

С.А. Лихачев, А.В. Строчкий, Г.В. Забродец. **Основы патогенетической терапии нейрогенной дисфункции нижних мочевых путей.** // Актуальные проблемы неврологии и нейрохирургии : сб. науч. трудов / РНПЦ неврологии и нейрохирургии ; под ред. С.А. Лихачева. – Минск, 2009. – Вып. 12. – С. 248–260.

Нейрогенная дисфункция нижних мочевых путей (НДНМП) наряду с двигательными и чувствительными нарушениями является одним из основных критериев тяжести патологии нервной системы. В связи с многоуровневой регуляцией акта мочеиспускания развивается многообразие форм НДНМП, зависящих от локализации и степени выраженности патологических изменений. Важность своевременной диагностики и коррекции данных нарушений связана не только с высокой вероятностью вторичных урологических осложнений, но и со значительным снижением качества жизни больных.

Имеются следующие уровни регуляции функции мочеиспускания: церебральный (корковый, диэнцефальный, стволовой), тораколюмбальный (симпатический) центр на уровне T₁₂-L₂ спинного мозга, крестцовый (парасимпатический) центр на уровне S₂-S₄ и периферический, включающий интрамуральные нервные структуры, тазовое сплетение, паравертебральные симпатические ганглии [4,5,6,23]. В норме детрузор и замыкательный аппарат мочевого пузыря (шейка мочевого пузыря, проксимальный отдел уретры, наружный сфинктер уретры) находятся в реципрокных взаимоотношениях в фазах накопления или опорожнения мочи. В фазе накопления просвет шейки мочевого пузыря (МП) и проксимальной уретры «закрыт» с поддержанием давления 20-50 смH₂O. При этом внутрипузырное давление сохраняется низким (5-15 смH₂O) в течение накопления 100-400 мл мочи [23]. При внезапных повышениях внутрибрюшного давления во время физических нагрузок от недержания мочи предохраняет рефлекторное сокращение мышц тазового дна и наружного сфинктера уретры.

Во время наполнения МП постепенно усиливается приток афферентной импульсации от рецепторов в стенках детрузора по парасимпатическим тазовым нервам (n. pelvici) в S₂-S₄ сегменты спинного мозга. По коллатеральным путям активизируются мотонейроны передних рогов S₃-S₄ уровня, формирующие n. pudendus, в результате чего повышается тонус мышц тазового дна и наружного сфинктера уретры. Восходящие коллатерали оказывают облегчающее действие на тораколюмбальный симпатический центр, который опосредованно через гипогастральные нервы стимулирует α-1-адренорецепторы, сконцентрированные в области шейки МП, и β-адренорецепторы, сосредоточенные в теле МП. В результате повышается тонус гладкомышечных элементов в области шейки МП и проксимальной уретры, сократимость же детрузора тормозится, что адаптирует МП к нарастающему объему мочи [4,5,23].

Рефлекторная дуга, инициирующая акт мочеиспускания, замыкается на стволовом уровне, который в свою очередь подчинен осознанному корковому контролю. После формирования решения о начале инициации мочеиспускания стволовой центр начинает тормозить адаптирующее действие тораколумбального симпатического отдела. Снижение тонуса в области основания МП способствует раскрытию шейки МП и попаданию мочи в проксимальный отдел уретры, что запускает ряд взаимно поддерживающих рефлексов, способствующих полному опорожнению МП. В норме импульсация от механорецепторов в стенках детрузора передается в стволовой центр по миелинизированным А δ -волоконкам. При повреждении проводящих путей спинного мозга развивается задержка мочи в связи с утратой влияния стволового центра на нижележащие структуры. Однако, в течение нескольких недель «включается» резервная рефлекторная дуга, обеспечивающая акт мочеиспускания. Неактивные в норме афферентные немиелинизированные С-волоконки заменяют функцию А δ -волокон и замыкают рефлекторную дугу на спинальном уровне без участия церебральных центров [23]. Сроки и характер восстановленного мочеиспускания широко варьируют в зависимости от локализации, выраженности и степени необратимости патологических изменений нервных структур.

Вероятность развития НДНМП достаточно велика при различных заболеваниях нервной системы [40]. С наибольшей частотой (до 100 %) НДНМП отмечается при поражении спинного мозга травматического, воспалительного, сосудистого генеза или при врожденной патологии в зависимости от степени вовлечения в патологический процесс проводниковых и сегментарных структур спинного мозга. При рассеянном склерозе НДНМП выявляется у 50-90% больных. При этом у 2-12% пациентов дисфункция мочеиспускания являлась первым признаком заболевания. Цереброваскулярная патология сопровождается нарушением мочеиспускания в 20-50% случаев, болезнь Паркинсона – в 37-70%, а выпадение межпозвоночных дисков с компрессией корешковых и спинальных структур - в 6-18% наблюдений соответственно. Риск ятрогении при полостных операциях в малом тазу может достигать 10-60%.

