуванню ТЦА у дітей та підлітків мають передувати докладний збір сімейного анамнезу й ЕКГ-дослідження. Ефективність досягається при низьких дозах ТЦА від 10 мг до 25 мг увечері (≤ 1 мг/кг маси тіла на добу, максимум до 30 мг). Через великий ризик неприйнятливих побічних ефектів іміпрамін може розглядатися як препарат третьої лінії вибору при лікуванні тяжких терапевтично-резистентних випадків (Neveus et al., 2010).

При лікуванні денного нетримання сечі рекомендоване застосування симптомно-орієнтованої когнітивно-поведінкової терапії, спрямованої на забезпечення свідомого контролю над позивами без використання м'язів тазового дна, тобто без дій, спрямованих на відстрочення сечовипускання. Увагу дітей звертають на те, що при появі позивів слід сходити в туалет відразу ж, без залучення дій, що мають відстрочити сечовипускання. Це означає, що пацієнти повинні мати можливість ходити в туалет у будь-якій ситуації, особливо в дитячому садку і школі.

Цей простий підхід продемонстрував ефективність у третини дітей, решта вимагають додаткового медикаментозного лікування.

Препаратами вибору є антихолінергічні препарати. Оксибутинін є найбільш доступним і відомим лікарським засобом. При лікуванні його слід повільно титрувати до терапевтично ефективної дози, щоб уникнути побічних ефектів. Початкова доза оксибутиніну становить 0,3 мг/кг маси тіла на день із розподіленням на три прийоми (максимальна добова доза – 15 мг). Якщо ефект не досягнутий, можливе збільшення дози до 0,6 мг/кг маси тіла на день (максимум – 15 мг/добу).

Найчастіше оксибутинін використовується при гіпер- і гіпорефлекторному сечовому міхурі. Препарат сприяє зниженню частоти сечовипускань та зменшенню кількості імперативних потягів до сечовипускання, внаслідок чого зростає функціональний об'єм сечового міхура. Дані ефекти досягаються за допомогою блокади нерегулярних нейрорефлекторних подразнень з боку ЦНС і розслаблення гладкої мускулатури (детрузора). Клінічну ефективність препарату доведено у ряді досліджень. Побічні реакції є дозозалежними та мінливими, включаючи типові антихолінергічні ефекти, такі як жар, затуманений зір, тахікардія, гіперактивність, сухість у роті, затримка сечі та запори.

Альтернативною оксибутиніну є пропіверин, який не зареєстрований в більшості країн світу, зокрема в Україні. При застосуванні цього лікарського засобу максимальне дозування не має перевищувати 15 мг/добу (0,4 мг/кг маси тіла двічі на день). Побічні ефекти пропіверину й оксибутиніну подібні, проте переносимість пропіверину є кращою. Інші антихолінергічні препарати, такі як толтеродин і солифенацин, призначають дорослим, але вони не рекомендовані для використання у дитячій практиці.

Симптомно-орієнтований підхід застосовують у всіх випадках для терапії відстроченого сечовипускання. Терапію слід починати з надання інформації та психоосвітньої роботи. Далі необхідно підвищити частоту сечовипускань у дитини. Мета полягає у тому, щоб змусити дитину сходити в туалет сім разів на день через регулярні часові інтервали. Діти повинні посидіти на унітазі в розслабленому стані і витратити на вчинення акту випорожнення сечового міхура більш-менш тривалий час. Акти сечовипускання в туалеті, а також будь-які епізоди нетримання сечі відзначаються у графіку. Часто батькам потрібно нагадувати дитині про відвідування туалету. Для підвищення мотивації використовується позитивне підкріплення. У дітей старшого віку можливі нагадування за допомогою цифрових наручних годинників або стільникових телефонів. Інтервали між відвідуваннями туалету повинні становити від 1,5 до 3 годин. На жаль, цих втручань часто недостатньо через супутні порушення поведінки, наприклад опозиційно-зухвалий розлад, що вимагає додаткового лікування.

При нетриманні сечі під час сміху ефективними є високі дози метилфенідату (через коморбідність розладу з катаплексією і нарколепсією). Єдиною формою метилфенідату, зареєстрованою в Україні, є лікарська форма з повільним вивільненням речовини (Концерта в дозі 18-36 мг). У разі нетримання сечі, пов'язаного зі стресом, препаратом вибору є оксибутинін.

При терапії резистентних випадків рекомендовано структуровану групову психотерапію (Equit et al., 2012). Вона включає консультування, надання інформації, методи релаксації, когнітивно-поведінкові та ігрові терапевтичні прийоми, адаптовані для групової роботи.

Висновки

Підсумовуючи вищесказане, слід зазначити, що енурез неорганічної природи характеризується тривалим перебігом із високою частотою рецидивів і спонтанних ремісій. Для його лікування існують прості та ефективні методи. Так, у 60-80% дітей ремісії спостерігаються при немедикаментозному лікуванні з використанням сигналізаційних пристроїв. Тим не менш, у 1-2% підлітків енурез набуває хронічного перебігу. В них можуть спостерігатися різні підтипи порушень контролю над сечовипусканням. Випадки денного нетримання сечі частішають з віком, особливо у дівчаток. Оксибутинін і десмопресин є препаратами вибору при фармакотерапії цих розладів. ТЦА та психостимулятори менш ефективні та мають більш високий ризик побічних ефектів.

