

# Декомпенсація сечового міхура у хворих на доброякісну гіперплазію передміхурової залози: причини, ускладнення, реабілітація (Огляд літератури)

Л.П. Саричев, Р.Б. Савченко

Полтавський державний медичний університет

Незважаючи на високу ефективність хірургічних методів в усуненні інфравезикальної обструкції (ІВО), спричиненої доброякісною гіперплазією передміхурової залози (ДГПЗ), у значній частки пацієнтів (до 35%) після хірургічного втручання зберігаються порушення скорочувальної функції сечового міхура та симптоми нижніх сечових шляхів (СНСШ). Останні пояснюються структурно-функціональними змінами детрузора в результаті тривалої дії обструктивного фактора. На сьогодні відзначається брак систематизованих оглядів, що надають спеціалісту узагальнену картину патологічних змін у стінці сечового міхура на фоні тривалої ІВО при ДГПЗ та науково-обґрунтованих методів реабілітації детрузора.

**Мета дослідження:** систематизація сучасних уявлень щодо структурних та функціональних змін у сечовому міхурі пацієнтів з ДГПЗ, що відбуваються при тривалій ІВО, та методів їх корекції.

**Матеріали та методи.** Проведено аналітичний огляд літератури, що висвітлює перебудову СМ внаслідок довготривалої інфравезикальної обструкції (ІО) та методи відновлення скорочувальної здатності детрузора при декомпенсації СМ у хворих на ДГПЗ. Пошук літературних джерел проводили у базах даних PubMed, Google Scholar, Scopus та Web of Science за ключовими словами. Глибина пошуку становила 40 років. Для аналізу було відібрано 74 релевантних публікації.

**Результати.** Ремоделювання сечового міхура під впливом обструктивного чинника є складним стадійним процесом, що охоплює усі шари його стінки на тканинному, клітинному та субклітинному рівнях, зачіпаючи не тільки виконавчі структури (уротелій, гладком'язовий синцитій, волокнистий сполучнотканинний матрикс), але і системи нервової регуляції та обмін речовин. Залежно від характеру змін виділяють 3 стадії цього процесу: компенсації, субкомпенсації та декомпенсації. На стадії компенсації збільшення навантаження на сечовий міхур веде до гіпертрофії гладком'язових волокон. Паралельно з цим відбувається перебудова судинного русла – неоангіогенез, що має забезпечити збільшені енергетичні потреби м'язів. У стадії субкомпенсації вікарні гіпертрофія та неоангіогенез припиняються. Найбільш виражені порушення структури та функції сечового міхура спостерігаються у стадії декомпенсації. Вона розвивається в умовах низки патологічних процесів: гіпоксії, анаеробного метаболізму, оксидативного стресу, запалення, зміни паракринного оточення (збільшення вмісту фактора HIF-1 $\alpha$ , фактора росту судинного ендотелію (VEGF) та ангіопоетину-1). Її ознаками є прогресуюча втрата скоротливої функції детрузора внаслідок загибелі гладком'язових клітин та нейронів, погіршення в'язкоеластичних характеристик стінки сечового міхура в результаті надмірного синтезу колагену фібробластами, втрата бар'єрних властивостей слизової оболонки у зв'язку з дистрофічними змінами уротелію. Доведено, що вираженість цих патологічних змін корелює з вираженістю СНСШ у пацієнтів, що перенесли оперативне втручання з приводу ДГПЗ.

Сучасний арсенал заходів з реабілітації сечового міхура є досить різноманітним і включає періодичну стерильну катетеризацію, фармакотерапію (інгібітори холінестерази, антиоксиданти), фізіотерапію (електростимуляція, міотренінг) та пластичні операції. Однак до цього часу бракує досліджень високого рівня доказовості, які б доводили їх ефективність у пацієнтів, що перенесли хірургічне втручання на передміхуровій залозі з приводу ІВО.

**Заключення.** Персистенція СНСШ у пацієнтів, що перенесли хірургічне втручання з приводу ІВО, спричиненої ДГПЗ, може бути викликана декомпенсацією сечового міхура. Декомпенсація сечового міхура внаслідок тривалої дії обструктивного фактору – складний процес, що включає зниження скоротливої активності, погіршення в'язкоеластичних характеристик сечового міхура та порушення бар'єрної функції слизової оболонки. Необхідні подальші дослідження в напрямку розробки ефективного протоколу реабілітації сечового міхура, декомпенсованого внаслідок тривалої ІВО.

**Ключові слова:** доброякісна гіперплазія передміхурової залози, хірургічне лікування, симптоми нижніх сечових шляхів, декомпенсація сечового міхура, реабілітація сечового міхура.

## Bladder decompensation in patients with benign prostatic hyperplasia: causes, complications, rehabilitation

L.P. Sarichev, R.B. Savchenko

Background Despite the high efficiency of surgical methods in correction of bladder outlet obstruction (BOO) caused by benign prostatic hyperplasia (BPH), a significant proportion of patients (up to 35%) remains after surgery with impaired contractile function of the bladder and lower urinary tract symptoms (LUTS). Both are consequences of structural and functional changes of the detrusor due to long-term exposure to obstructive factor. Today there is a lack of systematic reviews

that provide a specialist with an integrative conception of pathological changes in the bladder wall caused by BPH associated prolonged BOO and evidence based methods of detrusor rehabilitation.

**The objective:** systematization of modern conceptions about structural and functional changes in the bladder of patients with BPH caused by prolonged BOO, and methods of their correction.

**Materials and methods.** An analytical review of the literature covering pathogenesis of bladder remodeling due to BPH associated long-term BOO and methods of bladder rehabilitation was performed. Literature sources were searched in PubMed, Google Scholar, Scopus and Web of Science databases by keywords. The search depth was 40 years. 74 relevant publications were selected for analysis.

**Results.** Bladder remodeling due to obstructive factor is a complex staged process that involves all layers of the wall at the tissue, cellular and subcellular levels, affecting not only the executive structures (urothelium, smooth-muscle syncytium, fibrous connective tissue matrix), but also the system metabolism. Depending on the nature of the changes, there are 3 stages of this process: compensation, subcompensation and decompensation. In the compensatory stage, an increase of the load on the bladder leads to hypertrophy of smooth muscle fibers. At the same time, there is a reorganization of the vascular bed – neoangiogenesis, which should provide increased energy needs of muscles. In the stage of subcompensation, vicarious hypertrophy and neoangiogenesis cease. The most prominent disorders of the structure and function of the bladder are observed in the stage of decompensation. It includes a number of pathological processes: hypoxia, anaerobic metabolism, oxidative stress, inflammation, changes in the paracrine environment (increased levels of HIF-1 $\alpha$ , vascular endothelial growth factor (VEGF) and angiopoietin-1). It is characterized by progressive loss of contractile function of the detrusor due to the death of smooth muscle cells and neurons, deterioration of viscoelastic characteristics of the bladder wall due to excessive collagen synthesis by fibroblasts, loss of barrier properties of the mucous membrane due to dystrophy. It was found that the severity of these pathological changes correlates with the severity of LUTS in patients who underwent surgery for BPH.

