

*Аль-Шукри С.Х., Кузьмин И.В., Шабудина Н.О.*

## **Дисфункции нижних мочевых путей у больных сахарным диабетом**

Санкт-Петербургский Государственный медицинский университет имени И.П.Павлова, кафедра урологии, г. Санкт-Петербург

*Al-Shukri S.Kh., Kuzmin I.V., Shabudina N.O.*

### **Lower urinary tract dysfunction in diabetes mellitus' patients**

#### **Резюме**

Сахарный диабет (СД) - хроническое заболевание, характеризующееся глубокими нарушениями углеводного, жирового, белкового и электролитного обменов. Ведущим звеном в патогенезе осложнений СД является диабетическая ангиопатия, приводящая к нарушению кровоснабжения органов и тканей. Расстройства мочеиспускания при СД, или диабетическую цистопатию, наблюдают, по разным оценкам, у 43-87% больных инсулинозависимым диабетом и у 25-30% больных, получающих пероральную сахароснижающую терапию. Клинические проявления диабетической цистопатии разнообразны и зависят типа СД, его давности, тяжести, степени компенсации и наличия сопутствующих заболеваний. Общим клиническим признаком при СД является полиурия. До сих пор не разработан алгоритм обследования таких больных, не предложена оптимальная схема их лечения, а также не ясна связь между выраженностью нарушений мочеиспускания у больных с СД и наличием у них сексуальных дисфункций.

**Ключевые слова:** диабет, диабетическая цистопатия, полиурия, полинейропатия.

#### **Summary**

Diabetes mellitus (DM) - a chronic disease characterized by profound disturbances of carbohydrate, fat, protein and electrolyte metabolism. The leading players in the pathogenesis of complications diabetes is diabetic angiopathy, leading to disruption of blood supply of organs and tissues. Micturition disorders in diabetes, or diabetic cystopathy, watch, according to various estimates, 43-87% of patients with insulin-dependent diabetes and in 25-30% of patients receiving oral hypoglycemic therapy. Clinical manifestations of diabetic cystopathy varied and depend on type of diabetes, its limitations, the severity, the degree of compensation and the presence of concomitant diseases. Common clinical symptom in diabetes is polyuria. It is still not developed an algorithm for examination of such patients are not offered an optimal scheme of treatment, and no clear relationship between the severity of disorders of urination in patients with diabetes and the presence of their sexual dysfunction.

**Key words:** diabetes, diabetic cystopathy, polyuria, polyneuropathy

---

#### **Введение**

Сахарный диабет (СД) является хроническим заболеванием, характеризующимся глубокими нарушениями углеводного, жирового, белкового и электролитного обменов. Частота СД велика и составляет в общей популяции не менее 6,5%, кроме того, у 18% взрослых имеют место те или иные нарушения метаболизма глюкозы [1]. Значимость СД объясняется не только его высокой распространенностью, но и тяжелыми осложнениями, к которым может приводить это заболевание. При СД страдают практически все органы и системы, а выраженность поражения зависит от длительности и степени компенсации заболевания.

Одними из частых осложнений СД являются нарушения со стороны нижних мочевых путей. Диабетиче-

ские дисфункции нижних мочевых путей весьма разнообразны и представлены широким спектром клинических проявлений: от гиперактивности мочевого пузыря (ГАМП) до затруднения оттока мочи из него и задержки мочеиспускания. Для обозначения нарушений со стороны нижних мочевых путей при СД используют термин «диабетическая цистопатия», который впервые предложил в 1976 году датский уролог С.Frimodt-Moller [2]. Хотя с того времени прошло уже 35 лет, на сегодняшний день отсутствует единое понимание и определение этого состояния [3]. Ряд авторов придерживаются традиционных представлений о диабетической цистопатии, согласно которым в ее основе лежат уменьшение чувствительности и снижение сократимости мочевого пузыря, а клиническими проявлениями являются затруднение мочеиспу-

