

Применение объемобразующего вещества на основе гиалуроновой кислоты при стрессовом недержании мочи у женщин

М.М. Жевлакова , Е.И. Русина, Е.В. Шелаева, М.И. Ярмолинская

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Введение. Парауретральное введение объемобразующих веществ у женщин – одна из малоинвазивных технологий лечения стрессового недержания мочи (СНМ). Эффективность и безопасность данного метода зависят от свойств вводимого вещества.

Цель. Оценить результаты парауретральных инъекций гиалуроновой кислоты, «шитой» 1,4-бутандиол диглицидиловым эфиром (EsteFILL® intim), в лечении СНМ у женщин репродуктивного и перименопаузального возраста.

Материалы и методы. Обследованы 18 пациенток 45,8±5,0 года с СНМ легкой степени тяжести в сочетании с опущением половых органов 1–2-й степени. После общеклинического и специального исследований (дневники мочеиспускания, опросники Кинга и PISQ-12, кашлевой тест, комплексное уродинамическое исследование, ультразвуковое исследование уретровезикального сегмента и тазового дна с компрессионной эластографией) проведено парауретральное введение 4,0 мл препарата EsteFILL® intim. Изучены результаты терапии через 1 и 6 мес после процедуры.

Результаты. Установлено, что введение препарата способствовало увеличению жесткости парауретральных тканей в 1,5 раза в течение 6 мес после процедуры. По результатам эластографии до лечения среднее значение коэффициента деформации парауретральных тканей задней стенки проксимального отдела уретры составило 0,66±0,46 (0,42–0,91), через 1 и 6 мес – 0,99±0,45 (0,76–1,23) и 1,00±0,36 (0,78–1,22) соответственно; $p=0,009$ и $0,018$. Эффективность препарата EsteFILL® intim в лечении легких форм СНМ у женщин через 1 и 6 мес по результатам кашлевого теста составила 88,2 и 71,4%, согласно данным дневников мочеиспускания – 88,9 и 66,7%. В течение всего периода наблюдения пациентки отмечали уменьшение степени дискомфорта из-за СНМ и улучшение качества жизни.

Заключение. Парауретральное введение препарата EsteFILL® intim способствует повышению жесткости поддерживающих структур уретры у пациенток с СНМ. Данный метод лечения СНМ эффективен для женщин репродуктивного и перименопаузального возраста с легкой степенью тяжести заболевания, не планирующих оперативное лечение, заинтересованных в достижении быстрого результата терапии и проинформированных о снижении эффекта с течением времени после процедуры.

Ключевые слова: стрессовое недержание мочи, объемобразующие вещества, гиалуроновый биополимер, EsteFILL intim

Для цитирования: Жевлакова М.М., Русина Е.И., Шелаева Е.В., Ярмолинская М.И. Применение объемобразующего вещества на основе гиалуроновой кислоты при стрессовом недержании мочи у женщин. Гинекология. 2024;26(1):59–67. DOI: 10.26442/20795696.2024.1.202623

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

ORIGINAL ARTICLE

The use of hyaluronic acid based bulking agent for stress urinary incontinence in women: A prospective controlled study

Maria M. Zhevlakova , Elena I. Rusina, Elizaveta V. Shelaeva, Maria I. Yarmolinskaya

Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, Saint Petersburg, Russia

Abstract

Background. Paraurethral injection of bulking agents in women is one of the minimally invasive technologies for the treatment of stress urinary incontinence (SUI). The effectiveness and safety of this method depend on the properties of injected substance.

Aim. To evaluate the results of paraurethral injections of 1,4-butanediol diglycidyl ether crosslinked high-density hyaluronic acid (EsteFILL® intim) in the treatment of SUI in women of reproductive and perimenopausal age.

Materials and methods. We examined 18 patients aged 45.8±5.0 years with mild SUI in combination with grade I–II genital prolapse. After general clinical and special studies (urination diaries, King and PISQ-12 questionnaires, cough test, complex urodynamic study, urethrovesical segment and pelvic floor ultrasound with compression elastography) paraurethral injection of 4.0 ml EsteFILL® intim drug was performed. The results of therapy were studied 1 and 6 months after the procedure.

Results. It was found that the injection of the drug contributed to an increase in the stiffness of paraurethral tissues by 1.5 times within 6 months after injection. According to the results of elastography before treatment, the average value of the strain ratio of paraurethral tissues of the proximal posterior wall of the urethra was 0.66±0.46 (0.42–0.91), after 1 and 6 months – 0.99±0.45 (0.76–1.23) and 1.00±0.36 (0.78–1.22) respectively; $p=0.009$ and 0.018 . The effectiveness of EsteFILL® intim drug in the treatment of mild SUI in women after 1 and 6 months according to the results of a cough test was 88.2 and 71.4%, according to urination diaries – 88.9 and 66.7% respectively. During the entire observation period the patients noted a decrease in the degree of discomfort due to SUI and an improvement in the quality of life.

