

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ВАРИАНТОВ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ В ПРОФИЛАКТИКЕ ОСЛОЖНЕНИЙ КОНТУЗИОННОЙ ТРАВМЫ СПИННОГО МОЗГА НА ОСНОВАНИИ АНАЛИЗА СОСТОЯНИЯ МОЧЕВЫДЕЛИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

Кирсанова А.Ю.¹, Кубрак Н.В.¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени академика Г.А. Илизарова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Курган, e-mail: vet.kirsanova@mail.ru

Тяжесть развития вторичных осложнений после травмы спинного мозга зависит от сохранности невралных структур. В настоящее время ведется поиск терапии, позволяющей замедлить или даже приостановить процесс разрушения нервной ткани. В данной работе проведен анализ эффективности различных видов применения нейропротектора антиоксидантного типа и противоспаечного гидрогеля на основе синтетических биосовместимых и биodeградируемых материалов после контузионной травмы спинного мозга. Все животные были поделены на 4 группы. Крысам одной из групп применяли локально на мозговую оболочку противоспаечный гель «Антиадгезин» и внутримышечно нейропротектор антиоксидантного действия Мексидол. Крысам остальных групп осуществляли различные варианты введения Мексидола: внутривентральное, внутримышечное и местное в зоне травмы. В качестве критерия результативности терапии использовали показатели состояния мочевого пузыря, полученные при исследовании осадка мочи подопытных животных. В ходе эксперимента было установлено, что в группе крыс с локальным применением противоспаечного геля в сочетании с внутримышечным введением нейропротектора Мексидола состояние мочевого пузыря было значительно лучше: отсутствовали признаки сильного поражения почечного аппарата, воспалительные процессы были менее выраженными. На основании полученных данных можно сделать предположение о большей сохранности невралных структур при данной терапии.

Ключевые слова: осадок мочи, травма спинного мозга, крысы, эксперимент, нейропротектор, противоспаечный гель.

COMPARATIVE STUDY OF VARIANTS OF MEDICINAL THERAPY IN PREVENTION OF COMPLICATIONS OF SPINAL CORD CONTUSION INJURY BASED ON ANALYSIS OF THE STATE OF THE URINARY SYSTEM

Kirsanova A.Y.¹, Kubrak N.V.¹

¹FSBI National Ilizarov Medical Research Centre, Kurgan, e-mail: vet.kirsanova@mail.ru

The severity of the development of secondary complications after spinal cord injury depends on the integrity of the neural structures. Currently, a search for ways of therapy to slow down or even suspend the process of destruction of nerve tissue. In this work, we analyzed the effectiveness of various types of using of the antioxidant neuroprotector and anti-adhesion hydrogel based on synthetic biocompatible and biodegradable materials after spinal cord contusion injury. All animals were divided into 4 groups. The rats of one of the groups were applied locally on the meninges of the antiadhesion gel «Antiadgezin» and the antioxidant neuroprotector Mexidol intramuscularly. The rats of the rest groups were given various variants of Mexidol administration: intraperitoneal, intramuscular, and local in the area of injury. As a criterion for the effectiveness of therapy, the indicators of the state of the urinary system, obtained from the study of the urine sediment of experimental animals, were used. During the experiment, it was found that in the group of rats with local using of anti-adhesive gel in combination with intramuscular injection of the neuroprotector Mexidol, the state of the urinary system was much better: there were no signs of severe damage to the renal apparatus, inflammatory processes were less pronounced. It can be assumed that the neural structures are better preserved with this therapy.

Keywords: urine sediment, spinal cord injury, rats, experiment, neuroprotector, anti-adhesive gel.

Травма спинного мозга (ТСМ), имея сложный патогенез и серьезные последствия для организма, является одной из наиболее тяжелых. Помимо локального повреждения нервной ткани в момент травмирования, альтерация нейронов распространяется на первично

интактные участки, что приводит к нарушению проводимости нервных импульсов и функциональным расстройствам внутренних органов [1]. Дисфункция мочевыделительной системы является одним из наиболее ранних осложнений ТСМ и встречается, по некоторым данным, у 91,2–100% пациентов, при этом тяжесть поражения органов системы мочевыведения является показателем степени разрушения невральных структур при ТСМ [2, 3]. Наиболее доступным и малоинвазивным методом, позволяющим выявить признаки патологии мочевыделительной системы, служит микроскопия осадка мочи [4, 5].