скания и увеличение количества остаточной мочи [4; 5]. Наблюдаемые у таких больных другие симптомы со стороны нижних мочевых путей эти исследователи связывают с какими-либо сопутствующими заболеваниями. В то же время другие авторы указывают, что классическое понимание термина «диабетическая цистопатия» как связанного только с нарушением оттока мочи неправомерно, поскольку у большого числа больных на первый план выступает симптоматика ГАМП [6; 7; 8]. В этой связи на сегодняшний день преобладает точка зрения, что повышение и снижение сократительной активности детрузора при СД, клинически проявляющиеся соответственно ирритативными и обструктивными симптомами, являются двумя последовательными этапами развития диабетической цистопатии [9; 10]. В 2009 году F.Daneshgari и соавт. (2009), основываясь на результатах экспериментальных и клинических исследований, предложили «двухэтапную» теорию развития диабетической дисфункции мочевого пузыря. Согласно этой теории, вызванная гипергликемией полиурия играет важнейшую патофизиологическую роль во время ранних стадий диабета, способствуя компенсаторной гипертрофии мочевого пузыря. Эта стадия характеризуется наличием гиперактивности детрузора во время уродинамического исследования и клинической симптоматики ГАМП – учащением мочеиспускания, императивными позывами и ургентным недержанием мочи. Постепенно, по мере накопления токсических метаболитов и прогрессирования ангиопатии, происходит декомпенсация детрузора, что клинически проявляется классическими признаками диабетической цистопатии – гипо- или аконтрактивностью детрузора и затруднением оттока мочи из мочевого пузыря [11].

## Материалы и методы

Частоту диабетической цистопатии среди больных СД оценивают в весьма широком диапазоне - от 25 до 90% [9; 10]. Такой разброс отражает отсутствие общепринятого и стандартизованного подхода к термину «диабетическая цистопатия». Дополнительные сложности оценке диабетических дисфункций нижних мочевых путей придает то, что СД, особенно у пожилых пациентов, часто сочетается с другими заболеваниями, такими, как ДГПЖ и поражения нервной системы. В этих случаях сопутствующие заболевания также могут нарушать мочеиспускание и тем самым затруднять оценку непосредственного вклада СД в дисфункцию нижних мочевых путей [12].

Частота дисфункций нижних мочевых путей неодинакова у больных с разным типом СД. При инсулинзависимом СД расстройств мочеиспускания наблюдают у 43-87% больных, и только у 25-30% пациентов, получающих пероральную сахароснижающую терапию [13]. Важное значение имеет также длительность СД. Диабетическую цистопатию выявляют у 25% больных с СД длительностью 10 лет и у 50% - при продолжительности СД 45 лет [2]. На увеличение частоты диабетической цистопатии у больных старшего возраста указывают и другие авторы [14].

В последние годы значительное внимание уделяют изучению связи между СД и недержанием мочи. Проведенные эпидемиологические исследования не оставляют сомнения в наличии такой связи. Так, частота недержания мочи у женщин с СД второго типа в 1,5-4 раза чаще, чем у женщин с нормальным уровнем глюкозы [15]. Установлено, что СД второго типа является значимым независимым фактором риска развития недержанием мочи у женщин среднего и старшего возраста: частота недержания мочи у женщин без СД - 5,3%, а среди женщин с СД - 8,7% [16]. Увеличение частоты недержания мочи у женщин происходит практически полностью за счет ургентного компонента, поскольку частота стрессового недержания мочи одинакова у больных с СД и у здоровых женщин [16].

Учитывая высокую частоту недержания мочи у больных с СД J.S.Brown и соавт. (2006) предположили, что недержание мочи может быть даже более ранним осложнением гипергликемии, чем ретинопатия, нейропатия и нефропатия [17].

В связи с большой распространенностью дисфункций нижних мочевых путей и высокой социальной значимостью этих нарушений в последние годы повысился интерес к изучению патогенеза диабетической цистопатии. В настоящее время механизм развития диабетической цистопатии окончательно не изучен. Полагают, что основными факторами ее патогенеза являются периферическая нейропатия, патологические изменения детрузора и дисфункции уротелия [18].

### Периферическая нейропатия

Большинство исследователей в настоящее время рассматривают диабетическую цистопатию как одно из проявлений диабетической полинейропатии. На оправданность такого подхода указывает тот факт, что от 75% до 100% больных с диабетической полинейропатией отмечают те или иные нарушения мочеиспускания [3]. Уродинамические исследования с определением порога чувствительности мочевого пузыря у больных с СД показали, что практически у всех больных с начальными проявлениями диабетической цистопатией имеют место нарушения функции А- и С-афферентных волокон мочевого пузыря [19].