При НДНМП значительно возрастает частота вторичных урологических осложнений в связи с превышением внутрипузырного давления, а затем и остаточной мочи. Это обусловлено рядом причин [4,5,13,30]. Эпизоды чрезмерного повышения внутрипузырного давления отмечаются обычно при надсакральных повреждениях спинного мозга. Этому способствует наличие произвольных сокращений детрузора в процессе наполнения МП с превышением внутридетрузорного давления свыше 40 смН₂О, а также характерным наличием рассогласованности в работе детрузора и замыкательного

аппарата МП при мочеиспускании – детрузорно-сфинктерной диссинергии (ДСД). При нарушении рефлекторной дуги на S₂-S₄ уровне снижается эвакуаторная функция МП вследствие уменьшения сократительной активности и тонуса детрузора, что приводит к появлению остаточной мочи и необходимости периодической катетеризации. Важная роль в развитии повреждения почек отводится пузырно-мочеточниковому рефлюксу (ПМР), вероятность которого значительно возрастает при произвольных сокращениях детрузора в процессе наполнения МП, при сопутствующей инфравезикальной обструкции вследствие ДСД, спазма поперечно-полосатого сфинктера уретры, снижении растяжимости мочевого пузыря [40,41]. Хроническая задержка мочи вследствие ДСД или снижения сократительной способности детрузора, а также длительное применение постоянных катетеров способствуют хронизации мочевой инфекции, что в конечном итоге приводит к структурным повреждениям уретры, сморщиванию мочевого пузыря, а в комплексе с ПМР - к восходящей инфекции и поражению почек. Мочевая инфекция является одной из основных причин госпитализации данной категории больных НДНМП [19]. По литературным данным [19,20,41,44,47] вероятность развития мочевой инфекции при НДНМП широко варьирует и зависит от способа мочеиспускания, техники катетеризации, критериев оценки воспалительного процесса. В настоящее время общепризнанным является преимущество периодической катетеризации в сравнении с постоянной катетеризацией или использованием приемов Креде или Вальсальвы в тактике лечения хронической задержки мочеиспускания. Периодическая катетеризация является «золотым стандартом» в схемах лечения пациентов со сниженной активностью детрузора вследствие патологии нервной системы или медикаментозной блокады сократимости при изначальной его гиперактивности. Методом выбора считается асептическая катетеризация [13,40], при которой используется стерильный катетер 12–14 Fr, а гениталии предварительно обрабатываются дезинфицирующим раствором. Частота катетеризации в среднем составляет 4-6 раз в день. Главным остается предотвращение наполнения МП свыше 400 мл и минимализация остаточной мочи. Однако и периодическая катетеризация сопровождается рядом осложнений. Так, по исследованиям Вакке и сотр. [47], в течение года наблюдавших 407 пациентов, использовавших периодическую катетеризацию, выявлено, что в 24,5% случаев отмечалась бессимптомная бактериурия, в 58,6% - минимальная клиническая симптоматика с редкими обострениями, в 16,9% - отчетливые клинические проявления со склонностью к рецидивам. В случаях тетраплегии, сопутствующих координаторных или когнитивных нарушениях выполнение самокатетеризации затруднено. При выраженных проявлениях ДСД самокатетеризация может приводить к гематурии, появлению стриктур уретры. Так по результатам

исследований Günther и сотр. [47] через 5 лет применения периодической катетеризации мочевого пузыря риск развития сужений уретры достигает 15%, а стриктур, требующих оперативного лечения – 4%. Значимость разработки мероприятий по профилактике инфекции подчеркивает убедительное снижение фертильности, связанное с обострением воспалительных процессов. Например, контрольные обследования пациентов с нижней параплегией до и после перенесенного эпидидимита выявили увеличение частоты азоспермии с 7 до 50% [47].

Определение характера НДНМП только на основе сбора жалоб, анамнеза и неврологического осмотра затруднено, особенно при мультифокальном поражении нервной системы, наличии сопутствующей патологии [37,43]. Поэтому для назначения адекватной терапии и динамического наблюдения требуется периодический контроль функции детрузора, сфинктерной системы, осуществляющийся с помощью необходимых уродинамических исследований. Для стандартизации терминологии, диагностических и лечебных процедур Международным обществом по удержанию (International Continence Society – ICS) разработана и опубликована в 2002 году «Стандартизация терминологии функции нижних мочевых путей». Все определения были созданы в соответствии с печатными публикациями ВОЗ: ICIDH-2 (International Classification of Functioning, Disability and Health), изданными в 2001 году и МКБ-10 [9,40].

