

*На правах рукописи*

**БАРСЕГЯН ВАГАН АРМЕНОВИЧ**

**ПЕРСОНИФИЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ  
НАРУШЕНИЙ МОЧЕИСПУСКАНИЯ У ЖЕНЩИН**

3.1.13. Урология и андрология

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Москва - 2024

Работа выполнена на кафедре урологии и хирургической андрологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

**Косова Инга Владимировна**, доктор медицинских наук

**Официальные оппоненты:**

**Винаров Андрей Зиновьевич**, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), профессор Института урологии и репродуктивного здоровья человека

**Пульбере Сергей Александрович**, доктор медицинских наук, доцент, государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница №1 им. Н.И. Пирогова Департамента здравоохранения города Москвы», заведующий урологическим отделением; федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры урологии и андрологии

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «17» апреля 2024 г. в 15:00 часов на заседании постоянно действующего диссертационного совета ПДС 0300.026 при ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» по адресу 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

С диссертацией можно ознакомиться в читальном зале УНИБЦ (Научная библиотека) ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6) и на сайте <https://www.rudn.ru/science/dissovet/dissertacionnye-sovety/pds-0300026>

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2024 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета ПДС 0300.026  
доктор медицинских наук, доцент

**Епифанова Майя Владимировна**

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **Актуальность темы исследования**

Лечение женщин с расстройствами мочеиспускания является сложной мультидисциплинарной проблемой, что в большинстве случаев обусловлено трудностями диагностики причин их развития. Известно, что инфекции мочевых путей, нейрогенная дисфункция мочевого пузыря, гиперактивный мочевой пузырь, парауретральные образования и различные виды недержания мочи способны вызывать те или иные нарушения мочеиспускания [1]. В клинической практике учащенное и болезненное мочеиспускание в основном ассоциируется с бактериальными ИНМП, однако имеется множество заболеваний, протекающих под «маской» цистита. Установить причину развития этих нарушений можно лишь после проведения интенсивного обследования, а в некоторых случаях – после привлечения смежных специалистов. Только такой подход позволяет избежать бесконтрольного и неоправданного приема антимикробных препаратов, развития антибиотикорезистентности, перехода инфекционного процесса в хроническую форму, нарушения нормального биоценоза кишечника и влагалища.

### **Степень разработанности темы диссертационной работы**

Большое количество отечественных и зарубежных публикаций посвящено изучению особенностей диагностики и лечения бактериальных инфекций мочевых путей, синдрома болезненного мочевого пузыря/интерстициального цистита, бактериального вагиноза, эндометриоза. Однако далеко не всегда нарушения мочеиспускания у женщин укладываются в каждую из вышеперечисленных нозологий. В последние годы начался активный процесс изучения роли вирусных инфекций урогенитального тракта и дисбиоза влагалища в развитии расстройств мочеиспускания у женщин, который пока не нашел отражение в рекомендациях Европейской ассоциации урологов 2023

года. Нарушения мочеиспускания у женщин с опоясывающим герпесом и папилломавирусной инфекцией до сих пор изучены недостаточно, публикации ограничиваются описанием единичных клинических случаев. В рекомендациях Европейской ассоциации урологов и Российского общества урологов отмечено наличие положительного эффекта от использования местной эстрогензаместительной терапии у женщин в менопаузе для профилактики развития рецидивирующих инфекций нижних мочевых путей. Однако в клинической практике до сих пор этому вопросу уделяется недостаточное внимание (Buck ES et al., 2021).

Современный тренд связан с изучением экспрессии PD-L1 в тканях различных органов не только при злокачественных, но и при хронических воспалительных заболеваниях. На сегодняшний день только одна зарубежная статья посвящена изучению уровней экспрессии PD-L1 в тканях мочевого пузыря при интерстициальном цистите (Chen Y et al., 2018). Исследование патофизиологических процессов, лежащих в основе развития небактериальных хронических заболеваний, может помочь в разработке более эффективных методов и средств их лечения.

Таким образом, взаимосвязь и сочетание множества этиологических факторов развития нарушений мочеиспускания у женщин обуславливают необходимость персонализированного подхода к диагностике и лечению данной группы пациентов.

### **Цель исследования**

Улучшить качество диагностики и лечения женщин с нарушениями мочеиспускания.

### **Задачи исследования**

1. Определить основные этиологические факторы развития нарушений мочеиспускания у женщин;

2. Оценить роль дисбиоза урогенитального тракта в развитии нарушений мочеиспускания у женщин;
3. Оценить роль вирусных инфекций урогенитального тракта в развитии нарушений мочеиспускания у женщин;
4. Оценить и сравнить уровни экспрессии PD-L1 в тканях мочевого пузыря при небактериальном хроническом цистите и СБМП/ИЦ;
5. Разработать алгоритмы дифференцированного подхода к диагностике и лечению женщин с нарушениями мочеиспускания.