Современный подход к лечению осложнений ТСМ включает в себя не только симптоматическую терапию, но и поиск путей минимизации вторичного повреждения структур спинного мозга [6]. В настоящее время продолжаются разработка и исследование препаратов, способных влиять на патогенез вторичных повреждений невральных структур при ТСМ [7]. Одним из направлений является использование гидрогелей на основе синтетических биосовместимых и биodeградируемых материалов, способных создать физический барьер между поврежденным спинным мозгом и окружающими тканями и тем самым снизить вероятность развития дополнительных травмирующих факторов (эпидурального фиброза) и подавлять распространение процессов разрушения [8, 9]. Другой аспект – применение нейропротекторов антиоксидантного типа действия, обладающих мембранопротекторным эффектом [9, 10]. Однако различные вариации использования таких препаратов могут иметь отличающийся результат.

Цель данного исследования – оценить эффективность вариантов медикаментозной терапии в профилактике вторичных разрушений нервной ткани после ТСМ, используя в качестве критерия показатели функционального состояния мочевыделительной системы.

Материалы и методы исследования

В основе данной работы лежат результаты исследования осадка мочи, отобранной в различные сроки от 65 крыс линии Вистар (8–12 месяцев, 270–320 г), получавших медикаментозную терапию после ТСМ. Для создания модели контузионной ТСМ средней степени тяжести наркотизированным животным осуществляли дорсальный доступ к нижнегрудному отделу позвоночника, далее под визуальным контролем выполняли ламинэктомию позвонка Th₁₂ и осуществляли контузию спинного мозга посредством груза с помощью импактора на стереотаксическом основании. После получения экспериментальной модели контузионной ТСМ все экспериментальные животные случайно были разделены на 4 группы. Животным первой группы (n=18) наносили 0,08 мл препарата Мексидол на мозговую оболочку в районе повреждения, после чего операционную рану ушивали. Экспериментальным животным второй группы (n=13) вводили 0,08 мл препарата Мексидол внутривентриально однократно. Крысам группы 3 (n=15) на мозговую оболочку в зоне

повреждения наносили 0,2 мл противоспаечного геля Антиадгезин, а также осуществляли внутримышечное однократное инъекционное введение 0,08 мл препарата Мексидол. Животным группы 4 (n=13) двукратно внутримышечно вводили 0,08 мл препарата Мексидол: непосредственно после получения модели ТСМ, а также на 3-и сутки эксперимента. Сбор и исследование мочи осуществляли в сроки: с 1-е по 7-е сутки эксперимента ежедневно, а также через 14, 21 и 28 суток после оперативного вмешательства. Полученный материал подвергался центрифугированию со скоростью 2000 об/мин в течение 10 мин в центрифуге лабораторной медицинской «ОПн-8» (Бишкек, Киргизия). После удаления надосадочной жидкости каплю тщательно перемешанного осадка помещали на предметное стекло и накрывали покровным стеклом. Приготовленный таким способом нативный препарат подвергался обзорному исследованию при увеличении $\times 180$ с помощью светового микроскопа «Микмед-5» (ЛОМО, г. Санкт-Петербург). Исследовали следующие показатели: объем полученной мочи, клеточный состав осадка, наличие цилиндров и кристаллических включений, присутствие микрофлоры. Количество клеток в поле зрения (п/зр) определяли по среднему значению от подсчетов, произведенных в 5–6 полях зрения. Ввиду невозможности точного подсчета количества кристаллов билирубина и аморфных фосфатов данный показатель выражали в значениях от незначительного до большого. Статистическую обработку количественных данных проводили с использованием программы Microsoft Excel 2010 (США). Анализ массива данных проводили с применением параметров описательной статистики, U-критерия Манна–Уитни. Все исследования и манипуляции осуществляли согласно требованиям «Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей» (Страсбург, 1986) и Директивы 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза по охране животных, с одобрения Комитета по этике ФГБУ «НМИЦ ТО им. академика Г.А. Илизарова». Содержание и уход за животными выполняли в соответствии с ГОСТ 33216-2014.

