

РОЛЬ ПАРАТГОРМОН-РОДСТВЕННОГО ПРОТЕИНА В ПАТОГЕНЕЗЕ НАРУШЕНИЙ СОКРАТИТЕЛЬНОЙ ФУНКЦИИ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, ул. Седина, д. 4, Краснодар, Россия, 350063.

АННОТАЦИЯ

Цель. На основании анализа данных научной литературы обобщить и представить существующую информацию о роли паратгормон-родственного протеина в патогенезе нарушений сократительной функции мочевого пузыря.

Материалы и методы. Анализ литературы в базах данных Google Scholar, Scopus, Web of Science, PubMed за весь период изучения рассматриваемой проблемы.

Результаты. В последние годы наблюдается возрастающий интерес к дисфункции мочевого пузыря при недостаточной сократительной активности детрузора. Низкий уровень активности мочевого пузыря является частым явлением, диагностика и лечение которого остаются проблемой. Существующие представления о роли паратгормон-родственного протеина (ПТГрП) в регуляции функционального состояния мочевого пузыря базируются на результатах немногочисленных, преимущественно экспериментальных, исследований. Доказано, что секреция ПТГрП индуцируется в мочевом пузыре вследствие его растяжения и препятствует спонтанному сокращению гладкой мускулатуры детрузора, имеющей ПТГ/ПТГрП-рецепторы, а также уменьшает амплитуду сокращения мочевого пузыря. Констатировано, что повышенная секреция ПТГрП в ответ на растяжение гладких мышц является компонентом аутокринного действия, расслабляющего мочевой пузырь во время наполнения. Существующие научные данные свидетельствуют, что ПТГрП является уникальным эндогенным релаксантом детрузора, который осуществляет свою функцию через ПТГ/ПТГрП-рецепторы, локализованные в мочевом пузыре. Предполагается, что ПТГрП также может оказывать паракринное действие на сосуды, регулирующие кровоток во время наполнения мочевого пузыря, или модулировать нейронную активность. Таким образом, ПТГрП является мощным эндогенным релаксантом сокращения мочевого пузыря, а аутокринный или паракринный механизмы этого эффекта являются физиологически релевантным путем, функционирующим в мочевом пузыре. Предполагается, что нарушение связывания ПТГрП с его рецептором может быть одним из элементов патогенеза заболеваний мочевого пузыря. По нашему мнению к числу причин, способствующих формированию функциональной недостаточности мочевого пузыря, можно также отнести влияние на мышечные структуры детрузора хронически повышенного содержания ПТГрП, циркулирующего в кровотоке. Это предположение базируется на сопоставлении эффектов ПТГрП на функциональное состояние мочевого пузыря, продемонстрированных как в эксперименте, так и в немногочисленных клинических исследованиях. Направленное влияние на взаимодействие ПТГрП с его специфическим рецептором ПТГ/ПТГрП рассматривается как потенциальный терапевтический подход для лечения патологических состояний, связанных с нарушением сократительной функции мочевого пузыря.

Заключение. В приведенном литературном обзоре содержатся как общие представления о функциональной недостаточности мочевого пузыря, так и о роли ПТГрП в ее развитии. Рассматриваемая проблема весьма актуальна, часто встречается в популяции, причем ассоциируется не только с урологической патологией и при этом значительно снижает качество жизни пациентов. Более детальные клинические исследования позволят конкретизировать диагностические критерии данного синдрома и разработать алгоритмы патогенетической терапии.

Ключевые слова: паратгормон-родственный протеин, мочевой пузырь, сократительная функция

Для цитирования: Медведев В.Л., Курзанов А.Н. Роль паратгормон-родственного протеина в патогенезе нарушений сократительной функции мочевого пузыря. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2018; 25(2): 171-177. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-2-171-177

For citation: Medvedev V.L., Kurzanov A.N. Role of parathyroid hormone-related protein in pathogenesis of disorders of bladder contractile function. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2018; 25(2): 171-177. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-2-171-177

V. L. MEDVEDEV, A. N. KURZANOV

THE ROLE OF PARATHYROID HORMONE-RELATED PROTEIN IN PATHOGENESIS OF DISORDERS OF BLADDER CONTRACTILE FUNCTION

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Kuban State Medical University
of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Sedina str., 4, Krasnodar, Russia, 350063.

ABSTRACT

Aim. Based on the analysis of the scientific literature sources, the authors aimed to summarize and present the existing

information about the role of parathyroid hormone-related protein (PTHrP) in pathogenesis of disorders of bladder contractile function.

Materials and methods. Analysis of literature in databases Google Scholar, Scopus, Web of Science, PabMed for the whole time period of studying the stated problem.

