

НЕЙРОГЕННЫЙ МОЧЕВОЙ ПУЗЫРЬ И РАССЕЯННЫЙ СКЛЕРОЗ

УДК 616.61+616.832—004.2

Поступила 22.06.2009 г.



В.Н. Крупин, д.м.н., зав. кафедрой урологии¹;

А.Н. Белова, д.м.н., профессор, руководитель отделения функциональной диагностики²;
главный внештатный невролог департамента здравоохранения администрации Н. Новгорода

¹Нижегородская государственная медицинская академия, Н. Новгород;

²Нижегородский НИИ травматологии и ортопедии Минздравсоцразвития, Н. Новгород

Даны общие представления о нейрогенном мочевом пузыре. Изложены сведения о патофизиологии дисфункции нижних мочевых путей у больных рассеянным склерозом. Показаны особенности клинических проявлений нейрогенного мочевого пузыря при этом заболевании. Рассмотрены вопросы диагностики и лечения нарушений мочеиспускания у пациентов с рассеянным склерозом.

Ключевые слова: нейрогенный мочевой пузырь, рассеянный склероз.

English

Neurogenic bladder and multiple sclerosis

V.N. Krupin, D.Med.Sc., Head of the Department of Urology¹;

A.N. Belova, D.Med.Sc., Professor, Head of the Department of Functional Diagnostics²;
Chief Consulting Neurologist, the Department of Health of Nizhny Novgorod Administration

¹Nizhny Novgorod State Medical Academy, Nizhny Novgorod;

²Nizhny Novgorod Research Institute of Traumatology and Orthopedics Ministry of Health and Social Development, Nizhny Novgorod

There have been presented general information of neurogenic bladder and the data on pathophysiology of lower urinary tract dysfunction in patients with multiple sclerosis. The characteristics of clinical presentations of neurogenic bladder in multiple sclerosis have been stated. There have been considered diagnosis and treatment problems of urinary disorders in patients with multiple sclerosis.

Key words: neurogenic bladder, multiple sclerosis.

Частота патологии нижних мочевых путей при рассеянном склерозе (РС), по данным разных авторов, варьирует от 50 до 90% [1–8], в то время как почки при этом заболевании страдают значительно реже, лишь при длительно существующей грубой дисфункции мочевого пузыря [9]. Почти в 10% случаев нарушение мочеиспускания наблюдается при дебюте заболевания (как моносимптом или в комплексе с другими проявлениями), имея характер острой задержки мочи «неясной этиологии» либо остро развившегося ургентного недержания мочи [8, 10]. В дальнейшем не менее чем половина пациентов с РС имеет постоянные проблемы с мочевым пузырем [11, 12]. Расстройства уродинамики в значительной степени инвалидизируют больного, создавая ему не только медицинские, но и психологические проблемы [13, 14]. Недержание мочи особенно деморализует пациента в тех случаях, когда ему все труднее становится ходить и передвижение сопряжено со значительными усилиями.

Прежде чем рассматривать вопросы нарушения мочеиспускания при РС, кратко напомним основные положения, касающиеся понятия «нейрогенный мочевой пузырь» (НМП).

В норме объем мочевого пузыря составляет 300–500 мл, а первые ощущения его наполнения возникают при поступлении 50% данного объема. Диурез (суточное количество мочи) у взрослого человека, находящегося на обычном питьевом режиме, может колебаться от 500 до 1500 мл, две трети этого объема выделяется с 6:00 до 18:00. За сутки происходит в среднем 4–6 мочеиспусканий. Эффективный объем мочевого пузыря (количество мочи, выделенное за одно мочеиспускание) колеблется в диапазоне от 100 до 400 мл, составляя в среднем 200–300 мл. Остаточная моча (моча, остающаяся в мочевом пузыре после мочеиспускания; ее объем измеряется с помощью ультразвукового исследования либо путем катетеризации) не превышает в норме 30–50 мл [15–16]. Механизм мочеиспускания

Для контактов: Крупин Валентин Николаевич, тел. раб. 8(831)438-93-51, тел. моб. 8-910-797-99-72; e-mail: vn.krupin@mail.ru

следующий. Растяжение мочевого пузыря мочой и повышение давления в нем приводит к раздражению рецепторов стенки мочевого пузыря. По афферентным путям в спинальный центр мочеиспускания (сегменты S_2-S_4) поступают прессорные импульсы, вызывающие безусловный рефлекс опорожнения мочевого пузыря (реципрокное сокращение детрузора и расслабление сфинктеров). Одновременно из спинного мозга по восходящим путям эти импульсы достигают стволовых центров микции и коры больших полушарий, обеспечивая ощущение позыва на мочеиспускание. В свою очередь нисходящие церебральные влияния при наличии социально подходящих условий обеспечивают произвольное мочеиспускание.

Нейрогенный мочевой пузырь — это термин, который употребляется для описания самых разнообразных нарушений резервуарной и эвакуаторной функций мочевого пузыря, возникающих вследствие поражения нервной системы на различных уровнях (головной мозг, спинной мозг, периферические нервы, интрамуральный аппарат пузыря). Таким образом, НМП — не самостоятельная нозологическая единица, а собирательное понятие, объединяющее большую группу нейрогенных расстройств мочеиспускания. Общей их чертой является снижение или полная утрата произвольного контроля над мочеиспусканием [14, 17]. Характер и выраженность нарушения функции нижних мочевыводящих путей зависят в первую очередь от локализации очага поражения нервной системы, и лишь во вторую — от этиологии этого поражения.

Классификация НМП. Многочисленность факторов, определяющих характер и выраженность нарушений мочеиспускания, а также многообразие вариантов этих нарушений привели к тому, что до сих пор нет единой общепризнанной классификации НМП. Как чрезмерное упрощение, так и излишнее усложнение классификаций делает их зачастую мало пригодными для врачей-практиков, а существование значительного числа синонимов, используемых для обозначения нейрогенных дисфункций мочевого пузыря, создает дополнительную путаницу. Большинство классификаций НМП построено на анатомическом или на функциональном принципе либо совмещает два этих подхода.

Анатомический принцип классификации учитывает локализацию поражения по отношению к структурам, участвующим в регуляции акта мочеиспускания: корковые и мостовой (понтинный) центры, симпатический грудопоясничный центр ($Th_{11}-L_2$), сакральный парасимпатический центр (S_2-S_4), периферические нервы и сплетения, интрамуральные ганглии пузыря. Соответственно выделяют супраспинальный, супрасакральный спинальный, инфрасакральный, периферический экстрамедуллярный мочевой пузырь и, наконец, поражение мышц мочевого пузыря [18–19]. В упрощенном варианте все поражения нервной системы, приводящие к нарушению функции нижних мочевых путей, делят на надсегментарные и обусловленные поражением в пределах периферического аппарата регуляции мочеиспускания [20].