Результаты исследования и их обсуждение

Нарушение иннервации после ТСМ приводит к паралитическому состоянию мочевого пузыря с последующим развитием ишурии, что, в свою очередь, влечет за собой резкое увеличение количества остаточной мочи [3]. Увеличение объема порции мочи до $3,7 \pm 0,4$ мл наблюдали уже в первые сутки эксперимента. Максимального значения данный параметр достигал на 5–7-й день после операции и составлял $7,6 \pm 0,3$ мл, затем происходило резкое уменьшение объема порции мочи до $2,3 \pm 0,6$ мл с сохранением этого уровня до конца периода наблюдений. Существенной разницы среди показателей объема между группами выявлено не было ($p > 0,05$).

Патогенез изменений, формирующихся в системе мочевого выделения при повреждении спинного мозга, достаточно сложен. В течение первых суток после ТСМ в результате увеличения внутрипузырного давления и химического действия мочи в стенке мочевого пузыря могут развиваться некрозы и дистрофические процессы, что способствует возникновению циститов [2, 11]. В большинстве случаев происходит развитие геморрагического цистита [12], что характеризуется появлением эритроцитов в моче. В норме в моче также могут встречаться единичные эритроциты, однако наличие макрогематурии всегда является признаком патологии [11, 13].

В данном эксперименте гематурию после контузионной ТСМ отмечали у 95,4% животных. При этом внутри каждой группы наблюдали два варианта ее развития. Большая часть животных имели выраженную тотальную гематурию (количество эритроцитов составляло $818,5 \pm 85,9$ в п/зр), остальные – микрогематурию (количество эритроцитов $37,7 \pm 29,2$ в п/зр). Наименьшее количество животных с макрогематурией отмечали в группе 3 (66,7%), наибольшее – в группе 2 (78,9%). В группах 1 и 4 количество животных с тотальной гематурией составляло 72,2% и 69,2% соответственно. У 20,4% крыс появление эритроцитов в моче носило волнообразный характер. У большинства животных гематурию наблюдали до 4–7-го дня эксперимента, в редких случаях – до 14-х суток.

Появление в моче эритроцитов с измененной морфологией имеет большое значение для диагностики. Считается, что при гломерулярной гематурии эритроциты подвергаются деформации, проходя через базальную мембрану капилляров клубочка. Микроскопически такие эритроциты имеют меньший объем и выглядят как слабо различимые бесцветные кольца в результате потери гемоглобина (выщелоченные эритроциты) либо имеют измененную форму [11, 13]. Многие исследователи указывают на то, что если такие дисморфные эритроциты составляют более 5% присутствующих в образце красных кровяных клеток, то гематурия имеет гломерулярное происхождение с точностью от 52% до 100% [5, 11, 13]. Появление неизмененных эритроцитов характерно для повреждения слизистых оболочек мочевыводящих путей. В группах 3 и 4 отмечали достаточно большое количество животных с выщелоченными эритроцитами в осадке – 66,7% и 84,6% соответственно, при этом появление таких клеток в моче наблюдали вплоть до 14-х суток после оперативного вмешательства. В группах 1 и 2, несмотря на сравнительно большое количество животных с тотальной гематурией, крыс с выщелоченными эритроцитами в моче было меньше – 22,2% и 21,2% соответственно, наличие эритроцитарных теней отмечали со 2-го по 7-й дни после ТСМ. Количество дисморфных эритроцитов в п/зр среди животных всех групп варьировало от 15% до 40%.

Часто в результате дисфункции мочевого пузыря на фоне ТСМ и прогрессирования глубоких трофических расстройств в мочевыделительной системе, а также в связи с повышением вирулентности сапрофитов развиваются различные инфекционно-воспалительные осложнения, о чем свидетельствует появление большого количества лейкоцитов в моче [14]. Умеренную лейкоцитурию наблюдали у животных всех групп начиная с 1-х суток эксперимента, однако в группах 3 и 4 среднее количество лейкоцитов было значительно выше ($p < 0,05$) и составляло 30,7 и 29,4 клетки в п/зр, в то время как у животных 1 и 2 групп – 10,1 и 12,9 клетки в п/зр соответственно. Резкое увеличение количества лейкоцитов до 27,3–46,7 в п/зр на 4–6-е сутки после оперативного вмешательства было характерно для крыс всех групп без исключения ($p < 0,05$), при этом более высокие значения также наблюдали у животных групп 3 и 4 ($p < 0,05$). Однако в более поздние сроки наблюдения уровень содержания лейкоцитов в моче животных группы 3 изменялся незначительно, в то время как у крыс остальных групп имел тенденцию к постоянному повышению. Развитие выраженной пиурии (до 350 клеток в п/зр) отмечали в группах 2 (57,9% крыс) и 4 (46,2% крыс). Также у 46,2–53,8% животных каждой группы была выявлена бактериурия, при этом в большинстве случаев отмечали кокковую микрофлору.