Conclusion. Paraurethral injection of EsteFILL® intim drug helps to increase the stiffness of the urethra supporting structures in patients with SUI. This method of treating SUI is effective for women of reproductive and perimenopausal age with mild severity disease, who do not plan surgical treatment, are interested in achieving a quick result of therapy and are informed that the effect decreases over time after the procedure.

Keywords: stress urinary incontinence, bulking agents, hyaluronic biopolymer, EsteFILL intim

For citation: Zhevlakova MM, Rusina EI, Shelaeva EV, Yarmolinskaya MI. The use of hyaluronic acid based bulking agent for stress urinary incontinence in women: A prospective controlled study. Gynecology. 2024;26(1):59–67. DOI: 10.26442/20795696.2024.1.202623

Информация об авторах / Information about the authors

 **Жевлакова Мария Михайловна** – аспирант отд. гинекологии и эндокринологии ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта». E-mail: gynecologist.spb@mail.ru; ORCID: 0009-0005-2084-3894; Researcher ID: ITV-8202-2023

 **Maria M. Zhevlakova** – Graduate Student, Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology. E-mail: gynecologist.spb@mail.ru; ORCID: 0009-0005-2084-3894; Researcher ID: ITV-8202-2023

Введение

Недержание мочи (НМ) у женщин – широко распространенное заболевание. У 60,7% пациенток репродуктивного возраста обнаруживают стрессовое НМ (СНМ) [1]. Заболевание начинает развиваться в молодом возрасте и даже при легкой степени тяжести ухудшает психологическое благополучие, социальную и физическую активность женщин, требует применения ежедневных прокладок, что приводит к дополнительным финансовым затратам [1–3]. В отсутствие лечения заболевание прогрессирует, значимо ухудшает качество жизни (КЖ) [1–3].

Факторами риска СНМ являются роды через естественные родовые пути, особенно крупным плодом, травматизация мышц промежности, занятие тяжелыми видами спорта, хронические заболевания бронхолегочной системы и желудочно-кишечного тракта. Особого внимания заслуживает дисплазия соединительной ткани, которую выявляют у 26–80% женщин репродуктивного возраста. Осложнения беременности и родов у данных пациенток встречаются значительно чаще общепопуляционных показателей [4]. Механизмы развития СНМ у женщин продолжают изучаться. Заболевание формируется в результате изменения тонуса соединительнотканых образований и связок, поддерживающих шейку мочевого пузыря (МП) и проксимальный отдел (ПО) уретры [5, 6]. Терапию легких форм СНМ начинают с тренировок мышц тазового дна (ТМТД). Некоторые пациентки не способны сокращать мышцы ТД или не готовы к регулярным ТМТД, что приводит к низкой эффективности метода. Наиболее результативным способом лечения является хирургическая коррекция с применением синтетических слингов [7]. По данным M. Serati и соавт. (2020 г.), 95% женщин считают себя излеченными даже через 13 лет после оперативного лечения с установкой TVT-O [8]. Однако существует потребность в терапевтических подходах для пациенток, планирующих беременность, не желающих подвергаться хирургическому лечению (ХЛ) в связи с риском осложнений и длительным восстановительным периодом, а также для женщин с отягощенным соматическим анамнезом.

Альтернативным методом коррекции легких СНМ являются парауретральные инъекции объемобразующих веществ (ООВ) [7]. Положительный эффект в лечении заболевания возникает в связи с созданием дополнительного объема в парауретральных тканях (ПТ), что приводит к повышению сопротивления в уретре и удержанию мочи при повышении внутрибрюшного давления (кашле, чихании или физической нагрузке) [9]. Вещества, которые применяются для коррекции СНМ, должны быть биосовместимы, гипоаллергенны и не мигрировать из места введения [4, 10, 11]. Такими свойствами обладают препараты высокомолекулярной гиалуроновой кислоты (ГК) [12, 13]. ГК является природным биополимером, который деградирует в организме с образованием

нетоксичных веществ – углекислого газа и воды. В целях увеличения периода распада и длительного сохранения в тканях ГК подвергают химической стабилизации. Соответственно, для лечения СНМ у женщин применяют препараты ГК, модифицированные («сшитые») адьювантами [14]. Данные вещества сохраняются в тканях около 12 мес. В настоящее время недостаточно изучены реактивные изменения ПТ при инъекциях препаратов ГК.

Цель исследования – оценить результаты парауретральных инъекций ГК, «сшитой» 1,4-бутандиол диглицидиловым эфиром (EsteFILL® intim), в лечении СНМ у женщин репродуктивного и перименопаузального возраста.