Функциональный принцип классификации основан на характеристике нарушений эвакуаторной и резервуарной функций мочевого пузыря, состояние которых оценивается с использованием уродинамических методов обследования. Учитываются степень нарушения тормозных супраспинальных влияний, сохранность рефлекторной спинальной активности и афферентной/эфферентной импульсации. В наиболее общем варианте выделяют гиперрефлекторный и гипо- или арефлекторный мочевой пузырь [15, 21–23]. Между анатомической локализацией поражения нервной системы и характером нарушения функции пузыря существуют тесные корреляционные взаимоотношения. Надсегментарный НМП является гиперрефлекторным (по крайней мере, до момента развития вторичной атонии мочевого пузыря), тогда как обусловленный поражением в пределах периферического аппарата регуляции мочеиспускания — гипо- или арефлекторным.

Гиперрефлекторный мочевой пузырь развивается вследствие разобщения спинального центра микции и церебральных центров, оказывающих нисходящее тормозящее действие на спинальные структуры, и характеризуется растормаживанием активности спинальных центров. Клинически гиперрефлекторный НМП проявляется учащенным мочеиспусканием, повелительными (императивными) позывами на мочеиспускание, неконтролируемыми стремительными выделениями мочи, нередко в самой неподходящей обстановке (императивное недержание мочи). При проведении цистоманометрии регистрируются непроизвольные сокращения детрузора в фазе наполнения пузыря. Если поражение локализуется выше мостового центра микции, который в норме обеспечивает синхронность работы детрузора и сфинктеров мочевого пузыря, то клиническая картина ограничивается вышеназванными симптомами. Если же поражение нервной системы отмечается ниже варолиева моста, но выше сегментарных центров мочеиспускания, то вследствие нарушения согласованной работы сфинктеров и детрузора может развиваться феномен детрузор-сфинктерной диссинергии. Наличие этого феномена приводит к затруднениям при опорожнении пузыря (необходимость натуживания для изгнания мочи), к увеличению объема остаточной мочи в пузыре, иногда — к полной задержке мочи.

Основные клинические характеристики **гипо- или арефлекторного НМП** следующие: мочевой пузырь атоничный, переполнен мочой и увеличен в объеме, выделение мочи происходит каплями либо прерывистыми небольшими порциями, значительное количество остаточной мочи обуславливает высокий риск уроинфекций [20]. Больные жалуются на увеличение интервалов между позывами на мочеиспускание (иногда такие позывы возникают всего 1–2 раза в день), на необходимость напрягать брюшной пресс, чтобы начать и поддерживать мочеиспускание. Моча вытекает слабой струей. Неврологическими симптомами, свидетельствующими о сакральном уровне поражения спинного мозга, являются: снижение тонуса наружного анального сфинктера (что приводит к неудержанию кала); отсутствие бульбокавернозного рефлекса, замыкаю-

щегося на уровне S₃–S₄, снижение или отсутствие кожного анального рефлекса, замыкающегося на уровне S₄–S₅; болевая гипестезия в аногенитальной области. При цистоманометрии выявляются снижение тонуса и гипорефлексия детрузора в фазе наполнения пузыря и снижение сократительной способности детрузора в фазе выделения мочи. Со временем в мышцах пузыря, лишенных спинальной иннервации, наступают дистрофические изменения, снижаются растяжимость пузыря и его емкость, формируется вторично-сморщенный мочевого пузыря. Кроме того, хроническая задержка мочи приводит к развитию осложнений со стороны верхних мочевых путей — к атонии устьев и самих мочеточников, пиелозктазии, гидронефрозу, хроническому пиелонефриту, в конечной стадии — к хронической почечной недостаточности.

Неврологу следует помнить о том, что помимо НМП существуют и другие формы нарушений мочеиспускания. Гиперактивный мочевого пузыря (термин, принятый Международным комитетом по удержанию мочи и обозначающий пузырь с повышенной сократительной активностью детрузора, что больной с сохраненной чувствительностью воспринимает как императивные позывы на мочеиспускание) может развиваться не только при поражении нервной системы, но и вследствие воспалительных и обструктивных процессов в нижних мочевых путях, а также иметь идиопатический характер [24].

Патофизиология уродинамических расстройств при РС имеет ряд особенностей. РС характеризуется поражением самых различных уровней центральной нервной системы, однако роль церебральных очагов демиелинизации в возникновении дисфункции мочевого пузыря, по-видимому, не столь велика. В настоящее время полагают, что по причине билатеральной локализации корковых центров микции очаги демиелинизации в головном мозге не могут являться причиной значимых уродинамических нарушений. Исключения составляют редкие случаи локализации бляшек в покрышке варолиева моста, при которых нарушение центральной регуляции мочеиспускания обусловлено двусторонним поражением понтинных миктурических центров и сочетается с глазодвигательными нарушениями [11, 25]. Решающее значение, вероятно, имеет демиелинизирующий процесс в задних и боковых канатиках спинного мозга [5]. Изменения в шейном отделе спинного мозга при аутопсии обнаруживаются почти всегда, тогда как вовлечение поясничного и сакрального отделов наблюдается реже — по данным J.G. Blaivis и S.A. Kaplan, соответственно в 40 и в 18% случаев [26]. Причиной возникновения тазовых расстройств служит, как полагают, поражение тонких миелиновых A δ -волокон, проводящих афферентные импульсы от мочевого пузыря транспинально к мостовому миктурическому центру. Это сопровождается уменьшением ингибирующей импульсации со стороны мостового миктурического центра и активизацией рефлекторной активности на спинальном (сакральном) уровне. Афферентными волокнами спинального рефлекса опорожнения пузыря служат немиелинизированные C-волокна. Сокращения

детрузора в отсутствие тормозных центральных влияний осуществляются рефлекторно, в ответ на наполнение мочевого пузыря, т.е. формируется гиперрефлекторный мочевого пузыря. Действительно, самой частой находкой при уродинамическом обследовании этих больных является детрузорная гиперрефлексия — она обнаруживается в 50–99% случаев [4, 27, 28].

При прерывании проводящих спинальных путей помимо резервуарной часто страдает и эвакуационная функция мочевого пузыря: при сокращении детрузора вместо нормальной релаксации сфинктера уретры и мышц тазового дна также возникает их сокращение, т.е. развивается синдром детрузор-сфинктерной диссинергии. Детрузор-сфинктерная диссинергия у больных с гиперактивным мочевым пузырем обнаруживается в 35–65% случаев, причем ее возникновение связывают в первую очередь с нарушением координированной работы поперечно-полосатого сфинктера, тогда как гладкомышечный сфинктер обычно синергичен [25]. Гиперрефлексия детрузора более чем в половине случаев сочетается со снижением его сократительной способности, что в значительной степени осложняет терапию [2, 29].

Существенно реже (в 5–20% случаев) при РС наблюдается гипо- или арефлексия детрузора, происхождение которой связывают с сакральным уровнем процесса либо с прогрессирующим поражением детрузора [2, 8, 30].