The current arsenal of measures for bladder rehabilitation is quite diverse and includes periodic sterile catheterization, pharmacotherapy (cholinesterase inhibitors, antioxidants), physiotherapy (electrical stimulation, muscles training) and plastic surgery. However, there is still a lack of high-level studies to prove their effectiveness in patients who have undergone prostate surgery for BOO caused by BPH.

**Conclusions.** Persistence of LUTS in patients who have undergone prostate surgery due to BOO may be caused by bladder decompensation. Long-term bladder decompensation due to prolonged exposure to obstructive factor is a complex process that includes decreased contractile activity, deterioration of the viscoelastic characteristics of the bladder, and impaired mucosal barrier function. Further research is needed to develop an effective bladder rehabilitation protocol.

**Key words:** *benign prostatic hyperplasia, surgical treatment, lower urinary tract symptoms, bladder decompensation, bladder rehabilitation.*

## Декомпенсация мочевого пузыря у больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы: причины, осложнения, реабилитация (Обзор литературы)

Л.П. Сарычев, Р.Б. Савченко

Несмотря на высокую эффективность хирургических методов в устранении инфравезикальной обструкции (ИВО), вызванной доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ), у значительного количества пациентов (до 35%) после хирургического вмешательства сохраняются нарушения сократительной функции мочевого пузыря и симптомов нижних мочевых путей (СНМП). Последние объясняются структурно-функциональными изменениями детрузора в результате продолжительного действия обструктивного фактора. Сегодня отмечается нехватка систематизированных обзоров, которые придают специалисту обобщенную картину патологических изменений в стенке мочевого пузыря на фоне длительной ИВО при ДГПЖ и научно-обоснованных методов реабилитации детрузора.

**Цель исследования:** систематизация современных представлений о структурных и функциональных изменениях в мочевом пузыре пациентов с ДГПЖ, происходящих при длительной ИВО, и методах их коррекции.

**Материалы и методы.** Проведен аналитический обзор литературы, освещающий перестройку СМ вследствие длительной инфравезикальной обструкции (ИО) и методы восстановления сократительной способности детрузора при декомпенсации СМ у больных ДГПЖ. Поиск литературных источников проводился в базах данных PubMed, Google Scholar, Scopus и Web of Science по ключевым словам. Глубина поиска составила 40 лет. Для анализа было отобрано 74 релевантные публикации.

**Результаты.** Ремоделирование мочевого пузыря под влиянием обструктивного фактора является сложным стадийным процессом, охватывающим все слои его стенки на тканевом, клеточном и субклеточном уровнях, затрагивая не только исполнительные структуры (уротелий, гладкомышечный синцитий, волокнистый соединительнотканый матрикс), но и обмен веществ. В зависимости от характера изменений выделяют 3 стадии этого процесса: компенсации, субкомпенсации и декомпенсации. На стадии компенсации увеличение нагрузки на мочевой пузырь приводит к гипертрофии гладкомышечных волокон. Параллельно с этим происходит перестройка сосудистого русла – неоангиогенез, обеспечивающий увеличенные энергетические потребности мышц. В стадии субкомпенсации викарные гипертрофия и неоангиогенез прекращаются. Наиболее выраженные нарушения структуры и функции мочевого пузыря наблюдаются в стадии декомпенсации. Она развивается в условиях ряда патологических процессов: гипоксии, анаэробного метаболизма, оксидативного стресса, воспаления, изменения паракринного окружения (увеличение содержания фактора HIF-1 $\alpha$ , фактора роста сосудистого эндотелия (VEGF) и ангиопоэтина-1). Ее признаками являются прогрессирующая потеря сократительной функции детрузора вследствие гибели гладкомышечных клеток и нейронов, ухудшение вязкоэластических характеристик стенки мочевого пузыря в результате чрезмерного синтеза коллагена фибробластами, потеря барьерных свойств слизистой оболочки в связи с дистрофическими изменениями. Доказано, что выраженность этих патологических изменений коррелирует с выраженностью СНСШ у пациентов, перенесших оперативное вмешательство по поводу ДГПЖ.

Современный арсенал мероприятий по реабилитации мочевого пузыря достаточно разнообразен и включает периодическую стерильную катетеризацию, фармакотерапию (ингибиторы холинэстеразы, антиоксиданты), физиотерапию (электростимуляция, миотренинг) и пластические операции. Однако до сих пор не хватает исследований высокого уровня доказательности, доказывающих их эффективность у пациентов, перенесших хирургическое вмешательство на предстательной железе по поводу ИВО.

**Заключення.** Персистенція СНСШ у пацієнтів, перенесших хирургическое вмешательство по поводу ИВО, вызванной ДГПЗ, может быть вызвана декомпенсацией мочевого пузыря. Декомпенсация мочевого пузыря вследствие длительного действия обструктивного фактора – сложный процесс, включающий снижение сократительной активности, ухудшение вязкоэластических характеристик мочевого пузыря и нарушение барьерной функции слизистой оболочки. Необходимы дальнейшие исследования в направлении разработки эффективного протокола реабилитации мочевого пузыря, декомпенсированного в результате длительной ИВО.

**Ключевые слова:** доброкачественная гиперплазия предстательной железы, хирургическое лечение, симптомы нижних мочевых путей, декомпенсация мочевого пузыря, реабилитация мочевого пузыря.

Темпи старіння людства стають значущими демографічними, медичними, соціальними й економічними проблемами двадцять першого століття. Якщо у 2019 році люди похилого віку становили 9 % населення (кожна одинадцята людина), то, за прогнозами ООН, до 2050 року 16 % населення (кожна шоста людина) буде старше 65 років [1]. Здоров'я та якість життя чоловічих верств населення залежить від чотирьох, не пов'язаних з онкологічною патологією, захворювань: кардіоваскулярних, передміхурової залози, еректильної дисфункції і депресії [2].

Доброякісна гіперплазія передміхурової залози (ДГПЗ) – це найбільш поширене захворювання, що зустрічається у 50 % чоловіків після 60 років і у 90 % – після 85 років [3]. Завдяки впровадженню в клінічну практику ефективних медикаментозних препаратів, питома вага оперативних втручань при ДГПЗ знизилась до 10–15%. Однак результати оперативного лікування не задовольняють клініцистів. За даними F. Fusco et al. (2017), після ТУРП, як «золотого стандарту» оперативного лікування ДГПЗ, симптоми нижніх сечових шляхів (СНСШ) залишаються у 5–35% хворих [4], а за даними V. Zumstein et al. (2019), ці показники сягають 40% [13].

M. Speakman et al. (2015) відзначають прямий зв'язок між частотою простатичних симптомів у післяопераційний період і кількістю залишкової сечі (ЗС) до операції [3]. M. Kim et al. (2018) вважають, що збереження СНСШ після оперативного лікування ДГПЗ пов'язано із декомпенсацією сечового міхура (СМ) [5]. За результатами проспективного рандомізованого багаточентрового дослідження порушення функції детрузора напряму корелює з тривалістю інфравезикальної обструкції (ІО) [6].

