

Н.А.Лещенко, О.К.Москвичев, Н.Н.Смирнова

НОЧНОЙ ЭНУРЕЗ — ПРОБЛЕМА ДЕТЕЙ И РОДИТЕЛЕЙ. СООБЩЕНИЕ I

N.A.Leshchenko, O.K.Moskvichev, N.N.Smirnova

NOCTURNAL ENURESIS — PROBLEM OF CHILDREN AND PARENTS. COMMUNICATION I

Кафедра педиатрии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова, Россия

Ключевые слова: ночной энурез, нарушение сна, антидиуретический гормон.

Key words: enuresis nocturna, sleeping anomalies, antidiuretic hormone.

ВВЕДЕНИЕ

Ночной энурез (НЭ) известен с античных времен. Древнейший рецепт лечения этого странного дефекта изложен в «Папирусе Эбера», начертанном египетским лекарем в 1550 г. до н. э. Рецепт предписывал принимать смесь из равных частей ягод можжевельника, пива и зелени кипариса [25]. Знаменитый трактат Авиценны, 800-летие которого отмечено два десятилетия назад, содержит главу о природе энуреза. «Память сорока веков» хранит бесчисленное множество средств и способов избавления от НЭ. Однако и сегодня энурез остается мучительной загадкой для детей и взрослых, для педиатров, невропатологов, психоневрологов, урологов, ортопедов.

НЭ, или ночное непроизвольное мочеиспускание, — это не моносимптомное заболевание с единым патогенезом. НЭ, или синдром мокрой постели (bed wet), можно определить как результирующую комплекса функциональных расстройств. Не существует единого мнения относительно возраста ребенка, начиная с которого непроизвольное мочеиспускание во сне следует считать отклонением от нормы. По представлениям, принятым в отечественной педиатрической психоневрологии, практически здоровый ребенок, начиная ходить самостоятельно, должен перестать мочиться во сне [3]. Другая весьма авторитетная группа авторов [6, 7] предлагает считать это состояние патологическим с 3,5—4,5 лет, делая справедливую оговорку о необходимости индивидуального подхода к каждому ребенку. В зарубежной литературе доминирует представление о 4 годах как возрасте, когда «мокрая постель» ночью — патология и требует лечения [13].

Нельзя считать общепринятыми и устоявшимися и термины, обозначающие расстройство микции. В литературе используется выражение «дневной энурез» (enuresis diurna), подразумевающее непроизвольное мочеиспускание или неспособность сдержать императивный позыв во время бодрствования днем [54]. Такая трактовка соответствует понятию «нейрогенная дисфункция мочевого пузыря». В Международной классификации болезней 9-го пересмотра (306.6) термин «энурез» трактуется как расстройство, проявляющееся непроизвольным мочеиспусканием днем или ночью, а под ночным энурезом (enuresis nocturna) понимается микция во время ночного (чаще) или дневного (реже) сна. В рекомендациях Международного общества по излечению недержания мочи (International Continence Society) клинические варианты энуреза делятся на 4 группы: 1) моносимптомный ночной энурез, т. е. микции только во время ночного сна; 2) энурез во время ночного и дневного сна без учащения мочеиспусканий днем в период бодрствования; 3) ночной энурез с учащенными микциями во время бодрствования; 4) сочетание ночного и дневного энуреза с учащенным мочеиспусканием днем вне сна и/или с императивными позывами [9]. Кроме того, различается «первичный энурез», т. е. энурез, не прекращавшийся после 3—4-летнего возраста (иногда его называют «энурез с детства») и «вторичный энурез» — ситуация, когда этот дефект появляется у ребенка более старшего возраста [34]. Частота первичного ночного недержания мочи, по данным разных авторов, составляет 70—80% [2, 45].

Авторы настоящего обзора ограничились обсуждением проблем, связанных в основном с ночным первичным энурезом.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И ПРЕДРАСПОЛАГАЮЩИЕ ФАКТОРЫ

Распространенность НЭ зависит от возраста пациентов. В группе 3—5-летних этот дефект встречается с частотой от 25 [49, 53] до 33% [14] и даже до 49% [17]. В 6—8 лет этот показатель уменьшается до 10—18% [14, 35]; к 11—12 годам — до 5—7% [14, 53], а по некоторым данным — до 1% [15]. Считается, что за период от 5 до 20 лет спонтанное выздоровление от НЭ наступает у 15—17% пациентов в год [22]. Среди лиц старше 17—20 лет выявляют от 0,7 до 2,5% индивидуумов, сохранивших этот дефект [15, 52]. Однако комплексное обследование старших пациентов, как правило, выявляет у них значительные уродинамические аномалии [32, 58].