Таким образом, наиболее характерны следующие варианты уродинамических нарушений при РС:

- 1) гиперрефлексия детрузора без детрузор-сфинктерной диссинергии;
- 2) гиперрефлексия детрузора в сочетании с диссинергией поперечно-полосатого сфинктера уретры;
- 3) гипо- или арефлексия детрузора. По данным M.B. Chancellor и J.G. Blaivas [27], эти варианты в среднем встречаются в 38, 29 и 26% случаев.

Клиническая симптоматика НМП при РС является вариабельной. Четко выделить классический вариант нарушения мочеиспускания удастся далеко не всегда, поскольку клиническая картина, как правило, обусловлена диффузным поражением ЦНС. Тем не менее всегда существуют жалобы, в наибольшей степени беспокояющие больного. К числу основных жалоб относят следующие (расположены в порядке убывания частоты встречаемости у пациентов с РС) [25]:

- императивные позывы (внезапный выраженный позыв на мочеиспускание);
- учащенное мочеиспускание (мочеиспускание через короткие промежутки времени, более 8 раз в сутки);
- ургентное недержание мочи (внезапный выраженный позыв на мочеиспускание, сопровождающийся потерей мочи);
- трудности при начале мочеиспускания (приходится натуживаться, долго ожидать начала мочеиспускания);
- прерывистое мочеиспускание (вытекание мочи прерывистой струей);
- чувство неполного опорожнения пузыря;
- ночной энурез (непроизвольное мочеиспускание во время сна).

Первые три симптома (императивные позывы, учащенное мочеиспускание и urgentное недержание мочи) чаще всего отражают наличие у больного гиперрефлексии детрузора (нарушение накопительной функции пузыря). Необходимо помнить, однако, что императивные позывы и учащенное мочеиспускание могут наблюдаться и при инфекции мочевыводящих путей (цистит). Неправильная трактовка этих жалоб может привести к диагностическим и терапевтическим ошибкам. В то же время замечено, что уроинфекции у пациентов с РС редко сопровождаются дизурическими жалобами, характеризующаясь чаще изменением цвета мочи, ее помутнением и неприятным запахом [31].

Остальные жалобы (затруднение при начале мочеиспускания, прерывистое мочеиспускание, чувство неполного опорожнения пузыря, энурез) характеризуют нарушение эвакуаторной функции пузыря. Нарушения эвакуации мочи теоретически могут быть вызваны как экстра- или интрауретральной обструкцией (аденома предстательной железы, камни мочевого пузыря), так и изменением сократительной способности детрузора. При РС, однако, основная причина этих симптомов — детрузор-сфинктерная диссинергия. Для выявления названных жалоб необходимо задать больному конкретные прямые вопросы (сам больной редко первым сообщает об этих явлениях). Наличие симптомов, указывающих на нарушение эвакуаторной функции пузыря, всегда должно насторожить врача в отношении неполного его опорожнения. В то же время отсутствие таких жалоб еще не гарантирует полноценности опорожнения пузыря. Так, в исследовании C.D. Betts и соавт. [25] установлено, что из 170 больных с РС у 63% объем остаточной мочи превышал 100 мл, однако жалобу на неполное опорожнение предъявили меньше половины из них (47%). Среди тех, кто утверждал, что опорожняет пузырь полностью, 83% ошибались. Неполное опорожнение пузыря является ключевым моментом при выборе тактики лечения, поэтому полагаться только на жалобы пациента в этом случае нельзя, необходимо инструментальное обследование. Задержка мочи в пузыре и рефлюкс мочи, типичные для детрузор-сфинктерной диссинергии, способствуют развитию инфекции мочевыводящих путей и камнеобразованию [9, 32]. В то же время развитие грубой восходящей уроинфекции и гидронефроза на фоне детрузор-сфинктерной диссинергии при РС отмечается редко, возможно вследствие снижения сократительной способности детрузора и отсутствия существенного повышения внутрипузырного давления [2, 33]. Риск патологии верхних мочевых путей при РС возникает чаще при наличии постоянного катетера у пациентов с выраженной стойкой неврологической симптоматикой [34, 35].

Основной отличительной особенностью клинических уроневрологических симптомов при РС, как и прочих неврологических проявлений этого заболевания, является их изменчивость, в особенности на начальных стадиях болезни. Объяснением этому служит патогенетическая связь урологических нарушений с демиелинизирующим процессом, повреждающим белое вещество головного и спинного мозга. Процесс демиелинизации,

обусловленный аутоиммунным воспалением, может под влиянием различных факторов замедляться или, наоборот, ускоряться, параллельно происходит частичная ремиелинизация в очагах поражения. Поэтому состояние больных вначале подвержено значительным колебаниям в зависимости от наличия обострения или ремиссии. Но со временем наблюдаются стабилизация и прогрессирование патологической симптоматики. Если на ранних стадиях болезни может наблюдаться лишь учащенное мочеиспускание и/или императивные позывы, то на поздних стадиях, при тяжелом поражении спинного мозга, пациент вообще может утратить способность произвольного мочеиспускания и опорожнять пузырь лишь благодаря рефлекторным сокращениям детрузора [36]. Близкое расположение в спинном мозге центров иннервации нижних конечностей и тазовых органов объясняет некоторый параллелизм между прогрессированием нижнего спастического парапареза и гиперактивностью мочевого пузыря: к тому времени, когда пациент способен передвигаться только в инвалидном кресле, расстройства мочеиспускания присутствуют почти неизбежно.

Диагностика характера и выраженности дисфункции нижних мочевых путей у больных РС основывается на анализе жалоб и анамнеза и на данных лабораторных и инструментальных методов диагностики.

Выяснение **анамнеза и жалоб** производится путем расспроса больного, причем вопросы должны быть очень четкими, направленными на уточнение конкретных жалоб и обстоятельств появления тех или иных симптомов. Для неврологов, не имеющих большого опыта расспроса больных с урологическими расстройствами, рекомендуется использовать специальные опросники, что позволяет формализовать процедуру сбора анамнеза и не пропустить важные в диагностическом отношении моменты. Удобно использовать, например, опросник «Международный балл симптомов при заболеваниях предстательной железы» (International Prostate Symptom Score, или IPSS), который первоначально был разработан для больных с заболеваниями предстательной железы [37, 38], затем переведен на русский язык и апробирован у больных РС [2, 39]. Кроме того, больного просят в течение нескольких дней вести дневник мочеиспусканий, в котором пациент ежедневно должен отмечать время каждого мочеиспускания, его продолжительность, объем выделенной мочи, а также регистрировать эпизоды императивного недержания мочи [6]. Это помогает и врачу, и самому пациенту в уточнении характера имеющихся расстройств.

Лабораторные исследования включают в себя общий анализ мочи, при необходимости — анализ мочи по Нечипоренко и бактериологическое исследование (посев) для определения наличия воспалительного процесса. Оценка функционального состояния почек ограничивается рутинными методами диагностики (анализ мочи по Зимницкому и проба Реберга), более сложные исследования проводят лишь при выявлении отклонений от нормы.