Основные успехи в медикаментозной коррекции НДНМП достигнуты в лечении синдрома гиперактивного мочевого пузыря. Данный синдром включает в себя императивные позывы, сопровождающиеся или не сопровождающиеся императивным недержанием, обычно с учащением мочеиспускания и ноктурией [9]. Уродинамически выявляется гиперактивность детрузора и/или ДСД. Препаратами первой линии при лечении данных нарушений являются антихолинэргические препараты (АХП). На основе ряда множества исследований доказано статистически достоверное снижение частоты императивных позывов и/или недержания мочи, увеличение емкости МП и объема мочеиспускания, улучшение уродинамических показателей [40]. Терапию рекомендуется [40] начинать с одного из общепризнанных препаратов: оксибутинин, тропсия хлорид или пропиверин. В целом при сравнении групп пациентов, получающих активную терапию или плацебо в течение 1-3 месяцев, частота побочных эффектов достигает 53,4% против 39,9% соответственно [14]. В частности, сухость во рту отмечается в 29,6% против 7,9%, запоры – 7,7% против 3,9%, нечеткость зрения – 3,8% против 2,6%, сонливость – 3,1% против 1,9%. Однако в ряде случаев лечение не приносит ожидаемого эффекта, имеется непереносимость или противопоказания к применению АХП. Для возможности индивидуального подбора лечения на основе соотношения доза-эффект-побочное

действие большинство препаратов имеет форму выпуска как с немедленным, так и с замедленным высвобождением действующего вещества. По результатам исследований Madersbacher [10] в 30% случаев сохраняются признаки гиперактивности детрузора при использовании АХП в среднетерапевтических дозах. АХП могут проникать через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и вызывать головокружение (3,5%), нарушения сна (3,1%), когнитивное снижение. Наибольшей проницаемостью через ГЭБ обладает оксибутирин, наименьшей – тропия хлорид [14]. Поэтому подбор АХП пожилым пациентам с цереброваскулярной патологией или другими заболеваниями, сопровождающимися нарушением проницаемости ГЭБ, требует особой осторожности. С целью повышения эффективности лечения рядом исследователей обосновывается целесообразность использования повышенных доз препаратов (в 2 раза выше рекомендуемой) или комбинации нескольких лекарств. Так в исследованиях Amend и сотр. [10] при комбинации двух препаратов из группы АХП (толтеродин, оксибутирин, тропий) и двукратном увеличении среднетерапевтической дозы одного из препаратов около 85% пациентов с ранее неэффективным лечением достигали успеха. При этом частота побочных эффектов (сухость во рту) не повышалась и сохранялась в пределах 20%. Тем не менее, около 24% пациентов оставались неудовлетворенными результатами лечения. Длительность терапии зависит от исходной степени выраженности синдрома гиперактивного мочевого пузыря, возможности организма компенсировать патологические изменения. Эффективность назначенной терапии обычно проявляется в течение 1 недели. Однако, при низких объемах мочеиспускания (менее 100 мл) пациенты отмечают улучшение только после 1-3 месяцев лечения, что подтверждается нарастанием индекса качества жизни [3]. Необходимость длительной регулярной медикаментозной терапии, побочные эффекты препаратов или их недостаточная эффективность вынуждают к поиску дополнительных или альтернативных путей лечения данной проблемы.

При выявлении клинически значимой ДСД рекомендуется [13,40] сочетанное использование АХП и селективных α -1-адреноблокаторов, снижающих тонус гладкомышечной мускулатуры в области шейки МП и проксимальной уретры. Принимается во внимание и вазоактивное действие α -1-адреноблокаторов в уменьшении ирритативного компонента при расстройствах мочеиспускания, в результате чего уменьшается ишемия в стенках МП [2]. В связи с наличием и системного сосудорасширяющего действия пациенты должны быть предупреждены о возможных проявлениях и последствиях симптоматической артериальной гипотензии. Повышенный риск ортостатической гипотензии отмечается у спинальных пациентов с верхнегрудным или шейным уровнем поражения спинного мозга, а также при склонности к пониженному

артериальному давлению. В этих случаях начинать прием препаратов следует на ночь в положении лежа [13]. При наличии сопутствующей артериальной гипертонии, атеросклеротическом поражении сосудов сердца и брахиоцефальных сосудов следует скорректировать схему лечения сопутствующей патологии.

При недостаточной эффективности традиционной медикаментозной терапии применяется ряд малоинвазивных методик лечения [13,18,40], включающий внутрипузырное введение АХП, капсаицина или резинифератоксина, инъекции препаратов ботулотоксина, эндоскопические манипуляции в области шейки МП и проксимальной уретры. Внутрипузырное введение АХП эффективно при необходимости минимизации побочного действия препарата, однако на практике использование этой методики ограничено в связи с необходимостью регулярной катетеризации, индивидуального разового приготовления растворимой фракции действующего вещества из выпускаемых в продажу таблетированных форм АХП.

