

Развој доњег мокраћног тракта и његови функционални поремећаји

Амира Пецо-Антић, Гордана Милошевски-Ломић
Универзитетска деџа клиника, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Нормалан развој контролне функције доњег уринарног тракта је процес током којег се прогресивно усавршава начин мокрења, од незрелог, невољног пражњења мокраћне бешике (инконтиненције) до успешне контроле мокрења у току дана и ноћи, што се најчешће постиже до пете, односно седме године живота. Овај постепени процес зависи, пре свега, од прогресивног сазревања нервне регулације доњег уринарног тракта, али је и под утицајем бихевиоралног тренинга који се одвија кроз процес социјалне подршке. Функционални поремећаји мокрења су чести проблеми у детињству. Јављају се код 5–15% деце, односно код петине деце школског узраста или код више од трећине пацијената деџег уролога или нефролога. Код више од половине деце с функционалним поремећајем мокрења бележи се везикоуретерни рефлукс, а више од две трећине има понављане уринарне инфекције. Честа је удруженост поремећаја мокрења с опстипацијом и енкопрезом, позната под називом „дисфункционални елиминациони синдром“. Функционални поремећаји мокрења могу изазвати трајно оштећење горњих мокраћних путева и бубрега. Поред тога, инконтиненција мокраће, као најчешћа манифестација поремећаја мокрења, може бити узрок великог психолошког стреса код детета школског узраста и недовољно утицати на осећај самопоштовања детета. Због тога су важни благовремено откривање и лечење ове групе поремећаја код деце.

Кључне речи: инконтиненција урина; ноћно умокравање; уринарне инфекције; дисфункционално мокрење

УВОД

Доњи мокраћни тракт је функционална јединица мокраћног система која обезбеђује привремени резервоар мокраће и омогућава интермитентно, потпуно пражњење бешике у социјално прихватљивим околностима. Чине га мокраћна бешика, врат мокраћне бешике са сфинктерима и уретра. Зид мокраћне бешике се састоји од три слоја: унутрашњи – мукозни, средњи – састављен од мишића детрузора, и спољни – од адвентиције. Мишићне ћелије детрузора су међусобно повезане у јединствену функционалну целину и имају способност да развију максималну тензију при различитим дужинама својих влакана.

Захваљујући растегљивости детрузора, мокраћа се накупља у бешици под ниским интравезикалним притиском (мање од 30 *cm* воде при пуном капацитету), а сфинктерни механизам, који чине врат мокраћне бешике, проксимална уретра и попречно-пругасти мишићи пелвичног дна, спречава истицање мокраће до социјално прихватљивих прилика за вољно мокрење. Обично се говори о унутрашњем и спољашњем уретралном сфинктеру. Спољни уретрални сфинктер се пружа од апекса простате дуж мембранозне уретре код мушкараца и од врата мокраћне бешике до средње уретре код жена. Чине га глатка мишићна влакна с унутрашње стране и попречно-пругасти

мишићи са спољне стране, који су распоређени у виду цилиндричне структуре која је дебља спреда, а истањена позади, што на пресеку даје изглед потковице. Унутрашњи сфинктер чине глатка мишићна влакна која полазе од базе мокраћне бешике и тригонула, пружају се преко врата мокраћне бешике до проксималне уретре.

Уринарна континенција зависи од сложене, међусобно условљене активности аутономног нервног система и соматских нерава који се интегришу на нивоу кичмене мождине, можданог стабла и виших кортикалних структура. Нормална координација омогућује пуњење мокраћне бешике под ниским притиском и високим отпором на излазном делу, односно мокрење с уједначеном контракцијом детрузора и ниским отпором на излазном делу.

У фази пуњења мокраћне бешике, активација бета рецептора симпатичког нервног система у фундусу мокраћне бешике изазива релаксацију детрузора, а активација алфа рецептора унутрашњег сфинктера уретре његову контракцију. Стимулација пудендалног нерва контрахује спољашњи сфинктер уретре, што заједно с контракцијом врата мокраћне бешике обезбеђује континенцију. Дакле, у нормалној фази пуњења мокраћне бешике детрузор је релаксиран, а уретрални сфинктер контрахован. Када је мокраћна бешика пуна, активирају се механорецептори од којих полази узлазни

Correspondence to:

Amira PECO-ANTIĆ
Univerzitetska dečja klinika
Tiršova 10, 11000 Beograd
Srbija
amirapecoantic@yahoo.com

сигнал кроз кичмену мождину према центру мокрења у понсу. Одатле полази десцендентни сигнал који инхибира пудендалне моторне неуроне с резултирајућом релаксацијом спољнег уретралног сфинктера, стимулацијом парасимпатичких влакана у пелвичним спланхичним нервима и инхибицијом симпатичких нервних влакана у хипогастричним нервима. Као резултат активације парасимпатичких влакана настаје контракција детрузора, а услед инхибиције симпатичких влакана релаксира се врат мокраћне бешике. Дакле, са успостављањем вољне контроле мокрења, у социјално прихватљивим околностима, мокрење започиње вољном релаксацијом мишића пелвичног дна, што рефлексно изазива контракцију мокраћне бешике и релаксацију сфинктера.