Инструментальные методы обследования включают УЗИ почек и мочевого пузыря и уродинамическое

исследование (использование комплекса диагностической аппаратуры с целью получения данных, характеризующих функциональное состояние нижних мочевых путей). *УЗИ почек и мочевого пузыря* (доступный практически для всех пациентов диагностический метод) является обязательным для всех без исключения больных РС, поскольку позволяет получить информацию, которая во многом определяет тактику дальнейшего ведения больного. Информация эта касается в первую очередь объема остаточной мочи в мочевом пузыре. Обследование проводят после того, как пациент произвольно опорожнил мочевой пузырь. Безусловно, объем остаточной мочи можно определить и путем катетеризации больного после произвольного мочеиспускания, однако *УЗИ* является менее травматичным и в то же время достаточно информативным способом. По результатам обследования можно не только косвенно судить о функциональном состоянии детрузора и о наличии инфравезикальной обструкции, но и принимать решение о показаниях к катетеризации пациента. *УЗИ* наполненного мочевого пузыря дает возможность диагностировать цистит, наличие камней в мочевом пузыре. *УЗИ* почек позволяет уточнить анатомическое состояние верхних мочевых путей (наличие аномалий развития и камней, признаки воспалительного процесса, гидронефротическая трансформация), что также может послужить основой для принятия дальнейших решений относительно тактики ведения больного. В случаях обнаружения на *УЗИ* изменений в верхних мочевых путях может быть показанной *рентгенодиагностика* (экскреторная урография с нисходящей цистографией, микционная цистоуретрография), при выраженном цистите — *эндоскопическое исследование мочевого пузыря*.

На основании расспроса больного и результатов *УЗИ* мочевого пузыря уже можно составить ориентировочное суждение о форме дисфункции нижних мочевых путей (табл. 1).

Однако только по клиническим признакам и *УЗИ* определить тип дисфункции мочевого пузыря можно далеко не всегда — так, например, невозможно отличить гиперрефлексию детрузора со снижением его сократительной способности от сочетания детру-

зорной гиперрефлексии с детрузор-сфинктерной диссинергией. Ошибки в определении типа дисфункции в свою очередь могут привести к неправильному подбору лекарственных препаратов и к неэффективности терапии либо развитию побочных эффектов. Как считает Е.Б. Мазо [2], назначение лекарственной терапии больным РС без предварительного выполнения уродинамического исследования возможно лишь в случаях сохраненного акта произвольного мочеиспускания и объема остаточной мочи не более 150 мл. В остальных случаях, по мнению многих урологов, необходимо специализированное уродинамическое обследование. В то же время приходится признать, что помимо инвазивности метода и высокой стоимости оборудования применение уродинамического обследования ограничено частым отсутствием корреляций между клинической симптоматикой и уродинамическими находками, а также изменчивостью последних [40].

Полное уродинамическое обследование включает цистометрию с одновременной регистрацией электромиограммы тазового дна, урофлоуметрию, профилометрию, видеомониторинг, однако далеко не всем больным РС с нейроурологической патологией показано проведение всех этих методик. Задача клинициста — определить тот минимальный набор исследований, который необходим для установления типа нейрогенной дисфункции и выбора тактики лечения.

Самый доступный из уродинамического набора метод — *урофлоуметрия*, которая позволяет регистрировать степень снижения объемной скорости потока мочи и увеличение времени мочеиспускания. Проводимая при разном наполнении пузыря, она дает возможность оценить функциональное состояние детрузора и его резервы, сократительную способность детрузора, проходимость пузырно-уретрального сегмента. Это неинвазивный метод, однако только одного его тоже недостаточно для диагностики типа пузырной дисфункции.

Более сложный и инвазивный метод — *цистометрия*, позволяющая дополнить недостающую объективную информацию. Уродинамическими признаками гиперрефлексии детрузора, по данным цистометрии наполнения, являются нестабильность детрузора (спонтанные или вызванные изменением положения тела либо

Таблица 1

Сочетание клинических признаков при различных типах дисфункции нижних мочевых путей (Е.Б. Мазо и соавт., 2002)

Клинические показатели	Детрузорная гиперрефлексия	Сочетание детрузорной гиперрефлексии и детрузор-сфинктерной диссинергии	Сочетание детрузорной гиперрефлексии и снижения сократимости детрузора	Детрузорная арефлексия
Более 8 мочеиспусканий в сутки	+	+	+	—
8 или менее мочеиспусканий в сутки	—	—	—	—
Учащенное мочеиспускание и императивные позывы	+	±	+	—
Императивное недержание мочи	+	±	±	—
Обструктивные симптомы (затруднение при начале мочеиспускания, прерывистое мочеиспускание, чувство неполного опорожнения пузыря)	—	+	+	+
Остаточная моча	—	±	+	+

кашлем сокращения детрузора в фазе наполнения пузыря), снижение комплаенса (значительное повышение детрузорного давления в ответ на введение небольших объемов жидкости). К уродинамическим признакам гипорексии детрузора относятся отсутствие повышения внутрипузырного давления в ходе наполнения пузыря и позыва к мочеиспусканию. О наличии детрузор-сфинктерной диссинергии может свидетельствовать усиление участия абдоминального давления в опорожнении пузыря. Но аналогичные результаты будут получены и при низкой сократительной функции детрузора на фоне повышения уретрального сопротивления. Поэтому с более высокой степенью достоверности наличие детрузор-сфинктерной диссинергии устанавливают путем *электромиографического исследования*, которое проводят синхронно с микционной цистометрией: при наличии диссинергии обнаруживается синхронное сокращение мочевого пузыря и анального сфинктера во время микции [36].

При проведении всех инструментальных видов обследования необходимо принимать во внимание высокую изменчивость урологических нарушений при РС. Исследования выполняют не только для первоначального уточнения характера уродинамических расстройств, но и с целью определения правильности и эффективности назначенных лечебных воздействий. Специализированные центры по оказанию помощи больным с рассеянным склерозом должны либо располагать соответствующим оборудованием и специалистами, либо иметь возможность направлять пациентов на обследование в другие медицинские учреждения.

Лечение нарушений функции тазовых органов при РС проводит скорее невролог, чем уролог, поскольку, во-первых, эти нарушения по сути являются не чем иным, как одним из основных клинических проявлений основного заболевания (рассеянного склероза), т.е. их природа — неврогенная, а не урологическая; во-вторых, лечение чаще является достаточно несложным и эффективным (уродинамические расстройства при РС рассматриваются как наиболее поддающиеся терапии в сравнении с остальной симптоматикой). Случаи, когда нужно активное вмешательство уролога (показания к оперативному лечению дисфункции мочевого пузыря, поражение почек), достаточно редки. Тем не менее консультативная урологическая помощь больным РС должна быть доступна, поэтому в штате специализированных центров для таких больных обычно предусмотрена ставка врача-уролога.