Известно, что ощущение наполнения мочевого пузыря передается по спинному мозгу посредством двух типов афферентных аксонов: миелинизированных А δ -волокон, чувствительных к механическим раздражителям (напряжение, растяжение), и ноцицептивных немиелинизированных С-волокон. При поражении проводящих путей спинного мозга «перестраивается» рефлекторная система мочеиспускания [15,23,38]. Отмечается гипертрофия и возрастание возбудимости С-волокон в субуротелиальном сплетении, что приводит к повышению их чувствительности к механическим стимулам. В результате возрастает приток парасимпатических импульсов к мочевому пузырю и развивается гиперактивность детрузора.

Действие внутрипузырных инстилляций капсаицина или резинифератоксина основано на активации неселективных кальциевых каналов, сосредоточенных в большом количестве в ваниллоидных рецепторах (TRPV 1) сенсорных волокон С-типа. Повышенный приток ионов кальция вызывает первичное раздражение волокон с последующей их дегенерацией. В результате увеличивается емкость мочевого пузыря, уменьшается количество эпизодов недержания мочи. Однако, препарат не влияет на моторные и сенсорные парасимпатические нервные волокна, что не позволяет снизить максимальное детрузорное давление и обеспечить полноценную защиту верхних мочевых путей [38]. Также ограничивают применение данной методики в клинической практике технические сложности в приготовлении раствора. Более полноценное действие отмечается при эндоскопических инъекциях препаратов ботулотоксина типа А (БТ-А) в детрузор [29,40]. Это универсальное средство для лечения локальных мышечных спазмов различной природы. БТ необратимо блокирует транспортные белки, что приводит к

нарушению высвобождения ацетилхолина из пресинаптических терминалей. Клинический эффект БТ может развиваться постепенно в течение 2-7 дней или отсрочено на 2-3 недели. Через 1-2 месяца после инъекции в зоне блокирования транспорта ацетилхолина начинается образование новых функционально активных нервно-мышечных синапсов вследствие отрастания новых нервных терминалей от аксонов (спраутинг) [8,16]. Поэтому эффект инъекции БТ утрачивается в среднем через 3-6 месяцев. Впервые БТ-А был успешно применен в лечении нейрогенной дисфункции нижних мочевых путей при выраженных проявлениях ДСД. Dykstra в 1988 году [17], а затем и Schurch в 1990 году [35,36] использовали инъекции БТ-А в наружный уретральный сфинктер больным с поражением спинного мозга. Исследование показало, что препарат ликвидирует проявления ДСД примерно в 80% случаев. Применялось от 1 до 5 инъекций с интервалом от 1 недели до 1 месяца. Разработана трансуретральная методика введения препарата с помощью эндоскопа и трансперинеальная методика с использованием специальной электромиографической иглы, что сокращает расходы на проведение процедуры. Эффективность обеих методик практически одинакова [17,31].

В настоящее время БТ широко используется при лечении нейрогенной или идиопатической гиперактивности детрузора. Так по анализу литературы за период с 2000 года лечение данной патологии с помощью БТ-А проведено более чем у 600 пациентов. Всего на период 2006 года окончено 66 клинических исследований. Несмотря на относительно малое количество пациентов, в большинстве исследований отмечено статистически значимое улучшение уродинамических показателей, коррелирующее с улучшением удержания мочи и повышением качества жизни по оценочным шкалам [29]. Достигнутый эффект сохранялся от 6 до 12 месяцев и более. При этом эффективность при повторных инъекциях не снижалась. Исследование биопсийного материала пациентов до и после лечения БТ-А никаких ультраструктурных различий не выявило. Отсутствие активного аксонального спраутинга в гладкомышечной мускулатуре в отличие от поперечно-полосатой мускулатуры указывает на различия в патофизиологической реакции на токсин, что и обеспечивает длительность терапевтического эффекта [11,12].

В последние годы выявлены дополнительные механизмы действия БТ-А на функцию мочевого пузыря. После инъекции БТ-А отмечено снижение уровня сенсорных рецепторов в субуротелии, что приводит к уменьшению чувствительности С-волокон и, следовательно, к уменьшению гиперактивности детрузора [11,12,15,27]. Так по исследованиям Кио и сотр. [27] при субуротелиальном введении БТ-А достигалась более выраженная блокада субуротелиальных чувствительных волокон в сравнении с внутримышечным введением препарата в детрузор. В результате развивалась более

полная блокада сократительной функции МП. Однако, отмечены и нежелательные моменты в виде появления затрудненного мочеиспускания у 75 %, что приводило к необходимости катетеризации в 30 % случаев.