Мокраћна бешика је у непосредној близини утеруса и ректума код жена, односно простате и ректума код мушкараца. Блиски анатомски односи мокраћне бешике и уретре с ректумом, као и њихова слична инервација, утичу на удруженост патолошког збивања доњег мокраћног тракта и црева. То означава термин „дисфункционални елиминациони синдром“ (ДЕС), под којим се подразумева удруженост дисфункције доњег мокраћног тракта и опстипације, које најчешће прате понављане уринарне инфекције (УТИ) [1].

Дисфункција доњег мокраћног тракта је релативно честа код деце и ако се на време не излечи, може довести до оштећења горњег дела мокраћног система с развојем оžilне нефропатије и њених последица [2-6].

Циљ овог рада био је да пружи преглед савремених сазнања о развоју доњег мокраћног тракта и најчешћим облицима његове дисфункције код деце.

ФЕТАЛНИ РАЗВОЈ ДОЊЕГ УРИНАРНОГ ТРАКТА

Развој мокраћне бешике почиње рано, већ у 4–6. гестационој недељи. Мокраћна бешика се развија из урогениталног синуса, који настаје из клоаке. Уретер и везикоуретерна ушћа се формирају из уретралног пупољка, који полази из Волфовог канала (енгл. *Wolffian duct*). Уретерални пупољак се грана у мезенхимном ткиву, метанефросу, формирајући заједно с њим ткиво бубрега.

Ненормална позиција уретералног пупољка с латерализацијом његових ушћа у бешици одговорна је за настанак примарног везикоуретерног рефлукса (ВУР), који је неретко удружен са дисплазијом бубрега [7, 8].

Испитивања на људском фетусу су показала да се мишићне ћелије налазе у бешици већ око девете гестационе недеље, а у дванаестој недељи већ је формиран трослојни зид бешике, чија се дебљина повећава током даљег феталног развоја [9]. Попречно-пругасти мишићи спољнег уретралног сфинктера се уочавају тек око двадесете недеље гестације. Унутрашњи уретрални сфинктер се развија као кружна мишићна структура у пределу врата мокраћне бешике, која код мушког фетуса хипертрофише пред крај трудноће, чиме се барем делимично може разјаснити разлика у функцији

мокраћне бешике између дечака и девојчица у првом месецу по рођењу [10].

У експерименталним испитивањима је показано да се растегљивост мокраћне бешике повећава у другој половини феталног периода, када долази до замене колагена III колагеном I [10, 11] и смањења унутарћелијских комуникација између мишићних ћелија детрузора. Показано је да неонатални детрузор, у односу на адултни, различито реагује на надражаје. Тако се зна да холинергични агонисти изазивају мултифазичну контракцију у новорођеначком добу, а у одраслом добу исти агонисти доводе до једнофазичне контракције детрузора. Из овога се може претпоставити да хиперактивност детрузора у каснијем периоду има сличности с његовом раном функцијом и вероватно одражава успорену матурацију [12].

ФУНКЦИЈА МОКРАЋНЕ БЕШИКЕ У ПРВОЈ ГОДИНИ ЖИВОТА

Функција мокраћне бешике код одојчета се разликује од оне код одраслих. Цистометријска испитивања у првој години по рођењу су ретка. Ипак, она су показала да се хиперактивност детрузора налази код мање од 10% здраве новорођенчади и одојчади [13, 14], али је експритабилност на надражаје детрузора већа него у каснијем животном добу [15], што објашњава мањи капацитет мокраћне бешике при цистометријском прегледу у односу на волумен спонтанно измекреног урина. Овај период такође одликује често мокрење, на сваких сат времена у првој недељи по рођењу, 10–15 пута дневно у првих 6–12 месеци. Код око 40% новорођенчади се бележи испрекидано мокрење као резултат дискоординације детрузора и сфинктера, и сматра се нормалним налазом у првој години. Знак је незрелости јер се налази код око 60% превремено рођене деце, а ишчезава с узрастом и успостављањем вољне контроле мокрења [16].