Основа лечения уроневрологических расстройств при РС — медикаментозная терапия, при необходимости — в сочетании с самокатетеризацией мочевого пузыря. С теоретических позиций фармакотерапия должна учитывать характер дисфункции мочевого пузыря (гиперрефлексия детрузора, гиперрефлексия детрузора в сочетании с детрузор-сфинктерной диссинергией или в сочетании со сниженной сократительной способностью детрузора, гипорексия детрузора) и назначаться строго дифференцированно. Однако приходится иметь в виду изменчивость уродинамических расстройств при РС, их нередко смешанный характер

и частое отсутствие результатов уродинамического обследования. Поэтому на практике лекарственные средства чаще подбирают эмпирически, руководствуясь ведущими симптомами и ориентируясь на их регресс. При подборе терапии необходимо регулярно контролировать объем остаточной мочи в пузыре.

Ургентное недержание мочи в случае негрубой дисфункции мочевого пузыря (учащенное мочеиспускание) начинают лечить путем регуляции питьевого режима: в сутки рекомендуется употреблять до 1800 мл жидкости, ограничивая объем выпитого во второй половине дня (после обеда) [36]. При этом надо помнить, что уменьшение количества жидкости недопустимо при наличии инфекции мочеполовых путей, которая тоже может проявляться учащенным мочеиспусканием, но требует совершенно иного терапевтического подхода. При дезадаптирующих императивных позывах и ургентном недержании мочи проводят исследование остаточного объема мочи (с помощью УЗИ либо путем катетеризации); если этот объем не превышает 100 мл, назначают антихолинергические препараты, а именно М-холинолитики [11, 41].

Напомним, что антагонисты М-рецепторов (мускариновые антагонисты) блокируют мускариновые холинорецепторы парасимпатических синапсов мочевого пузыря и нередко обладают также умеренными миотропными спазмолитическими свойствами. Показанием к их назначению служат признаки, свидетельствующие о гиперактивности детрузора (учащенное мочеиспускание, императивное недержание мочи). Побочными действиями препаратов являются сухость во рту, тахикардия, сонливость, запоры. Поскольку М-холинолитики могут вызывать нарушение аккомодации и изменять время реакции, они отрицательно влияют на способность к вождению транспортных средств. Общими противопоказаниями к назначению антихолинергических препаратов служат глаукома, аденома предстательной железы, миастения, а также симптомы, свидетельствующие о нарушении эвакуационной функции мочевого пузыря (задержка мочеиспускания, остаточная моча). В некоторых случаях, однако, когда неполное опорожнение пузыря сочетается с гиперактивностью детрузора, допустимо использование М-холиномиметиков на фоне периодической катетеризации пузыря и под строгим контролем объема остаточной мочи.

При РС в отечественной практике наиболее широко используют оксипутинин и толтеродин. Оксипутинин назначают внутрь и внутрипузырно. При пероральном приеме начальная доза составляет 2,5 мг два раза в сутки, при необходимости она может быть постепенно увеличена до 5 мг три раза в сутки. При возникновении труднопереносимой сухости во рту переходят к внутрипузырному введению препарата, которое при той же эффективности сопровождается меньшими побочными действиями [42, 43]. Инстилляцию проводят путем катетеризации мочевого пузыря; раствор для инстилляций получают путем разведения таблетки 5 мг в 30 мл стерильной воды. Толтеродин назначают в дозе 1–2 мг 2 раза в сутки. Начальная доза составляет 1 мг 2 раза

в сутки, затем она может быть увеличена до 2 мг на каждый прием.

Применение мускариновых антагонистов подавляет произвольные позывы к мочеиспусканию, уменьшает их частоту и увеличивает объем мочевого пузыря. Однако при длительном приеме антихолинергических препаратов может развиваться нарушение сократительной способности детрузора, что приводит к хронической задержке мочи, способствует развитию уретерогидронефроза и хронической почечной недостаточности. В особенности риск этих осложнений велик при назначении препаратов больным, у которых гиперактивность детрузора сочетается с детрузор-сфинктерной диссинергией или с исходным снижением сократительной способности детрузора. Поэтому в процессе применения М-холинолитиков необходим контроль остаточной мочи в пузыре: в течение первых трех месяцев не реже чем один раз в две недели, в последующем — с периодичностью 1 раз в месяц.

Альтернативой М-холинолитикам в нетяжелых случаях ирритативных расстройств либо при непереносимости мускариновых антагонистов могут служить трициклические антидепрессанты (амитриптилин, имипрамин), которые также обладают холинолитическим эффектом. Amitриптилин назначают в дозах 25–50 мг в сутки, имипрамин — в среднем 25–75 мг в сутки, под контролем самочувствия и побочных эффектов. Трициклические антидепрессанты могут быть также добавлены к антихолинергическим средствам при их неэффективности у пациентов с гиперактивностью детрузора. Сочетанное применение трициклических антидепрессантов и мускариновых антагонистов способствует повышению емкости мочевого пузыря и снижению его сократительной способности при одновременном повышении тонуса сфинктера уретры [30, 44]. Ограничением к назначению трициклических антидепрессантов служат частые побочные явления (слабость, тремор, аритмия). Необходимо помнить, что прием трициклических антидепрессантов (амитриптилин) значительно усиливает даже легкую задержку мочи.

Для усиления эффекта М-холинолитики могут быть также скомбинированы с миотропными спазмолитиками, с миорелаксантами центрального действия; предпринимаются попытки комбинирования нескольких холинолитиков [45]. В наиболее тяжелых случаях, когда холинолитики не эффективны, иногда внутрипузырно вводят препараты, обладающие нейротоксической активностью, — капсаицин, резинфератоксин. В экспериментальных моделях и при исследовании человеческого организма установлено, что С-волокна, ответственные за усиление спинального рефлекса опорожнения пузыря в отсутствие ингибирующих импульсов от вышележащих центров, чувствительны к капсаицину — препарату, получаемому из красного стручкового перца [46, 47]. Капсаицин обладает нейротоксическим действием, разрушая аксоны сенсорных С-афферентов, находящихся в субэпителиальном слое стенки мочевого пузыря. Инстилляция больным РС 1–2 ммоль капсаицина, разведенного в спирте,

снижает повышенную сократительную активность детрузора и повышает емкость пузыря на протяжении 5 мес после введения препарата [11]. Капсаицин обладает выраженным раздражающим действием на слизистые оболочки, поэтому после инстилляции его появляются чувство жжения и рефлекторные сокращения пузыря в первые минуты после применения (эти явления уменьшаются после предварительного введения в пузырь лидокаина). Для резинфератоксина подобные побочные действия не характерны. В России на сегодняшний день препараты капсаицина для внутривезикулярного введения и резинфератоксина не зарегистрированы.