Среди пациентов с НЭ преобладают мальчики [16, 35, 47]. Так, при обследовании 7-летних школьников НЭ выявлен у 22,2% мальчиков и только у 13,4% девочек [13].

Сравнение данных по северу и югу Европы (Дания — [53], Испания [35], Франция [17]), США [14], Австралии [11], по странам Ближнего Востока [21] и Африканского континента [14] не выявило значимых различий по частоте НЭ в зависимости от этнических или климатических особенностей. Не установлено каких-либо отличий в социальном плане между детьми с НЭ и их сверстниками в контрольных группах [49].

Много исследований посвящено изучению особенностей поведения и психологии пациентов с энурезом. Не установлено связи между первичным энурезом и «плохими привычками» — привычкой сосать палец, грызть ногти. Если рассматривать энурез как одно из главных проявлений невроза, можно предполагать появление «замещающих» симптомов, если энурез исчезает. Однако, как правило, этого не происходит. Большинство практикующих врачей убеждены, что одна психотерапия не способна вылечить НЭ [49].

Энурез иногда рассматривается как сексуальная девиация. З.Фрейд считал, что если НЭ не является эквивалентом эпилептического приступа, он соответствует поллюции [21]. Эту точку зрения подтверждает факт, что полный мочевой пузырь способен вызвать эрекцию. Показано, что у взрослых мужчин сохраняющийся НЭ довольно часто сочетается с некоторыми расстройствами в сексуальной сфере — с поздним началом половой жизни и *ejaculatio praesoxial* [26].

Патогенетическая связь НЭ с соматической патологией, очевидно, осуществляется в основном за счет влияния гипоксии на функцию мозга. Известно, что после ликвидации обструкции верхних дыхательных путей часто излечивается и НЭ [36]. Риск возникновения эпизодов НЭ у детей в возрасте 3—19 лет после

проведения аденотомии уменьшается на 76% [56]. Еще одна значимая причина НЭ — пищевая аллергия. Общепринятая гипоаллергенная диета снижает частоту эпизодов НЭ. Установлена прямая связь аллергии на молоко и на черный перец с проблемой ночного недержания мочи. У некоторых больных НЭ исчезает на безмолочной диете.

Важным предрасполагающим фактором считаются хронические запоры, но они провоцируют как ночное, так и дневное недержание мочи [40].

Аномалии органов мочевой системы у детей с первичным НЭ выявляются не чаще, чем в общей популяции. Заслуживают внимания дети при сочетании дневного и ночного недержания. У них обструктивные уropатии и другие аномалии органов мочевой системы встречаются чаще [29, 50]. Аналогичная ситуация наблюдается и во взаимосвязи НЭ с инфекцией мочевого тракта. Среди детей с первичным НЭ около 1% дают положительный тест на бактериурию, однако лечение антибиотиками не улучшает их состояния [29]. С другой стороны, дети с инфекцией мочевой системы часто страдают вторичным недержанием мочи днем и/или ночью. Эти расстройства исчезают, когда инфекция ликвидирована [4].

Интересные исследования о влиянии различных хронических патологических состояний на рост детей проведены английскими педиатрами. Обследованы 12 537 больных в возрасте 7, 11, 16 и 23 лет, страдавших различными формами аллергии, обструктивным бронхитом, бронхиальной астмой и НЭ. Примечательно, что статистически значимая задержка роста отмечена только у пациентов с тяжелой формой бронхиальной астмы и с НЭ [41].

ОСНОВНЫЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ НЭ

Первичный ночной моносимптомный энурез — наследственно обусловленная патология. Это подтверждается многочисленными исследованиями родословных пациентов с НЭ. Так, по совокупным данным, опубликованным в Швеции, среди родственников детей, страдающих энурезом, этот дефект отмечен в 65% их семей, а в контрольной группе — только в 25% семей [49]. По данным испанских урологов, полученных на основании разработки 2616 анкет детей в возрасте 6—7 лет, семейная отягощенность по энурезу у детей с данной патологией встречается достоверно чаще, чем у детей без этого дефекта [27]. Если энурез существует у родственников первого порядка, он имеет место у 40% детей против 8,5% в группе без семейной отяго-

шенности. Отцы в детстве страдали энурезом в 39,6% в группе детей с энурезом и только в 8,2% — в группе нормальных детей; матери — соответственно в 42,1 и в 10,4%; сибсы — в 62,9 и в 20,9%. Показано, что энурез в семье — сильнейший предиктор развития энуреза у ребенка [20]. Сильное влияние генетического фактора подтверждается обследованием близнецов [8]. В последние годы предпринимаются попытки выяснить генетическую природу наследования первичного энуреза. Считается, что передача идет по аутосомно-доминантному типу с пенетрантностью около 90%. Получены убедительные доказательства связи первичного энуреза с полиморфностью ДНК во фрагментах D 13S291 и D 13S263 на хромосоме 13q13—q14.3 [19].

До сих пор остается не ясно, какие механизмы ответственны за фенотипическую реализацию генетической предрасположенности к НЭ.

Исторически существовало очень много теорий этиологии и патогенеза НЭ. В настоящее время в литературе интенсивно обсуждаются 3 группы механизмов развития НЭ: нарушение физиологии сна, малый функциональный объем мочевого пузыря, увеличенный ночной диурез из-за недостаточной продукции антидиуретического гормона (АДГ) во время сна.

Известно, что физиологический сон взрослого здорового человека — сложная совокупность чередующихся фаз «медленного» (ФМС) и «быстрого» (ФБС) с образованием циклов сна длительностью 90—120 мин. Эти циклы повторяются 4—6 раз за ночь. Первые циклы характеризуются большей продолжительностью ФМС и относительно малой продолжительностью ФБС. С каждым последующим циклом сна продолжительность ФБС возрастает и во второй половине ночи на ФБС приходится почти 50% времени сна [4]. ФМС, или «ортодоксальный» сон, по изменению на ЭЭГ принято делить на стадии, отражающие углубление сна (по силе пробуждающего воздействия). Эти стадии — засыпание и дремотное состояние, или поверхностный сон, настоящий сон, сон средней глубины и самый глубокий сон. Во время ФМС снижена биоэлектрическая активность мозга, не бывает сновидений, отсутствуют двигательные реакции. Для организма жизненно важен своевременный выход из этой стадии, переход в фазу быстрого, или парадоксального сна. Парадоксальность ФБС заключается в том, что этот период невозможно квалифицировать в привычных понятиях глубины сна. Если судить по мышечному тону, то этот сон — самый глубокий, если по ЭЭГ, то ФБС сопоставима с бодрствованием или дремотным состоянием. Парадоксальная фаза — это период ярких сновидений, не обязательно запоминаемых.

В зрелом и здоровом организме существуют ряд обменных, гуморальных и рефлекторных механизмов, периодически переключающих стадии сна. Если эти механизмы не срабатывают, то организм включает второй уровень активации — усиление двигательной активности. Если беспокойство ребенка все же не приводит к стойкому переключению стадий, то вовлекается третий уровень активации — этап вегетативных пароксизмов и прежде всего — непроизвольное мочеиспускание. Непроизвольное мочеиспускание во сне отличается от микции во время бодрствования. Оно происходит в форме интенсивного выброса мочи и часто сопровождается изменением дыхания, тахикардией, клоническим подергиванием мышц [3]. Таким образом, акт мочеиспускания во сне рассматривается как компенсаторный механизм в условиях незрелой или патологически измененной структуры сна. Нарушения сна по этой теории первичны по отношению к энурезу. Эти нарушения выражаются в редуцированной стадии парадоксального сна и патологически удлиненном медленном сне. Акт непроизвольного мочеиспускания представляется как самый существенный элемент этой компенсаторной перестройки. С этой точки зрения объяснимы известные, но малопонятные симптомы энуреза: 1) почему акт мочеиспускания наступает чаще всего через 1—1½ ч после засыпания? Этот срок — 90 мин в норме — момент переключения стадий сна с медленного на парадоксальный и именно в это время необходимо включение компенсаторного механизма; 2) почему так трудно приучить ребенка просыпаться в определенное время ночи? Именно потому, что системы пробуждения у него нарушены и насильственное пробуждение не только не вырабатывает «условного рефлекса», но и приводит к еще более глубокой дезорганизации сна; 3) почему ребенок мочится несколько раз за ночь? Если дисфункция механизмов сна очень глубока, если изменена не только система парадоксального сна, но и медленный сон, если после однократного мочеиспускания цикличность сна не восстанавливается, то наблюдаются повторные акты энуреза на границе стадий сна; 4) почему у данного ребенка возникает именно энурез, а не другая моторно-двигательная реакция? У ребенка первых месяцев жизни акт мочеиспускания наступает перед пробуждением, способствуя тем самым переходу в состояние бодрствования. Акт мочеиспускания таким образом относится к уже выработанным в филогенезе механизмам «переключения состояний». Этот механизм угасает в норме очень быстро — к 1 году. Вероятно, существует своеобразная «лестница» механизмов активации и