Пражњење мокраћне бешике је непотпуно током прве године и доводи се у везу са испрекиданим мокрењем, односно са феноменом незрелости мокраћне бешике, односно њене незреле нервне регулације. Мокрење мушке одојчади се разликује у односу на женску одојчад. Дечаки мокре са високим интравезикалним притиском (просек 120 *cm* воде код дечака и 75 *cm* воде код девојчица), који се вероватно ствара услед дуге уретре и функционалне опструкције на нивоу хипертрофисаног врата мокраћне бешике. Класично становиште да новорођенчад и мала деца мокре уз активност спиналног рефлексног лука уз никакву или незнатну активност виших центара је кориговано новијим сазнањима која су показала да се микција, чак и интраутерино, одвија само у будном стању [17]. Данас је прихваћено становиште да здрава новорођенчад и одојчад мокре у фази будности или бар током краткотрајног прекида сна [18, 19]. То индиректно показује да и у најранијем животном добу рефлекс мокрења укључује активност и виших можданих структура.

ИНЕРВАЦИЈА

Инервацију детрузора мокраћне бешике и сфинктера обезбеђују сакрални парасимпатички, тораколумбални симпатички и сакрални соматски нерви. Парасимпатичка нервна влакна која полазе од С2–С4 сегмента кичме чине пелвични нерв и везикални плексус пре уласка у мокраћну бешику. Парасимпатичке ганглије се налазе унутар плексуса и у зиду мокраћне бешике. Симпатичка нервна влакна полазе из торакалног и лумбалног дела кичме (Т10–Л2), иду према доњем мезентеричном ганглиону и онда улазе у пелвични плексус и мокраћну бешику као хипогастрични нерви. Соматска нервна влакна чине пудендални нерв који полази из С2–С4 сегмента кичме и инервише периуретрално пелвично мишићно дно.

Неуролошка контрола нормалне микције се одвија координисано на различитим нивоима, од сакралног микционог центра у кичменој мождини преко понтиног микционог центра унутар можданог стабла и малог мозга, затим у базалним ганглијама, лимбичком систему, таламусу и хипоталамусу, и на крају у церебралном кортексу. Парасимпатичке и соматске нерве чине холинергична нервна влакна, а симпатичке нерве адренергична нервна влакна. Поред адренергичних (норадреналин) и холинергичних (ацетилхолин) трансмитера, различити други неуротрансмитери такође учествују у нервној регулацији доњег уринарног тракта, укључујући простагландинску супстанцу Р, опиоидне пептиде, вазоактивни интестинални пептид и неуропептид Y. Присуство нехолинергичних и неадренергичних неуротрансмитера објашњава непотпуну ефикасност фармаколошке блокаде адренергичних и холинергичних рецептора.

РАЗВОЈ КОНТРОЛЕ МОКРЕЊА

Вољна контрола мокрења се нормално успоставља до пет године. То је постепен процес током којег се прогресивно усавршава начин мокрења, од инфантилног, невољног до адулног обрасца мокрења, који подразумева вољну микцију у социјално прихватљивим околностима. У овом процесу пресудан је процес матурације, али су важни и бихејвиорални тренинг и процес социјалне потпоре.

Прво се, у просеку око 18. месеца, јавља свест код детета да је мокрило. После тога се развија свест о потреби мокрења, а затим се мокрење може на захтев одложити. Тада је дете спремно за тренинг контроле мокрења који треба да буде пажљив и без кажњавања детета.

У једној студији, која је обухватила 1.192 деце у Америци, просечно доба успостављања контроле дневног мокрења било је $2,4 \pm 0,6$ година (распон од 0,75 до 5 година) [20]. Контрола ноћног мокрења се обично постиже касније од дневне.

Током успостављања контроле мокрења повећава се капацитет мокраћне бешике и смањује учесталост мокрења.

Током трећег триместра трудноће фетус мокри приближно 30 пута у току 24 часа. Одмах по рођењу учесталост мокрења се смањује, да би се поново повећала после прве недеље, с највећом учесталашћу од друге до четврте недеље, када дете мокри у просеку једном сваких сат времена. Касније се учесталост мокрења смањује на 10 до 15 пута дневно у узрасту 6–12 месеци, односно на осам до десет пута дневно у узрасту од две до три године. Око 12. године учесталост мокрења је слична учесталости мокрења код одраслих особа, и износи 4–6 пута током 24 часа.

Капацитет мокраћне бешике се прогресивно повећава са узрастом детета. За процену очекиваног капацитета служе различите формуле. Тако се очекивани капацитет мокраћне бешике одојчета израчунава на основу следеће формуле: капацитет мокраћне бешике ($y \text{ ml}$) = $38 + 2,5 \times \text{узраст у месецима}$ [19]. За старију децу користи се Кофова (*Koff*) формула, према којој је капацитет мокраћне бешике ($y \text{ ml}$) = (узраст у годинама) + 2) $\times 30$ [21], или Хјалмасова (*Hjalmas*) формула: капацитет мокраћне бешике ($y \text{ ml}$) = $30 + (\text{узраст у годинама} \times 30)$ [22, 23].