Results. In the recent years, one can observe a growing interest to dysfunction of bladder with insufficient contractile activity of detrusor. The low level activity of bladder can be often observed, while its diagnostics and treatment remain problematic. The existing ideas about the role of parathyroid hormone-related protein (PTHrP) in regulation of bladder's functional condition are based on the results of few and mostly experimental research studies. It is proved that PTHrP secretion is induced in bladder as a result of bladder stretching, and prevents spontaneous contraction of detrusor's smooth muscles, which has PTH/PTHrP-receptors, and also reduces contraction amplitude of bladder. It was stated that increased PTHrP secretion in response to the stretching smooth muscles is a part of autocrine effect, relaxing the bladder during its filling. The existing scientific data show that PTHrP is a unique endogenous detrusor relaxant, which functions by means of PTH/PTHrP-receptors located in bladder. It is assumed that PTHrP can also have a paracrine effect on vessels that regulate the blood flow during the bladder filling, or can change neural activity. Thus, PTHrP is a powerful endogenous relaxant of bladder contraction, while autocrine or paracrine mechanisms of this effect are physiologically relevant processes happening in bladder. It is assumed that disturbed binding PTHrP with its receptor can be part of pathogenesis of bladder disorders. In our opinion, the influence of chronic high PTHrP level in blood flow on the detrusor muscle structures can be also considered as one of the reasons that cause functional insufficiency of bladder. This assumption is based on comparison of the PTHrP-effects on the bladder functional condition, presented in the experiment, as well as in the few clinical studies. Direct influence targeting the interaction of PTHrP with its specific PTH/PTHrP-receptor is considered as a potential therapeutic approach to treat pathological conditions related to disorder of bladder contractile function.

Conclusion. The literature survey covers general ideas about functional insufficiency of bladder, as well as information about the role of PTHrP in its development. The studied problem is rather relevant and frequent in the population, and besides being seen as a urological pathology, it is associated with a considerable reduction of the quality of life for patients. More detailed clinical studies will let us specify the diagnostics criteria of this syndrome and develop the schemes for pathogenetic therapy.

Keywords: parathyroid hormone-related protein, bladder, contractile function

Интерес к изучению влияния паратгормон-родственного протеина (ПТГрП) на различные органы и анатомические структуры, нормальная функция которых связана с мышечным сокращением, возник еще в 90х годах прошлого столетия. Появился ряд публикаций, в которых в эксперименте демонстрировалось его регулирующее влияние на миокард, сосудистую стенку, матку и желчный пузырь [1]. Существующие представления о роли ПТГрП в регуляции функционального состояния мочевого пузыря базируются преимущественно на результатах немногочисленных экспериментальных исследований. Информация о причастности этого протеина к формированию дисфункции мочевого пузыря представлена единичными сообщениями. В одном из первых экспериментальных исследований, посвященных анализируемому вопросу [2] были получены доказательства того, что синтез ПТГрП в ткани гладкой мускулатуры стенки мочевого пузыря индуцируется ее механическим растяжением. Результаты эксперимента с использованием мочевого пузыря крысы в качестве модели расширяемого полого органа продемонстрировали изменения уровня мРНК ПТГрП в ответ на его произвольное наполнение. Если мочевой пузырь *in vivo* поддерживался пустым, то уровень мРНК ПТГрП постепенно снижался, в то время как при наполнении вследствие накопления мочи, уровень мРНК ПТГрП резко возрастал. Когда растяжение ограничивалось только частью мочевого пузыря, увеличение мРНК ПТГрП наблюдалось только в растянутой его части. Это позволило авторам

сделать заключение, что роль ПТГрП в контроле сократимости стенки мочевого пузыря обеспечивается по принципу отрицательной обратной связи. Всесторонний анализ экспрессии генов в модели функции накопления и опорожнения мочевого пузыря *in vivo* имеет потенциальные преимущества перед моделью *in vitro*, поскольку при этом учитываются как прямые рефлекторные, так и косвенные факторы, такие как гипоперфузия и гипоксия, влияющие на растяжение стенки мочевого пузыря.

Важным результатом данного исследования явилась констатация того, что рецепторы ПТГрП преимущественно локализованы в гладкой мускулатуре детрузора, где происходит одновременно продукция ПТГрП, что указывает на возможность регуляторного воздействия этого протеина аутокринным и паракринным путем на гладкую мускулатуру. Эти исследования продемонстрировали, что уротелий не является основной мишенью для ПТГрП, поскольку в нем присутствует небольшое количество ПТГрП-рецепторов и уровень ПТГрП остается постоянно небольшим при наполнении мочевого пузыря. Авторы исследования сделали заключение, что взаимодействие протеина ПТГрП с ПТГ/ПТГрП-рецепторами может индуцировать релаксацию гладкой мышцы детрузора в мочевом пузыре и эффекты ПТГрП реализуются через сигнальный путь аденилатциклаза-сАМФ-протеинкиназа-А. Другой вывод этого исследования состоит в том, что ПТГрП сильно подавляет спонтанное сокращение гладких мышц мочевого пузыря, проявляя лишь незначительное ингибирующее дей-

ствие на холинергически индуцированное сокращение мочевого пузыря. Иммуногистохимические исследования, проведенные в ткани растянутого мочевого пузыря, указывают на наличие высокой экспрессии ПТГрП в клетках гладкой мускулатуры. Реактивность мочевого пузыря *in vitro* на экзогенный ПТГрП зависела от состояния мочевого пузыря *in vivo* на момент экцизии. В мышечных образцах, полученных из опорожненного *in vivo* мочевого пузыря, ПТГрП-(1-34)-NH₂ расслаблял сокращение детрузора, индуцированное карбахолом, дозозависимым образом, но не оказывал влияние на сокращение мышечных образцов из наполненного *in vivo* мочевого пузыря, которые имели высокую эндогенную экспрессию ПТГрП [2].