чем грубее поражение, тем более древние механизмы включаются.

На основе этих представлений предложена достаточно логичная классификация НЭ, включающая 2 группы, — функциональную и органическую. В каждой группе выделяют 3 формы НЭ. В функциональную группу входят простая, невротическая и невропатическая формы. Предполагается, что простая форма НЭ, наиболее часто сопровождающаяся наследственной отягощенностью, — следствие задержки созревания структуры сна у конкретного ребенка. Невротическая форма, по мнению авторов, — одно из проявлений астеноневротического состояния или истероидного типа реагирования. Невропатическая форма предполагает негрубую органическую основу, как правило, — следствие перинатальной энцефалопатии. Группа органических причин НЭ, к счастью, встречается гораздо реже, чем функциональных. Она включает эндокринопатическую форму, при которой энурез сочетается с диэнцефальной патологией и эндокринопатиями; эпилептическую форму, при которой случаи ночного непроизвольного мочеиспускания чередуются с большими эпилептическими припадками; диспластическую форму, при которой энурез является одним из проявлений миелодисплазии.

С момента создания этой классификации прошло 20 лет [3]. За это время углубились многие представления нейрофизиологии и нейроэндокринологии.

Много исследований последних лет посвящены изучению структуры сна при НЭ. Данные в этой области весьма противоречивы. Родители часто говорят, что их ребенок с энурезом спит крепче, чем другие дети [12]. Однако электрополиграфические исследования мозга во время сна позволили ряду авторов утверждать, что НЭ может встречаться не только в любой стадии сна, но и независимо от глубины сна [38, 43]. Так, еще в 1969 г. было показано, что в 33 из 161 эпизода НЭ пациенты переходили из менее в более глубокие стадии сна перед мочеиспусканием в постель. Иногда это имеет место в электроэнцефалографической стадии пробуждения, но пациент при этом по-настоящему не просыпается, а сон напоминает сомнамбулизм [44]. Эти исследования позже были подтверждены группой урологов из Японии, которые провели комбинированную регистрацию электроэнцефалограммы (ЭЭГ) и цистометрию (ЦМ) на спящих пациентах с энурезом. 61% детей переключились из стадии сна 4 в стадии 1 или 2 и помочились в постель не просыпаясь [55]. Одномоментная регистрация ЭЭГ и ЦМ была предпринята датской группой по изучению энуреза [37]. Из 40 наблюдений 18 пациентов проснулись, а 22 — имели эпизод энуреза.

При этом 7 больных изменили стадию сна: двое углубили его, а у 5 сон перешел в более поверхностный. Эти исследования подтверждают представление о том, что у пациентов с НЭ нарушен порог пробуждения.

Мониторные исследования во сне с одновременной регистрацией ЭЭГ и ЦМ позволили выделить 3 группы пациентов с НЭ [28]. У пациентов 1-го типа зафиксирована нормальная цистометрограмма (ЦМГ) с ЭЭГ-признаками пробуждения перед микцией во сне, но без истинного пробуждения. Энурез типа 2а отличался нормальной ЦМ-граммой, но без ЭЭГ-признаков пробуждения. Тип 2в характеризовался аномальной ЦМ-граммой без ЭЭГ-признаков пробуждения. Когда такие пациенты впадали в стадию глубокого сна, на ЦМ-грамме отмечались продолжительные незаторможенные сокращения мочевого пузыря. Из 213 пациентов, обследованных японскими физиологами по такой методике, 136 (63,8%) отнесены к 1-му типу, 20, или 9,4% — к типу 2а, 57, или 26,8% — к типу 2в.