Испрекидано мокрење услед пролазне дискоординације детрузора и сфинктера се обично повлачи у време успостављене контроле мокрења, када је пражњење мокраћне бешике потпуно. За разлику од одојчета, код детета са успостављеном контролом мокрења цистометријски капацитет је већи од волумена вољно измокреног урина, притисак детрузора током мокрења је у нивоу адулног и током мокрења нема дискоординације између детрузора и сфинктера уретре. Могуће је да се упорним вежбањем успостави контрола мокрења раније, јер матурациони предуслови за то постоје већ пред крај прве године живота [23, 24].

ФУНКЦИОНАЛНИ ПОРЕМЕЂАЈИ МОКРЕЊА

Одступања од нормалног пуњења и пражњења мокраћне бешике која нису последица неуролошких, морфолошких или других медицинских узрока називају се функционални поремећаји мокрења. Мада по дефиницији ови поремећаји искључују неуролошку лезију, она се у свим случајевима, попут Хинмановог или Очоа (*Ochoa*) синдрома не може искључити. Функционални поремећаји мокрења се најчешће испољавају као невољно испуштање урина у виду дневне инконтиненције урина или ноћне енурезе. Ургентна инконтиненција означава дневну инконтиненцију која је праћена осећајем хитности. Често су дневна инконтиненција и ноћна енуреза удружене, што упућује на сличне патогенетске механизме [25].

Функционални поремећаји мокрења су чести проблеми у детињству [2-5, 26-29]. Срећу се код 5–15% целокупне педијатријске популације, односно код 21,8% деце школског узраста, или код више од 40% пацијената дечјег нефролога, односно уролога. У око 54% случајева удружени су с мањим степеном ВУР, а у 70% са дилатирајућим степеном ВУР (ВУР III–V степе-

на). Узрок су понављане инфекције уринарног тракта (65–85%) [26, 27], због којих се често примењују антибактеријска терапија и продужена антибактеријска профилакса. То свакако доприноси повећању антибактеријске резистенције [30].

Терминологију поремећаја мокрења усвојило је Међународно удружење за континенцију код деце 1997. године, са допунама 2005. и 2006. године [31, 32].

Дневна инконтиненција

Дневна инконтиненција се дефинише као влажење или умокравање најмање једном сваке две недеље и она се смањује са узрастом, од 10%, колико се бележи у узрасту од пет до шест година, до 4% у узрасту од 12 до 18 година. Фактори ризика за дневну инконтиненцију су женски пол, уринарне инфекције или енкопреза. Може бити оскудна, у капима, или нешто обилнија, али најчешће не долази до потпуног умокравања. Настаје услед структурних промена на доњем уринарном тракту (попут ектопичног ушћа уретера испод уретралног сфинктера), неурогене мокраћне бешике или је функционалне природе, што је и најчешће. Функционална дневна инконтиненција је чешћа код девојчица него код дечака. Верује се да је последица успореног развоја рефлекса мокрења [33, 34, 35].

Дневна инконтиненција може бити удружена са одлагањем мокрења и опстипацијом, када дистендирано црево врши притисак на мокраћну бешику и ремети нормалан инхибиторни ефекат пелвичне и уретралне контракције на микцију [36, 37].

Дневна инконтиненција се чешће јавља у неким породицама, што упућује и на њено наследно порекло [38].

Хиперактивна мокраћна бешика

Хиперактивна мокраћна бешика је најчешћи узрок дневне инконтиненције која је праћена ургенцијом и учесталим мокрењем. Учесталост је највећа пред полазак у школу (21% девојчица и 18% дечака) и у адолесценцији (6% девојака и 1% младића) [37]. Цистометријски налаз показује неинхибиране контракције детрузора у фази пуњења, нормалну фазу пражњења и смањен капацитет мокраћне бешике. Неинхибиране контракције детрузора се дефинишу као пораст притиска детрузора више од 15 *cm* воде изнад базалног, који настаје спонтано или је изазван променом положаја тела, кашљањем, скакањем и другим надражајима. Деца с овим поремећајем обично избегавају унос течности да би смањила опасност од инконтиненције. Осим тога, да би спречила умокравање у фази неинхибираних контракција, контрахују мускулатуру пелвичног дна, услед чега спречавају не само умокравање, него и одлажу пражњење црева с последичном опстипацијом [36].