Имеются данные, что экспрессия мРНК ПТГрП и рецепторов, с которыми ПТГрП специфически связывается (ПТГ/ПТГрП-рецептор), доминируют в гладкой мускулатуре мочевого пузыря, где уровень мРНК ПТГрП был в 6 раз больше. Такая же тенденция отмечена и для мРНК ПТГ/ПТГрП-рецепторов, уровень которых в 4,4 раза выше в мышечной ткани, чем в уротелии. В отличие от динамических изменений уровней ПТГрП, экспрессия транскрипта ПТГ/ПТГрП-рецептора остается относительно стабильной при растяжении мочевого пузыря. Многими исследованиями доказано, что секреция ПТГрП индуцируется в мочевом пузыре вследствие его растяжения и препятствует спонтанному сокращению гладкой мускулатуры детрузора, имеющей ПТГ/ПТГрП-рецепторы, а также уменьшает амплитуду сокращения мочевого пузыря. Эти данные свидетельствуют о физиологическом значении взаимодействия ПТГрП с ПТГ/ПТГрП-рецепторами в регуляции функции мочевого пузыря [3, 4].

Подтверждено присутствие ПТГрП-иммунореактивности в мочевом пузыре, возрастающей в ответ на его растяжение [5]. Гипотеза о том, что продукция ПТГрП может быть увеличена исключительно растяжением, проверена путем растяжения клеток гладкой мускулатуры мочевого пузыря и анализа культуральной среды для этого белка. В ответ на механическое растяжение секреция ПТГрП увеличилась в культуре клеток гладких мышц. Иммунорадиометрический анализ показал максимальные значения секреции в течение первых восьми часов. Ингибитор синтеза белка циклогексимид подавлял базальную и индуцированную растяжением секрецию ПТГрП. Констатировано, что повышенная секреция ПТГрП в ответ на растяжение гладких мышц является компонентом аутокринного действия, расслабляющего мочевой пузырь во время наполнения. Предполагается, что ПТГрП также может оказывать паракринное действие на сосуды, регулирующие кровоток во время наполнения мочевого пузыря, или может модулировать нейронную активность [5].

Нейрогуморальная модуляция сократимости мускулатуры слизистой оболочки мочевого пузыря морских свинок в соответствии с мышечным рас-

слаблением детрузора продемонстрирована в недавней работе [6]. Мышечные структуры собственной пластинки слизистой оболочки мочевого пузыря располагались преимущественно параллельно кровеносным сосудам. Хотя ПТГрП-рецепторы экспрессировались как в детрузоре, так и в слизистой оболочке, экзогенный ПТГрП (1 нМ) подавлял спонтанные сокращения в детрузоре, но не в слизистой оболочке. Для ингибирования сократимости мышцы собственной пластинки слизистой оболочки потребовалась более высокая концентрация ПТГрП (10 нМ). Капсаицин (1 мкМ) подавлял спонтанные сокращения в слизистой оболочке, но имел возбуждающего действия на сократительную способность детрузора. Совместная локализация мускулатуры слизистой оболочки с субуротелиальными микроциркуляторными структурами стенки мочевого пузыря предполагает, что спонтанные сокращения мышцы слизистой оболочки могут функционировать, чтобы предотвратить растяжение микрососудов при расслаблении стенки мочевого пузыря во время фазы накопления. Вероятно, именно ПТГрП избирательно подавляет спонтанные сокращения в детрузоре, но не в слизистой оболочке. Таким образом, эндогенный ПТГрП может значительно увеличивать наполнение мочевого пузыря без связанной с растяжением деформации сосудистых структур слизистой оболочки [6].

Роль ПТГрП была исследована в модели острого расширения мочевого пузыря у самок крыс. Растяжение мочевого пузыря, вызванное инфравезикальной обструкцией, является часто встречающимся в урологической практике патологическим состоянием, которое вызывает различные морфологические и функциональные изменения в мочевом пузыре, включая ремоделирование матрикса, мышечную гипертрофию, декомпенсацию сократительной функции мочевого пузыря и его гиперактивность [7, 8, 9]. Механическое растяжение гладкой мышцы, а также гипоперфузия с гипоксией и другие стрессоры могут вызывать транскрипционные изменения, которые в конечном итоге приводят к миогенным изменениям в функции мочевого пузыря [9-13].

В эксперименте на крысах доказано, что спонтанное сокращение нормального мочевого пузыря является очень локализованным асинхронным процессом, но оно становится более синхронизированным и имеет большую амплитуду после пересечения спинного мозга и обструкции мочеиспускательного канала [14, 15, 16]. Такое спонтанное сокращение вызывает воспаление афферентного нерва в мочевых пузырях с гиперактивностью детрузора и может лежать в основе аномального увеличения внутрипузырного давления [17, 18]. Ремоделирование мышц при острой или хронической обструкции мочеиспускательного канала часто обусловлено чрезмерной активностью детрузора при повышенной мышечной возбудимости и сократимости [8, 9].