Наиболее часто используемый серотип препарата БТ в клинической практике - БТ-А. Выпускается два лицензионных препарата данного типа: Botox и Dysport. Несмотря на один серотип препараты не являются генерическими эквивалентами. На основе ряда исследований выявлено соответствие эффективности 1U Botox и 3-5 U Dysport [22,28].

В настоящее время широко варьируют методики анестезии при проведении манипуляции: локальное (интрауретральное) применение геля-анестетика, внутривезикулярное введение раствора анестетика, седация, спинальная анестезия или общий наркоз. Количество инъекций и объем разового введения препарата также разнообразны, что влияет как на эффективность лечения, так и на побочные эффекты [29]. В большинстве исследований сообщается о введении препарата в 30 точек по 1мл. Оптимальной суммарной дозой при проведении манипуляции является 300 U Botox или 500-750 U Dysport. По сообщениям различных авторов побочные эффекты, связанные с БТ-А, немногочисленные преходящие и не имеют серьезных последствий. Не отмечено ни одного случая развития вегетативной дизрефлексии при введении препарата. Имеется единичный случай появления преходящей общей мышечной слабости [48]. После инъекции БТ-А может развиваться затруднение опорожнения мочевого пузыря и увеличение остаточной мочи, поэтому все пациенты, нежелающие или редко выполняющие периодическую самокатетеризацию, должны быть предупреждены о возможных обстоятельствах. У незначительного количества пациентов вследствие антигенности БТ обнаружено появление иммунного ответа с нейтрализующими антителами. Поэтому большинство исследователей рекомендуют использовать наименьшие дозы, вызывающие желаемый клинический эффект, а также проводить повторные инъекции с перерывом не менее чем 3 месяца.

Трансуретральная резекция наружного уретрального сфинктера (ТУРС) является «золотым стандартом» в лечении ДСД [13,40]. При успешном проведении ТУРС адекватное опорожнение МП при физиологическом внутривезикулярном давлении и стабилизация функции верхних мочевых путей достигается в 70-90% случаев, что позволяет уменьшить частоту или даже прекратить периодическую катетеризацию при возможности рефлекторного опорожнения МП. Наилучшие результаты отмечаются при лазерной сфинктеротомии, при которой сводятся до минимума возможные осложнения (кровотечение, стриктуры уретры, эякуляторная дисфункция). Необходимость повторной операции при лазерной сфинктеротомии возникает в 7-15% случаев. При нежелании

пациента нивелировать проявления ДСД с помощью ТУРС методом выбора являются инъекции БТ [40].

Разнообразие патогенетических моментов развития НДНМП обеспечивает широкий спектр хирургических методов коррекции данных нарушений. Однако, прогрессивное развитие фармакологических исследований, внедрение новых малоинвазивных способов лечения ограничивает хирургическую активность. Хотя при выраженной сфинктерной недостаточности возможности консервативного лечения резко ограничены и наибольшую распространенность получили методы оперативной коррекции. При рефрактерном к терапии синдроме гиперактивного мочевого пузыря может быть выполнена крестцовая нейромодуляция [50,51,52] с подкожной имплантацией импульсного генератора. Первично проводится тестовая временная нейромодуляция в течение от 5 дней до 2 недель [25]. Затем по 10 критериям оценивается динамика дневника мочеиспусканий, заполняемого в начале и конце тестирования. Имплантация импульсного генератора осуществляется лишь в случае улучшения не менее 50% критериев. Таким образом, предварительное тестирование проходят 40-80% пациентов с рефрактерной гиперактивностью детрузора, хронической задержкой мочи. Эффективность терапии достигает 80%. Распространение метода ограничивает высокая стоимость лечения и жесткие критерии отбора больных [25]. Рядом авторов отмечается недостаточная результативность лечения при выраженном или полном нарушении проводимости спинного мозга [40].

При полном нарушении проводимости спинного мозга с большим объемом остаточной мочи, частыми обострениями мочевого инфекции, выраженными проявлениями синдрома гиперактивного мочевого пузыря и неэффективности применения АХП может быть проведено пересечение задних S2-S4 корешков с имплантацией под кожу живота или грудной клетки электрического стимулятора спинальных S2-S4 нервов [13,40,42]. При поступлении электрического импульса происходит сокращение как детрузора, так и наружного уретрального сфинктера. В связи с различной длительностью сокращения гладких и поперечно-полосатых мышц в ответ на раздражение сохраняющееся сокращение детрузора в период расслабления сфинктера обеспечивает адекватное мочеиспускание. Препятствием к выполнению данной операции может послужить нежелание мужчин утратить рефлекторную эрекцию или эякуляцию. Данное лечение не показано при снижении или утрате способности детрузора к сокращению при электрической стимуляции. В этих случаях рекомендуется выполнение аугментации мочевого пузыря (augmentation – увеличение) за счет фрагмента кишечника или пересадка устьев мочеточников в сформированную полость из сегмента кишечника [13,40].