#### **Научная новизна**

1. Определены основные этиологические факторы заболеваний нижних мочевых путей, протекающих под «маской» цистита;
2. Впервые определены уровни IgG к ВПГ 1 и 2 типов, IgG к вирусу Варицелла-Зостер, IgG к VCA ВЭБ, IgG к EBNA ВЭБ, IgG к ЦМВ у женщин с нарушениями мочеиспускания;
3. Впервые описан клинический случай развития нарушений мочеиспускания у женщины с zoster sine herpette;
4. Впервые выполнена оценка экспрессии PD-L1 в тканях мочевого пузыря у пациентов с небактериальным хроническим циститом и СБМП/ИЦ;
5. Разработаны алгоритмы диагностики и лечения женщин с нарушениями мочеиспускания.

#### **Теоретическая и практическая значимость**

По результатам проведенного исследования выявлены основные этиологические факторы развития нарушений мочеиспускания у женщин. Доказана роль вирусных инфекций урогенитального тракта, дисбиоза влагалища и генитоуринарного менопаузального синдрома в развитии данных расстройств. Расширено понимание роли вируса Варицелла-Зостер в развитии нарушений мочеиспускания у женщин, а также доказана возможность развития этих

расстройств у женщин с опоясывающим герпесом без кожных проявлений (*zoster sine herpate*). Это открытие открывает новые возможности для исследования причин развития стойких нарушений мочеиспускания у пациентов со стерильным посевом мочи. Этиологические факторы не ограничиваются только урологическими патологиями, свою роль играют гинекологические и неврологические заболевания.

Изучение экспрессии PD-L1 в тканях мочевого пузыря у пациентов с небактериальным хроническим циститом и СБМП/ИЦ позволяет сделать вывод об ассоциации уровня экспрессии PD-L1 с воспалительной инфильтрацией в тканях мочевого пузыря и с хроническими вирусными заболеваниями урогенитального тракта. Дальнейшие исследования в этой области помогут разобраться в патофизиологических механизмах развития персистирующих расстройств мочеиспускания, что, в свою очередь, будет способствовать усовершенствованию их лечения.

Результаты исследования позволяют сделать вывод о комплексности и взаимосвязанности причин развития нарушений мочеиспускания у женщин. Учитывая повсеместный рост устойчивости к антимикробным препаратам во всем мире, персонифицированный подход к диагностике и лечению нарушений мочеиспускания у женщин приобретает особое значение.

### **Методология и методы диссертационного исследования**

В ходе диссертационного исследования, выполненного на кафедре урологии и хирургической андрологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, проведено комплексное обследование и лечение 150 женщин с различными нарушениями мочеиспускания. Комплексное обследование включало в себя сбор жалоб и анамнеза, заполнение опросника ACSS и дневника мочеиспускания, гинекологический осмотр пациентов, выполнение ряда лабораторных и инструментальных методов исследования, в том числе

серологических исследований крови и иммуногистохимических исследований биоптатов мочевого пузыря. Проведение научного исследования было одобрено на заседании локального этического комитета ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России от 16 ноября 2021 года (протокол №15). Каждый участник после предварительного изучения протокола клинического исследования подписал согласие на обработку персональных данных и информированное согласие для участия в диссертационном исследовании.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Дисбиоз урогенитального тракта способствует развитию рецидивирующих инфекций нижних мочевых путей и отягощает течение заболевания. У женщин в пери- и постменопаузальном периодах дисбиоз урогенитального тракта встречается значительно чаще, чем у женщин в репродуктивном периоде, что отражается на тяжести течения заболевания.
2. Вирусные инфекции урогенитального тракта являются распространенным этиологическим фактором развития нарушений мочеиспускания у женщин, для коррекции которого необходимо проводить противовирусную терапию. Доказано, что папилломавирусная инфекция и опоясывающий герпес (в том числе и *zoster sine herpete*) играют роль в развитии различных расстройств мочеиспускания у женщин.
3. При небактериальном хроническом цистите наблюдается активация ингибирующего иммунного пути PD-1/PD-L1. Доказана ассоциация данного процесса со степенью выраженности воспалительной инфильтрации в тканях мочевого пузыря и хроническими вирусными инфекциями урогенитального тракта. Ингибирование и апоптоз цитотоксических Т-лимфоцитов при небактериальном хроническом цистите приводят к развитию вторичной иммуносупрессии. При СБМП/ИЦ достоверного увеличения экспрессии PD-L1 в тканях мочевого пузыря не наблюдается.

4. Персонализированный подход к лечению нарушений мочеиспускания у женщин заключается в определении этиологических факторов развития данных нарушений с последующей этапной их коррекцией. К используемым методам лечения расстройств мочеиспускания относится не только медикаментозная терапия (антибактериальная, противовирусная, местная эстрогензаместительная и др.), но и хирургическое лечение.