В последние годы с целью уменьшения гиперактивности детрузора у больных РС апробируют современные методы терапии: электростимуляцию большеберцового нерва [48–50], введение ботулинического токсина типа А в детрузор [51], транскраниальную магнитную стимуляцию [52]. К хирургическому лечению гиперактивности детрузора при РС прибегают крайне редко.

Ночной энурез и императивные позывы в ночное время относят к явлениям, крайне затрудняющим жизнь при РС: для больного с нижним парапарезом добраться ночью до туалета чаще всего не под силу. Наиболее эффективным методом терапии в таких случаях является применение на ночь синтетического аналога вазопрессина (антидиуретического гормона), имеющего международное название «десмопрессин» [53, 54]. Увеличивая проницаемость почечных канальцев, десмопрессин способствует реабсорбции воды и уменьшению диуреза. Препараты десмопрессина вводят интраназально по 10 мкг в каждую ноздрю перед сном. Эффект продолжается 6–8 ч. При отеке слизистой оболочки носа, вазомоторном рините возможно нарушение всасывания препарата. У таких больных его применяют сублингвально (200 мкг на ночь). Препарат может быть использован не только перед сном, но и в течение дня — в случаях, когда предстоит длительная поездка или социально значимое мероприятие [55]. Однако следует учитывать, что препарат рекомендуется назначать всего 1 раз в сутки, поэтому в случае дневного применения на ночь использовать его нельзя. Основной побочный эффект десмопрессина — развитие гипонатриемии, хотя она редко проявляется клиническими симптомами (головной болью, тошнотой, повышением АД, общим недомоганием). Риск гипонатриемии значительно увеличивается с возрастом, поэтому пожилым лицам препарат вообще не назначают. Еще одним неприятным побочным действием могут стать отеки ног, в особенности у обездвиженных пациентов. Другие побочные явления, такие как конъюнктивит, нарушение слюноотделения, альгодисменорея, встречаются реже. Противопоказаниями к назначению препарата служат анурия, задержка жидкости любой этиологии и состояния, при которых необходима терапия диуретиками. Препараты десмопрессина апробированы в Клинике неврологии и нейрохирургии РГМУ [56], отмечено отсутствие побочных действий при хорошем терапевтическом эффекте.

Неполное опорожнение мочевого пузыря — явление при РС весьма частое, но нередко асимптомное, предрасполагает к развитию грозных осложнений со стороны почек и должно быть вовремя устранено. Основным методом лечения является самокатетеризация мочевого пузыря, которую впервые предложил Людвиг Гуттман для больных, перенесших позвоночно-спинномозговую травму [57]. В то время техника самокатетеризации предполагала соблюдение полной асептики. Но в дальнейшем, начиная с 1970-х гг., было продемонстрировано, что даже при несоблюдении условий абсолютной стерильности аутокатетеризация обычно не сопровождается серьезными осложнениями [58, 59], хотя, безусловно, требует чистоты. Некоторых больных не сразу удается убедить в необходимости регулярной самокатетеризации, в таких случаях иногда помогает беседа пациента с теми из больных, кто уже успешно освоил методику и регулярно ею пользуется. Обучение больного проводит медперсонал. Подавляющее число пациентов (по данным L. Vahter и соавт. — более 80%) успешно справляются с этой процедурой [60]. Самокатетеризация должна проводиться не реже 2 раз в сутки. Иногда (при сочетании гиперактивности детрузора и детрузор-сфинктерной диссинергии) проведение катетеризации может быть затруднено из-за наличия императивных позывов и ургентного недержания мочи. В таких случаях допустимо параллельно с самокатетеризацией назначать небольшие дозы антихолинергических препаратов, но делать это надо крайне осторожно, постоянно контролируя остаточную мочу.

Поскольку основными причинами задержки мочи служит детрузор-сфинктерная диссинергия или, реже, гипорефлексия детрузора, самокатетеризация может сочетаться с приемом лекарственных препаратов, расслабляющих сфинктеры пузыря и уретры. При гипертонусе наружного сфинктера уретры и мышц тазового дна (что обычно сочетается с нижним спастическим парапарезом) назначают миорелаксанты центрального действия (баклофен). Снизить тонус шейки мочевого пузыря могут помочь в некоторых случаях альфа-адреноблокаторы (празозин, альфузозин, доксазозин, тамсулозин). При гипо- или арефлексии детрузора для повышения его тонуса некоторые авторы рекомендуют назначение альфа-адреномиметиков, например эфедрина [36], холиномиметиков, например ацеклидина, прозерина, галантамина [61]; другие же считают такую медикаментозную терапию неэффективной [2]. В ряде случаев некоторый эффект может быть достигнут от применения физиотерапии (дарсонвализация области мочевого пузыря) и вибромассажа тазового дна [61, 62]. Опорожнение пузыря путем «выжимания» мочи (надавливание на нижние отделы живота с искусственным повышением внутрибрюшного давления, или прием Креде) не может считаться безопасным, поскольку гипорефлексия детрузора часто сочетается со спастическим состоянием наружного сфинктера и тазовой диафрагмы, и в таких случаях прием Креде провоцирует рефлюкс мочи и способствует развитию гидронефроза.

В тех нечастых случаях, когда самокатетеризация невозможна (парезы рук либо выраженная атаксия), а медикаментозная терапия неэффективна, прибегают к различным методам оперативного вмешательства (баллонная дилатация наружного сфинктера уретры, трансуретральная резекция наружного сфинктера или имплантация в него стентов), основным побочным эффектом которых может стать недержание мочи. Установка постоянного катетера или наложение цистостомы значительно повышают риск развития урологических инфекций [18], поэтому эти меры принимаются лишь в случае тяжелых обездвиженных больных, не способных к самокатетеризации [63].

Инфекционные осложнения со стороны мочевых путей при РС могут наблюдаться практически у всех больных, особенно высок их риск при задержке мочи в пузыре, при наличии рефлюкса и при нарушении правил гигиены во время самокатетеризации. Тактика профилактических мероприятий зависит от конкретной ситуации. Если при обследовании больного с повторными уроинфекциями обнаруживается неполное опорожнение пузыря, а катетеризация не применяется, пациента обучают периодической самокатетеризации. Если же инфекции возникают на фоне регулярного проведения катетеризаций, проверяют правильность их выполнения и соблюдение гигиенических норм, а также рекомендуют обильное питье (в особенности, если потребление жидкости больной сознательно ограничивает). Вместо длительного назначения низких доз антибиотиков, которые, не устраняя инфекцию, лишь вызывают привыкание микроорганизмов, рекомендуют короткие курсы антибиотикотерапии высокими эффективными дозами при самых первых признаках развития уроинфекции. Предварительно необходимо взять бактериологический анализ мочи на предмет чувствительности к различным антибиотикам и затем использовать антибиотики, наиболее чувствительные к патогенной флоре. Если, несмотря на эти меры, инфекция не купируется, необходимо назначение консультации уролога и проведение более тщательного урологического обследования (источником персистирующей инфекции могут быть камни или уретральный рефлюкс).