Стресна инконтиненција

Стресна инконтиненција је дневна инконтиненција која се дешава када повишен интравезикални притисак и без мерљиве контракције детрузора превазиђе отпор на нивоу сфинктера уретре. За разлику од одраслих (већином старијих жена), код неуролошки нормалне деце је права стресна инконтиненција ретка и уопште се одликује нормалним уродинамским налазом. За разлику од одраслих, код деце се као главни разлог не може навести некомпетентност излазног дела уринарног тракта услед смањене резистенције на нивоу уретралних сфинктера. Инконтиненција је обично врло оскудна, тако да се често занемарује, због чега недостаје прави увид у учесталост овог поремећаја код деце.

Инконтиненција услед смејања (енгл. *giggle incontinence*)

Овај облик инконтиненције је редак и обично се описује код девојчица код којих се током или одмах после кикотања или смејања невољно и непредвиђено дешава истицање урина које је често обилно, до потпуног умокравања. Слично као и код стресне инконтиненције, уродинамски налаз када се дете не смеје је типично нормалан.

Инконтиненција после мокрења (енгл. *postvoid dribbling*)

Дневна инконтиненција може бити и последица истицања урина непосредно после мокрења. Ово се типично јавља код девојчица које су иначе без других уринарних симптома као последица лабијалних адхезија (конгениталних или стечених) или везиковагиналног рефлукса, услед којег урин током мокрења доспева у вагину, из које се излива када дете по завршетку мокрења устане. Може се потврдити микцијом цистографијом или форсирањем инконтиненције заузимањем положаја с раширеним ногама при мокрењу. Међутим, ово је стање без опасности по здравље и обично ишчезава са одрастањем.

Дисфункционално мокрење

Дисфункционално мокрење је уродинамски ентитет који се одликује непотпуном релаксацијом или невољном контракцијом мишића пелвичног дна током мокрења код неуролошки здраве деце. Типично се испољава као различит интензитет млаза урина при микцији (енгл. *staccato voiding*) или испрекиданом млазом урина, што се лепо може документовати урофлуометријом.

Стакато мокрење се испољава као млаз урина различите јачине, а проузроковано је периодичним кон-

тракцијама пелвичне мускулатуре у току којих се смањују интензитет или прекида излазак урина. Истицање урина је обично продужено и често непотпуно.

Испрекидано (фракционисано) мокрење је, као што и само име каже, мокрење с прекидима, а последица је слабих контракција детрузора. Заправо, мокрење се одвија помоћу контракција трбушне мускулатуре, која је често парадоксално удружена и са контракцијама пелвичне мускулатуре. Стога се мокрење одвија с повишеним интравезикалним притиском, неефикасно је и у мањим количинама. Капацитет мокраћне бешике је увећан на рачун великог резидуалног урина.

Ретко мокрење и неактивна мокраћна бешика (синдром лење бешике)

Ова два стања су последица хроничне функционалне опструкције излазног тракта, која доводи до слабости детрузора (декомпензација детрузора), његове слабе контрактилности и услед тога слабог и непотпуно пражњења бешике. Осећај потребе за мокрењем је врло ослабљен, тако да деца ретко мокре, на 8–10 сати, или мокре само на подсећање. Мокраћна бешика је увећана. На уродинамском испитивању се могу доказати ослабљен до угашен осећај за мокрење, велики капацитет мокраћне бешике, ослабљене или одсутне контракције детрузора у фази микције која се форсира контракцијама абдомена. Растегљивост мокраћне бешике је увећана, а електромиографија бележи активност пелвичне мускулатуре која се јавља истовремено с контракцијама трбушних мишића. Резидуални урин је веома увећан. Врло су честе уринарне инфекције и опстипација.

Хинманов синдром и окултна неуропатска мокраћна бешика

Хинман (*Hinman*) и Бауман (*Baumann*) [39], Ален (*Allen*) [40] и Дорфман (*Dorfman*) и сарадници [41] су први описали поремећај мокрења који има све одлике неурогене мокраћне бешике код деце код које се неуролошки дефект расположивим методама прегледа не може доказати. Стога је овај поремећај назван неуро-гена-неурогена мокраћна бешика или Хинманов синдром, односно окултна неуропатска мокраћна бешика. Клиничке манифестације овог синдрома одражавају декомпензацију мокраћне бешике и укључују инконтиненцију урина, слабо и непотпуно пражњење мокраћне бешике и честе уринарне инфекције. Већина деце има и опстипацију и енкопрезу. И даље се са сигурношћу не зна узрок овог поремећаја. Раније мишљење да је реч о поремећају понашања и вољно изазваној дискоординацији између детрузора и мишића пелвичног дна/ спољнег сфинктера уретре данас је напуштено и сумња се да је у основи суптилни или окултни спинални поремећај који се не може доказати чак ни магнетном резонанцијом. Уродинамска испитивања често показују наглашену активност сфинктера и изненадне контрак-

ције мишића пелвичног дна којима дете покушава да исконтролише неинхибиране контракције бешике. На крају се види потпуна декомпензација мокраћне бешике са дневном и ноћном инконтиненцијом, ретенцијом урина, честим уринарним инфекцијама и хроничним пијелонефритисом. Терапијске мере су сличне онима које се примењују код неурогене мокраћне бешике.