В общей группе детей с энурезом уродинамические исследования выявляют очень высокую (до 84%) частоту нейрогенной дисфункции мочевого пузыря, в основном в форме диссинергии (45,5%) или в виде нестабильного (гиперактивного) пузыря (45,5%). УЗИ выявило дилатацию чашечно-лоханочной системы в 13,2% и пузырно-мочеточниковый рефлюкс у 10,5% пациентов с энурезом [34]. Авторы подчеркивают высокую частоту функциональных расстройств мочевого пузыря как среди детей с энурезом, так и среди членов их семей. Однако при дифференцированном подходе с учетом деления пациентов с энурезом на 4 типа по классификации Международного общества по изучению недержания мочи [9], приведенной выше, результаты видеоуродинамических исследований оказываются иными. Так, при моносимптомном НЭ в 85% случаев функция детрузора оказалась не нарушена и только в 15% выявлена его нестабильность. При сочетании НЭ с расстройствами микции в дневное время нестабильность детрузора и диссинергия сфинктеров встречалась, по данным видеоуродинамических исследований, значительно чаще.

Одна из наиболее интенсивно разрабатываемых гипотез происхождения НЭ — дефекты секреции АДГ. Именно на представлении о том, что причиной «мокрой постели» является низкая выработка АДГ во время сна, основано наиболее распространенное лечение первичного энуреза с использованием ДДАVP-1-деамино-8-Д-аргинин-вазопрессина, или десмопрессина. Известно, что выработка мочи у здоровых индивидуумов ночью снижается. Одна из основных причин этого — увеличение выработки АДГ [23]. Кстати, исследования на животных показав-

ли, что вазопрессин не только влияет на продукцию мочи, но, введенный в желудочки мозга крыс, стабилизирует нестабильный мочевой пузырь [48]. Считается, что при НЭ инкреция вазопрессина в плазму в ночное время возрастает недостаточно, что приводит к образованию большого количества мочи с низкой осмоляльностью. Объем мочи превышает функциональные возможности мочевого пузыря [37, 42, 57] и сфинктеры оказываются несостоятельными. Большой диурез и меньшая осмоляльность мочи в ночные часы у детей с энурезом могут быть одними из критериев для успешного назначения десмопрессина. Однако более подробная разработка этой гипотезы выявила неоднородность пациентов с первичным НЭ по характеру циркадных колебаний концентрации вазопрессина в плазме. Так, при мониторинге определении колебаний концентрации АДГ в плазме радиоиммунным методом у 55 детей с первичным НЭ только у 14 (25%) отмечено значимое снижение уровня АДГ в ночное время по сравнению с контрольной группой [51]. Ряд авторов вообще не находят отличий между здоровыми детьми и пациентами с НЭ ни в объеме ночных порций мочи, ни в колебаниях секреции АДГ [31, 46]. Причину НЭ в таких случаях связывают с низкой чувствительностью рецепторов к АДГ [18, 33, 39]. У какой-то части пациентов можно предполагать повышенную выработку физиологических ингибиторов АДГ, действующих на уровне периферических рецепторов гормона. Таким ингибитором может служить простагландин E₂, снижающий активность аденилатциклазы и таким образом уменьшающий образование цАМФ, который, как известно, реализует эффект АДГ в клетке [1]. В пользу этого представления говорит эффективность применения ингибиторов синтеза простагландинсинтетазы (например, индометацина, диклофенака) для определенной группы больных с НЭ. Авторы настоящего обзора располагают опытом применения индометацина для лечения НЭ у детей [5].

Эти рассуждения позволяют рассматривать НЭ как своеобразную эндокринопатию с универсальной схемой блокады действия любого гормона на разных уровнях: на внутриклеточном, на уровне рецептора плазматической мембраны либо из-за дефицита выработки инкрета периферической железой («первичная» эндокринопатия); нарушение выработки рилизинг-факторов («вторичная» эндокринопатия). При рассмотрении зависимости НЭ от действия АДГ напрашивается полная аналогия с классификацией несахарного диабета, изложенной Я.Ю.Багровым [1].

Появились единичные работы, посвященные состоянию плазматической мембраны при НЭ и его изменениям под действием десмопрессина [24].