#### **Достоверность и обоснованность результатов исследования**

Выводы диссертационного исследования базируются на результатах комплексного обследования и лечения 150 женщин с различными нарушениями мочеиспускания. В диагностике данной группы пациентов использовался ряд лабораторных и инструментальных методов исследования, в том числе иммуноферментный анализ крови и иммуногистохимическое исследование биоптатов мочевого пузыря. Персонализированный подход к лечению пациентов с нарушениями мочеиспускания заключался в подборе этиотропной терапии согласно выявленным этиологическим факторам. Первичные данные репрезентативны и достоверны. При оформлении результатов исследования использовались методы математической статистики, результаты считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

#### **Апробация и внедрение результатов диссертационной работы в практику**

Материалы научного исследования доложены на III Общероссийской научно-практической конференции для акушеров-гинекологов «Оттовские чтения» (г. Санкт-Петербург, 2021), XVI Всероссийской научно-практической конференции «Рациональная фармакотерапия в урологии» (г. Москва, 2022), XIV Съезде и XXII Конгрессе Российского общества урологов (г. Москва, 2022), I Всероссийском междисциплинарном конгрессе по непрерывному профессиональному образованию работников здравоохранения «ЗОНТ:

здоровье, образование, наука, технологии» (г. Москва, 2022) и XXXVIII Конгрессе Европейской ассоциации урологов (г. Милан, Италия, 2023).

Результаты диссертационного исследования внедрены в клиническую практику урологических отделений ГБУЗ «ГКБ им. В. П. Демихова ДЗМ» и ГБУЗ «ГКБ им. С. П. Боткина ДЗМ», а также в программу цикла повышения квалификации врачей «Урология», разработанную на кафедре урологии и хирургической андрологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

### **Публикации по результатам проведенного исследования**

В рамках диссертационного исследования опубликовано 9 печатных работ, в том числе 2 статьи в зарубежных научных журналах и 3 статьи в изданиях из списка научных журналов ВАК Министерства науки и высшего образования РФ.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертационная работа состоит из следующих разделов: введение, обзор литературы, материалы и методы, клиническая характеристика обследованных пациентов, результаты лабораторных и инструментальных методов исследования, лечение женщин с нарушениями мочеиспускания, заключение, выводы, практические рекомендации и список литературы, включающий в себя 178 источников, из них 135 зарубежных и 43 отечественных.

Научная работа изложена на 134 страницах машинописного текста и иллюстрирована 20 таблицами и 20 рисунками.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы**

В ходе проспективного обсервационного продольного исследования, выполненного на кафедре урологии и хирургической андрологии РМАНПО Минздрава России с 2021 по 2023 гг., проведено обследование и лечение 150 женщин с различными нарушениями мочеиспускания. В число этих нарушений

входили: частое мочеиспускание, болезненное мочеиспускание, мочеиспускание малыми порциями, чувство неполного опорожнения мочевого пузыря, императивные позывы к мочеиспусканию и наличие дизурических явлений. Возраст пациентов варьировался в пределах от 19 лет до 81 года.

Недержание мочи, нейрогенная дисфункция мочевого пузыря и гиперактивный мочевой пузырь являются доказанными этиологическими факторами развития нарушений мочеиспускания у женщин. Однако в центре внимания данного исследования были расстройства мочеиспускания, обусловленные инфекциями нижних мочевых путей и заболеваниями, протекающими под их «маской», так как они наиболее часто встречаются в клинической практике.

Критерием включения в исследование являлся факт наличия у женщины старше 18 лет нарушенного мочеиспускания.

Критерии исключения включали в себя следующее:

1. наличие любых форм недержания мочи (стрессового, ургентного, смешанного, ночного, ситуационного недержания мочи и парадоксальной ишурии),
2. наличие синдрома гиперактивного мочевого пузыря,
3. наличие нейрогенной дисфункции мочевого пузыря,
4. наличие верифицированного онкологического заболевания мочевыделительной системы,
5. недостаточное сотрудничество пациента, значительные нарушения протокола исследования, отказ пациента от участия в исследовании.

Комплексное обследование женщин с нарушениями мочеиспускания включало в себя следующее:

1. Сбор жалоб, анамнеза заболевания и анамнеза жизни, анкетирование пациентов (шкала оценки симптомов острого цистита, дневники мочеиспускания);
2. Гинекологический осмотр;
3. Клинический анализ крови, биохимический анализ крови, коагулограмма, клинический анализ мочи;
4. Бактериологический посев мочи с определением чувствительности к антибиотикам;
5. Исследование биоценоза урогенитального тракта с определением количества лактобактерий, факультативно- и облигатно-анаэробных микроорганизмов, грибов рода *Candida* и представителей класса *Mycoplasma*;
6. ПЦР-диагностика соскобов из уретры и цервикального канала на инфекции, передаваемые половым путем;
7. ПЦР-диагностика соскобов из уретры и цервикального канала на вирусы простого герпеса 1 и 2 типов, вирус Эпштейна-Барр, цитомегаловирус, вирусы папилломы человека высокого онкогенного типа.
8. ИФА крови с определением IgM и IgG к вирусам простого герпеса 1 и 2 типов; IgM и IgG к вирусу Варицелла-Зостер; IgM к VCA вируса Эпштейна-Барр; IgG к EA, VCA, EBNA вируса Эпштейна-Барр; IgM и IgG к цитомегаловирусу;
9. УЗИ почек, мочеточников и мочевого пузыря с определением объема остаточной мочи;
10. Цистоскопия с гистологическим и иммуногистохимическим исследованием биопсийного материала.

## Результаты исследования и их обсуждение

Медиана возраста женщин с нарушениями мочеиспускания составила 36 [27,25; 51] лет, а медиана длительности заболевания составила 30 [12; 55,75] месяцев.