ПТГрП может уравнивать и уменьшать уве-

личенную сократимость мышц, чтобы избежать повреждения клеток, вызванного чрезмерным растяжением или метаболическим дисбалансом. Таким образом, ПТГрП является мощным эндогенным релаксантом сокращения мочевого пузыря, а аутокринный или паракринный механизмы этого ПТГрП-индуцированного эффекта являются физиологически релевантным путем, функционирующим в мочевом пузыре. Активацию взаимодействия ПТГрП с его специфическим рецептором ПТГ/ПТГрП предлагается рассматривать как потенциальный терапевтический подход для лечения патологических состояний, связанных с чрезмерной активностью детрузора или обусловленных снижением сократительной функции, развивающиеся вследствие инфравезикальной обструкции [4].

В экспериментах на новозеландских белых кроликах моделировали временную частичную обструкцию мочевого пузыря на 4-х недельный срок с последующим устранением обструкции и исследованием продукции и локализации ПТГрП в различные сроки [19]. Продукция и локализация ПТГрП были выявлены в мышцах и слизистой оболочке мочевого пузыря при помощи иммуногистохимических реакций с использованием ПТГрП-специфического антитела [20]. В контрольной группе наблюдалась низкая экспрессия ПТГрП как в слизистой оболочке мочевого пузыря, так и в мышечных слоях. После 4-недельной обструкции у экспериментальных животных в мышцах и слизистой оболочке мочевого пузыря экспрессия ПТГрП была соответственно в 3,5 и в 2 раза выше, чем в контроле. Выраженное иммуногистохимическое окрашивание ПТГрП сохранялось в мышечном слое через 4 недели после снятия обструкции, но оно возвращалось к контрольному уровню через 8 недель после устранения обструкции. В слизистой оболочке, уровень ПТГрП возвращался к контрольному уровню через 4 недели. Это исследование показало, что ПТГрП увеличивается даже после временной обструкции мочеиспускательного канала и нормализуется после устранения инфравезикальной обструкции.

Таким образом, существующая информация о взаимосвязи функционального состояния мочевого пузыря и продукции в его структурах ПТГрП получена преимущественно в экспериментальных исследованиях. Выявленные в этих исследованиях эффекты ПТГрП по мнению большинства авторов обеспечиваются посредством паракринных механизмов. В единичных клинических исследованиях проводилось иммуногистохимическое выявление пептидных фрагментов ПТГрП в стенке нейрогенного мочевого пузыря у пациентов с травмой спинного мозга. Показано, что в переходном эпителии нейрогенного мочевого пузыря выявляется интенсивное иммуногистохимическое окрашивание с антителами к ПТГрП по сравнению с уротелием здоровых добровольцев [21]. В другом клиническом исследовании иммуногистохимически изучали при-

сутствие ПТГрП в нормальной слизистой мочевого пузыря, в гиперпластическом переходном эпителии и при плоскоклеточной метаплазии в нейрогенном мочевом пузыре. Контрольная группа состояла из архивных биопсий, взятых при отсутствии патологии мочевого пузыря. В контрольной группе переходный эпителий не демонстрировал иммунного окрашивания. Положительное иммуногистохимическое окрашивание ПТГрП наблюдалось в нейрогенных мочевых пузырях во всех биоптатах при нормальном строении переходного эпителиа, в 85% биоптатов при гиперпластическом переходном эпителии и в 80% случаев при плоскоклеточной метаплазии уротелиа. По мнению авторов, это наблюдение открывает возможности для разработки инновационной терапии с использованием ПТГрП или его аналогов для коррекции нейрогенной дисфункции мочевого пузыря [22].

Релаксация мышцы детрузора является фундаментальным условием нормального функционирования мочевого пузыря. Несостоятельность этого релаксационного механизма вызывает ухудшение состояния верхних мочевых путей в результате аномального повышения внутривезикального давления [23]. Такая патология обычно наблюдается в случаях с врожденными заболеваниями позвоночника или аномалиями развития мочевых путей, приводящими к инфравезикальной обструкции. Вышеприведенные научные данные свидетельствуют, что ПТГрП является уникальным эндогенным релаксантом детрузора, который осуществляет свою функцию через ПТГ/ПТГрП-рецепторы, локализованные в мышечной стенке мочевого пузыря. Предполагается, что подавление связывания ПТГрП с ПТГрП-рецепторами может быть одним из элементов патогенеза заболеваний мочевого пузыря.