Нам представляется, что именно с позиций нейроэндокринологии возможно объединение многочисленных теорий существования НЭ и создание классификации этого дефекта. Выбор вида терапии полностью зависит от уровня и варианта нарушения регуляции микции во сне.

ЛИТЕРАТУРА

1. Багров Я.Ю. Нефрогенный несахарный диабет: патогенез и клинические варианты // Нефрология.—1997.—Т. 1, № 3.—С. 11—17.
2. Бельмекер Р.Х., Блайх А., Гришпун А.К. Ночной энурез у взрослых и его лечение // Журн. неврол. и психиатр.—1989.—№ 6.—С. 131—135.
3. Гольбин А.Ц. Патологический сон у детей.—Л., 1979.—239 с.
4. Евстигнеев А.С., Морозова А.С. Нарушения сна и их фармакологическая коррекция: Метод. реком.—Л., 1985.—24 с.
5. Клиорина Т.А., Смирнова Н.Н., Ключко Л.А., Горбунова И.М. Индометацин в лечении нейрогенных дисфункций мочевого пузыря у детей // Клиническая фармакология — практическому здравоохранению. Тезисы докл. межвузовской научно-практической конференции, посвященной 10-летию кафедры клинической фармакологии СГМУ.—Изд. Саратовск. мед. ун-та.—1998.—С. 182.
6. Папаян А.В., Савенкова Н.Д. Клиническая нефрология детского возраста.—СПб.: Сотис, 1997.—С. 555—573.
7. Папаян А.В. Энурез у детей.—СПб.: Фолиант, 1998.—88 с.
8. Abe K., Oda N., Hatta H. Behavioural genetics of early childhood: fears, restlessness, motionsickness and enuresis // Acta Genet. Med. Gemellol. (Roma).—1984.—Vol. 33, № 2.—P. 303—306.
9. Aena F., Romeo C., Manganaro A., Vita P.V. et al. Rilievi videourodinamici nel bambino con enuresi // Pediatria Medica e Chirurgica.—1996.—Vol. 18, № 5.—P. 515—518.
10. Batislam E., Nuhoglu B., Peskircioglu L. et al. A prostaglandin synthesis inhibitor diclofenac sodium in the treatment of primary nocturnal enuresis // Acta Urologica Belgica.—1995.—Vol. 63, № 3.—P. 35—38.
11. Bower W.F., Moore K.H., Shepherd R.B., Adams R.D. The epidemiology of childhood enuresis in Australia // Brit. J. Urology.—1996.—Vol. 78, № 4.—P. 602—606.
12. Butler R.J., Redfern E.J., Forsythe W.J. The child's construing of nocturnal enuresis: a method of inquiry and prediction of outcome // J. Child. Psychiatry.—1990.—Vol. 31.—P. 447—454.
13. Butler R.J. Establishment of working definition in nocturnal enuresis // Arch. Dis. Child.—1991.—Vol. 86.—P. 267—271.
14. Byrd R.S., Weitzman M., Lanphear N.E., Auinnnzer P. Bed-wetting in US children epidemiology and related behavior problems // Pediatrics.—1996.—Vol. 98, № 3, Pt. 1.—P. 414—419.
15. Collet J.P., Simore M.F., Cochat P. Prevalence de l'enuresis nocturne chez l'enfant d'age scolaire // Pediatrie.—1993.—Vol. 48, № 10.—P. 701—704.
16. Dahm T.L., Hansen A., Hansen B. Enuresis nocturna — foraeldres og behandleres attituder // Ugeskrift for Laeger.—1997.—Vol. 159, № 2.—P. 164—165.
17. Egger J., Carter C.H., Soothill J.F., Wilson J. Effect of diet treatment on enuresis in children with migraine or hyperkinetic behaviour // Clin. Pediatr.—1992.—Vol. 31.—P. 302—307.
18. Eggert P., Kuhu B. Antidiuretic hormone regulation in patients with primary nocturnal enuresis // Arch. Dis. Child.—1995.—Vol. 73, № 6.—P. 508—511.