Чаще всего пациентов беспокоило болезненное (72,7%;  $n = 109$ ) и частое (61,3%;  $n = 92$ ) мочеиспускание. Медиана суммы баллов в разделе «Типичные симптомы» составила 9 [6; 11,75], а в разделе «Качество жизни» - 4 [4; 6]. Из данных анамнеза заболевания выяснилось, что у 53,3% пациентов ( $n = 80$ ) предыдущие курсы антибактериальной терапии были неэффективны. Среди гинекологических заболеваний в анамнезе наиболее часто встречались эндометриоз (5,3%;  $n = 8$ ) и хламидиоз (3,3%;  $n = 5$ ), а среди вирусных инфекций – аногенитальный герпес (8,7%,  $n = 13$ ) и опоясывающий лишай (4,0%;  $n = 6$ ).

Положительный посев мочи был зарегистрирован только у 45,3% женщин, наиболее частыми возбудителями ИМП были *Escherichia coli* (51,3%), *Klebsiella pneumoniae* (18,4%) и *Enterococcus faecalis* (18,4%). С помощью ПЦР-диагностики соскобов из уретры и шейки матки выявлен ВПГ 2 типа ( $n = 3$ ), ВЭБ ( $n = 8$ ), ЦМВ ( $n = 7$ ) и ВПЧ высокого онкогенного риска ( $n = 14$ ).

Дисбиоз влагалища был выявлен у 68,5% пациентов, наиболее частыми нарушениями микрофлоры влагалища являлись увеличение относительного числа облигатно-анаэробных микроорганизмов (44,9%) (в том числе *Gardnerella vaginalis* – 29,2%), снижение числа лактобактерий (36,0%) и увеличение числа факультативно-анаэробных микроорганизмов (25,8%).

Чаще всего нарушения микрофлоры влагалища носили сочетанный характер (67,2%). Выраженная степень дисбиоза урогенитального тракта отмечена у 62,3% пациентов, а умеренная степень – у 37,7%. Доказано, что наличие выраженного дисбиоза урогенитального тракта достоверно ассоциировано с более тяжелым течением заболевания ( $r = 0,27$ ;  $p = 0,01$ ).

Как свидетельствуют данные из Таблицы 1, дисбиоз урогенитального тракта встречается у пациентов в пери- и постменопаузальных периодах значительно чаще, чем у пациентов в репродуктивном периоде (86,4% против 62,7%). У 77,3% пациентов в пери- постменопаузальных периодах с нарушениями мочеиспускания отмечена именно выраженная степень дисбиоза урогенитального тракта против 31,3% пациентов в репродуктивном периоде. В ходе исследования было обнаружено, что женщины в пери- и постменопаузальном периодах имеют более выраженные нарушения мочеиспускания, чем женщины в репродуктивном периоде ( $p = 0,009$ ).

**Таблица 1** - Характеристика женщин с нарушениями мочеиспускания в репродуктивном, пери- и постменопаузальном периодах

Показатели	Женщины в репродуктивном периоде (n = 67)	Женщины в пери- и постменопаузальном периодах (n = 22)	p-критерий
Возраст, лет	32 [25; 36]	56 [51,25; 65,5]	<0,00001 <sup>a</sup>
Длительность заболевания, мес.	33 [15; 57]	24,5 [11,25; 41]	0,26 <sup>a</sup>
Дисбиоз урогенитального тракта (n, %), в том числе:	42 (62,7%)	19 (86,4%)	0,04 <sup>b</sup>
Умеренный (n, %)	21 (31,3%)	2 (9,0%)	0,04 <sup>b</sup>
Выраженный (n, %)	21 (31,3%)	17 (77,3%)	0,0002 <sup>b</sup>
Сумма баллов в разделе «Типичные симптомы» ACSS	8 [6; 10]	11 [8,25; 14]	0,009 <sup>a</sup>
Сумма баллов в разделе «Качество жизни» ACSS	4 [3; 5]	5 [4; 6]	0,13 <sup>a</sup>
Лейкоцитурия (n, %)	22 (32,8%)	10 (45,5%)	0,28 <sup>b</sup>
Эритроцитурия (n, %)	9 (13,4%)	4 (18,2%)	0,58 <sup>b</sup>
Положительный посев мочи (n, %)	30 (44,8%)	10 (45,5%)	0,96 <sup>b</sup>

<sup>a</sup>Для вычисления p-критерия использовался критерий Манна-Уитни

<sup>b</sup>Для вычисления p-критерия использовался Хи-квадрат Пирсона

Пациентам с подозрением на наличие вирусной инфекции урогенитального тракта выполнялся иммуноферментный анализ крови с определением уровня IgM и IgG к герпесвирусным инфекциям (n = 73). Положительный IgM к ВПГ 1 и 2 типов отмечен у 4,1% пациентов (n = 3), положительный IgG к ВПГ 1 и 2 типов - у 87,7% (n = 64), положительный IgM к вирусу Варицелла-Зостер – у 1,4% (n = 1), положительный IgG к вирусу Варицелла-Зостер – у 80,8% (n = 59), положительный IgM к VCA ВЭБ – у 4,1% (n = 3), положительный IgG к VCA ВЭБ – у 95,9% (n = 70), положительный IgG к EA ВЭБ – у 6,8% (n = 5), положительный IgG к EBNA ВЭБ – у 83,6% (n = 61), положительный IgM к ЦМВ – у 6,8% (n=5), положительный IgG к ЦМВ – у 82,2% (n=60). Выявлена слабая корреляционная связь между уровнями IgG к ВПГ 1 и 2 типов и тяжестью течения заболевания ( $r = 0,23$ ;  $p = 0,05$ ).