Патогенез периферической полинейропатии у больных СД изучен достаточно подробно. Известно, что ведущую роль в развитии этого осложнения играют метаболические нарушения в периферических нервах - накопление сорбитола, недостаточность миоинозитола, недостаточность синтеза НАДФ-Н и глутатиона, усиление перекисного окисления липидов, неферментное гликозилирование белков и другие [20]. При гипергликемии многие биохимические процессы приводят к избыточному образованию свободных радикалов, которые, нарушая деятельность клеточных структур, в первую очередь эндотелия. Развивается эндоневральная гипоксия и, как следствие, диабетическая полинейропатия. Активность собственной антиоксидантной системы при сахарном диабете снижена, что, по мнению ряда авторов, может быть связано с генетическими нарушениями [21]. Нарушение

баланса анти- и прооксидантных систем приводит к формированию феномена «оксидативного стресса». В условиях оксидативного стресса угнетается синтез оксида азота (NO) – основного регулятора сосудистой стенки и происходит активация ядерного фактора (NF-kB), который инициирует выделение субстанций, например, эндотелина-1, ухудшающих кровоток [22]. Доказано, что снижение синтеза NO-короткоживущего эндотелиального фактора в условиях внутриклеточного дефицита НАДФ и является основной причиной нарушения микроциркуляции в питающих нервы сосудах. Раньше большое значение в патогенезе диабетической полинейропатии придавали осмотическому стрессу, обусловленному накоплением сорбитола в клетках. Но было установлено, что микромолярные концентрации сорбитола не могут вызывать выраженные осмотические сдвиги, поэтому в настоящее время ведущую роль в патогенезе диабетической полинейропатии отводят оксидативному стрессу [22].

На сегодняшний день достаточно подробно изучено значение оксидативного стресса в патогенезе диабетической нейропатии, нефропатии, ретинопатии, кардиоваскулярных дисфункций, и относительно мало сообщений о роли оксидативного стресса в патогенезе диабетической цистопатии. Имеющиеся к настоящему времени данные указывают на роль оксидативного стресса в патогенезе диабетической цистопатии, реализуемую как через нейрогенный, так и непосредственно через миогенный механизм [11; 23; 24].

Весьма важное значение в патогенезе диабетической нейропатии придают нейротрофинам (NGF). Последние обеспечивают морфологическую дифференцировку нервной ткани, стимулируют регенерацию нервных волокон, оказывают влияние на функцию нейронов. Гипергликемия способствует снижению синтеза нейротрофических факторов в аксонах и глиальных клетках, что приводит к нарушению аксонального транспорта, а также к гибели клеток нейроглии (шванновских клеток). Отмечено значительное снижение уровня NGF в мочевом пузыре и люмбосакральных ганглиях у животных с индуцированным СД и высказано предположение, что нарушение продукции и аксонального транспорта NGF является важным фактором развития диабетической цистопатии [25; 26].

#### Поражения детрузора

У больных с СД выявлены существенные морфологические изменения детрузора. К наиболее значимым из них относят уменьшение величины межклеточных контактов между миоцитами, изменение возбудимости мембран миоцитов, изменение плотности, распределения и состава рецепторов на поверхности гладкомышечных клеток [18]. При этом патогенетическая роль каждого из этих нарушений окончательно не выяснена, а мнения исследователей по этим вопросам часто противоречивы.

Проведя анализ доступных для изучения результатов экспериментальных и клинических исследований, можно сделать следующие выводы. При СД миоциты детрузора имеют повышенную чувствительность к холинотиметикам. Этот феномен связывают с повышением

плотности М-холинорецепторов на поверхности миоцитов [27]. Y.C.Tong и соавт. (1999) сообщили, что при индукции сахарного диабета у крыс в течение 2 недель происходит увеличение плотности М2-холинорецепторов на 70% [28]. Помимо изменения плотности холинорецепторов, в миоцитах детрузора наблюдают изменение экспрессии адренорецепторов. Y.Kubota и соавт. (2003) выявили усиление  $\beta$ 1-адренорецептор-опосредованного расслабления детрузора крысы через 8-10 недель после индукции СД первого типа стрептозотоцином [29]. Другой важной особенностью детрузора у больных с СД является увеличение его чувствительности к кальцию [30]. С последним эффектом связано повышение сократительной активности миоцитов *in vitro* в ответ на введение карбахола, калия и электростимуляцию [30]. Диабетическая полиурия может быть причиной растяжения стенки мочевого пузыря, увеличения внутрипузырного давления и гипертрофии миоцитов детрузора [11]. Гипертрофия детрузора, в свою очередь, может усилить оксидативный стресс и ускорить наступление декомпенсации и снижение сократительной способности мочевого пузыря [31].