В заключение необходимо отметить, что выбор конкретной тактики ведения больного с уроневрологическими нарушениями при РС зависит не только от характера и выраженности этих нарушений, но и от состояния других неврологических функций при этом тяжелом прогрессирующем заболевании [64]. Так, парезы рук делают невозможной самокатетеризацию, а ограничения мобильности и прикованность к постели уменьшают возможность посещения поликлиники и выполнения УЗИ, позволяющего контролировать объем остаточной мочи в пузыре. В табл. 2 приведены типичные сочетания общей неврологической дисфункции и дисфункции мочевого пузыря при РС и ориентировочная схема мероприятий по коррекции уроневрологических нарушений в зависимости от степени инвалидизации больного.

Таблица 2

Уровень инвалидизации и методы коррекции дисфункции нижних мочевых путей (С. Fowler, 2002)

Уровень инвалидизации	Дисфункция мочевого пузыря	Возможные мероприятия по коррекции урологической дисфункции
Нет постоянного неврологического дефицита	Нет нарушений	Не требуются
Нарушение ходьбы	Гиперрефлексия пузыря, сопровождающаяся учащением мочеиспускания и ургентным недержанием мочи	Определение остаточного объема мочи; если он менее 100 мл, может быть эффективным назначение только антихолинергических средств (например, оксибутинина)
Ходьба с помощью	Гиперрефлексия пузыря плюс его неполное опорожнение	Антихолинергические средства для лечения гиперрефлексии и периодическая самокатетеризация, если объем остаточной мочи превышает 100 мл; при ночном энурезе — десмопрессин
Прикован к инвалидному креслу	Гиперрефлексия пузыря плюс его неполное опорожнение	Как в предыдущем случае, но приходится учитывать, что гиперрефлексия может нарастать, поэтому антихолинергические средства назначать с особой осторожностью; кроме того, нарастающий двигательный дефект может служить препятствием для самокатетеризации
Прикован к постели	Гиперрефлексия пузыря плюс его неполное опорожнение	Постоянный катетер либо цистостома, либо альтернативные хирургические вмешательства

Литература

1. Гусев Е.И., Бойко А.Н. Рассеянный склероз: от новых знаний к новым методам лечения. Российский медицинский журнал 2001; 1: 4–10.
2. Мазо Е.Б., Завалишин И.А., Кривобородов Г.Г., Шварц П.Г. Рассеянный склероз и нарушения мочеиспускания: клиника, диагностика, лечение. Неврологический журнал 2002; 4: 4–7.
3. Рассеянный склероз. Под. ред. И.Д. Столярова, Б.А. Осетрова. СПб; 2002; 176 с.
4. Шварц П.Г. Нарушение акта мочеиспускания у больных рассеянным склерозом ремитирующего течения: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М; 2004.
5. McCombe P.A., Gordon T.P., Jackson M.W. Bladder dysfunction in multiple sclerosis. Expert Rev Neurother 2009; 9(3): 331–340.
6. Motta R., de Carvalho M.L. Management of bladder dysfunction in multiple sclerosis patients: the nurse's point of view. Neurol Sci 2008; 29(Suppl 4): 356–359.
7. Nortvedt M.W., Riise T., Frugård J., Mohn J., Bakke A., Skår A.B., Nyland H., Glad S.B., Myhr K.M. Prevalence of bladder, bowel and sexual problems among multiple sclerosis patients two to five years after diagnosis. Mult Scler 2007; 13(1): 106–112.
8. Wein A.J. Neuromuscular dysfunction of lower urinary tract. In: Campbell's Urology. P. Walsh, E. Vaughan, A. Wein (ed.). W.B. Saunders Company; 1998; p. 905–1005.
9. De Sèze M., Ruffion A., Denys P., Joseph P.A., Perrouin-Verbe B. The neurogenic bladder in multiple sclerosis: review of the literature and proposal of management guidelines. Mult Scler 2007; 13(7): 915–928.
10. Шмидт Т.Е., Яхно Н.Н. Рассеянный склероз. М: Медицина; 2003; 160 с.
11. Fowler C. Bladder dysfunction in multiple sclerosis: causes and treatment. MS Forum: the International MS Journal 1995; 1(3): 99–107.
12. Fowler C., van Kerrebroeck P., Nordendo A. et al. Treatment of lower urinary tract dysfunction in patients with multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1992; 55: 986–989.
13. Рассеянный склероз. Диагностика, лечение, специализисты. Под. ред. И.Д. Столярова, А.Н. Бойко. СПб: ЭЛБИ-СПб; 2008; 320 с.
14. Pellat G.C. Neurogenic continence. Part 1: pathophysiology and quality of life. Br J Urol 2008; 17(13): 836–841.
15. Вишневецкий Е.Л., Лоран О.Б., Вишневецкий А.Е. Клиническая оценка расстройств мочеиспускания. М: Москва-Терра; 2001.
16. Джавад-Заде М.Д., Державин А.М. Нейрогенные дисфункции мочевого пузыря. М: Медицина; 1989.
17. Савченко Н.Е., Мохорт В.А. Нейрогенные расстройства мочеиспускания. Минск: Беларусь; 1970.
18. Cardenas D., Mayo M., King J. Urinary tract and bowel management in the rehabilitation setting. In: R. Braddom (ed.). Physical medicine and rehabilitation. W.B. Saunders Company; 1996; p. 555–579.
19. Erickson R. Autonomic hyperreflexia: pathophysiology and medical management. Arch Phys Med Rehab 1980; 61: 431–440.
20. Богданов Э.И. Дисфункции мочевого пузыря при органических заболеваниях нервной системы (патофизиология, клиника, лечение). Неврологический вестник 1995; XXVII(3–4): 28–34.
21. Лурье З.Л. Нейрогенные расстройства мочеиспускания. В кн.: Вопросы практической урологии. Под. ред. А.П. Фрумкина. М; 1949; с. 119–133.
22. Штульман Д.Р. Нейрогенный мочевой пузырь. В кн.: Болезни нервной системы. Под ред. Н.Н. Яхно, Д.Р. Штульмана. Т.1. М: Медицина; 2003; с. 167–169.
23. McLellan F.C. The neurogenic bladder. Springfield, Thomas; 1939.
24. Abrams P., Cardozo L., Fall M. et al. The standardization of terminology in lower urinary tract function. NeuroUrol Urodyn 2002; 21: 167–178.
25. Betts C.D., D'Mellow M.T., Fowler C. Urinary symptoms and the neurological features of bladder dysfunction in

- multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993; 56: 245–250.
26. *Blaivis J.G., Kaplan S.A.* Urologic dysfunction in patients with multiple sclerosis. *Semin Urol* 1988; 8: 159.
 27. *Chancellor M.B., Blaivas J.G.* Multiple sclerosis. *Prob Urol* 1993; 7(1): 15–33.
 28. *Sirls L.T., Zimmern P.E., Leach G.E.* Role of limited evaluation and aggressive medical management in multiple sclerosis: a review of 113 patients. *J Urol* 1994; 151: 946.
 29. *Mayo M.E., Chetner M.P.* Lower urinary tract dysfunction in multiple sclerosis. *Urology* 1992; 39: 67.
 30. *Демина М.Л., Попова Н.Ф.* Симптоматическая терапия рассеянного склероза. *Consilium Medicum* 2002; 4(2): 92–96.
 31. *Miller H., Simpson C.A., Yeates W.K.* Bladder dysfunction in multiple sclerosis. *Br Med J* 1995; 1: 1265–1269.
 32. *Blaivas J.G., Sinha H.P., Zayed A.A.H. et al.* Detrusor-external sphincter dyssynergia *J Urol* 1981; 125: 545.
 33. *Lemack G.E., Frohman E., Ramnarayan P.* Women with voiding dysfunction secondary to bladder outlet dyssynergia in the setting of multiple sclerosis do not demonstrate significantly elevated intravesical pressures. *Urology* 2007; 69(5): 893–897.
 34. *Bradley W.E.* Urinary bladder dysfunction in multiple sclerosis. *Neurology* 1978; 28: 52–58.
 35. *Petersen T., Pedersen N.* Neurourodynamic evaluation of voiding dysfunction in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 1984; 69: 402–411.
 36. *Taylor R.S.* Rehabilitation of persons with multiple sclerosis. In: *Physical medicine and Rehabilitation*. R. Braddom (ed.). W.B. Saunders company; 1996; p. 1101–1112.
 37. *Barry M., Fowler F.J., O'Leary M. et al.* AUA Measurement Committee: the American Urological Association symptom index for benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 1992; 148: 551–554.
 38. *O'Leary M.* Evaluating symptoms and functional status in benign prostate hyperplasia. *Br J Urol* 1995; 76: 25.
 39. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы. Под ред. А.Н. Лопаткина. М., 1997.
 40. *Del Popolo G., Panariello G., Del Corso F., De Sciscio G., Lombardi G.* Diagnosis and therapy for neurogenic bladder dysfunctions in multiple sclerosis patients. *Neurol Sci* 2008; 29(Suppl 4): 352–355.
 41. *Nordendo A., van Kerrebroeck P., van Poppel H. et al.* Treatment of lower urinary tract dysfunction in patients with MS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993; 56: 1137.
 42. *Maderbacher H., Jild G.* Control of detrusor hyperreflexia by the intravesical instillation of oxybutynine hydrochloride. *Paraplegia* 1991; 29: 84–90.
 43. *Weese D., Roskamp D., Leach G. et al.* Intravesical oxybutynin chloride: experience with 42 patients. *Urology* 1993; 41: 527–530.
 44. *Демина Т.Л., Станкович Е.Ю.* Симптоматическое лечение нарушений функции нижних мочевых путей у больных рассеянным склерозом. М; 2002.
 45. *Amend B., Hennenlotter J., Schäfer T., Horstmann M., Stenzl A., Sievert K.D.* Effective treatment of neurogenic detrusor dysfunction by combined high-dosed antimuscarinics without increased side-effects. *Eur Urol* 2008; 53(5): 1021–1028.
 46. *Maggi C.A., Santicoli P., Borsini F. et al.* The role of the capsaicin-sensitive innervation of the rat urinary bladder in the activation of micturition reflex. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1986; 322: 276–283.
 47. *De Croat W., Kawatani T., Hisamitsi T.* Mechanisms underlying the recovery of urinary bladder function following spinal cord injury. *J Auton Nerv Syst* 1990; 30: S71–S78.
 48. *Кривобородов Г.Г., Мазо Е.Б., Шварц П.Г.* Афферентная стимуляция тиббиального нерва у больных с гиперактивным мочевым пузырем. *Урология* 2002; 5: 36–39.
 49. *Kabay S.C., Yucler M., Kabay S.* Acute effect of posterior tibial nerve stimulation on neurogenic detrusor overactivity in patients with multiple sclerosis: urodynamic study. *Urology* 2008; 71(4): 641–645.
 50. *Tanagho E., Schmidt R., Orvis B.* Neural stimulation for control of voiding dysfunction: a preliminary report in 22 patients with serious neuropathic voiding disorders. *J Urol* 1989; 142: 340–345.
 51. *Kalsi V., Gonzales G., Popat R., Apostolidis A., Elneil S., Dasgupta P., Fowler C.J.* Botulinum injections for the treatment of bladder symptoms of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2007; 62(5): 452–457.
 52. *Centonze D., Petta F., Versace V., Rossi S., Torelli F., Prospersetti C., Rossi S., Marfia G.A., Bernardi G., Koch G., Miano R., Boffa L., Finazzi-Agrò E.* Effects of motor cortex rTMS on lower urinary tract dysfunction in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2007; 13(2): 269–271.
 53. *Hilton P., Hertogs K., Stanton S.* The use of desmopressin for nocturia in women with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1983; 46: 854–855.
 54. *Ferreira E., Letwin S.R.* Desmopressin for nocturia and enuresis associated with multiple sclerosis. *Ann Pharmacother* 1998; 32: 114–116.
 55. *Hoverd P.A., Fowler C.J.* Desmopressin in the treatment of daytime urinary frequency in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 65: 778–780.
 56. *Гусев Е.И., Бойко А.Н.* Рассеянный склероз: от изучения иммунопатогенеза к новым методам лечения. М; 2001.
 57. *Guttmann L., Frankel H.* The value of intermittent catheterization in the early management of traumatic paraplegia and tetraplegia. *Paraplegia* 1966; 4: 63–84.
 58. *Lapides J., Diokno A.C., Lowe B.S.* Follow up on unsterile, intermittent self-catheterization. *J Urol* 1974; 111: 184–187.
 59. *Webb R.J., Lawson A.L., Neal D.E.* Clean intermittent self-catheterization in 172 adults. *Br J Urol* 1990; 65: 20–23.
 60. *Vahter L., Zopp I., Kreegipuu M., Kool P., Talvik T., Gross-Paju K.* Clean intermittent self-catheterization in persons with multiple sclerosis: the influence of cognitive dysfunction. *Mult Scler* 2009; 15(3): 379–384.
 61. Диагностика и лечение рассеянного склероза. Под ред. И.О. Степанова, Н.Н. Спирина. Ярославль; 2001.
 62. *Das Gupta P., Flanagan C., Goodwin R.J., Fowler C.J.* Emptying the neurogenic bladder. *Br J Urol* 1997; 80: 234–237.
 63. *Barnes D.G., Shaw P.J., Timoney A.G. et al.* Management of neuropathic bladder by suprapubic catheterization. *Br J Urol* 1993; 72: 169–172.
 64. *Marrie R.A., Cutter G., Tyry T., Vollmer T., Campagnolo D.* Disparities in the management of multiple sclerosis-related bladder symptoms. *Neurology* 2007; 68(23): 1971–1978.