Урофацијални синдром припада такође групи не-неурогених-неурогених поремећаја мокрења. Назива се још Охоа синдром, по аутору који га је први описао [42]. Има сличне манифестације Хинмановом синдрому, с тим што га додатно одликује парадоксална, плачна мимика лица при смејању. Наслеђује се аутозомно рецесивно, а одговоран ген је лоциран на хромозому 10. Уродинамска испитивања показују дискоординацију детрузора и сфинктера која временом изазива декомпензацију детрузора са свим последицама. У студији Охое и сарадника [42] на 66 деце, код 33% забележена је слаба функција бубрега, код 26% хипертензија, а код 24% терминална инсуфицијенција бубрега, због које је петоро деце трансплантирано, док је 17 умрло. Претпоставља се да је за овај поремећај одговорно генетско оштећење у нервним ганглијама које контролишу мишиће лица, а смештене су близу центра за мокрење у понсу [43].

Ноћна енуреза

Ноћна енуреза је неконтролисано ноћно умокравање после пете године. Чешћа је код дечака него код девојчица. Може бити примарна, што значи да јој није претходио сув период дужи од шест месеци, или секундарна, која се јавља после успостављене ноћне контроле мокрења у интервалу дужем од шест месеци. Три су главна патогенетска механизма примарне ноћне енурезе: први је повећан праг буђења, други је ноћна полиурија, док је трећи хиперактивност детрузора. Ноћна полиурија се процењује на основу волумена ноћног урина (волумен измокреног урина у току ноћи плус волумен јутарњег урина) који је већи него што је нормално, тј. када је волумен ноћног урина већи од 130% израчунатог капацитета за узраст, односно однос дневног и ноћног урина мањи од 3, јавља се ноћна полиурија [21, 22]. Ноћна полиурија се објашњава поремећајем циркадијалног ритма антидиуретског хормона, који се смањено лучи ноћу [44]. Хиперактивност детрузора може бити узрок ноћне енурезе нарочито када је она удружена с повишеним прагом буђења.

Најновија сазнања упућују на уску повезаност ноћне полиурије, хиперактивности детрузора и повећаног прага буђења. Има доказа да основни узрок лежи у горњем делу понса (*locus coeruleus*), где се налази центар за буђење [44], који се анатомски и функционално поклапа са центром за мокрење у понсу [45] и главни је нуклеус симпатичког нервног система, са директним и индиректним аксоналним везама са супраоптичким једрима хипоталамуса у којима се лучи вазопресин [46].

ЗАКЉУЧАК

Функционални поремећаји мокрења су проблеми који се често јављају у детињству. Чести су код понављањих инфекција мокраћног тракта и често су удружени