Таким образом, изменения детрузора при СД проходят две фазы развития. Во время первой фазы сократительная способность миоцитов увеличивается, и клинически это проявляется симптоматикой ГАМП [30; 32]. Вторая фаза характеризуется декомпенсацией мышечного слоя мочевого пузыря, снижением его сократительной активности вплоть до аконтрактивности, что клинически выражается в затруднении мочеиспускания, увеличении количества остаточной мочи, а иногда и задержкой мочи [23].

#### Дисфункции уротелия

В последнее время к изучению роли уротелия в развитии различных дисфункций мочевых путей приковано повышенное внимание. Общепризнано, что уротелий является не объектом, а субъектом регуляции мочеиспускания. Уротелий способен воспринимать различные стимулы и выделять биологически активные вещества, воздействуя на мышечные и нервные элементы в нижележащих слоях стенки мочевого пузыря [33]. Основными функциями уротелия считают барьерную и сенсорную. Для обеспечения последней уротелий способен воспринимать и высвобождать множество медиаторов, воздействующих на афферентные нервные окончания. Барьерную функцию уротелия поддерживают тесные межклеточные соединения и наличие специальных липидных и протеновых молекул в поверхностном слое [34]. Местные повреждения (инфекция, механическая и химическая травма) могут нарушать барьерную функцию уротелия. В результате различные субстанции из мочи могут проникать вглубь уротелия, усиливая афферентную стимуляцию и клинически проявляться учащением мочеиспускания, императивными позывами и болями во время наполнения и опорожнения мочевого пузыря [35].

На сегодняшний день известно, что уротелий содержит пуриnergические рецепторы P2Y и P2X [36] и способен выделять такие медиаторы, как NO и АТФ [34]. Установлено, что во время растяжения мочевого пузы-

ря происходит активация пуринаергических рецепторов и выделяется АТФ [37]. Возможно, диабетическая полнурия, сопровождающаяся растяжением мочевого пузыря, на ранних стадиях диабетической цистопатии приводит к увеличению чувствительности мочевого пузыря за счет именно этих уротеллиальных механизмов. Кроме того, известно, что частота бактериурии и инфекции мочевых путей намного чаще у больных с СД, чем у здоровых [38]. Инфицирование стенки мочевого пузыря способствует повреждению уротелия, что сопровождается выделением большого количества АТФ и может вызывать раздражительные симптомы и боль [39]. Таким образом, очевидно, что роль уротелия в развитии и прогрессировании дисфункций нижних мочевых путей у больных с СД весьма велика, однако изучена еще недостаточно и требует дальнейших исследований.

Диагностический процесс у больных с диабетической цистопатией можно разделить на два этапа. На первом этапе выявляют сам факт наличия и оценивают характер нарушений мочеиспускания у больного с СД, а на втором - проводят комплексное урологическое обследование больного для оценки состояния нижних мочевых путей и выявления патологических процессов, лежащих в основе этих нарушений.

Выявление больных с диабетическими дисфункциями нижних мочевых путей является первым и чрезвычайно важным шагом в диагностическом процессе. Определенные трудности связаны с тем, что у большого числа пациентов диабетическая цистопатия протекает латентно. По разным оценкам, от 25% до 50% больных с диабетической цистопатией не предъявляют никаких жалоб на расстройства мочеиспускания до тех пор, пока их не начинают активно опрашивать [40]. T.Ueda и соавт. (1997) отметили, что 32 из 57 наблюдаемых ими больных с уродинамически подтвержденной диабетической цистопатией не предъявляли каких-либо жалоб на нарушение мочеиспускания [4].