Экспрессия ПТГрП-рецепторов в биоптатах мочевых пузырей без патологии и в мочевых пузырях после аугментационной пластики была исследована в отделении урологии Токийского женского медицинского университета [24]. Авторы установили, что цитоплазма мышечных клеток детрузора и кровеносных сосудов в контрольной группе окрашивается положительно на ПТГрП-рецепторы. Во всех аугментированных мочевых пузырях выявлено отрицательное окрашивание к ПТГрП-рецепторам в гладкомышечных клетках детрузора. Однако в большинстве образцов после аугментации выявлялось положительное окрашивание в мышечной стенке кровеносных сосудов. Если экспрессия ПТГрП-рецепторов незначительна, то такой мочевой пузырь может не реагировать на эндогенный ПТГрП, который функционирует как защитный релаксант против чрезмерного растяжения. Таким образом, изменение экспрессии ПТГрП-рецепторов может быть одной из причин избыточной емкости мочевого пузыря [24].

Нарушение эвакуаторной функции мочевого пузыря является признанной причиной симптомов нижних мочевых путей. Однако этиология этих симптомов не обязательно связана только с инфраве-

зикальной обструкцией. Термины, включая малоактивный мочевой пузырь, недостаточность активности детрузора и нарушенная сократимость мышечных структур мочевого пузыря, описывают аспекты этих проблем и используются несколько взаимозаменяемо. Возможно, что отсутствие клинического эффекта при лечении данной патологии во многих случаях связано с этиологической и диагностической неточностью, обусловленной отсутствием четких терминологических определений [25, 26].

В последние годы наблюдается возрастающий интерес к дисфункции мочевого пузыря при недостаточной сократительной активности детрузора [27, 28, 29]. Международным обществом удержания мочи (ICS) в 2002 году был определен уродинамический термин гипоактивности детрузора наряду с аконтрактильностью мочевого пузыря. Определение ICS основано на критериях уродинамических нарушений сокращения мочевого пузыря и их влияния на процесс мочеиспускания. В соответствии с этим определением гипоактивность детрузора характеризуется как сокращение уменьшенной силы и/или его продолжительности, приводящее к более длительному опорожнению мочевого пузыря и/или к невозможности полного опорожнения мочевого пузыря в течение обычного промежутка времени [30]. Данное патологическое состояние полиэтиологично, затрагивает как миогенную функцию, так и нервные механизмы управления. Термин «гипоактивность детрузора» и связанные с ним симптомы и признаки остаются неоднозначными в связи с отсутствием стандартизированных и объективных диагностических методов и критериев. Существующие диагностические критерии основаны на данных уродинамических исследований, связанных с сократительной способностью мочевого пузыря, таких как максимальная скорость потока и давление детрузора при максимальном потоке. Другие критерии базируются на математических расчетах индекса сократимости мочевого пузыря, изоволюметрического индекса сократимости или на уродинамическом «стоп-тесте» [14, 31].

Применение таких критериев к гипоактивности детрузора ограничено по нескольким причинам. В первую очередь эти критерии не учитывают эффективность опорожнения пузыря, которая в основном связана с продолжительностью сокращения. Сила сокращения мочевого пузыря является лишь одним из показателей эффективности мочеиспускания, наряду со скоростью опорожнения и устойчивостью к сокращению. Таким образом, гипоактивность детрузора является частой причиной симптомов нижних мочевых путей, но все еще недостаточно исследована [27].

К числу ненейрогенных причин дисфункций мочевого пузыря помимо гипоактивности детрузора относят недостаточную активность мочевого пузыря. Это явно недооцененная, но весьма важная причина мочевых симптомов у мужчин и женщин. Обсуждение определения синдрома неактивного мочевого пузыря является темой ряда публикаций

[32, 33, 34]. Клинические проявления, такие как нарушение опорожнения мочевого пузыря, характеризующиеся сниженной скоростью мочеиспускания и/или повышенным остаточным объемом мочи, были описаны как «неактивный мочевой пузырь». Существует ограниченная информация о патогенезе и лечении этого синдрома, а определение «неактивный мочевой пузырь» остается неточным [33, 35]. В 2005 году D. Rigby предложил следующее определение данного патологического состояния: «Синдром неактивного мочевого пузыря предполагает затруднения при мочеиспускании, что приводит к неполному опорожнению мочевого пузыря» [36].

Рабочая группа ICS в рамках ежегодного совещания в 2014 году рассмотрела возможность конкретизации комплекса симптомов для определения недостаточности мочевого пузыря. Было предложено следующее рабочее определение: «Недостаточность мочевого пузыря – это комплекс симптомов, наводящий на мысль о недостаточной активности детрузора, и обычно характеризуется продолжительным временем мочеиспускания с или без ощущения неполного опорожнения мочевого пузыря, как правило, при существенно измененных характеристиках струи мочи». Следует отметить, что комплекс симптомов недостаточности мочевого пузыря не является синонимом гипоактивности детрузора, которая может быть подтверждена только при уродинамическом тестировании. Необходимо подчеркнуть, что данное определение было разработано на основе экспертного заключения и обсуждения, а не в результате проспективных исследований [37]. Однако это определение не имеет количественной оценки и не конкретизирует, что именно представляет собой сокращение уменьшенной силы или сокращение укороченной продолжительности, что означает длительное опорожнение мочевого пузыря и какой период времени считать нормальным для полного опорожнения. Это определение не содержит объяснения, какой остаточный объем мочи относительно стартового объема мочевого пузыря свидетельствует о недостаточности мочевого пузыря [38]. Классические симптомы недостаточности мочевого пузыря включают увеличение времени ожидания до начала мочеиспускания, замедленный поток мочи, прерывистость потока и необходимость использовать абдоминальное напряжение, чтобы обеспечить более полное выведение мочи, неполное опорожнение, повторное выделение мочи через несколько минут после завершения мочеиспускания, ретенцию мочи и, что важно, симптомы накопления. Пациенты могут также иметь сниженное ощущение наполненности мочевого пузыря [35, 39]. Однако ощущение неполного опорожнения и нарушения потока могут возникать у пациентов и в результате частого выделения малых порций мочи, например при детрузорной гиперактивности, то есть при абсолютно патогенетически противоположном патологическом процессе.