19. Eiberg H., Berendt I., Mohr J. Assignment of dominant inherited nocturnal enuresis (ENUR 1) to chromosome 13q // *Nature Genetics*.—1995.—Vol. 10, № 3.—P. 354—356.
20. Fergusson D.M., Hons B.A., Horwood L.J., Shannon F.T. Factors related to the age of attainment of nocturnal bladder control: an 8-year longitudinal study // *Pediatrics*.—1986.—Vol. 178.—P. 884—890.
21. Freud S. *Contributions to the Theory of Sex* // Nervous and Mental Disease Publishing Company.—1916.—N.Y.
22. Forsythe W.J., Redmond R.J. Enuresis and spontaneous cure rate: study of 1129 enuretics // *Arch. Dis. Child.*—1974.—Vol. 49.—P. 259—263.
23. George C.P.L., Messerli F.H., Genest J. et al. Diurnal variation of plasma vasopressin in man // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*—1975.—Vol. 41.—P. 332—338.
24. Giorgi P.L., Fiorini R., Biraghi M., Kantor A. Platelet plasma membrane in subjects with primary nocturnal enuresis: effect of desmopressin // *Biology of the Cell*.—1996.—Vol. 86, № 2.—P. 135—137.
25. Glicklich L.B. A historical account of enuresis // *Pediatrics*.—1951.—Vol. 8.—P. 859—876.
26. Graziottin A., Chiozza M.L. Enuresis: Social aspects and treatment perspectives in Italy. A preliminary report // *Scand. J. Urol. Nephrol.*—1994.—Suppl. 160.
27. Gutierrez Sanz-Gades C., Hidalgo Pardo O. Importancia de la historia familiar en la enuresis // *Acta Urologica Espanola*.—1996.—Vol. 20, № 5.—P. 437—442.
28. Imada N., Kawauchi A., Kitamori T. et al. Long-term results of systematic treatment for nocturnal enuresis based on overnight simultaneous monitoring of electroencephalography and cystometry // *Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi — Japanese J. Urology*.—1996.—Vol. 87, № 9.—P. 1114—1119.
29. Jarvellin M.R., Huttunen N.P., Seppanen J. et al. Screening of urinary tract abnormalities among day and night-wetting children // *Scand. J. Urol., Nephrol.*—1990.—Vol. 24.—P. 181—189.
30. Kalo B.B., Bella H. Enuresis: prevalence and associated factors among primary school children in Saudi Arabia // *Acta Paediatrica*.—1996.—Vol. 85, № 10.—P. 1217—1222.
31. Kawauchi A., Kitamori T., Imada N. Urological abnormalities in 1328 patients with nocturnal enuresis // *Eur. Urol.*—1996.—Vol. 29, № 2.—P. 231—234.
32. Koff S.A. Estimating bladder capacity in children // *Urology*.—1983.—Vol. 21.—P. 248.
33. Koff S.A. Why is desmopressin sometimes ineffective at curing bedwetting? // *Scand. J. Urol., Nephrol. Suppl.*—1995.—Vol. 173.—P. 103—108.
34. Kostic M., Peco-Antic A., Panic L., Jovanovic N. Disfunkcija mokracne besike i vezikoureterni refluks kod bolesnika s enurezom // *Srpski Arhiv za Celokupno Lekarstvo*.—1996.—Vol. 124, Suppl. 1.—P. 88—89.
35. Maguran de Miguelsanz J.M., Lapena Lopez de Armentia S. Analisis epidemiologico de la secuencia de control vesical y prevalencia de enuresis nocturna en ninos de la province de Leon // *Anales Espanoles de Pediatria*.—1996.—Vol. 44, № 6.—P. 561—567.
36. Viller K., Atkin B., Moody M.L. Drug therapy for nocturnal enuresis. Current treatment recommendations // *Drugs*.—1992.—Vol. 44.—P. 47—56.
37. Norgaard J.P., Pedersen E.B., Djurhuus J.C. Diurnal anti-diuretic hormone levels in enuretic // *J. Urol.*—1985.—Vol. 134.—P. 1029.
38. Norgaard J.P., Djurhuus J.C. The pathophysiology of enuresis in children and young adults // *Clin. Pediatr. Phila.*—1993.—Spec. N.—P. 5—9.
39. Norgaard J.P., Jonler M., Ritting S., Djurhuus J.C. A pharmacodynamic study of desmopressin in patient with nocturnal enuresis // *J. Urol.*—1995.—Vol. 153, № 6.—P. 1984—1986.