Существующее на современном этапе разнообразие методов лечения позволяет успешно курировать пациентов с НДНМП. Однако, своевременность диагностики и раннее формирование наиболее подходящего лечения позволяет избежать возможных осложнений в последующем и повысить качество жизни больных. Достаточная информированность пациентов и их родственников по данной проблеме повышает мотивацию к лечению и улучшает конечный результат. Необходимость совместной работы в сфере помощи больным с НДНМП врачей разных специальностей (урологов, неврологов, нейрохирургов, нейрофизиологов) обосновывает целесообразность организации клинических центров по оказанию специализированной помощи.

Резюме

Показана актуальность изучения нейрогенной дисфункции нижних мочевых путей (НДНМП) при различных заболеваниях нервной системы. Представлены современные данные о распространенности НДНМП. Охарактеризованы возможные вторичные осложнения при патологии нервной системы, связанные с неадекватной коррекцией возникших расстройств мочеиспускания. Описаны достижения науки в изучении функциональной организации системы мочеиспускания в норме и при различных уровнях поражения нервной системы. Приведены патогенетические механизмы развития основных форм НДНМП и их диагностические критерии. Подчеркнута важность стандартизации терминологии, диагностических и лечебных процедур. Показаны достоинства и недостатки существующих методов лечения НДНМП. Указаны критерии отбора пациентов для проведения малоинвазивных лечебных манипуляций и хирургической коррекции при неэффективности консервативной терапии. Отмечена важность совместной работы в сфере помощи больным с НДНМП врачей разных специальностей (урологов, неврологов, нейрохирургов, нейрофизиологов), необходимость проведения дальнейших исследований по оптимизации лечебно-диагностических подходов к решению данной проблемы.

Литература

1. Алифанов Ю.В. Динамическая доплерэхоуретрография в диагностике нарушений уродинамики нижних мочевых путей у мужчин: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.40 / Ю. В. Алифанов; 2-ой Центральный воен. клин. госпиталь им. П.В. Мандрыка. – М., 2001. – 24 с.

2. Вишневский Е.Л., Лоран О.Б., Вишневский А.Е. Клиническая оценка расстройств мочеиспускания / Е. Л. Вишневский, – М.: ТЕРРА, 2001. – 96 с.
3. Данилов В.В., Вольных И.Ю., Данилова Т.И. и др. Обоснование сроков назначения М-холинолитиков при консервативном лечении гиперактивного мочевого пузыря // Урология. – 2006. – № 5. – С. 71–74.
4. Джавад-Заде М.Д., Державин А.М. Нейрогенные дисфункции мочевого пузыря.– М.: Медицина, 1989. – 384 с.
5. Лопаткин Н.А., Вишневский Е.П. Нейрогенная дисфункция мочевого пузыря // Руководство по урологии: В 3-х т. Т.2 / Под ред. Н. А. Лопаткина. – М.: Медицина, 1998. – с. 232 – 250.
6. Лопаткин Н.А. Спинальный мочевой пузырь // Руководство по урологии: В 3-х т. Т.2 / Под ред. Н.А. Лопаткина. – М.: Медицина, 1998. – с. 251 – 258.
7. Мазо Е.Б., Кривобородов Г.Г., Школьников М.Е. и др. Ботулинический токсин в лечении урологических заболеваний // Урология. – 2007. – № 2. – С. 76–80.
8. Орлова О.Р., Яхно Н.Н. Применение Ботокса (токсина ботулизма типа А) в клинической практике: руководство для врачей // М.: Каталог, 2001г. – 208 с.
9. Abrams P., Cardozo L., Fall M. et al. The standardisation of terminology in lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society // *Neurol Urodyn.* – 2002. – 21 (2). – P. 167–178.
10. Amend B., Hennenlotter J., Schafer T. et al. Effective treatment of Neurogenic Detrusor Dysfunction by combined high-dosed antimuscarinics without increased side-effects // *Eur Urol.* – 2008. – Vol. 53. – P. 1021–1028.
11. Apostolidis A., Haferkamp A., Aoki A.R. Understanding the Role of Botulinum Toxin A in the Treatment of the Overactive Bladder More than Just Muscle Relaxation // *Eur Urol.* – 2006. – Suppl. 5. – P. 670–678.
12. Apostolidis A., Dasgupta P., Fowler C.J. Proposed mechanism for the efficacy of injected botulinum toxin in the treatment of human detrusor overactivity // *Eur Urol.* – 2006. – Vol. 49. – P. 644–650.
13. Bladder management for adults with spinal cord injury: a clinical practice guideline for health-care providers / consortium for spinal cord medicine [Electronic resource]. – Paralyzed Veterans of America, 2006. – Mode of access:
<http://www.pva.org/site/DocServer/Bladder.WEB.pdf?docID=1101>. – Date of access 23.01.09.