**Мета дослідження:** аналітичний огляд літератури щодо причин, ускладнень та реабілітації хворих на доброякісну гіперплазію передміхурової залози із декомпенсацією сечового міхура.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено аналітичний огляд літератури, що висвітлює зміни СМ внаслідок довготривалої ІО та методи відновлювання скорочувальної здатності детрузора при декомпенсації СМ у хворих на ДГПЗ. Пошук джерел інформації виконували з використанням пошукової системи PubMed, Google Scholar, бази даних Scopus та Web of Science. Для пошуку інформації застосовували такі терміни: доброякісна гіперплазія передміхурової залози, інфравезикальна обструкція, сечовий міхур, ремодельовання, гіпоксія, ішемія, ангиогенез, уротелій, субуротелій, лімфо-плазмоцитарна інфільтрація, за-

палення, проліферація, фіброз, гладком'язові клітини, мітохондрії, позаклітинний матрикс, нервові волокна, патоморфологія, гістологія, електронна мікроскопія, цитологія, реабілітація, метаболізм-коригуюча терапія, антихолінестеразна терапія, мегацист, хірургічна корекція.

## Еволюція поглядів на діагностику та лікування ДГПЗ

Традиційно лікувальна тактика при ДГПЗ базувалась на клінічній симптоматиці, яка згідно з існуючим тривалий час уявленням відповідала трьом стадіям захворювання. Для першої стадії характерними вважали млявий струмінь сечі, утруднене в початковій фазі сечовипускання, імперативні позиви до сечовипускання, особливо у нічний час, підвищений тонус СМ, відсутність ЗС. Для другої стадії характерними вважали зростання інтенсивності клінічної симптоматики, напруження м'язів черевного пресу для випорожнення СМ, знижений тонус СМ, наявність ЗС. Для третьої стадії характерними вважали часте сечовипускання невеликими порціями, переривчастий струмінь сечі, парадоксальну ішурию, різко знижений тонус СМ, збільшення кількості ЗС [7].

Друга половина минулого століття ознаменувалась прогресом у вивченні етіології і патогенезу ДГПЗ, впровадженням у клінічну практику уродинамічних, ультразвукових, КТ, МРТ та інших методів діагностики, ефективних медикаментозних препаратів та малоінвазивних лікувальних технологій. Починаючи з 1992 р., лікувальна тактика при ДГПЗ базується на вираженості клінічної симптоматики згідно з міжнародною шкалою оцінки простатичних симптомів (IPSS) та уродинамічних показників [8].

Виходячи з діючих протоколів (EAU, 2020; AUA, 2020), хворі на ДГПЗ зі слабо вираженими простатичними симптомами (IPSS <8 балів) підлягають активному спостереженню з корекцією стилю життя. Показанням до медикаментозного лікування є помірно виражені простатичні симптоми (IPSS 8–19 балів). Найбільш виражений ефект досягається комбінацією селективних  $\alpha$ -адреноблокаторів та інгібіторів 5- $\alpha$ -редуктази. Селективні  $\alpha$ -адреноблокатори конкурентно і вибірково блокують постсинаптичні  $\alpha_1$ -адренорецептори у гладкій мускулатурі шийки СМ, ПЗ і простатичного відділу сечівника. Інгібітори 5- $\alpha$ -редуктази пригнічують активність ферменту, що відповідає за утворення дегідротестостерону, який вважається одним із голо-

вних стимуляторів росту епітеліальних і стромальних клітин ПЗ. Водночас при об'ємі ПЗ <math><40\text{ см}^3</math> призначення інгібіторів 5- $\alpha$ -редуктази вважається недоцільним [9]. Показаннями до оперативного лікування є збільшення активності дизуричної симптоматики (IPSS  $\geq 20$  балів), погіршення уродинамічних показників ( $Q_{\max} < 12$  мл/с), кількість ЗС >200 мл.

У 2018 р. Американська урологічна асоціація (AUA) оновила рекомендації, розширивши показання до оперативного лікування за наявності будь-якого із зазначених показників:  $Q_{\max} < 10$  мл/с, кількість ЗС >300 мл, рецидивуючі інфекції сечових шляхів (ІСШ), каменеутворення, макрогематурія, яка не корегується медикаментозно, ниркова недостатність або пацієнт вибирає хірургічне лікування [10].

Сучасні лікувально-діагностичні технології не призвели до очікуваних результатів [11]. Внаслідок декомпенсації СМ і пов'язаних з цим ускладнень у 15–32% спостережень оперативне лікування ДГПЗ виконують у два етапи [12]. Причини запущених форм ДГПЗ пов'язують із недостатньою обізнаністю пацієнтів, ментальністю, низьким рівнем санітарно-просвітницької роботи, низькою якістю медичної допомоги на рівні первинної ланки охорони здоров'я, тривалою неефективною консервативною терапією та, як наслідок, несвоєчасним оперативним втручанням [14]. На підставі масштабних когортних досліджень Е.К. Mayer et al. (2012) вважають, що незадовільні результати пов'язані з недосконалістю стандартів лікування [15].

### Причини декомпенсації СМ у хворих на ДГПЗ

Обструктивний компонент виступає не єдиним механізмом декомпенсації СМ [16]. На думку М. Nomiyu et al. (2015), ІО — це лише один із факторів порушення евакуації сечі, тоді як формування клінічної симптоматики відбувається через складний процес патоморфологічних змін у СМ [17]. За даними С.Р. Chapple et al. (2006), у відповідь на довготривале порушення відтоку сечі та погіршення перфузії СМ паралельно зі збільшенням м'язової маси відбувається активація утворення колагену, результатом чого стає втрата еластичності СМ [18].

З 2010 р. при гіперактивності СМ у хворих на ДГПЗ до складу терапевтичних засобів включені холінолітики (EAU, 2010, 2020). Паралельно із широким впровадженням у клінічну практику блокаторів мускаринових рецепторів накопичувалось все більше фактів їхньої побічної дії. Під терміном «антихолінергічне навантаження» розуміють кумулятивний ефект від вживання декількох препаратів різного ступеня холінолітичної активності [19, 20, 21]. F. Jacquia et al. (2015) виявили у пацієнтів, які приймали препарати з високими показниками антихолінергічного навантаження, збільшення показників максимальної цистометричної ємкості та кількості ЗС [22]. Враховуючи роль антихолінергічного навантаження, як додаткового фактору порушення скорочувальної здатності детрузора, блокатори мускаринових рецепторів не рекомендують при ЗС >150  $\text{см}^3$  (EAU, 2017).

## РЕЗУЛЬТАТИ

### Ремоделювання СМ у хворих на ДГПЗ

Наприкінці минулого століття у медичну науку увійшло поняття «ремоделювання» як адаптивний процес у відповідь на довготривалий патологічний вплив [23]. L.M. Nepomnyashchikh et al. (2012) довели, що ремоделювання СМ при ІО може призвести до незворотних морфологічних змін детрузора [24]. Водночас при обґрунтуванні лікувальної тактики поза увагою залишається зв'язок клінічної симптоматики з морфологічними змінами СМ.

**Зміни ангиогенезу.** Внаслідок підвищення внутрішньоміхурового тиску перерозтягнення СМ супроводжується порушенням перфузії з фокальною гіпоксією детрузора [25]. Спочатку гіпоксія активує ангиогенні регулятори, індуюючи побудову нових кровеносних судин навколо м'язових пучків [26]. Подальше порушення перфузії провокує відкладення колагену в стінці СМ [27]. Зі свого боку розвиток фібропластичного процесу призводить до гальмування ангиогенезу та подальших морфологічних змін СМ [28].