На момент первичного осмотра видимые клинические проявления аногенитального герпеса и папилломавирусной инфекции были зафиксированы у 11,3% (n = 17) и 23,3% (n = 35) пациентов с нарушениями мочеиспускания, соответственно.

На основании характерной клинической картины (боли и везикулезные элементы на эритематозном основании вдоль пораженного дерматома) опоясывающий герпес диагностирован у 3 пациентов с нарушениями мочеиспускания (2,0%). Zoster sine herpete («зостер без герпеса»), представляющий собой реактивацию вируса Варицелла-Зостер без кожных проявлений с характерными болями и нарушениями мочеиспускания, был выявлен у 2 пациентов (1,3%).

Таким образом, с учетом данных анамнеза заболевания, гинекологического осмотра, ПЦР-диагностики соскобов из уретры и шейки матки и серологических исследований, вирусные инфекции урогенитального тракта были выявлены у 46% женщин с нарушениями мочеиспускания (n = 69).

При выполнении цистоскопии наиболее частыми изменениями были гиперемия слизистой оболочки с инъекцией сосудов ( $n = 34$ ), наличие белесоватых бляшек по типу лейкоплакии ( $n = 22$ ), петехиальные кровоизлияния слизистой оболочки мочевого пузыря ( $n = 20$ ) и линейные разрывы слизистой оболочки по типу «плачущего пузыря». Плоскоклеточная метаплазия с фокусами паракератоза ( $n = 20$ ), лимфоидная ( $n = 17$ ) и смешанно-клеточная инфильтрация подслизистого слоя ( $n = 12$ ) чаще всего регистрировались в ходе гистологического исследования биоптатов мочевого пузыря.

Выраженность воспалительной инфильтрации (лимфоидной и смешанно-клеточной) в тканях мочевого пузыря при небактериальном хроническом цистите оказалась достоверно выше, чем при СБМП/ИЦ. Вирусные инфекции урогенитального тракта (аногенитальный герпес, папилломавирусная инфекция, инфекция вирусом Эпштейна-Барр) выявлены у 80% пациентов с небактериальным хроническим циститом. Положительная экспрессия PD-L1 ( $IC \geq 1\%$ ) в тканях мочевого пузыря при небактериальном хроническом цистите отмечена в 70% биоптатов, тогда как при СБМП/ИЦ – в 10% (Таблица 2). Зарегистрированы корреляционные связи между выраженностью воспалительной инфильтрации в тканях мочевого пузыря и экспрессией PD-L1 ( $r = 0,87$ ;  $p < 0,05$ ) и между наличием вирусной инфекции урогенитального тракта и экспрессией PD-L1 в иммунных клетках ( $r = 0,49$ ;  $p = 0,03$ ).

Активизация ингибиторного пути PD-1/PD-L1, являясь одним из патофизиологических механизмов развития заболевания, ассоциирована с выраженностью воспаления в тканях мочевого пузыря и хроническими вирусными инфекциями урогенитального тракта. Таким образом, можно предположить, что в процессе развития небактериального хронического цистита отмечается снижение функции и количества CD8 Т-лимфоцитов и, как следствие, эффективности иммунного ответа организма.

**Таблица 2** - Характеристика женщин с небактериальным хроническим циститом и СБМП/ИЦ

Показатели	Небактериальный хронический цистит (n = 10)	СБМП/ИЦ (n = 10)	p-критерий
Возраст, лет	31,3±4,2	39,1±6,9	0,07 <sup>a</sup>
Длительность заболевания, мес.	47,3±17,1	55,7±29,1	0,63 <sup>a</sup>
Сумма баллов в разделе «Типичные симптомы» ACSS	7 [6,25; 8,75]	8 [7; 10,75]	0,36 <sup>b</sup>
Сумма баллов в разделе «Качество жизни» ACSS	3,5 [3; 4,75]	5,5 [4; 6,75]	0,89 <sup>b</sup>
Выраженность воспалительной инфильтрации (n, %)	Слабая – 4 (40%) Умеренная – 3 (30%) Сильная – 3 (30%)	Слабая – 8 (80%) Умеренная – 2 (20%) -	- - -
Положительная экспрессия PD-L1 в тканях (n, %)	7 (70%)	1 (10%)	0,006 <sup>c</sup>
В том числе:			
Слабая (≥1% и <5%)	4 (40%)	1 (10%)	-
Умеренная (≥5% и <50%)	-	-	-
Выраженная (≥50%)	3 (30%)	-	-