Что касается клинических признаков недостаточности мочевого пузыря, то они очевидны, только в случаях большого остаточного объема мочи. Для диагностики недостаточности мочевого пузыря необходимы тщательные миографические и уродинамические исследования [33]. Таким образом, в настоящее время существует необходимость в объективной параметрической функциональной оценке сократительной функции мочевого пузыря [27, 38].

Литературный обзор по изучаемой проблеме показал, что существующие представления о патогенезе недостаточной сократимости мочевого пузыря весьма ограничены. Однако известен ряд причин, способствующих развитию подобного синдрома при нарушениях центральной и периферической нейромышечной регуляции. В некоторых случаях этот синдром может быть идиопатическим или индуцированным другими причинами нейрогенного, миогенного или ятрогенного происхождения, в других он может быть результатом нормальных процессов старения или побочных эффектов лекарств [28, 29, 35, 40]. Кроме того важную роль в патогенезе данной патологии играют гипоперфузия и гипоксия тканей, особенно при таких заболеваниях как сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания и нарушения венозного кровотока в органах малого таза [11, 41, 42, 43].

Парадоксально, что недостаточность мочевого пузыря может развиваться даже в результате гипертрофии мышечной стенки мочевого пузыря [35]. Первичный механизм может быть индуцирован хронической ишемией мочевого пузыря, окислительным стрессом, приводящим к гиперактивности детрузора, которая в конечном итоге прогрессирует до его гипоактивности и неспособности опорожнить мочевой пузырь [43]. Кроме того, функциональная недостаточность детрузора является следствием хронического аномального растяжения мочевого пузыря, вызывающего повреждение мышц и фиброз [40, 43]. К ятрогенным причинам функциональной недостаточности мочевого пузыря можно отнести операции на тазовых органах, такие как радикальная простатэктомия, радикальная гистерэктомия, оперативные вмешательства по поводу рака прямой кишки [28, 35].

Проведенный литературный обзор дает общие представления о функциональной недостаточности мочевого пузыря. По нашему мнению к числу причин, способствующих формированию этого патологического состояния, можно также отнести влияние на мышечные структуры детрузора хронически повышенного содержания ПТГрП, циркулирующего в кровотоке. Это предположение базируется на сопоставлении вышеописанных эффектов ПТГрП на функциональное состояние мочевого пузыря, продемонстрированных как в эксперименте, так и в немногочисленных клинических исследованиях. Как оказалось, проблема является весьма актуальной, часто встречается в популяции, причем ассоциируется не только с урологической па-