До сих пор не существует четкого алгоритма диагностики нарушений мочеиспускания у больных с СД. Возможно, это обусловлено разнообразием клинических проявлений диабетической цистопатии. Симптоматика зависит от типа СД, его тяжести, степени компенсации, наличия сопутствующих заболеваний и особенно его длительности. Для ранних стадий диабетической цистопатии характерна симптоматика ГАМП - учащение мочеиспускания, императивные позывы, urgentное недержание мочи. Позднее, по мере декомпенсации мочевого пузыря, на первый план выходят симптомы, связанные с нарушением оттока мочи вследствие снижения сократительной активности детрузора: затруднение мочеиспускания, слабая струя мочи, необходимость натуживаться, чувство неполного опорожнения мочевого пузыря, редкое мочеиспускание [41]. По данным P.Stager и L.Libow (1990) у больных с диабетической цистопатией среди клинических проявлений только у 17% преобладают симптомы нарушения оттока мочи из мочевого пузыря, тогда как у 76% больных - раздражительные симптомы: императивные позывы и учащение мочеиспуска-

ния [6]. По-видимому, такой характер симптоматики отражает продолжительность СД и степень декомпенсации мочевого пузыря. Ведущими признаками прогрессирования диабетической цистопатии и декомпенсации мочевого пузыря являются увеличение количества остаточной мочи и связанное с этим появление чувства неполного опорожнения мочевого пузыря [42] и затруднение при инициации мочеиспускания [43].

Важнейшее значение для определения типа дисфункции нижних мочевых путей придают уродинамическим исследованиям. Результаты уродинамических исследований позволяют оценить сократительную активность и чувствительность мочевого пузыря, выявить инфравезикальную обструкцию, определить состояние уретрального сфинктера. Тактика лечения больных с диабетической цистопатией в большой мере также определяется результатами этих исследований.

S.A.Kaplan и соавт. (1995) провели анализ результатов уродинамического обследования 182 больных с СД, предъявлявших жалобы на нарушение мочеиспускания. У 100 (55%) пациентов была выявлена гиперактивность детрузора, у 42 (23%) - нарушение сократимости детрузора, а у 19 (10%) - аконтрактильность детрузора [8]. Сходные результаты были получены Д. Ю. Пушкарем и соавт. (2011), которые обследовали 35 женщин в постменопаузе, страдающих СД второго типа. У 19 (54,3%) была выявлена гиперактивность детрузора. У большинства больных имели место различного рода нарушения чувствительности мочевого пузыря. Результаты исследования позволили авторам предположить, что в патогенез диабетической цистопатии вовлечены поражения как афферентных, так и эфферентных нервных волокон, приводящие как к гиперактивности детрузора, так и к нарушениям чувствительности мочевого пузыря [7]. Несколько отличаются от приведенных выше результаты исследования R.Bansal и соавт. (2011), обследовавших 52 мужчин с СД и жалобами со стороны нижних мочевых путей. Авторы выявили гиперактивность детрузора только у 38,5% больных, тогда как частота гипоактивности детрузора была в 2 раза больше. Также наблюдали снижение чувствительности мочевого пузыря у 23,1%, увеличение количества остаточной мочи у 65,4% и повышение максимальной цистометрической емкости мочевого пузыря свыше 600 мл у 25% пациентов. Авторы предложили выделять сенсорную и моторную формы диабетической цистопатии в зависимости от преобладания нарушения соответственно чувствительности и сократительной активности мочевого пузыря [44].

Диабетические дисфункции нижних мочевых путей не ограничиваются только диабетической цистопатией. Существенное значение имеет также нарушений функции уретры и сфинктерного аппарата у таких больных [45]. Для обозначения этих изменений американскими исследователями Z.Yang и соавт. (2007) впервые был использован термин «диабетическая уретропатия» [46]. Относительно основного вектора проявлений диабетической уретропатии единое мнение отсутствует. Ряд авторов указывают на склонность к развитию или усиле-

нию инфравезикальной обструкции у больных с СД [47; 48]. При сравнении биомеханики уретры больных с СД и здоровых выявлено прогрессивное уменьшение эластичности проксимальных и средних отделов уретры при СД и связанное с этим увеличение уретрального сопротивления [47]. М.С. Michel и соавт. (2000) отметили, что у больных с сочетанием доброкачественной гиперплазии предстательной железы и СД более выраженная инфравезикальная обструкция, чем у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы без СД [48]. Yang Z. и соавт. (2007) характеризовали диабетическую уретропатию как дисфункцию наружного уретрального сфинктера с уменьшением релаксации гладкомышечных клеток уретры, приводящую к ухудшению оттока мочи из мочевого пузыря. [46].