<sup>a</sup>Для вычисления p-критерия использовался Т-критерий Стьюдента

<sup>b</sup>Для вычисления p-критерия использовался критерий Манна-Уитни

<sup>c</sup>Для вычисления p-критерия использовался Хи-квадрат Пирсона

Суммируя результаты комплексного обследования пациентов, можно сделать вывод, что в 65,3% случаев именно сочетание нескольких этиологических факторов способствовало развитию нарушений мочеиспускания у женщин. Наиболее часто встречаются следующие сочетания: вирусные инфекции уrogenитального тракта + дисбиоз уrogenитального тракта (12,0%),

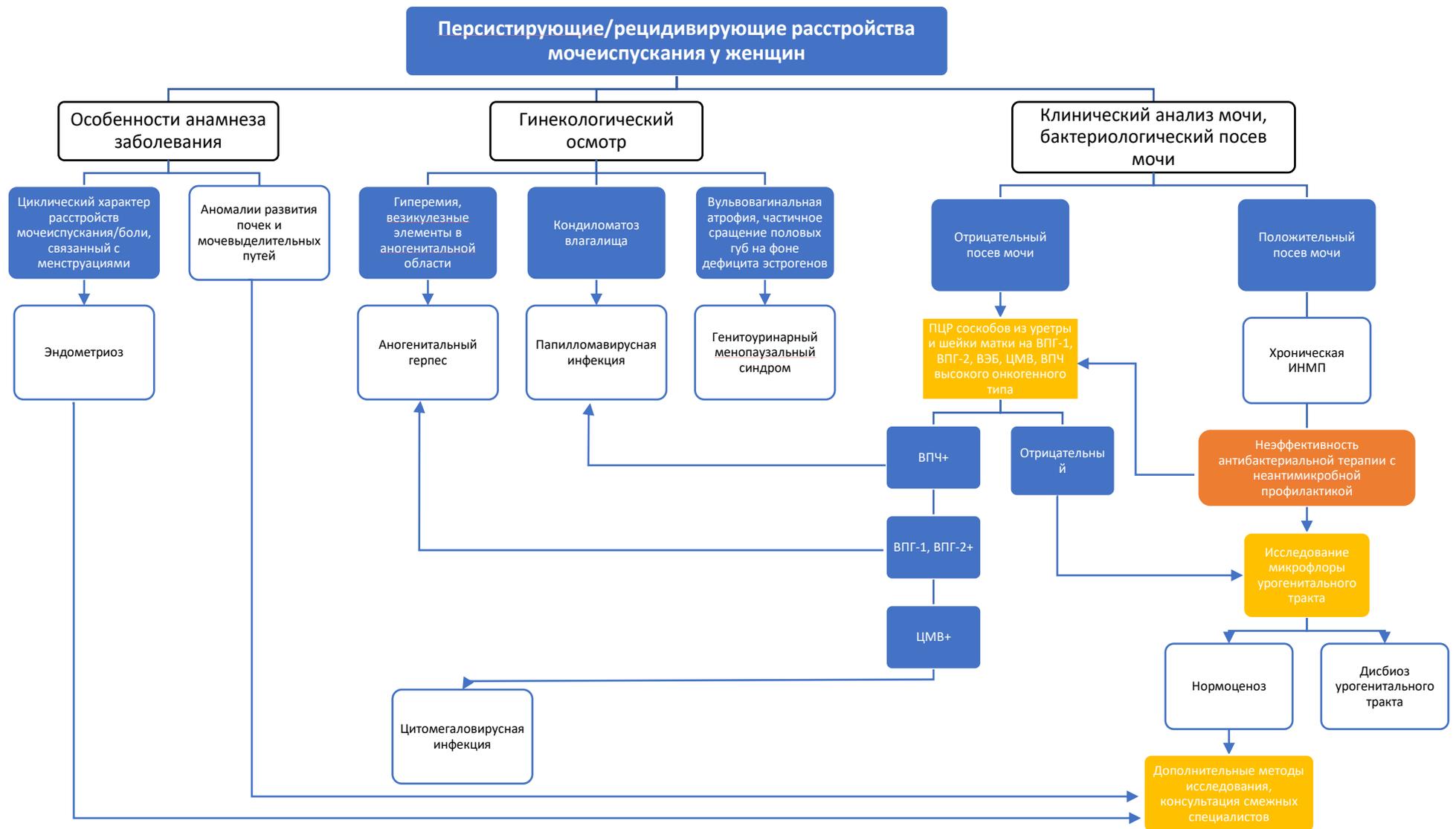
бактериальные инфекции нижних мочевых путей + вирусные инфекции урогенитального тракта (6,7%), бактериальные инфекции нижних мочевых путей + дисбиоз урогенитального тракта (6,0%). На Рисунках 1 и 2 продемонстрированы разработанные алгоритмы диагностики и лечения женщин с нарушенным мочеиспусканием.

Для оценки результатов лечения проводилось повторное анкетирование женщин с нарушениями мочеиспускания после лечения. В Таблице 3 продемонстрировано изменение суммы баллов в разделах «Типичные симптомы» и «Качество жизни» ACSS до и после лечения.