40. O'Regan S., Yasbeck S., Hamberger B., Schieck E. Constipation a commonly unrecognized cause of enuresis // *Amer. J. Dis. Child.*—1986.—Vol. 140.—P. 260—261.
41. Power C., Manor O. Asthma, enuresis and chronic illness: long-term impact on height // *Arch. Dis. Childhood*.—1995.—Vol. 73, № 4.—P. 298—304.
42. Puri V.N. Urinary levels of antidiuretic hormone in nocturnal enuresis // *Ind. J. Ped.*—1980.—Vol. 17.—P. 675.
43. Reimao R., Pachelli L.C., Carneiro R., Faiwchow G. Primary sleep enuresis in childhood. Polysomnographic evidences of sleep stage and time modulation // *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*.—1993.—Vol. 51, № 1.—P. 41—45.
44. Ritvo E.R., Ornitz E.M., Gottlieb F. et al. Arousal and nonarousal enuretic events // *Amer. J. Psychiatry*.—1969.—Vol. 126.—P. 115—122.
45. Rushton H.G., Washington D.C. Nocturnal enuresis: epidemiology, evaluation and currently available treatment options // *J. Pediatr.*—1989.—Vol. 114, № 4.—P. 691—696.
46. Rushton H.G., Belman A.B., Zaontz M. et al. Response to desmopressin as a function of urine osmolality in the treatment of monosymptomatic nocturnal enuresis: a double-blind prospective study // *J. Urol.*—1995.—Vol. 154.—P. 749—753.
47. Salinas Casado J., Esteban Fuertes M., Virseda Chamorro M., Rapariz Gonzales M. Enuresis infantil: datos epidemiologicos, clinicos, urodinamicos y radiologicos de una serie consecutiva de 100 casos // *Archivos Espanoles de Urologia*.—1994.—Vol. 47, № 5.—P. 489—497.
48. Sillen U., Rubenson A., Hanson E., Hjalmas K. Evidence for bladder motor inhibitor by desmopressin via control transmitter mechanisms // *Neurourol. Urodyn.*—1990.—Vol. 9, № 4.—P. 449—450.
49. Soren Wille Primary Nocturnal Enuresis in Children — background and treatment // *Scand. J. Urol. Nephrol.*—1994.—Suppl. 156.
50. Spehr C., De Geeter P. Miktions und Trinkfehlverhalten.—Ein Beitrag zur Genese des enuretischen Syndromes? *Urologe A*.—1990.—B. 30.—S. 231—234.
51. Steffens J., Netzer M., Isenberg E. et al. Vasopressin deficiency in primary nocturnal enuresis: Results of a controlled prospective study // *European Urology*.—1993.—Vol. 24, № 3.—P. 366—370.
52. Thorne F.C. Incidence of nocturnal enuresis after the age five // *Amer. J. Psychiatry*.—1944.—Vol. 100.—P. 686—689.
53. Van der Wal M.E., Pauw-Plomp H., Schulpen T.W. Bedplassen bij Nederrlandse, Surinaamee, Marokkaanse en Turkse kinderen van 3—4, 5—6 en 11—12 jaar // *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* // 1996.—Vol. 140, № 48.—P. 2410—2414.
54. Von Gontard A., Lehmkuhl G. «Enuresis diurna» ist keine Diagnose — neue Ergebnisse zur Klassifikation, Pathogenese und Therapie der funktionellen Harninkontinenz im Kindesalter // *Praxis der Kinderpsychologie und Kinderpsychiatrie*.—1997.—Vol. 46, № 2.—S. 92—112.
55. Watanabe H., Azuma Y. A proposal for a classification system of enuresis based on overnight simultaneous monitoring of electroencephalography and cystometry // *Sleep*.—1989.—Vol. 12, № 3.—P. 257—264.
56. Weider D.J., Sateia M.J., West R.P. Nocturnal enuresis in children with upper airway obstruction // *Otolaryngol. Head Neck Surg.*—1991.—Vol. 105, № 3.—P. 427—432.
57. Wille S., Aili M., Harris A., Aronson S. Plasma and urinary levels of vasopressin in enuretic and non-enuretic children // *Scand. J. Urol. Nephrol.*—1994.—Vol. 28, № 2.—P. 119—122.
58. Wrist L.G., Foldspaug A., Elving L.B., Mommsen S. Social context, social abstention and problem recognition correlated with adult female urinary incontinence // *Danish Medical Bulletin*.—1992.—Vol. 39.—P. 565—570.