На жаль, дослідження ефективності лікування та оцінки довгострокового результату денного нетримання сечі відсутні. Нетримання сечі має кращий прогноз, тоді як затримка сечовипускання, особливо у поєднанні з одноразовим нетриманням сечі в дитячо-підлітковому віці демонструють резистентність до терапії.

Література

1. World Health Organisation. Multiaxial Classification of Child and Adolescent Psychiatric Disorders: The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders in Children and Adolescents. – Cambridge, UK: Cambridge University Press, 2008.
2. von Gontard A., Nevèus T. Management of Disorders of Bladder & Bowel Control in Childhood. – London: MacKeith Press, 2006. – 259 p.
3. Butler R.J., Golding J., Northstone K. et al. Nocturnal enuresis at 7.5 years old: prevalence and analysis of clinical signs // BJU International. – 2005. – 96. – P. 404-410.
4. Fergusson D.M., Horwood L.J., Shannon F.T. Factors related to the age of attainment of nocturnal bladder control // Pediatrics. – 1986. – 78. – P. 884-890.
5. Hellström A.L., Hanson E., Hansson S. et al. Micturition habits and incontinence in 7-year-old Swedish school entrants // European Journal of Pediatrics. – 1990. –149. – P. 434-437.
6. Bower W.F., Moore K.H., Shepherd R.B. et al. The epidemiology of enuresis in Australia // British Journal of Urology. – 1996. – 78. – P. 602-606.
7. Swithinbank L.V., Heron J., von Gontard A., Abrams P. The natural history of daytime urinary incontinence in children: a large British cohort // Acta Paediatrica. – 2010. – 99. – P. 1031-1036.
8. Heron J., Joinson C., von Gontard A. Trajectories of daytime wetting and soiling in a United Kingdom 4-to-9-year-old population birth cohort study // Journal of Urology. – 2008. – 179. – P. 1970-1975.
9. Norgaard J.P., Djurhuus J.C., Watanabe H., Stenberg A. et al. Experience and current status of research into the pathophysiology of nocturnal enuresis // Br J Urology – 1997. – 79. – P. 825-835.
10. Longstaffe S., Moffat M., Whalen J. Behavioral and self-concept changes after six months of enuresis treatment: a randomized, controlled trial // Pediatrics. – 2000. – 105. – P. 935-940.
11. Nevèus T., von Gontard A., Hoebeke P. et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function in children and adolescents: Report from the Standardisation Committee of the International Children's Continence Society (ICCS) // Journal of Urology. – 2006. – 176. – P. 314-324.
12. Järvelin M.R., Moilanen I., Vikeväinen-Tervonen L. et al. Life changes and protective capacities in enuretic and non-enuretic children // Journal of Child Psychology and Psychiatry. – 1990. – 31. – P. 763-774.
13. von Gontard A., Baeyens D., Van Hoecke E. et al. Psychological and psychiatric issues in urinary and fecal incontinence // Journal of Urolog. – 2011. – 185. – P. 1432-1437.
14. Longstaffe S., Moffat M., Whalen J. Behavioral and self-concept changes after six months of enuresis treatment: a randomized, controlled trial // Pediatrics. – 2000. – 105. – P. 935-940.
15. Liu X., Sun Z., Uchiyama M. et al. Attaining nocturnal urinary control, nocturnal enuresis, and behavioral problems in Chinese children aged 6 through 16 years // Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry. – 2000. – 39. – P. 1557-1564.
16. Chung J.M., Lee S.D., Kang D.I. et al. Prevalence and associated factors of overactive bladder in Korean children 5-13 years old: a nationwide multicentre study // Urology. – 2009. – 73. – P. 63-69.
17. Yazici C. M., Nalbantoglu B., Topcu B. et al. Prevalence of nocturnal enuresis and associated factors in schoolchildren in Western Turkey // Can J Urol. – 2012. – 19 (4). – P. 6383-6388.
18. Bella H. Enuresis: prevalence and associated factors among primary school children in Saudi Arabia // Acta Paediatrica. – 1996. – 85. – P. 1217-1222.
19. Desta M., Hägglöf B., Kebede D. et al. Socio-demographic and psychopathologic correlates of enuresis in urban Ethiopian children // Acta Paediatrica. – 2007. – 96. – P. 556-560.
20. Vaz G.T., Vasconcelos M.M., Oliveira E.A. et al. Prevalence of lower urinary tract symptoms in school-age children // Pediatr Nephrol. – 2012. – 27 (4). – P. 597-603.
21. Neveus T., Sillen U. Lower urinary tract function in childhood; normal development and common functional disturbances // Acta Physiol. – 2012. – 207 (1). – P. 85-92.
22. von Gontard A., Plück J., Berner W. et al. Clinical behavioral problems in day and night wetting children // Pediatric Nephrology. – 1999. – 13. – P. 662-667.
23. von Gontard A., Schaumburg H., Hollmann E. et al. The genetics of enuresis – a review // Journal of Urology. – 2001. – 166. – P. 2438-2443.
24. Bakwin H. The Genetics of Enuresis. In Kolvin I, Mac Keith RCI, Meadow SR (eds). Bladder control an enuresis). – London: William Heinemann, 1973. – P. 73-77.

Повний список літератури, що включає 53 пункти, знаходиться у редакції.