G. Koritsiadis et al. (2008), виявили при ІО прогресуюче збільшення фактора HIF-1 $\alpha$ , що індукований гіпоксією, у стінці СМ [29]. В експерименті M.A. Ghafar et al. (2002) довели, що порушення перфузії СМ супроводжується збільшенням показників експресії клітинних маркерів гіпоксії, таких, як HIF- $\alpha$ , фактор росту судинного ендотелію (VEGF) та ангіопоетин-1 [30]. Характерно, що збільшення експресії індукованого гіпоксією HIF- $\alpha$  стимулює ангиогенез зі швидкістю, яка дозволяє кровотоку збільшуватись відповідно судинній масі СМ. Водночас HIF- $\alpha$  підвищує споживання глюкози та доступність для гліколізу, транскрипцію широкого спектру генних продуктів, які змінюють метаболізм клітин, спрямований на виживання в умовах гіпоксії [31].

Шляхом ближньої інфрачервоної спектроскопії (NIRS) A.J. Mcnab et al. (2013) вивчали особливості кровопостачання детрузора та оксигенації тканин СМ. Гемодинамічні показники у пацієнтів з ІО виявились значно нижчими навіть при порожньому СМ порівняно з контрольною групою [32]. Результати доплерівського УЗД підтверджують зниження кровотоку детрузора при ІО як при наповненому, так і порожньому СМ [33].

**Зміни уротелію та підслизової основи.** Y.H. Jiang et al. (2016) встановили кореляцію морфологічних змін у слизовій оболонці та підслизовій основі СМ з розвитком декомпенсації СМ. Зі збільшенням тривалості ІО посилювались лімфо-плазмоцитарна інфільтрація, фокальна склерозація та десквамація уротелію. Морфологічні зміни у підслизовій основі СМ супроводжувались підвищенням рівня активованих тучних клітин. На думку дослідників, запальні зміни у підслизовій основі СМ, ймовірно, зумовлені порушенням бар'єрної функції уротелію [34].

**Зміни гладком'язових клітин.** N. Osman et al. (2014) зафіксували збільшення діаметра гладком'язових клітин (ГМК) детрузора при ІО порівняно з контрольною групою [35]. За результатами світлової мікроскопії, J.A. Gosling et al. (1980) встановили стадійність морфологічних змін СМ при ДГПЗ [36]. На ультраструктур-

ному рівні характерними ознаками перебудови детрузора були гіпертрофія ГМК, розширення міжклітинних просторів, зменшення проміжних клітинних з'єднань, нерівномірне відкладення колагену і еластину між ГМК у різних м'язових пучках [37, 38, 39]. Результати електронної мікроскопії підтверджують стадійність ультраструктурних змін СМ при ІО [40]. F. Fusco et al. (2018) виділяють при ремоделюванні СМ стадію компенсації, стадію субкомпенсації та стадію декомпенсації. На стадії компенсації гіпоксія спричиняє гіпертрофію ГМК, стимулюючи ангиогенез та збільшення кровотоку відповідно м'язової маси. Слід зазначити, що на стадії субкомпенсації гіпертрофія та ангиогенез припиняються. Стадія декомпенсації характеризується прогресуючою втратою ГМК і нейронів, збільшенням питомої ваги сполучної тканини [39].

**Зміни у мітохондріях лейоміоцитів.** Активність мітохондріальних ферментів є вирішальною в утворенні енергії для скоротливої здатності м'язів. За даними F.A. Kullmann et al. (2019), разом з гіпертрофією ГМК активність мітохондріальних ферментів зростає. Далі посилення окисного стресу супроводжується деструктивними змінами у мітохондріях лейоміоцитів [41]. В експерименті з модельованою ІО J.A. Gosling (2000) продемонструвано, що при гіпоксії спочатку відбуваються деструктивні зміни в мітохондріях ГМК, потім в інших типах клітин – фібробласти, клітини Шванна, ендотелій та ГМК периваскулярної системи. Деструктивні зміни в мітохондріях ГМК супроводжуються зниженням активності цитрат-синтетази, малатдегідрогенази, цитохромоксидази та інших мітохондріальних ферментів [42]. Отже, пошкодження мітохондрій стає причиною пригнічення енергетичного метаболізму ГМК [43].

**Пригнічення енергетичного метаболізму ГМК.** АТФ забезпечує більшу частину клітинної енергії, необхідної для функціонування клітин. Адекватна концентрація цитозольного АТФ підтримується анаеробним метаболізмом глюкози до пірувату, з подальшим окислювальним метаболізмом пірувату до  $\text{CO}_2$  та  $\text{H}_2\text{O}$  в мітохондріях через цикл трикарбонної кислоти [43]. Цитрат-синтетаза – фермент, що обумовлює швидкість циклу трикарбонної кислоти, забезпечуючи субстрати для дихального ланцюга. Дефіцит мітохондріальних ферментів призводить до зниження синтезу АТФ.

За даними E.K. Sezginer et al. (2019), при ІО порушення функції детрузора напряму корелює з активністю цитрат-синтетази у СМ [44]. На думку O. Yamaguchi et al. (2014), саме хронічна гіпоксія СМ при ІО через пошкодження мітохондрій та пригнічення енергетичного метаболізму ГМК призводить до порушення скорочувальної здатності детрузора [45].

**Зміни позаклітинного матриксу.** Низкою досліджень із використанням світлової та електронної мікроскопії встановлено, що ремоделювання СМ при ІО супроводжується прогресивним накопиченням колагенових волокон як в міжфасціальному, так і у внутрішньофасціальному просторі [34, 36, 46, 47, 48, 49].

A. Collado et al. (2016) зафіксували пряму кореляцію між фіброзними змінами СМ і величиною внутрішньоміхурового тиску на максимальному потоці

сечі [35]. M.A. Averbek et al. (2017) при  $\text{ЗС} \geq 200$  мл виявили достовірне збільшення питомої ваги сполучної тканини у стінці СМ [47]. C.H.S. Bellucci et al. (2017) зазначають негативну кореляцію між питомою вагою сполучної тканини у стінці СМ та скорочувальною здатністю детрузора [50]. V. Mirone et al. (2004) продемонстрували більш високий вміст колагену у стінці СМ у хворих на ДГПЗ з важкими СНСШ порівняно з хворими з помірними СНСШ [51]. За даними A.H. Blatt et al. (2012), такі показники, як зменшення розміру ГМК, аномальне розташування м'язових волокон та високий вміст колагену у стінці СМ при ДГПЗ корелюють з незадовільними результатами оперативного лікування [46].

**Порушення іннервації СМ.** За результатами електронної мікроскопії A. Elbadawi et al. (1993) виявили зв'язок між дегенеративними змінами аксонів у стінці СМ і порушенням скоротливої здатності детрузора у хворих на ДГПЗ [37]. V. Globa et al. (2020) зазначили, що відновлення іннервації СМ після оперативного лікування ДГПЗ спостерігають не більше ніж у 80% хворих [52]. J.A. Gosling et al. (1986) при гострій затримці сечовипускання виявили вдвічі менший рівень ацетилхоліну в СМ порівняно з контрольною групою [53].