Как правило, патологические процессы некротического или воспалительного характера, наблюдаемые в структурах мочевыделительной системы, сопровождаются десквамацией клеток эпителия [11]. В норме переходный эпителий может встречаться в моче в единичных количествах. Появление в осадке мочи повышенного количества клеток переходного эпителия, выстилающего почечные лоханки, мочеточники и мочевого пузыря, является важным маркером наличия воспалительных заболеваний. Чаще всего эксфолиация клеток поверхностных слоев переходного эпителия указывает на воспаление мочевого пузыря [4]. В представленном эксперименте появление клеток переходного эпителия в осадке мочи отмечали практически у всех животных ($p < 0,05$) начиная со 2–3-х суток наблюдения. Их максимальное количество на ранних сроках выявляли у животных группы 4 – $4,4 \pm 1,5$ клетки в п/зр, минимальное – среди крыс группы 2 ($0,8 \pm 0,4$ клетки в п/зр). В единичных случаях отмечали повышенную экскрецию переходного эпителия, количество клеток у них достигало 28–33 клеток в п/зр. Наибольшее количество таких случаев наблюдали в группах 1 (16,7%) и 4 (15,4%), пик приходился преимущественно на 14-е и 28-е сутки эксперимента. Наименьшее количество клеток переходного эпителия в моче фиксировали у животных группы 3 ($p < 0,05$), среднее значение не превышало $1,9 \pm 0,6$ клетки в п/зр в течение всего эксперимента.

Почечный эпителий выстилает различные отделы нефронов и в норме в моче отсутствует. Появление в осадке этих клеток является неблагоприятным признаком и может указывать на развитие острого тубулярного некроза и интерстициального нефрита, а также на

наличие различных инфекционных заболеваний. Многие авторы указывают на то, что при ТСМ поражения почек встречаются нечасто [2, 3, 11]. Однако, согласно результатам проведенного эксперимента, почечный эпителий в осадке мочи был выявлен у 41,5% крыс. Наибольшее количество таких животных было выявлено в группах 2 (52,6%) и 4 (53,8%). В группе 4 пик обнаружения клеток почечного эпителия приходился на 6–7-е сутки эксперимента, среднее количество клеток в п/зр составляло $3,8 \pm 2,1$. В группе 2 этот показатель был равен $5,7 \pm 5,3$ клетки в п/зр, а период выявления наибольшего количества животных с наличием почечного эпителия в моче был более протяженным и длился с 7-х по 14-е сутки. В группе 1 клетки эпителия почек были обнаружены менее чем у половины животных (38,9%), однако был зафиксирован самый высокий количественный показатель – $8,1 \pm 7,6$ клетки в п/зр. Наилучшие показатели были среди животных группы 3 ($p < 0,05$), где максимальное количество клеток в п/зр составило $1,8 \pm 0,8$ и приходилось на 4-е сутки эксперимента, а количество животных, у которых был выявлен данный тип клеток в моче, составило всего 26,7%.

Количество клеток плоского эпителия было в пределах нормы у животных всех групп на протяжении всего эксперимента.