Другие исследователи указывают на возможность развития уретральной недостаточности у больных с СД [49; 50; 51]. К. Togimoto и соавт. (2004) выявили в эксперименте на крысах с индуцированным СД снижение тонуса уретральных гладкомышечных элементов, приводящего к уменьшению уретрального давления и уретральной недостаточности [49]. Возможно, основной причиной недостаточности уретрального сфинктера является

диабетическое поражение p.pudendus [50].

Таким образом, диабетические дисфункции нижних мочевых путей являются частым осложнением СД, проявляются разнообразными симптомами, а в их патогенез вовлечены множество факторов. Исследования в этом направлении представляются весьма актуальными, поскольку не только помогают прояснить механизмы развития этих нарушений, но и выработать оптимальную схему их лечения.■

*Аль-Шукри С.Х.- зав. – проф., г. Санкт-Петербург, Санкт-Петербургский Государственный медицинский университет имени И.П.Павлова, кафедра урологии; Кузьмин И.В. - г. Санкт-Петербург, Санкт-Петербургский Государственный медицинский университет имени И.П.Павлова, кафедра урологии; Шабудина Н.О. - г. Санкт-Петербург, Санкт-Петербургский Государственный медицинский университет имени И.П.Павлова, кафедра урологии; Автор, ответственный за переписку - Кузьмин Игорь Валентинович – 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого д.17, кафедра урологии СПбГМУ, тел. +7-921-9563672, e-mail: kuzminigor@mail.ru.*

## Литература:

- Cowie C.C., Rust R.F., Byrd-Holt D.D. et al. Prevalence of diabetes and impaired fasting glucose in adults in the U.S. population: National health and Nutrition Examination Survey 1999-2002. *Diabetes Care* 2006; 29:1263.
- Frimodt-Moller C. Diabetic cystopathy. I: A clinical study of the frequency of bladder dysfunction in diabetics. *Dan. Med. Bull.* 1976; 23: 267-278.
- Hill S.R., Fayyad A.M., Jones G.R. Diabetes mellitus and female lower urinary tract symptoms: a review. *Neurourol Urodyn* 2008; 27:362-367.
- Ueda T., Yoshimura N., Yoshida O. Diabetic cystopathy: relationship to autonomic neuropathy detected by sympathetic skin response. *J. Urol. (Baltimore)* 1997; 157(2): 580-584.
- Kebapci N., Yenilmez A., Efe B., Entok E., Demirustu C. Bladder dysfunction in type 2 diabetic patients. *Neurourol Urodyn* 2007; 26:814-819.
- Starer P., Libow L. Cystometric evaluation of bladder dysfunction in elderly diabetic patients. *Arch Intern Med* 1990; 150:810-813.
- Пушкарь Д. Ю., Касян Г. Р., Рубанов В. А. Диабетическая цистопатия у больных, страдающих сахарным диабетом. Материалы Пленума Российского общества урологов, Кисловодск 7-9 сентября 2011. С. 145-146.
- Kaplan S.A., Te A. E., Blaivas J.G. Urodynamic findings in patients with diabetic cystopathy. *J. Urol. (Baltimore)* 1995; 153 (2): 342-344.
- Lee W.-C., Wu H.P., Tai T.Y., Liu S.P., Chen J., Yu H.J. Effects of diabetes on female voiding behavior. *J Urol* 2004; 172:989.
- Brown J.S. Diabetic cystopathy – what does it mean? *J Urol* 2009; 181(1):13-14.
- Daneshgari F., Liu G., Birder L., Hanna-Mitchell A.T., Chacko S. Diabetic bladder dysfunction: current translational knowledge. *J Urol* 2009; 182:18-26.
- Golbidi S., Laher I. Bladder dysfunction in diabetes mellitus. *Frontiers in Pharmacology* 2010; 1:1-9.
- Frimodt-Moller C. Diabetic cystopathy: epidemiology and related disorders. *Ann. Intern. Med* 1980; 92 : 318-321.
- Brown J.S., Wessells H., Chancellor M.B., Howards S.S., Stamm W.E., Stapleton A.E. et al. Urologic complications of diabetes. *Diabetes Care* 2005 28(1):177-85.
- Lifford K.L., Curhan G.C., Hu F.B., Barbieri R.L., Grodstein F. Type 2 diabetes mellitus and risk of developing urinary incontinence. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53:1851.
- Danforth K.N., Townsend M.K., Curhan G.C., Resnick N.M., Grodstein F.
- Type 2 diabetes mellitus and risk of stress, urge and mixed urinary incontinence. *J Urol* 2009; 181(1):193-7.
- Brown J.S., Vittinghoff E., Lin F., Nyberg L.M., Kusek J.W., Kanaya A.M. Prevalence and risk factors for urinary incontinence in women with type 2 diabetes and impaired fasting glucose: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2001-2002. *Diabetes Care* 2006; 29:1307.
- Yoshimura N., Chancellor M. B., Andersson K. E. Recent advances in understanding the biology of diabetes-associated bladder complications and novel therapy. *BJU Int* 2005; 95:733-738.
- Lee W.C., Wu H.P., Tai T.Y., Yu H.J., Chiang P.H. Investigation of urodynamic characteristics and bladder sensory function in the early stages of diabetic bladder dysfunction in women with type 2 diabetes. *J Urol* 2009; 181(1):198-203.
- Аметов А. С., Строков И. А. Диабетическая полинейропатия: настоящее и будущее. *Рос. Мед. Вести* 2001; 4 (1): 35-40.
- Changolkar A., Hypolite J., Wein A. J. Decreased contractility of the detrusor smooth muscle in diabetes is associated with alteration of the intracellular