14. Chapple C., Khullar V, Gabriel Z. et al. The effects of antimuscarinic treatments in overactive bladder: an update of a systematic review and meta-analysis // *Eur Urol.* – 2008. – Vol. 54, № 3. – P. 543–562.
15. Chapple C., Patel A. Botulinum toxin—new mechanisms, new therapeutic directions? // *Eur Urol.* – 2006. – Vol. 49. – P. 606–608.
16. Dykstra D.D. Use of Botulinum Toxin in Urologic Disorder // *Scientific and therapeutic aspects of Botulinum toxin* / edited by M. F. Brin, J. Jancovic, M. Hallett-Lippincott. – Philadelphia: Williams and Wilkins, 2002. – P. 351–356.
17. Dykstra D.D., Sidi A.A., Scott A.B. et al. Effects of botulinum A toxin on detrusor-sphincter dyssynergia in spinal cord injury patients // *J Urol.* – 1988. – Vol. 139. – P. 919–922.
18. Fowler C. Intravesical treatment of overactive bladder // *Urology.* – 2000. – Vol. 55, № 5 A. – P. 60–64.
19. Game X., Castel-Lacanal E., Bentaleb Y., et al. Botulinum toxin A detrusor injections in patients with Neurogenic Detrusor Overactivity significantly decrease the incidence of symptomatic urinary tract infections // *Eur Urol.* – 2008. – Vol. 53. – P. 613 – 619.
20. Giannantoni A., Scivoletto G., Di Stasi S.M. et al. Clean intermittent catheterization and prevention of renal disease in spinal cord injury patients / *Spinal Cord.* – 1998. – Vol. 36. – P. 29–32.
21. Giannantoni A., Di Stasi S.M., Stephen R.L. et al. Intravesical resiniferatoxin versus botulinum-A toxin injections for neurogenic detrusor overactivity: a prospective randomized study // *J Urol.* – 2004. – Vol. 172, № 1. – P. 240–243.
22. Grosse J., Kramer G., Stohrer M. Success of Repeat Detrusor Injections with Severe Neurogenic Detrusor Overactivity and Incontinence // *Eur Urol.* – 2005. – Vol. 47. – P. 653–659.
23. Groat W.C. Autonomic systems to the urinary bladder and sexual organs / W. C. Groat, A. M. Booth // *Peripheral neuropathy.* – Vol. 1. / edited by P. J. Dyck [et al.]. – W.B. Saunders Company, 1984. – P. 285–299.
24. Haferkamp A., Staehler G., Gerner H.J. et al. Dosage escalation of intravesical oxybutynin in the treatment of neurogenic bladder patients // *Spinal Cord.* – 2000. – Vol. 38, № 4. – P. 250–254.

25. Kessler T.M., Madersbacher H., Kiss G. Prolonged sacral neuromodulation testing using permanent leads: a more reliable patient selection method? // *Eur Urol.* – 2005. – Vol. 47. – P. 660–665.
26. Kuo H.C. Urodynamic evidence of effectiveness of botulinum A toxin injection in treatment of detrusor overactivity refractory to anticholinergic agents // *Urology.* – 2004. – Vol. 63. – P. 868–872.
27. Kuo H.C. Clinical effects of suburothelial injection of botulinum A toxin on patients with nonneurogenic detrusor overactivity refractory to anticholinergics // *Urology.* – 2005. – Vol. 66. – P. 94–98.
28. Maria G., Cadeddu F., Brisinda D. et al. Management of bladder, prostatic and pelvic floor disorders with botulinum neurotoxin // *Curr Med Chem.* – 2005. – Vol. 12. – P. 247–265.
29. Patel A., Patterson J., Chapple Ch. Botulinum Toxin Injection for Neurogenic and Idiopathic Detrusor Overactivity: A Critical Analysis of Results // *Eur Urol.* – Vol. 50. – 2006. – P. 684–710.
30. Penders J., Huylensbroeck A.A.Y., Everaert K. et al. Urinary infections in patients with spinal cord injury // *Spinal Cord.* – 2003. – Vol. 41, P. 549–552.
31. Petit H., Wiart L., Gaujard E. et al. Botulinum A toxin treatment for detrusor-sphincter dyssynergia in spinal cord disease // *Spinal Cord.* – 1998. – Vol. 36. – P. 91–94.
32. Schäfer W., Abrams P., Liao L. et al. Good Urodynamic Practices: Uroflowmetry, Filling Cystometry and Pressure-Flow Studies // *Neurol. Urodyn.* – 2002. – Vol. 21. – P.261–274.
33. Schurch B., Denys P., Kozma Ch.M. et al. Botulinum Toxin A improves the quality of life of patients with neurogenic urinary incontinence // *Eur Urol.* – 2007. – Vol. 52. – P. 850 – 859.
34. Shin J.C. Effect of the intravesical resiniferatoxin instillation evaluated by the ice provocative urodynamic study // *Spinal Cord.* – 2006. – Vol. 44, № 5. – P. 309–314.
35. Schurch B, Schmid D., Stohrer M. Treatment of neurogenic incontinence with botulinum toxin A // *N Engl J Med.* – 2000. – Vol. 342. – P. 665.
36. Schurch B., Stohrer M., Kramer G. et al. Botulinum-A toxin for treating detrusor hyperreflexia in spinal cord injured patients: a new alternative to anticholinergic drugs? Preliminary results // *J Urol.* – 2000. – Vol. 164. – P. 692–697.