Структурные элементы мочевого осадка в виде цилиндров образуются в почечных канальцах и имеют различную морфологию (гиалиновые, клеточные, кристаллические, смешанные и др.). Возникновение цилиндрурии обычно свидетельствует о почечных заболеваниях, хотя иногда может встречаться при лихорадочных состояниях, обезвоживании. Однако исследованиями последних лет установлено, что зернистые цилиндры являются чувствительным маркером острого канальцевого некроза, их появление в моче всегда указывает на поражение почек [15]. Наибольшее количество случаев цилиндрурии отмечали в группе 1 (55,6% животных). Максимальное количество гиалиновых цилиндров наблюдали в 1–3-и сутки эксперимента, при этом их количество достигало 6–7 в п/зр. Пик выявления зернистых цилиндров приходился на 6–14-е сутки наблюдений, значение достигало 14 в п/зр. В группе 2 наблюдали схожую картину проявления цилиндрурии, однако максимальное количество зернистых цилиндров было гораздо меньше – до 6 в п/зр. В группах 3 и 4 цилиндрурия не была выражена: появление гиалиновых цилиндров отмечали преимущественно с 3-х по 7-е сутки эксперимента, при этом их количество в п/зр не превышало 2, а зернистые цилиндры практически не встречались.

Различные органические и неорганические компоненты, растворенные в моче, при резком изменении рН, нарушении коллоидной стабильности мочи или метаболизма, а также при высокой их концентрации могут кристаллизоваться непосредственно в почечных канальцах либо мочевыводящих путях, образуя кристаллический осадок. Некоторые

исследования указывают на то, что при ТСМ происходит дисбаланс минерального обмена, сопровождающийся повышением концентрации фосфатов в моче [11].

Количество животных с аморфными фосфатами в моче было примерно одинаковым в каждой группе – от 61,5% до 68,4%. Самый высокий уровень содержания аморфных фосфатов в моче был у животных группы 1, у остальных групп показатели были примерно равны. Пик обнаружения фосфатов приходился на 5–7-е сутки эксперимента, за исключением группы 4, где максимальное количество таких случаев наблюдали на 2–3-и сутки. Количество кристаллов трипельфосфата в осадке мочи у большинства животных было в пределах нормы, тем не менее, в каждой группе отмечали 1–2 случая кристаллурии, когда значения достигали 70–80 кристаллов в п/зр.

Мочевая кислота является конечным метаболитом пикриновых соединений и легко проникает через почечный фильтр, ее кристаллы можно обнаружить в нормальной моче в небольшом количестве. Повышенный уровень мочевой кислоты можно наблюдать при обширных поражениях легких, отравлениях, нарушении кровообращения [11].

Количество кристаллов мочевой кислоты у большинства животных не превышало нормальных значений. Единичные эпизоды резкого увеличения их числа до 50 кристаллов в п/зр были кратковременными, не было выявлено закономерности в сроке их появления.

Дисфункция печени является одним из клинических проявлений ТСМ. В результате разрушения гепатоцитов билирубин способен преодолевать почечный фильтр и выделяться с мочой [2]. Причинами появления билирубинурии также могут быть повышенный распад гемоглобина, действие токсических веществ. При высокой концентрации билирубина в моче начинается его кристаллизация. Наибольшее количество животных с кристаллами билирубина в моче отмечали в группе 4 (92,3%), меньше всего – в группе 1 (77,8%). Однако в группах 1 и 2 количество кристаллов билирубина в п/зр выше, чем в группах 3 и 4. Наибольшее количество случаев выявления билирубина в моче у животных всех групп наблюдали с 5-х по 7-е сутки эксперимента.

При травме спинного мозга более тяжелые системные осложнения развиваются с увеличением площади вторичного разрушения нервной ткани. В настоящее время продолжается разработка лечебных методик, позволяющих ослабить повреждение первично интактных невральных структур после ТСМ, тем самым снизить тяжесть вторичных системных осложнений [6]. Одним из перспективных направлений является использование нейропротекторов антиоксидантного типа действия. Этилметилгидроксипиридина сукцинат, являющийся основным компонентом препарата Мексидол, обладает антигипоксическим, мембранопротекторным, ноотропным, противосудорожным и анксиолитическим эффектами. Экспериментально было установлено, что внутримышечное введение нейропротектора

Мексидол оказывает церебропротективный эффект, позволяет уменьшить проявления неврологического дефицита [10]. Также проводились исследования применения гидрогелей на основе синтетических биосовместимых и биodeградируемых материалов. Установлено, что их использование при ТСМ позволяет минимизировать распространение рубцово-спаечных и воспалительных процессов [8, 9]. Однако фармакологический эффект нередко зависит от способа введения лекарственных веществ и их взаимного сочетания. Оптимальный подбор препаратов для лечения различных поражений нервной системы может уменьшить выраженность осложнений.