- reduction-oxidation (redox) state and activation of nuclear transcription factor kappa B (NF- $\kappa$ B). *J. Urol.* (Baltimore) 2002; 167 (suppl. 4): 248.
24. Ziegler D., Sohr G.N., Nourooz-Zaden J. Oxidative stress and antioxidant defense in relation to the severity of diabetic polyneuropathy and cardiovascular autonomic neuropathy. *Diabetes care.* 2004; 27: 2178-2183.
  25. Changelcar A.K., Hypolite J.A., Disanto M., Oates P.J., Wein A.J., Chacko S. Diabetes induced decrease in detrusor smooth muscle force is associated with oxidative stress and overactivity of aldose reductase. *J Urol* 2005; 173: 309-313.
  26. Beshay E., Carrier S. Oxidative stress plays a role in diabetes-induced bladder dysfunction in a rat model. *Urology* 2004; 64:1062-1067.
  27. Katsumi S., Chancellor M. B., Phelan M. W. et al. Diabetic cystopathy correlates with a long-term decrease in nerve growth factor levels in the bladder and lumbosacral dorsal root ganglia. *J. Urol.* (Baltimore) 2002; 168 (3): 1259-1264.
  28. Sasaki K., Yoshimura N., Phelan M. W. Nerve growth factor (NGF) gene therapy mediated by herpes simplex virus (HSV) vectors reverses bladder dysfunction and the decline in NGF expression in L6-S1 afferent neurons in diabetic rats. *Ibid* 2001; 165 (suppl.): 274A.
  29. Saito M., Nakamura I., Miyagawa I. Autoradiographic localization of muscarinic receptors in diabetic rat bladder. *Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi* 1997; 88: 858-867.
  30. Tong Y. C., Chin W. T., Cheng J. T. Alterations in urinary bladder M2-muscarinic receptor protein and mRNA in 2-week streptozotocin-induced diabetic rats. *Neurosci. Lett.* 1999; 277 (3): 173-176.
  31. Kubota Y., Nakahara T., Mitani A., Maruko T., Sakamoto K., Ishii K. Augmentation of rat urinary bladder relaxation mediated by beta1-adrenoceptors in experimental diabetes. *Eur J Pharmacol* 2003;467:191-195.
  32. Waring J.V., Wendt I.R. Effects of streptozotocin-induced diabetes mellitus on intracellular calcium and contraction of longitudinal smooth muscle from urinary bladder. *J Urol* 2000; 163:323-330.
  33. Satriano J. Kidney growth, hypertrophy and the unifying mechanism of diabetic complications. *Amino Acids* 2007; 33:331-339.
  34. Tammela T.L., Briscoe J.A., Levin R.M., Longhurst P.A. Factors underlying the increased sensitivity to field stimulation of urinary bladder strips from streptozotocin-induced diabetic rats. *Br J Pharmacol* 1994; 113:195-203.
  35. Birder L.A. Urothelial signaling. *HandbExp Pharmacol.* 2011; 202:207-31.
  36. Apodaca G. The urothelium: not just a passive barrier. *Traffic* 2004; 5:117-128.
  37. Birder L.A., De Groat W.C. Mechanisms of disease: involvement of the urothelium in bladder dysfunction. *Nat Clin Pract Urol* 2007; 4:46-54.