**Таблица 3** - Суммы баллов в разделах «Типичные симптомы» и «Качество жизни» ACSS до и после лечения

Показатель	До лечения	После лечения	р-критерий
Сумма баллов в разделе «Типичные симптомы» ACSS	9 [6; 11,75]	2 [0; 4]	<0,00001 <sup>a</sup>
Сумма баллов в разделе «Качество жизни» ACSS	4 [4; 6]	1 [0; 2]	<0,00001 <sup>a</sup>

<sup>a</sup>Для вычисления р-критерия использовался критерий Манна-Уитни



**Рисунок 1** - Алгоритм диагностики нарушений мочеиспускания у женщин



**Рисунок 2** - Алгоритмы лечения женщин с нарушениями мочеиспускания

Согласно данным из раздела «Динамика» АССS, 35,3% пациентов (n = 53) отметили полное излечение, 43,3% пациентов (n = 65) – значительное улучшение состояния, 18,0% пациентов (n = 27) – незначительное улучшение состояния, 2,7% пациентов (n = 4) – отсутствие эффекта от лечения и 0,7% пациентов (n = 1) – ухудшение состояния.

В заключение следует подчеркнуть, что именно персонализированный подход к диагностике и лечению нарушений мочеиспускания у женщин позволяет добиться позитивной динамики в состоянии пациентов и значительно улучшить качество их жизни.

## ВЫВОДЫ

1. Нарушения мочеиспускания у женщин в 65,3% случаев вызваны сочетанием различных этиологических факторов, среди которых основную роль играют вирусные инфекции урогенитального тракта, дисбиоз урогенитального тракта, бактериальные инфекции нижних мочевых путей и дисгормональные изменения (ГУМС, эндометриоз). У женщин с нарушенным мочеиспусканием наиболее часто отмечается сочетание вирусных инфекций и дисбиоза урогенитального тракта (12,0%).
2. У 68,5% пациентов с нарушениями мочеиспускания выявлен дисбиоз урогенитального тракта, который чаще встречается (86,4% против 62,7%) и более выражен у женщин в пери- и постменопаузальном периодах, чем у женщин в репродуктивном периоде. Зарегистрированы корреляционные связи между наличием/отсутствием дисбиоза урогенитального тракта и суммой баллов в разделе «Типичные симптомы» ACSS ( $r = 0,25$ ;  $p = 0,02$ ), а также между степенью дисбиоза урогенитального тракта и суммой баллов в разделе «Типичные симптомы» ACSS ( $r = 0,27$ ;  $p = 0,01$ ). Таким образом, дисбиоз урогенитального тракта способствует развитию и более тяжелому течению заболевания.
3. Вирусные инфекции урогенитального тракта (ВПГ-1, ВПГ-2, вирус Варицелла-Зостер, ВЭБ, ЦМВ и ВПЧ) выявлены у 46% женщин с расстройствами мочеиспускания, среди которых наиболее часто – папилломавирусная инфекция (23,3%) и аногенитальный герпес (12,7%).
4. Положительная экспрессия PD-L1 в тканях мочевого пузыря зарегистрирована в 70% биоптатов при небактериальном хроническом цистите и в 10% биоптатов при СБМП/ИЦ. Вирусные инфекции урогенитального тракта (аногенитальный герпес, папилломавирусная инфекция, Эпштейн-Барр вирусная инфекция) отмечены у 80% пациентов. Доказано, что положительная экспрессия PD-L1 ассоциирована с выраженностью воспалительной

инфильтрации в тканях мочевого пузыря ( $r = 0,87$ ;  $p < 0,05$ ) и с наличием хронических вирусных инфекций уrogenитального тракта ( $r = 0,49$ ;  $p = 0,03$ ).

5. ПЦР-диагностика соскобов уретры и шейки матки (на ВПГ-1, ВПГ-2, ВЭБ, ЦМВ, ВПЧ высокого онкогенного типа) и исследование микрофлоры уrogenитального тракта должны обязательно присутствовать в алгоритме диагностики нарушений мочеиспускания у женщин. Лечение заключается в коррекции каждого выявленного этиологического фактора. Субъективно значительный положительный эффект от лечения был отмечен у 78,7% пациентов.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Для диагностики и лечения пациентов с клиникой рецидивирующих ИНМП целесообразно использование опросника ACSS, а в последующем – алгоритмов дифференцированного подхода к диагностике и лечению нарушений мочеиспускания у женщин, разработанных в ходе данной научно-исследовательской работы.
2. Пациентам с множественными неэффективными курсами антибактериальной терапии показано исследование микробиоты уrogenитального тракта с целью выявления дисбиоза. При наличии нарушений микрофлоры рекомендовано проведение двухэтапной местной терапии.
3. Женщинам с нарушениями мочеиспускания в репродуктивном периоде показано обследование на наличие вирусных инфекций уrogenитального тракта, в том числе и с целью прегравидарной подготовки. Для диагностики *zoster sine herpate* в связи с отсутствием видимых клинических признаков и прямых диагностических тестов необходимо выполнение иммуноферментного анализа крови с определением IgM и IgG к вирусу Варицелла-Зостер.

4. Нарушения мочеиспускания у женщин зачастую не укладываются в одну из урологических нозологий, поэтому необходимо учитывать роль других этиологических факторов в развитии данных расстройств, в том числе эндометриоза мочевого пузыря, миофасциального синдрома, нейропатии пудендального нерва.