Выводы

В ходе эксперимента было установлено, что сочетание локального нанесения противоспаечного рассасывающегося гиалуронсодержащего геля и внутримышечных инъекций нейропротектора Мексидол способствует снижению тяжести поражения мочевыделительной системы после контузионной травмы спинного мозга. На основании полученных данных можно сделать предположение о большей сохранности невралных структур. Данная терапия может быть применена в качестве дополнительной стратегии для облегчения осложнений, развивающихся после ТСМ.

Работа выполнена в соответствии с планом научных исследований в рамках программы НИР государственного задания 2018–2020 гг. ФГБУ «НМИЦ ТО имени академика Г.А. Илизарова» Минздрава России. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов и об отсутствии спонсорского финансирования при проведении исследований.

Список литературы

1. Щудло Н.А., Кирсанова А.Ю. Динамика гистологических изменений спинного мозга в первые сутки после осложненного перелома позвоночника (экспериментальное исследование) // Сибирское медицинское обозрение. 2019. № 5 (119). С. 66-71.
2. Руководство по нейротравматологии. Часть 2 / под ред. А.И. Арутюнова. М: Медицина, 1979. 392 с.
3. Палаткин П.П., Филатов Е.В. Урологическая патология у пациентов с травматической болезнью спинного мозга // Урологические ведомости. 2017. № 7. Спецвыпуск. С. 84-85.
4. Perazella M.A., Coca S.G., Kanbay M., Brewster U.C., Parikh C.R. Diagnostic Value of Urine Microscopy for Differential Diagnosis of Acute Kidney Injury in Hospitalized Patients. Clin J. Am Soc Nephrol. 2008. Vol. 3. P. 1615–1619.
5. Птицына А.И., Слепышева В.В., Курапеев И.С., Козлов А.В. Микроскопия осадка мочи как экспресс-метод прогнозирования острого повреждения почек при кардиохирургических вмешательствах // Медицинский алфавит. 2018. № 5 (1). С. 49-53.

6. Краснов В.В., Кубрак Н.В., Кирсанова А.Ю. Развитие экспериментальной вертебрологии и нейрохирургии в Российском научном центре "Восстановительная травматология и ортопедия" им. академика Г.А. Илизарова // Гений ортопедии. 2017. № 23 (2). С. 134-139.
7. Бушнев С.В., Загородний Н.В., Бурцев А.В., Стогов М.В., Овчинников Е.Н., Губин А.В. Импортозамещение изделий для травматологии и ортопедии в российской федерации. Вызовы и нерешенные проблемы // Гений Ортопедии. 2020. № 2. С. 161-165.
8. Швец В.В., Колесов С.В., Карпов И.Н., Пантелеев А.А., Скорина И.В., Горбатюк Д.С. Противоспаечный гель «Антиадгезин» при дегенеративных заболеваниях поясничного отдела позвоночника // Хирургия позвоночника. 2018. № 15 (2). С. 39-50.
9. Кирсанова А.Ю., Кубрак Н.В. Сравнительная характеристика системных осложнений после моделирования травмы спинного мозга у крыс на фоне применения гидрогеля и нейропротектора // Современные проблемы науки и образования. 2020. № 6. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=30401> (дата обращения: 04.06.2021).
10. Скачилова С.Я., Агаркова А.А. Исследование церебропротективных свойств препарата «Мексидол» на модели пневмококкового бактериального менингита в экспериментальных условиях // Научные результаты биомедицинских исследований. 2020. № 6 (3). С. 384-396.
11. Комяков Б.К. Урология. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. 480 с.
12. Соболев В.Е. Клинический и биохимический анализ мочи крыс при экспериментальном геморрагическом цистите // Ученые записки орловского государственного университета. 2014. № 7 (63). С. 257-258.
13. Rockall A.G., Newman-Sanders A.P.G., Al-Kutoubi M.A., Vale J.A. Haematuria. Postgrad Med. J. 1997. Vol. 73. P. 129-136.
14. Салюков Р.В., Колмаков А.С. Инфекция мочевыводящих путей при позвоночно-спинномозговой травме (лекция) // CONSILIUM MEDICUM. 2017. № 2 (19). С. 98-101.
15. Caleffi A., Lippi G. Cylindruria. Clin Chem Lab Med. 2015. Vol. 53. P. 1471–S1477.