са опстипацијом. Могу довести до оштећења горњих мокраћних путева и бубрега. Лоше утичу на самопоуздање деце и на квалитет њиховог живота; стога је потребно да се рано открију и лече.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hoebeke P. Twenty years of urotherapy in children: what have we learned? *Eur Urol.* 2006; 49(3):426-8.
2. Hellström AL, Hanson E, Hansson S, Hjälmsås K, Jodal U. Micturition habits and incontinence in 7-year-old Swedish school entrants. *Eur J Pediatr.* 1990; 149(6):434-7.
3. Vaz GT, Vasconcelos MM, Oliveira EA, Ferreira AL, Magalhães PG, Silva FM, et al. Prevalence of lower urinary tract symptoms in school-age children. *Pediatr Nephrol.* 2012; 27(4):597-603.
4. Ballek NK, McKenna PH. Lower urinary tract dysfunction in childhood. *Urol Clin North Am.* 2010; 37(2):215-28.
5. Hinman F. Urinary tract damage in children who wet. *Pediatrics.* 1974; 54(2):143-50.
6. Milosevski G, Kostić M, Babić D, Jovanović O, Kruščić D, Stanić M, Peco-Antić A. Klasično i kontinuisano ambulatorno merenje krvnog pritiska kod dece a ožiljnom nefropatijom. *Srp Arh Celok Lek.* 2005; 133(9-10):417-23.
7. Murer L, Benetti E, Artifoni L. Embryology and genetics of primary vesico-ureteric reflux and associated renal dysplasia. *Pediatr Nephrol.* 2007; 22(6):788-97.
8. Weber S, Moriniere V, Knüppel T, Charbit M, Dusek J, Ghiggeri GM, Jankauskienė A, et al. Prevalence of mutations in renal development genes in children with renal hypodysplasia: results of the Escape study. *J Am Soc Nephrol.* 2006; 17(10):2864-70.
9. Koerner I, Deibi M, Oswald J, Schwentner C, Lunacek A, Fritsch H, et al. Gender specific chronological and morphometric assessment of fetal bladder wall development. *J Urol.* 2006; 176(6 Pt 1):2674-8.
10. Oswald J, Schwentner C, Lunacek A, Fritsch H, Longato S, Sergi C, Bartsch G, et al. Reevaluation of the fetal muscle development of the vesical trigone. *J Urol.* 2006; 176(3):1166-70.
11. Széll EA, Somogyi GT, de Groat WC, Szigeti GP. Developmental changes in spontaneous smooth muscle activity in the neonatal rat urinary bladder. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2003; 285(4):R809-16.
12. Ekman M, Andersson KE, Arner A. Receptor induced phasic activity of newborn mouse bladders is inhibited by protein kinase C and involves T-type Ca²⁺ channels. *BJU Int.* 2009; 104(5):690-7.
13. Yeung CK, Godley ML, Ho CKW, Duffy PG, Chen CN, Li AK. Some new insights into bladder function in infancy. *Br J Urol.* 1995; 76(2):235-40.
14. Holmdahl G, Hanson E, Hanson M, Hellström AL, Hjälmsås K, Sillén U. Four hour voiding observation in health infants. *J Urol.* 1996; 156(5):1809-12.
15. Jansson UB, Hanson M, Silén U, Hellström AL. Voiding pattern and acquisition of bladder control from birth to age 6 years – a longitudinal study. *J Urol.* 2005; 174(1):289-93.
16. Bachelard M, Sillén U, Hansson S, Hermansson G, Jodal U, Jacobsson B. Urodynamic pattern in asymptomatic infants: siblings of children with vesicoureteral reflux. *J Urol.* 1999; 162(5):1733-8.
17. Ohel G, Haddad S, Samueloff A. Fetal urine production and micturition and fetal behavioral state. *Am J Perinatol.* 1995; 12(2):91-2.
18. Sillén U. Bladder function in infants. *Scand J Urol Nephrol Suppl.* 2004; (215):69-74.
19. Jansson UB, Hanson M, Hanson E, Hellstrom AL, Sillén U. Voiding pattern in healthy children 0 to 3 years old: a longitudinal study. *J Urol.* 2000; 164(6):2050-4.
20. Bloom DA, Seeley WW, Ritchey ML, McGuire EJ. Toilet habits and continence in children; an opportunity sampling in search of normal parameters. *J Urol.* 1993; 149(5):1087-90.
21. Koff SA. Estimating bladder capacity in children. *Urology.* 1983; 21(3):248.
22. Hjalmas K. Urodynamics in normal infants and children. *Scand J Urol Nephrol Suppl.* 1988; 114:30-7.
23. Hjalmas K. Micturition in infants and children with normal lower urinary tract: a urodynamic study. *Scand J Urol Nephrol Suppl.* 1976; 37:1-106.
24. Duong TH, Jansson UB, Holmdahl G, Sillén U, Hellström AL. Development of bladder control in the first year of life in children who are potty trained early. *J Pediatr Urol.* 2010; 6(5):501-5.
25. Bakker E, van Sprundel M, van der Auwera JC, van Gool JD, Wyndaele JJ. Voiding habits and wetting in a population of 4,332 Belgian schoolchildren aged between 10 and 14 years. *Scand J Urol Nephrol.* 2002; 36(5):354-62.
26. Karaklajić D, Peco-Antić A. Disfunkcionalno mokrenje kod dece uzrasta od 5 do 15 godina. *Srp Arh Celok Lek.* 2004; 132(9-10):313-7.
27. Peco-Antić A, Paripović D, Miloševski-Lomić G, Trojanović S, Ivanišević I. Bladder control training in girls with lower urinary tract dysfunction. *Int Braz J Urol.* 2013; 39(1):118-27.
28. Kostić M, Peco-Antić A, Panić Lj, Jovanović N, Pejić I, Kruščić D, et al. Disfunkcija mokraćne besike i vezikoureteralni refluks kod bolesnika sa enurezom. *Srp Arh Celok Lek.* 1996; 124(Suppl 1):88-9.
29. Kostić M, Stanković A, Živković M, Peco-Antić A, Jovanović O, Alavantić D, et al. ACE and AT₁ receptor gene polymorphisms and renal scarring in urinary bladder dysfunction. *Pediatr Nephrol.* 2004; 19(8):853-7.
30. Peco-Antić A, Paripović D, Buljugić S, Kruščić D, Spasojević B, Cvetković M, et al. Antibiotic resistance of uropathogens in newborns and young children with acute pyelonephritis. *Srp Arh Celok Lek.* 2012; 140(3-4):179-83.
31. Norgaard JP, van Gool JD, Hjalmas K, Djurhuus JC, Hellstrom AL. Standardization and definitions in lower urinary tract dysfunction in children. *Br J Urol.* 1988; 81(Suppl 3):1-16.
32. Nevéus T, von Gontard A, Hoebeke P, Hjälmsås K, Bauer S, Bower W, et al. The standardization of terminology of lower urinary tract function in children and adolescents: report from the Standardisation Committee of the International Children's Continence Society. *J Urol.* 2006; 176(1):314-24.
33. Artibani W. Diagnosis and significance of idiopathic overactive bladder. *Urology.* 1997; 50(6A Suppl):25-35.
34. McLennan MT, Melick C, Bent AE. Urethral instability: clinical and urodynamic characteristics. *Neurourol Urodyn.* 2001; 20(6):653-60.
35. Moore KH, Ray FR, Barden JA. Loss of purinergic P2X3 and P2X5 receptor innervation in human detrusor from adults with urge incontinence. *J Neurosci.* 2001; 21(18):RC166.
36. Loening-Baucke V. Urinary incontinence and urinary tract infection and their resolution with treatment of chronic constipation of childhood. *Pediatrics.* 1997; 100(2 Pt 1):228-32.
37. Hellström S, Zguta AA. Outcome of overactive bladder in children. *Clin Pediatr (Phila).* 2003; 42(6):553-6.
38. von Gontard A, Heron J, Joinson C. Family history of nocturnal enuresis and urinary incontinence: results from a large epidemiological study. *J Urol.* 2011; 185(6):2303-6.
39. Hinman F, Baumann FW. Vesical and ureteral damage from voiding dysfunction in boys without neurologic or obstructive disease. *J Urol.* 1973; 109(4):727-32.
40. Allen TD. The non-neurogenic neurogenic bladder. *J Urol.* 1977; 117(2):232-8.
41. Dorfman LE, Bailey J, Smith JP. Subclinical neurogenic bladder in children. *J Urol.* 1969; 101(1):48-54.
42. Ochoa B. The urofacial (Ochoa) syndrome revisited. *J Urol.* 1992; 148(2 Pt 2):580-3.
43. Tu Y, Yang P, Yang J, Xu Y, Xiong F, Yu Q, et al. Clinical and genetic characteristics for the Urofacial Syndrome (UFS). *Int J Clin Exp Pathol.* 2014; 7(5):1842-8.
44. Kayama Y, Koyama Y. Brain stem mechanisms of sleep and wakefulness. *J Physiol Soc Jpn.* 1993; 55(1):1-14.
45. Holstege G, Griffiths D, De Wall H, Dalm E. Anatomical and physiological observations on supraspinal control of bladder and urethral sphincter muscles in the cat. *J Comp Neurol.* 1986; 250(4):449-61.
46. Lightman SL, Todd K, Everitt BJ. Ascending noradrenergic projections from the brainstem: evidence for a major role in the regulation of blood pressure and Vasopressin secretion. *Exp Brain Res.* 1984; 55(1):145-51.