37. Schurch B., Schmid D.M., Karsenty G. et al. Can neurologic examination predict type of detrusor sphincter-dyssynergia in patients with spinal cord injury? // *Urology*. – 2005. – Vol. 65, № 2. – P. 243–246.
38. Silva C., Silva J., Ribeiro M-J. et al. Urodynamic effect of intravesical resiniferatoxin in patients with Neurogenic Detrusor Overactivity of spinal origin: results of a double-blind randomized placebo-controlled trial // *Eur Urol*. – 2005. – Vol. 48. – P. 650–655.
39. Stohrer M., Madersbacher H., Richter R. et al. Efficacy and safety of propiverine in SCI-patients suffering from detrusor hyperreflexia – a double-blind, placebo-controlled clinical trial // *Spinal Cord*. – 1999. – Vol. 37, № 3. – P. 196–200.
40. Stohrer M., Castro-Diaz D., Chartier-Kastler E. et al. Guidelines on neurogenic lower urinary tract dysfunction / European Association of Urology, 2003.
41. Suzuki T., Ushiyama T. Vesicoureteral reflux in the early stage of spinal cord injury: a retrospective study // *Spinal Cord*. – 2001. – Vol. 39. – P. 23–25.
42. Van Kerrebroeck E.V., Van der Aa H.E., Bosch J.L. et al. Sacral rhizotomies and electrical bladder stimulation in spinal cord injury. Part I: Clinical and urodynamic analysis. Dutch Study Group on Sacral Anterior Root Stimulation // *Eur. Urol*. – 1997. – Vol. 31, № 3. – P. 263–671.
43. Weld K., Dmochowski R. Association of level of injury and bladder behavior in patients with post-traumatic spinal cord injury // *Urology*. – 2000. – Vol. 55. – P. 490–494.
44. Weld K., Dmochowski R. Effect of bladder management on urological complications in spinal cord injured patients / *J Urol*. – 2000. – Vol. 163. – P. 768–772.
45. Weld K.J., Graney M.J., Dmochowski R.R. Clinical significance of detrusor sphincter dyssynergia type in patients with post-traumatic spinal cord injury // *Urology*. – 2000. – Vol. 56, № 4. – P. 565–568.
46. Wiart L., Joseph P.A., Petit H. et al. The effects of capsaicin on the neurogenic hyperreflexic detrusor. A double blind placebo controlled study in patients with spinal cord disease. Preliminary results // *Spinal Cord*. – 1998. – Vol. 36, № 2. – P. 95–99.
47. Wyndaele J. Complications of intermittent catheterization: their prevention and treatment // *Spinal Cord*. – 2002. – Vol. 40. – P. 536–541.
48. Wyndaele J., Van Dromme S. Muscular weakness as side effect of botulinum toxin injection for neurogenic detrusor overactivity // *Spinal Cord*. – 2002. – Vol. 40 – P. 599–600.

49. Reynard J.M., Vass J., Sullivan M.E. et al. Sphincterotomy and the treatment of detrusor-sphincter dyssynergia: current status, future prospects // *Spinal Cord*. - 2003. - Vol. 41, № 1. - P. 1–11.
50. Rittenmeyer H. Sacral nerve neuromodulation (InterStim) Part I: review of the InterStim system // *European Urology Today*. - 2008. - Vol. 20, № 3 (June/July). - P. 35–36.
51. Rittenmeyer H. Sacral nerve neuromodulation (InterStim) Part II: review of the InterStim system // *European Urology Today*. - 2008. - Vol. 20, № 4 (August/September). - P. 39–40.
52. Ruud Bosch J. L. H. Sacral neuromodulation – treatment success is not just a matter of optimal electrode position // *BJU International*. - 2000. - Vol. 85, suppl. № 3. - P. 20–21.