#### **Список работ, опубликованных по теме диссертации**

1. Barsegian, V. Zoster sine herpete causing voiding disorders in females / V. Barsegian, I. Kosova // Scand J Urol. – 2022. – Vol. 56. - №4. – P. 329–330. (Scopus)
2. Барсегян, В.А. Серологический профиль герпесвирусных инфекций у женщин с нарушениями мочеиспускания/ В.А. Барсегян, И.В. Косова// Тезисы XXII Конгресса РОУ. - Москва, 2022. – С. 101–102.
3. Косова, И.В. Изменение этиологии инфекций мочевых путей: миф или реальность/ И.В. Косова, Л.А. Синякова, В.А. Барсегян [и др.] // Тезисы XXII Конгресса РОУ. - Москва, 2022. – С. 137–138.
4. Барсегян, В.А. Роль вирусных инфекций нижних мочевыводящих путей в развитии нарушений мочеиспускания у женщин / В. А. Барсегян, И. В. Косова // Урология. – 2022. – № 5. – С. 117–122. (Scopus)
5. Косова, И.В. Этиологические факторы развития нарушений мочеиспускания у женщин / И.В. Косова, В.А. Барсегян, О.Б. Лоран [и др.] // Consilium Medicum. – 2022. – Т. 24, № 7. – С. 451–455. (ВАК)
6. Косова, И.В. Дисбиоз влагалища как фактор риска развития рецидивирующих инфекций нижних мочевых путей / И.В. Косова, В.А. Барсегян, Л. А. Синякова [и др.] // Вестник урологии. – 2023. – Т. 11, № 1. – С. 34–41. (Scopus)
7. Barsegian, V. Human papillomavirus infection causing refractory lower urinary tract symptoms in a young female / V. Barsegian, I. Kosova // Indian J Urol. – 2023. - Vol. 39. - №3. – P. 242–244. (PubMed)

8. Kosova, I. Expression of programmed death ligand-1 in the urothelium in nonbacterial chronic cystitis and bladder cancer / I. Kosova, V. Barsegian, L. Sinyakova [et al.] // European Urology. – 2023. – Vol. 83. – Suppl. 1. – P. S1029.
9. Барсегян, В.А. Дисбиоз влагалища и рецидивирующие инфекции нижних мочевых путей/ В.А. Барсегян, И.В. Косова// Тезисы XXIII Конгресса РОУ. - Казань, 2023. – С. 163–164.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВПГ – вирус простого герпеса

ВПЧ – вирус папилломы человека

ВЭБ – вирус Эпштейна-Барр

ГУМС – генитоуринарный менопаузальный синдром

ИМП – инфекции мочевых путей

ИНМП – инфекции нижних мочевых путей

ИФА – иммуноферментный анализ

ПЦР – полимеразная цепная реакция

СБМП/ИЦ – синдром болезненного мочевого пузыря/интерстициальный цистит

ЦМВ – цитомегаловирус

ACSS – acute cystitis symptom score (шкала оценки симптомов острого цистита)

EA – early antigen (ранний антиген)

EAU – European Association of Urology (Европейская ассоциация урологов)

EBNA – Epstein-Barr virus nuclear antigen (ядерный антиген)

IgM – immunoglobulin M (иммуноглобулин класса M)

IgG – immunoglobulin G (иммуноглобулин класса G)

VCA – viral capsid antigen (капсидный антиген)

**Аннотация диссертации Барсегяна Вагана Арменовича**  
**«Персонализированный подход к диагностике и лечению нарушений**  
**мочеиспускания у женщин»**

Нарушения мочеиспускания у женщин – это комплексная проблема, в основе которой зачастую лежит сочетание этиологических факторов (воспалительных, дисбиотических и дисгормональных), что, в свою очередь, обуславливает необходимость применения персонализированного подхода к их диагностике и лечению. В представленном диссертационном исследовании определены основные этиологические факторы развития нарушений мочеиспускания у женщин с углубленной оценкой роли дисбиоза и вирусных инфекций уrogenитального тракта, описан уникальный клинический случай развития расстройств мочеиспускания у женщины с zoster sine herpette и выполнена оценка экспрессии PD-L1 в ткани мочевого пузыря у пациентов с небактериальным хроническим циститом и СБМП/ИЦ. На основе полученных результатов были разработаны алгоритмы диагностики и лечения нарушений мочеиспускания у женщин, позволяющие повысить качество диагностики и лечения данной категории пациентов.

**Abstract of the dissertation by Vagan A. Barsegian "Personalized approach to the diagnosis and treatment of voiding dysfunctions in women."**

Female voiding dysfunctions are a complex issue often caused by a combination of etiological factors (inflammatory, dysbiotic, and dyshormonal), and this, in turn, necessitates a personalized approach to their diagnosis and treatment. In the presented study, the main etiologic factors of voiding dysfunctions in women were determined with an in-depth evaluation of the role of dysbiosis and viral infections of the urogenital tract, a unique clinical case of zoster sine herpette causing voiding dysfunction in a woman was described, and PD-L1 expression in bladder tissue in patients with nonbacterial chronic cystitis and IC/BPS was evaluated. Based on the results obtained, algorithms for the diagnosis and treatment of voiding dysfunctions in women were developed to improve the quality of diagnosis and treatment of this group of patients.