Development of the Lower Urinary Tract and Its Functional Disorders

Amira Peco-Antić, Gordana Miloševski-Lomić
University Children's Hospital, Belgrade, Serbia

SUMMARY

A normal development of lower urinary tract function control evolves from involuntary bladder emptying (incontinence) during infancy to daytime urinary continence, and finally a successful day and night continence that is generally achieved by the 5th to 7th year of age. This gradual process primarily depends on the progressive maturation of the neural control of the lower urinary tract, but it is also influenced by behavioral training that evolves through social support. Functional voiding disorders (bladder dysfunction) are common problems during childhood. They are present in 5-15 % of general pediatric population, and in one-fifth of school-age children or in over one-third of patients of the pediatric urologist or nephrologist. More than half

of children with bladder dysfunction have vesicoureteral reflux, and more than two-thirds have recurrent urinary tract infections. There is also a frequent association of bladder dysfunction with constipation and encopresis (dysfunctional elimination syndrome). Bladder dysfunction may cause a permanent damage to the upper urinary tract and kidneys. In addition, urinary incontinence, as the most common manifestation of bladder dysfunction can be the cause of major stress in school-age children and have a negative effect on the child's feeling of self-esteem. Thus, a timely detection and treatment of this group of disorders in children is highly significant.

Keywords: urine incontinence; nocturnal enuresis; urinary tract infections; dysfunctional voiding

Примљен • Received: 23/06/2014

Прихваћен • Accepted: 12/09/2014