S.R. Chapple et al. (1992) зафіксували, що при порушенні скоротливої здатності детрузора відбувається зниження у нервових волокнах СМ вмісту активних речовин порівняно з контрольною групою [54]. Y.H. Jiang et al. (2016) виявили при ІО з порушенням функції детрузора зниження щільності мускаринових рецепторів  $M_3$ , підвищення щільності мускаринових рецепторів  $M_2$ . Водночас у пацієнтів із декомпенсацією СМ порівняно з пацієнтами з гіперактивним СМ виявили вищу щільність  $\beta_3$ -адренорецепторів [34].

M. Kashyap et al. (2016) встановили, що паралельно зі збільшенням м'язової маси СМ у нервових волокнах підвищується рівень фактора росту [55]. Проте J.A.V.A. Barbosa et al. (2017) такої залежності не виявили [56].

**Реабілітація хворих з розладами сечовипускання** включає цілий набір лікувальних заходів – від періодичної катетеризації СМ, медикаментозного лікування та фізіотерапевтичних методів до хірургічної корекції. При цьому, виходячи з різноманітності етіологічних чинників, жоден із методів відновлення скорочувальної здатності детрузора не має універсального характеру [57].

**Стерильна періодична катетеризація СМ.** Найбільш клінічно значущим при декомпенсації СМ слід вважати прогресивне збільшення ЗС, яке несе у собі загрозу ІСШ, каменеутворення, уретерогідронефрозу та ниркової недостатності. Періодична стерильна катетеризація СМ є стандартом допомоги при нейрогенних розладах сечовипускання. Кількість ЗС можна зменшити шляхом маневру Креда або Вальсальви. Проте означені маніпуляції протипоказані у пацієнтів з міхурово-сечовідним рефлюксом [58].

**Антиоксидантна та енерготропна терапія.** Вікові атеросклеротичні зміни відбуваються за участю цілої низки прозапальних цитокінів. Підвищений оксидативний стрес проявляється насамперед пошкодженням судин [26]. Y.S. Juan et al. (2009) в ек-

перименті довели, що тривале порушення перфузії СМ при ІО супроводжується прогресуючим окисним стресом з пошкодженням епітелію, ГМК та нервових волокон [59]. При цьому збільшення вмісту активних форм кисню і зниження природних антиоксидантних механізмів захисту, пов'язане із старінням, поглиблює пошкодження ГМК при ІО [58].

О. Bayrak, R.R. Dmochowski (2019) вважають корекцію окисного стресу терапевтичною стратегією, спрямованою на усунення наслідків хронічної ішемії при ІО [60]. І. Altun, E.V. Kurutas (2016) для стимуляції клітинного дихання в мітохондріях лейомиоцитів та відновлення периферичної іннервації запропонували комплекс вітамінів групи В: октоціамін, рибофлавін, піридоксину гідрохлорид, ціанокобаламін [61]. За спостереженнями К.О. Борисова (2014), доповнення оперативного лікування ДГПЗ призначенням препарату метаболізо-корегуючої дії Кудесан Q10 дозволяє покращити показники максимальної і середньої швидкості сечовипускання та випорожнення СМ [62].

**Антихолінестеразна терапія.** Інгібітори холінестерази в неврологічній практиці застосовують для активації процесів регенерації та реіннервації при захворюванні периферичної та центральної нервової системи, відновлення нейромедіаторної і нейром'язової провідності при ураженнях нервово-м'язового апарату травматичного, метаболічного та ішемічного генезу [63, 64].

Поодинокі роботи присвячені ефективності антихолінестеразної терапії при декомпенсації СМ. Т. Nagada et al. (2010) вважають перспективним призначення піридоцигмину бромід у хворих з гіпоректорним СМ [65]. За даними К. Sugaya et al. (2014), призначення дистигмину чоловікам з порушенням функції детрузора супроводжувалось зниженням показників IPSS, покращенням індексу QoL та зменшенням кількості ЗС [66].

М.М. Oros (2018) вважає перспективним при розладах центральної та периферичної нервової системи антихолінестеразний препарат подвійної дії іпідакрин, який шляхом блокади калієвої проникності клітинної мембрани та зворотного пригнічення холінестерази стимулює нейромедіаторну і нейром'язову провідність та скорочення гладких м'язів [67]. Проте на сьогодні

бракує інформації щодо ефективності іпідакрину у хворих на ДГПЗ із декомпенсацією СМ.

**Електростимуляція СМ.** При порушеннях іннервації СМ відзначають ефективність транскутанної та інтравезикальної електростимуляції [68]. За даними С.V. Scaldazza et al. (2017), трансуретральна внутрішньоміхурова електростимуляція дозволила відновити випорожнення СМ у 75% жінок з нейрогенними розладами сечовипускання. Разом з тим автори звертають увагу на обмеженість показань та короткочасність ефекту від означеної процедури [69].

**Хірургічні методи лікування.** Для зменшення ємкості СМ і кількості ЗС запропоновано низку методів редукційної цистопластики: інвагінація дна СМ (Техніка Stewart) [70], розсічення і резекція верхівки СМ (техніка Klarskov) [71], детрузорне обгортання (техніка Zoedler) [72] та інші. G. Gakis et al. (2011) вважають найбільш перспективною для мотивованих молодих пацієнтів міопластику детрузора широким м'язом спини, яка незважаючи на технічні складності, більш приваблива в плані покращення якості життя порівняно з періодичною катетеризацією чи цистостомією. В результаті спостереження протягом 46 міс у 70% пацієнтів відзначали відновлення сечовипускання [73].

Поодинокі роботи присвячені хірургічній корекції мегацисту у хворих на ДГПЗ із декомпенсацією СМ. За даними Е.О. Стаховського із співавт. (2010), резекція патологічно зміненої верхівки дозволяє зменшити ємкість СМ і кількість ЗС [74]. Разом з тим втрата частини м'язової тканини погіршує випорожнення СМ і несе у собі загрозу рецидиву декомпенсації СМ [69].

## ВИСНОВКИ

1. Незадовільні результати оперативного лікування хворих на ДГПЗ пов'язані з розвитком декомпенсації СМ внаслідок довготривалої ІО. При обґрунтуванні лікувальної тактики поза увагою залишається зв'язок клінічної симптоматики з морфологічними змінами СМ.
2. У хворих на ДГПЗ із декомпенсацією СМ корекцію мікроциркуляторних розладів, порушень біоенергетичних процесів та іннервації СМ слід розглядати як терапевтичну стратегію відновлення скоротливої здатності детрузора.
3. У хворих на ДГПЗ із мегацистом подальшого розвитку потребують хірургічні методи лікування.