тологией и при этом значительно снижает качество жизни пациентов. Более детальные клинические исследования позволят конкретизировать диагностические критерии данного синдрома и разработать алгоритмы патогенетической терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Hara M., Liu Y.M., Zhen L.C. et al. Positive chronotropic actions of parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptide are associated with increases in the current, I(f), and the slope of the pacemaker potential. *Circulation*. 1997; 96: 3704-3709.
2. Yamamoto M., Harm S.C., Grasser W.A., Thiede M.A. Parathyroid hormone-related protein in the rat urinary bladder: a smooth muscle relaxant produced locally in response to mechanical stretch. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1992; 89(12): 5326-5330.
3. Daifotis A.G., Weir E.C., Dreyer B.E., Broadus A.E. Stretch-induced parathyroid hormone-related peptide gene expression in the rat uterus. *J Biol Chem*. 1992; 267(33): 23455-8.
4. Nishikawa N., Kanematsu A., Negoro H. et al. PTHrP Is Endogenous Relaxant for Spontaneous Smooth Muscle Contraction in Urinary Bladder of Female Rat. *Endocrinology*. 2013; 154(6): 2058-2068. DOI: 10.1210/en.2012-2142.
5. Steers W.D., Broder S.R., Persson K. et al. Mechanical stretch increases secretion of parathyroid hormone-related protein by cultured bladder smooth muscle cells. *J Urol*. 1998; 160(3 Pt 1): 908-12. DOI.org/10.1016/S0022-5347(01)62831-3.
6. Lee K, Mitsui R, Kajioka S, Naito S, Hashitani H (2016) Role of PTHrP and sensory nerve peptides in regulating the contractility of muscularis mucosae and detrusor smooth muscle in the guinea-pig bladder. *The Journal of Urology*. 2016; 196(4): 1287-1294. DOI: 10.1016/j.juro.2016.04.082.
7. Imamura M., Kanematsu A., Yamamoto S. et al. Basic fibroblast growth factor modulates proliferation and collagen expression in urinary bladder smooth muscle cells. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2007; 293(4): F1007-F1017. DOI.org/10.1152/ajprenal.00107.2007.
8. Imamura M., Negoro H., Kanematsu A. et al. Basic fibroblast growth factor causes urinary bladder overactivity through gap junction generation in the smooth muscle. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2009; 297(1): F46-54. DOI:10.1152/ajprenal.90207.2008.
9. Okutsu H., Matsumoto S., Ohtake A. et al. Effect of tamsulosin on bladder blood flow and bladder function in a rat model of bladder over distention/emptying induced bladder overactivity. *J Urol*. 2011; 186(6): 2470-7. DOI.org/10.1016/j.juro.2011.07.085.
10. Adam R.M., Eaton S.H., Estrada C. et al. Mechanical stretch is a highly selective regulator of gene expression in human bladder smooth muscle cells. *Physiol. Genomics*. 2004; 20(1): 36-44. DOI: 10.1152/physiolgenomics.00181.2004.
11. Brading A.F. A myogenic basis for the overactive bladder. *Urology*. 1997; 50(6A Suppl): 57-67; discussion 68-73.
12. Saito M., Shimizu S., Kinoshita Y. et al. Bladder dysfunction after acute urinary retention in the rats: a novel over active bladder model. *Mol Cell Biochem*. 2010; 333(1-2): 109-14. DOI: 10.1007/s11010-009-0210-6.
13. Yang R., Amir J., Liu H., Chaqour B. Mechanical strain activates a program of genes functionally involved in paracrine signaling of angiogenesis. *Physiol. Genomics*. 2008; 36(1): 1-14. DOI: 10.1152 / physiolgenomics.90291.2008.
14. Griffiths D.J. Assessment of detrusor contraction strength or contractility. *J NeuroUrol. Urodyn*. 1991; 10: 1-18. DOI: 10.1002 / nau.1930100102.