  38. Burnstock G. Purine-mediated signaling in pain and visceral perception. *Trends Pharmacol Sci* 2001; 22:182-188.
  39. Wang E.C., Lee J.M., Ruiz W.G., Balestreire E.M., von Bodungen M., Barrick S. et al. ATP and purinergic receptor-dependent membrane traffic in bladder umbrella cells. *J Clin Invest* 2005;115:2412-2422.
  40. Stapleton A. Urinary tract infections in patients with diabetes. *Am J Med* 2002; 113 (Suppl 1A):80-84.
  41. Tominaga M., Wada M., Masu M. Potentiation of capsaicin receptor activity by metabotropic ATP receptors as a possible mechanism for ATP-evoked pain and hyperalgesia. *Proc Nat Acad Sci USA* 2001; 98:6951-6956.
  42. Frimodt-Moller C. Diabetic cystopathy. A review of the urodynamics and clinical features of neurogenic bladder dysfunction in diabetes mellitus. *Dan. Med. Bull* 1978; 25: 49-60.
  43. Hunter K.F., Moore K.N. Diabetes-associated bladder dysfunction in the older adult. *Geriatr Nurs* 2003; 24:138-145.
  44. Ellenberg M. Development of urinary bladder dysfunction in diabetes mellitus. *Ann. Intern. Med* 1980; 92 (2): 321- 323.
  45. Smith D.B. Urinary incontinence and diabetes: a review. *J Wound Ostomy Continence Nurs* 2006; 33:619-623.
  46. Bansal R., Agarwal M.M., Modi M., Mandal A.K., Singh S.K. Urodynamic profile of diabetic patients with lower urinary tract symptoms: association of diabetic cystopathy with autonomic and peripheral neuropathy. *Urology* 2011 ;77(3): 699-705.
  47. Christ G.J., Bushman W., Fraser M.O. Impact of diabetes and obesity on the prostate and urethra: implications to improved bladder dysfunction understanding and treatment. *J Urol* 2009; 182(6 Suppl):S38-44.
  48. Yang Z., Dolber P.C., Fraser M.O. Diabetic urethropathy compounds the effects of diabetic cystopathy. *J Urol* 2007; 178(5):2213-9.
  49. Jankowski R.J., Prantil R.L., Fraser M.O., Chancellor M.B., De Groat W.C., Huard J. et al. Development of an experimental system for the study of urethral biomechanical function. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004; 286(2): F225-32.
  50. Michel M.C., Mehlburger L., Schumacher H. Effect of diabetes on lower urinary tract symptoms in patients with benign prostatic hyperplasia. *J. Urol.* (Baltimore) 2000; 163: 1725-1729.
  51. Torimoto K., Fraser M.O., Hirao Y., De Groat W.C., Chancellor M.B., Yoshimura N. Urethral dysfunction in diabetic rats. *J Urol* 2004; 171(5):1959-64.
  52. Pan H.Q., Lin D.L., Strauch C., Butler R.S., Monnier V.M., Daneshgari F. et al. Pudendal nerve injury reduces urethral outlet resistance in diabetic rats. *Am J Physiol Renal Physiol* 2010; 299(6):F1443-50.
  53. Liu G., Lin Y.H., Yamada Y., Daneshgari F. External urethral sphincter activity in diabetic rats. *NeuroUrol Urodyn* 2008; 27(5): 429-34.