## Відомості про авторів

**Саричев Леонід Петрович** — Полтавський державний медичний університет, 36011, м. Полтава, вул. Шевченка, 23; E-mail: [leonid.sarychev@gmail.com](mailto:leonid.sarychev@gmail.com)

<https://orcid.org/0000-0003-3257-4845>

**Савченко Роман Борисович** — Полтавський державний медичний університет, 36011, м. Полтава, вул. Шевченка, 23; E-mail: [roman.savchenko.93s@gmail.com](mailto:roman.savchenko.93s@gmail.com)

<https://orcid.org/0000-0001-9790-8821>

## Information about the author

**Sarychev Leonid P.** — Poltava State Medical University, 36011, Poltava, 23 Shevchenko st. E-mail: [leonid.sarychev@gmail.com](mailto:leonid.sarychev@gmail.com)

<https://orcid.org/0000-0003-3257-4845>

**Savchenko Roman B.** — Poltava State Medical University, 36011, Poltava, 23 Shevchenko st.

E-mail: [roman.savchenko.93s@gmail.com](mailto:roman.savchenko.93s@gmail.com)

<https://orcid.org/0000-0001-9790-8821>

## Сведения об авторах

**Сарычев Леонид Петрович** — Полтавский государственный медицинский университет, 36011, м. Полтава, ул. Шевченко, 23. E-mail: leonid.sarychev@gmail.com  
<https://orcid.org/0000-0003-3257-4845>

**Савченко Роман Борисович** — Полтавский государственный медицинский университет, 36011, м. Полтава, ул. Шевченко, 23. E-mail: roman.savchenko.93s@gmail.com  
<https://orcid.org/0000-0001-9790-8821>

## ПОСИЛАННЯ

1. United Nations. World Population Prospects 2019: Methodology of the United Nations population estimates and projections (ST/ESA/SER.A/425) [Internet]. New York: United Nations; 2019. 61 p. Available from: [https://population.un.org/wpp/Publications/Files/WPP2019\\_Methodology.pdf](https://population.un.org/wpp/Publications/Files/WPP2019_Methodology.pdf).
2. Drozhyk LV, Osynskiy MI. Starinnia naselennia v Ukrainy yak sotsialno-demohrafichna i valeolohichna problema. Pedahohika Zdorovia. 2018;123-4. [in Ukrainian].
3. Speakman M, Kirby R, Doyle S, Ioannou C. Burden of male lower urinary tract symptoms (LUTS) suggestive of benign prostatic hyperplasia (BPH) - focus on the UK. BJU Int. 2015;115(4):508-19. doi: 10.1111/bju.12745.
4. Fusco F, Creta M, Imperatore V, Longo N, Imbimbo C, Lepor H, et al. Benign prostatic obstruction relief in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic enlargement undergoing endoscopic surgical procedures or therapy with alpha-blockers: a review of urodynamic studies. Adv Ther. 2017;34(4):773-83. doi: 10.1007/s12325-017-0504-0.
5. Kim M, Jeong CW, Oh SJ. Effect of preoperative urodynamic detrusor underactivity on transurethral surgery for benign prostatic hyperplasia: a systematic review and meta-analysis. J Urol. 2018;199(1):237-44. doi: 10.1016/j.juro.2017.07.079.
6. Sonksen J, Barber NJ, Speakman MJ, Berges R, Wetterauer U, Greenef D, et al. Prospective, randomized, multinational study of prostatic urethral lift versus transurethral resection of the prostate: 12-month results from the BPH6 study. Eur Urol. 2015;68(4):643-52. doi: 10.1016/j.eururo.2015.04.024.
7. Pasiechnikov SP, Vozianov SA, Liso-vyi VM. Urology. Vinnytsia: Nova knyha; 2019, p. 274-89. [in Ukrainian]
8. Gravas S, Cornu JN, Gacci M, Gratzke C, Herrmann TRW, Mamoulakis C, et al. EAU Guidelines on Non-Neurogenic Male LUTS Including Benign Prostatic Obstruction. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam Arnhem [Internet]. Netherlands: EAU Guidelines Office; 2020. Available from: <https://uroweb.org/guideline/treatment-of-non-neurogenic-male-luts/>.
9. Kaplan SA, Roehrborn CG, Gong J, Sun F, Guan Z. Add on fesoterodine for residual storage symptoms suggestive of overactive bladder in men receiving  $\alpha$ -blocker treatment for lower urinary tract symptoms. BJU Int. 2012;109(12):1831-40. doi: 10.1111/j.1464-410X.2011.10624.x.
10. Foster HE, Barry MJ, Dahm P, Gandhi MC, Kaplan SA, Kohler TS, et al. Surgical management of lower urinary tract symptoms attributed to benign prostatic hyperplasia: AUA guideline. J Urol. 2018;200(3):612-9. doi: 10.1016/j.juro.2018.05.048.
11. Langan RC. Benign prostatic hyperplasia. Prim Care. 2019;46(2):223-32. doi: 10.1016/j.pop.2019.02.003
12. Shormanov YS, Vorchalov MM, Ukharskiy AV. Patoheticheskiy podkhod k lecheniyu DHPZ oslozhnennoi khronicheskoi zaderzhkoi mochy. Eksperimental'nyy Klyin Urol. 2014;3:58-64. [in Russian]
13. Zumstein V, Betschart P, Vetterlein MW, Kluth LA, Hechelhammer L, Mordasini L, et al. Prostatic artery embolization versus standard surgical treatment for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: a systematic review and meta-analysis. Eur Urol Focus. 2019;5(6):1091-100. doi: 10.1016/j.euf.2018.09.005.
14. Osman NI, Esperto F, Chapple CR. Detrusor underactivity and the underactive bladder: a systematic review of preclinical and clinical studies. Eur Urology. 2018;74(5):633-43. doi: 10.1016/j.eururo.2018.07.037.
15. Mayer EK, Kroeze SG, Chopra S, Bettle A, Patel A. Examining the 'gold standard': a comparative critical analysis of three consecutive decades of monopolar transurethral resection of the prostate (TURP) outcomes. BJU Int. 2012;110(11):1595-601. doi: 10.1111/j.1464-410X.2012.11119.x.