15. Hashitani H., Brading A.F., Suzuki H. Correlation between spontaneous electrical, calcium and mechanical activity in detrusor smooth muscle of the guinea-pig bladder. *Br J Pharmacol.* 2004; 141(1): 183-93. DOI: 10.1038 / sj.bjp.0705602.
16. Ikeda Y., Fry C., Hayashi F., Stolz D. et al. Role of gap junctions in spontaneous activity of the rat bladder. *Am J Physiol. Renal Physiol.* 2007; 293(4): F1018-25. DOI: 10.1152 / ajprenal.00183.2007.
17. McCarthy C.J., Zabbarova I.V., Brumovsky P.R. et al. Spontaneous contractions evoke afferent nerve firing in mouse bladders with detrusor overactivity. *J Urol.* 2009; 181(3): 1459-66. DOI: 10.1016 / j.juro.2008.10.139.
18. Meng E., Young J.S., Brading A.F. Spontaneous activity of mouse detrusor smooth muscle and the effects of the urothelium. *NeuroUrol. Urodyn.* 2008; 27(1): 79-87. DOI: 10.1002 / nau.20456.
19. Perez-Martinez F.C., Juan Y.S., Lin W.Y. et al. Expression of parathyroid hormone-related protein in the partially obstructed and reversed rabbit bladder. *Int. Urol. Nephrol.* 2009; 41(3): 505-11. DOI: 10.1186/1471-2490-15-2.
20. Kitazawa S., Kitazawa R., Fukase M. et al. Immunohistochemical evaluation of parathyroid hormone-related protein (PTHrP) in the uterine cervix. *Int. J Cancer.* 1992; 50: 731-735.
21. Vaidyanathan S., McCreavy D.T., McDicken I.W. et al. Immunohistochemical study of parathyroid hormone-related protein in vesical transitional epithelium of patients with spinal cord injury. *Spinal cord.* 1999; 37(11): 760-764.
22. Vaidyanathan S., McDicken I.W., Mansour P. et al. Parathyroid hormone-related protein (1-34) and urothelial redifferentiation in the neuropathic urinary bladder. *Spinal Cord.* 2000; 38(9): 546-551.
23. Ozkan B, Demirkesen O, Durak H, Uygun N, Ismailoglu V, Cetinel B: Which factors predict upper urinary tract deterioration in overactive neurogenic bladder dysfunction? *Urology*, 2005; 66(1): 99-104. DOI.org/10.1016/j.urology.2005.02.009.
24. Nishikawa N., Yago R., Yamazaki Y. et al. Expression of parathyroid hormone/parathyroid hormone-related peptide receptor 1 in normal and diseased bladder detrusor muscles: a clinicopathological study. *BMC Urol.* 2015; 15(1): 2. Published online. 2015 Jan 21. DOI: 10.1186/1471-2490-15-2.
25. Smith P.P., Birder L.A., Abrams P. et al. Detrusor underactivity and the underactive bladder: Symptoms, function, cause-what do we mean? ICI-RS thinktank. 2014. *NeuroUrol. Urodyn.* 2016; 35(2): 312-7. DOI: 10.1002 / nau.22807.
26. Ahmed A., Farhan B., Vernez S., Ghoniem G.M. The challenges in the diagnosis of detrusor underactivity in clinical practice: A mini-review. *Arab Journal of Urology.* 2016; 14: 223-227. DOI: 10.1016 / j.aju.2016.06.005.
27. Osman N.I., Chapple C.R., Abrams P., et al. Detrusor underactivity and the underactive bladder: a new clinical entity? A review of current terminology, definitions, epidemiology, aetiology, and diagnosis. *Eur Urol.* 2014; 65: 389-98. DOI: 10.1016 / j.euro.2013.10.015.
28. Van Koeveeringe G.A., Vahabi B, Andersson KE et al. Detrusor underactivity: a plea for new approaches to a common bladder dysfunction. *NeuroUrol. Urodyn.* 2011; 30: 723-8. DOI: 10.1002 / nau.21097.
29. Van Koeveeringe GA, Rademakers KL, Birder LA, et al. Detrusor underactivity: pathophysiological considerations, models and proposals for future research. ICI-RS 2013. *NeuroUrol. Urodyn.* 2014; 33: 591-6. DOI: 10.1002 / nau.22590.
30. Abrams P., Cardozo L., Fall M., et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *NeuroUrol. Urodyn.* 2002; 21: 167-78. DOI: 10.1002 / nau.10052.
31. Abrams P. Bladder outlet obstruction index, bladder contractility index and bladder voiding efficiency: three simple indices to define bladder voiding function. *BJU Int.* 1999; 84: 14-5. DOI: 10.1046 / j.1464-410x.1999.00121.x.
32. Hoag N., Gani J. Underactive Bladder: Clinical Features, Urodynamic Parameters, and Treatment. *International NeuroUrology Journal.* 2015; 19(3): 185-189. DOI: 10.5213 / inj.2015.19.3.185.
33. Chang Y.H., Siu J.J., Hsiao P.J., Chang C.H., Chou E.C. Review of underactive bladder. *J Formos Med Assoc.* 2018; 117(3): 178-184. DOI: 10.1016 / j.jfma.2017.09.006.
34. Uren A.D., Cotterill N., Harding C. et al. Qualitative Exploration of the Patient Experience of Underactive Bladder. *Eur Urol.* 2017; 72(3): 402-407. DOI: 10.1016 / j.euro.2017.03.045.
35. Miyazato M., Yoshimura N., Chancellor M.B. The other bladder syndrome: underactive bladder. *Rev Urol.* 2013; 15: 11-22.
36. Rigby D. Underactive bladder syndrome. *NursStand.* 2005; 19: 57-64.
37. Chapple C.R., Osman N.I., Birder L. et al. The Underactive Bladder: A New Clinical Concept? *Eur Urol.* 2015; 68: 351-353. DOI: 10.1016 / j.euro.2015.02.030.
38. Chapple C.R., Osman N.I. Crystallizing the Definition of Underactive Bladder Syndrome, a Common but Under-recognized Clinical Entity. *Lower Urinary Tract Symptoms.* 2015; 7: 71-76. DOI: 10.1111 / luts.12101.
39. Chung E. Underactive bladder and detrusor underactivity: a review of pathophysiology and management strategies for this poorly understood bladder syndrome. *Curr Bladder Dysfunct Rep.* 2014; 9: 250-253. DOI: 10.1007 / s11884-014-0248-5.
40. Taylor J.A., Kuchel G.A. Detrusor underactivity: clinical features and pathogenesis of an underdiagnosed geriatric condition. *J Am Geriatr. Soc.* 2006; 54: 1920-1932. DOI: 10.1111 / j.1532-5415.2006.00917.x.
41. Andersson K.E., Nomiya M. Chronic pelvic ischemia: contribution to the pathogenesis of lower urinary tract symptoms (LUTS) – A new target for pharmacological treatment? *LUTS.* 2015; 7: 1-8. DOI: 10.1111 / luts.12084.
42. Chancellor M.B., Diokno A., CURE-UAB: hedding light on the underactive bladder syndrome. *IntUrolNephrol.* 2014; 46(Suppl 1): S1. DOI: 10.1007 / s11255-014-0789-8.
43. Yoshida M, Yamaguchi O. Detrusor underactivity: the current concept of the pathophysiology. *LUTS.* 2014; 6: 131-7. DOI: 10.1111 / luts.12070.

Поступила / Received 22.01.2018
Принята в печать / Accepted 15.03.2018

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов / The authors declare no conflict of interest

Контактная информация: Курзанов Анатолий Николаевич; тел.: 8(988)-247-12-76; e-mail: kurzanov@mail.ru; Россия, 350063, Краснодар, ул. Седина 4.

Corresponding authors: Ananoli N. Kurzanov; tel.: 8(988) 247-12-76; e-mail: kurzanov@mail.ru; 4, Sedina str., Krasnodar, Russia, 350063.