16. Speich JE, Tarcan T, Hashitani H, Vahabi B, McCloskey KD Anderson KE et al. Are oxidative stress and ischemia significant causes of bladder damage leading to lower urinary tract dysfunction? Report from the ICI RS 2019. Neurourol Urodyn. 2020;39:16-22. doi: 10.1002/nau.24313.
17. Nomiya M, Andersson KE, Yamaguchi O. Chronic bladder ischemia and oxidative stress: new pharmacotherapeutic targets for lower urinary tract symptoms. Int J Urol. 2015; 22(1):40-6. doi: 10.1111/iju.12652.
18. Chappie CR, Roehrborn CG. A shifted paradigm for the further understanding, evaluation, and treatment of lower urinary tract symptoms in men: focus on the bladder. Eur Urol. 2006;49:651-9. doi: 10.1016/j.eururo.2006.02.018.
19. Kim YJ, Tae BS, Bae JH. Cognitive function and urologic medications for lower urinary tract symptoms. Int Neurourol J. 2020;24:231-40. doi: 10.5213/inj.2.040082.041.
20. Verhamme KM, Sturkenboom MC, Stricker BH, Bosch R. Drug-induced urinary retention: incidence, management and prevention. Drug Saf: Int J Med Toxicol Drug Experience. 2008;31(5):373-88. doi: 10.2165/0002018-200831050-00002.
21. Duran CE, Azermai M, Vander Stichele RH. Systematic review of anticholinergic risk scales in older adults. Eur J Clin Pharmacol. 2013;69(7):1485-96. doi: 10.1007/s00228-013-1499-3.
22. Jacquia F, Kisby C, Wu JM, Geller EJ. Impact of anticholinergic load on bladder function. Int Urogynecol J. 2015;26(4):545-9. doi: 10.1007/s00192-014-2548-x.
23. Cohn JN, Ferreri R, Sharpe N. Cardiac remodeling - concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. J Am Coll Cardiol. 2000;35(3):569-82. doi: 10.1016/s0735-1097(99)00630-0.
24. Nepomnyashchikh LM, Lushnikova EL, Neimark AI. Remodeling of the muscle layer (detrusor muscle) of hyperactive bladder disease in patients with benign prostatic hyperplasia. Bull Exp Biol Med. 2012;153(5):778-83. doi: 10.1007/s10517-012-1825-2.
25. Chancellor MB. The overactive bladder progression to underactive bladder hypothesis. 2014;46(1):23-7. Int Urol Nephrol. doi: 10.1007/s11255-014-0778-y.
26. Macnab A, Stothers L, Shadgan B. Monitoring detrusor oxygenation and hemodynamics noninvasively during dysfunctional voiding. Adv Urol. 2012. 2012;ID676303:8. <https://doi.org/10.1155/2012/676303>
27. Chichester P, Lieb J, Levin SS, Buttyn R, Horan P, Levin, RM. et al. Vascular response of the rabbit bladder to short term partial outlet obstruction. Mol Cell Biochem. 2000;208:19-26. doi: 10.1023/a:1007061729615.
28. Waife B, Adesida A, Churchill, T., Adewuyi EE, Li Z, Metcalfe, P. Hypoxia-increased expression of genes involved in inflammation, dedifferentiation, pro-fibrosis, and extracellular matrix remodeling of human bladder smooth muscle cells. In Vitro Cell Dev Biol Anim. 2017;53(1):58-66. doi: 10.1007/s11626-016-0085-2.
29. Koritsiadis G, Stravodimos K, Koutalellis G, Agrogiannis G, Koritsiadis S, Lazaris A, et al. Immunohistochemical estimation of hypoxia in human obstructed bladder and correlation with clinical variables. BJU Int. 2008;102:328-32. doi: 10.1111/j.1464-410X.2008.07593.x.
30. Ghafar MA, Anastasiadis AG, Olsson LE, Chichester P, Kaplan SA, Buttyn R, Levin RM. Hypoxia and an angiogenic response in the partially obstructed rat bladder. Lab Invest. 2002;82:903-9. doi: 10.1097/01.lab.0000021135.87203.92.
31. Iguchi N, Malykhina AP, Wilcox DT. Inhibition of HIF reduces bladder hypertrophy and improves bladder function in murine model of partial bladder outlet obstruction. J Urol. 2016;195(4):1250-56. doi: 10.1016/j.juro.2015.08.001.
32. Macnab AJ, Shadgan B, Stothers L, Afshar K. Ambulant monitoring of bladder oxygenation and hemodynamics using wireless near-infrared spectroscopy. Can Urol Assoc J. 2013;7(1-2):98-104. doi: 10.5489/cauj.271.
33. Farag FF, Meletiadi J, Saleem MD, Feitz WF, Heesakkers JP. Near-infrared spectroscopy of the urinary bladder during voiding in men with low urinary tract symptoms: A preliminary study. Biomed Res Int. 2013;2013:452857. doi: 10.1155/2013/452857.
34. Jiang YH, Lee CL, Kuo HC. Urothelial dysfunction, suburothelial inflammation and altered sensory protein expression in men with bladder outlet obstruction and various bladder dysfunctions: correlation with Urodynamics. J Urol. 2016;196(3):831-7. doi: 10.1016/j.juro.2016.02.2958.
35. Osman NI, Chapple CR. Contemporary concepts in the aetiopathogenesis of detrusor underactivity. Nat Rev Urol. 2014;11(11):639-48. doi: 10.1038/nrurol.2014.286.
36. Gosling JA, Dixon JS. Structure of trabeculated detrusor smooth muscle in cases of prostatic hypertrophy. Urol Int. 1980;35(5):351-5. doi: 10.1159/000280347.
37. Elbadawi A, Yalla SV, Resnick NM. Structural basis of geriatric voiding dysfunction. IV. Bladder outlet obstruction. J Urol. 1993;150(5 Pt 2):1681-95. doi: 10.1016/s0022-5347(17)35869-x.
38. Yadav SS, Bhattar R, Sharma L, Banga G, Sadasukhi TC. Electron microscopic changes of detrusor in be-

- nign enlargement of prostate and its clinical correlation. *Int Braz J Urol.* 2017;43(6):1092-101. doi: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2016.0350.
39. Fusco F, Creta M, De Nunzio C, lacovelli V, Mangiapia F, Marzi VL, Agro EF. Progressive bladder remodeling due to bladder outlet obstruction: a systematic review of morphological and molecular evidences in humans. *BMC Urol.* 2018;18(1):1-11. doi: 10.1186/s12894-018-0329-4.
40. Ho HC, Hsu YH, Jhang JF, Jiang YH, Kuo HC. Ultrastructural changes in the underactive bladder. *Tzu Chi Med J.* 2020 Sep 16;33(4):345-349. doi: 10.4103/tcmj.tcmj\_153\_20.
41. Kullmann FA, McDonnell BM, Wolf-Johnston AS, Kanai AJ, Shiva S, Chelimsky T, et al. Stress-induced autonomic dysregulation of mitochondrial function in the rat urothelium. *NeuroUrol Urodyn.* 2019; 38(2):572-81. doi: 10.1002/nau.23876.
42. Gosling JA, Kung LS, Dixon JS, Horan P, Whitbeck C, Levin RM. Correlation between the structure and function of the rabbit urinary bladder following partial outlet obstruction. *J Urol.* 2000;163:1349-56.
43. Birder LA. Is there a role for oxidative stress and mitochondrial dysfunction in age-associated bladder disorders?. *Tzu Chi Med J.* 2020;32(3):223-6. doi: 10.4103/tcmj.tcmj\_250\_19.
44. Sezginer EK, Yilmaz-Oral D, Lokman U, Nebioglu S, Aktan F, Gur S. Effects of varying degrees of partial bladder outlet obstruction on urinary bladder function of rats: A novel link to inflammation, oxidative stress and hypoxia. *Low Urin Tract Symptoms.* 2019;11(2):193-201. doi: 10.1111/luts.12211.
45. Yamaguchi O, Nomiyama M, Andersson KE. Functional consequences of chronic bladder ischemia. *NeuroUrol Urodyn.* 2014;33(1):54-8. doi: 10.1002/nau.22517.
46. Blatt AH, Brammah S, Tse V, Chan L. Transurethral prostate resection in patients with hypocontractile detrusor-what is the predictive value of ultrastructural detrusor changes? *J Urol.* 2012;188(6):2294-9. doi: 10.1016/j.juro.2012.08.010.
47. Averbek MA, De Lima NG, Motta GA, Beltrao LF, Abboud Filho NJ, Rigotti CP, et al. Collagen content in the bladder of men with LUTS undergoing open prostatectomy: a pilot study. *NeuroUrol Urodyn.* 2018;37(3):1088-94. doi: 10.1002/nau.23418.
48. Andersson KE, Boedtker DB, Forman A. The link between vascular dysfunction, bladder ischemia, and aging bladder dysfunction. *Ther Adv Urol.* 2017;9(1):11-27. doi: 10.1177/1756287216675778.
49. Inui E, Ochiai A, Naya Y, Ukimura O, Kojima M. Comparative morphometric study of bladder detrusor between patients with benign prostatic hyperplasia and controls. *J Urol.* 1999;161(3):827-30.
50. Bellucci CHS, Ribeiro WO, Hemery TS, de Bessa J, Jr, Antunes AA, Leite KRM, et al. Increased detrusor collagen is associated with detrusor overactivity and decreased bladder compliance in men with benign prostatic obstruction. *Prostate Int.* 2017;5(2):70-4. doi: 10.1016/j.pmi.2017.01.008.
51. Mirone V, Imbimbo C, Sessa G, Palmieri A, Longo N, Granata AM, et al. Correlation between detrusor collagen content and urinary symptoms in patients with prostatic obstruction. *J Urol.* 2004;172(4 Pt 1):1386-9. doi: 10.1097/01.ju.000013998.6.08972.e3.
52. Globa V, Bondarenko T, Bozhok G, Samburg Y, Legach E. Biologically Active Compositions Containing Neurotrophic Factors Change the Contractile Activity of Detrusor of Rats with Infravesical Obstruction. *Probl Cryobiol Cryomed.* 2020;30(2):188-98. doi: 10.15407/cryo30.02.188.
53. Gosling JA, Gilpin SA, Dixon JS, Gilpin CJ. Decrease in the autonomic innervation of human detrusor muscle in outflow obstruction. *J Urol.* 1986;136(2):501-4. doi: 10.1016/s0022-5347(17)44930-5.
54. Chapple CR, Milner P, Moss HE, Burnstock G. Loss of sensory neuropeptides in the obstructed human bladder. *Br J Urol.* 1992;70(4):373-81. doi: 10.1111/j.1464-410x.1992.tb15791.x.
55. Kashyap M, Pore S, Chancellor M, Yoshimura N, Tyagi P. Bladder overactivity involves overexpression of MicroRNA 132 and nerve growth factor. *Life Sci.* 2016;167:98-104. doi: 10.1016/j.lfs.2016.10.025.
56. Barbosa JABA, Reis ST, Nunes M, Ferreira YA, Leite KR, Nahas WC, et al. The obstructed bladder: expression of collagen, matrix metalloproteinases, muscarinic receptors, and Angiogenic and neurotrophic factors in patients with benign prostatic hyperplasia. *Urol.* 2017;106:167-72. doi: 10.1016/j.urol.2017.05.010.
57. Lamin E, Newman KD. Clean intermittent catheterization revisited. *Int Urol Nephrol.* 2016;48(6):931-9. doi: 10.1007/s12555-016-1236-9.
58. Blok B, Pannek J, Castro-Diaz D, Del Popolo G, Groen J, Hamid R. EAU Guidelines on Neuro-Urology [Internet]. Netherlands: European Association of Urology; 2018. Available from: <https://uroweb.org/guideline/neuro-urology/>.
59. Juan YS, Chuang SM, Mannikarottu A, Huang C-H, Li S, Schuler C, Levin RM. Coenzyme Q10 diminishes ischemia-reperfusion induced apoptosis and nerve injury in rabbit urinary bladder. *NeuroUrol Urodyn.* 2009;28(4):339-42. doi: 10.1002/nau.20662.
60. Bayrak O, Dmochowski RR. Underactive bladder: A review of the current treatment concepts. *Turk J Urol.* 2019;45(6):401-9. doi: 10.5152/tud.2019.37659.
61. Altun I, Kurutas EB. Vitamin B complex and vitamin B12 levels after peripheral nerve injury. *Neural Regen Res.* 2016;11(5):842-5. doi: 10.4103/1673-5374.177150.
62. Borysov KA. Klynycheskye aspekty metabolizm-korryhyruishchei terapii v kompleksnom khyrurhicheskom lecheny bolnykh s infravezikalnoj obstrukciej. "Vestnik" Respublikanskij nauchnyj zhurnal. Kazakhstan. 2014;2:56-65. [In Russian]
63. Jing M, Zhang P, Wang G, Feng J, Mesik L, Zeng J, et al. A genetically encoded fluorescent acetylcholine indicator for in vitro and in vivo studies. *Nature biotechnol.* 2018;36(8):726-37. doi: 10.1038/nbt.4184.
64. Scolding N. Neurology and what?. *Brain.* 2020;143:1613-5.
65. Harada T, Fushimi K, Kato A, Ito Y, Nishijima S, Sugaya K, et al. Demonstration of muscarinic and nicotinic receptor binding activities of distigmine to treat detrusor underactivity. *Biol Pharm Bull.* 2010;33(4):653-8. doi: 10.1248/bpb.33.653.
66. Sugaya K, Kadekawa K, Onaga T, Ashitomi K, Mukoyama H, Nakasone K, et al. Effect of distigmine at 5 mg daily in patients with detrusor underactivity. *Nihon Hinyokika Gakkai Zasshi.* 2014;105(1):10-6. doi: 10.5980/jpnjuro.105.10.
67. Oros MM. The use of parenteral forms of ipidacrine in the treatment of the central and peripheral nervous system diseases. *Int Neurol J.* 2018;6(100):23-6.
68. Drake MJ, Williams J, Bijos DA. Voiding dysfunction due to detrusor underactivity: An overview. *Nat Rev Urol.* 2014;11:454-64. doi: 10.1038/nrurol.2014.156.
69. Scaldazza CV, Morosetti C, Giampieretti R, Lorenzetti R, Baroni M. Percutaneous tibial nerve stimulation versus electrical stimulation with pelvic floor muscle training for overactive bladder syndrome in women: results of a randomized controlled study. *Int Braz J Urol.* 2017;43(1):121-6. doi: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2015.0719.
70. Stewart J, Kavanagh AJ, Boone T. Reduction Cystoplasty. Underactive Bladder. Switzerland: Springer, Cham. 2017. 97 p.
71. Klarskov P, Holm-Bentzen M, Larsen S, Gerstenberg T, Hald T. Partial cystectomy for the myogenic decompensated bladder with excessive residual urine. *Urodynamics, histology and 2-13 years follow-up.* *Scand J Urol Nephrol* 1988;22(4):251-6. doi: 10.3109/00365598809180795.
72. Zoedler D. Zur operativen Behandlung der Blasenatonie. *Z Urol.* 1964;19(1):743.
73. Gakis G, Ninkovic M, van Koeveringe GA, Raina S, Sturtz G, Rahnamai MS, et al. Functional detrusor myoplasty for bladder acontractility: Long-term results. *J Urol.* 2011;185(2):593-9. doi: 10.1016/j.juro.2010.09.112.
74. Stakhovskiy EO, Vitruk YV, Vukalovych PS, Yatsyna OI, inventors; Ukrainian National Cancer Institute, assignee. Method for surgical treatment of patients with benign prostate gland hyperplasia, complicated with megacyst. Ukraine patent 56242. 2011 Jan 10. Ukraine.

*Стаття надійшла до редакції 26.07.2021. – Дата першого рішення 28.07.2021. – Стаття подана до друку 01.09.2021*