Материалы и методы

С декабря 2022 по февраль 2024 г. проводили проспективное контролируемое исследование на базе КДО ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», в которое вошли 18 пациенток с СНМ легкой степени тяжести в возрасте $45,8 \pm 5,0$ года (38–55 лет) в репродуктивном и перименопаузальном периоде. Тяжесть заболевания установлена на основании жалоб, дневников мочеиспускания по классификации Д.В. Кана (легкая степень тяжести – НМ при выраженной физической нагрузке). Критерии исключения из исследования: беременность, лактация, обструкция мочевыводящих путей, неврологические заболевания, влияющие на функцию МП и уретры, аномалии развития нижних мочевых путей, злокачественные новообразования мочеполовой системы, сопутствующий пролапс тазовых органов 3 и 4-й степени, системные аутоиммунные заболевания, заболевания крови, сопровождающиеся гипокоагуляцией, острые инфекционные заболевания мочеполовой системы, смешанное НМ, наличие в течение последнего месяца предшествующего лечения СНМ, а также отказ пациентки от участия в исследовании.

После оценки жалоб и данных анамнеза всем пациенткам выполняли общий гинекологический осмотр с оценкой функциональных проб при среднем наполнении МП (кашлевого теста и пробы Вальсальвы), пролапса тазовых органов по классификации POP-Q, силы мышц ТД по шкале Оксфорда и давления во влагалище с использованием перинеометра. Осуществлено комплексное уродинамическое исследование с применением уродинамических установок Delphis (Канада) и Uroscreen (ФРГ) – урофлоуметрия (УФМ), цистометрия наполнения, профилометрия. Проведены 2D ультразвуковые исследования (УЗИ) ТД и уретровезикального сегмента (УВС), компрессионная эластография (КЭ) трансвагинальным датчиком с использованием приборов GE Healthcare Voluson E6 и Voluson E10. При УЗИ оценивали длину уретры, угол α в покое, его ротацию при проведении пробы Вальсальвы, межлеваторное расстояние, высоту промежности [15] и объем введенного препарата [объем (см^3) = $0,523 \times$ длина (см) \times ширина (см) \times толщина (см)]. При КЭ УВС изучали

Русина Елена Ивановна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд. гинекологии и эндокринологии ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта».
E-mail: pismo_rusina@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8744-678X;
Researcher ID: K-1269-2018

Шелаева Елизавета Валерьевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. акушерства и перинатологии ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта».
E-mail: eshelaeva@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9608-467X;
Researcher ID: K-2755-2018

Ярмолинская Мария Игоревна – проф. РАН, д-р мед. наук, проф., рук. отд. гинекологии и эндокринологии, рук. центра «Диагностика и лечение эндометриоза» ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта».
E-mail: m.yarmolinskaya@gmail.com; ORCID: 0000-0002-6551-4147

Elena I. Rusina – D. Sci. (Med.), Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology. E-mail: pismo_rusina@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8744-678X; Researcher ID: K-1269-2018

Elizaveta V. Shelaeva – Cand. Sci. (Med.), Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology. E-mail: eshelaeva@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9608-467X; Researcher ID: K-2755-2018

Maria I. Yarmolinskaya – D. Sci. (Med.), Prof., Prof. RAS, Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology. E-mail: m.yarmolinskaya@gmail.com; ORCID: 0000-0002-6551-4147

Рис. 1. Схема расположения зоны контроля и области интереса для эластографической оценки опорных структур УВС у пациенток с СНМ.

Fig. 1. Scheme of location of the control zone and area of interest for elastographic assessment of supporting structures of the urethrovesical junction in patients with stress urinary incontinence (SUI).

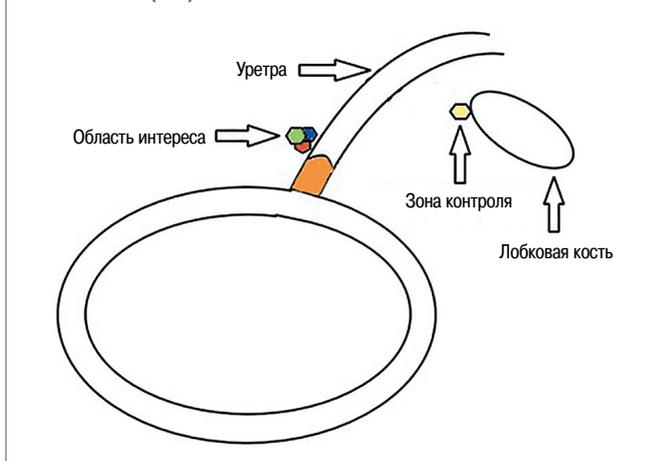


Рис. 2. План обследования пациенток.

Fig. 2. Patients examination plan.



жесткость тканей парауретральной области задней стенки ПО уретры, которая обозначена как область интереса (ROI 1) [16]. Данная область соответствовала расположению лобково-шеечной фасции и передней стенки влагалища. В качестве зоны контроля выбрана задняя поверхность нижнего края лобковой кости рядом с лобковым симфизом, соответствующая расположению жировой ткани позадилобкового пространства (рис. 1) [16].

Диаметр выбранных зон уменьшали до 1,5 мм. На полученных эластограммах оценивали коэффициент деформации (Strain Ratio – SR) области интереса при 3 измерениях. Рассчитывали средние значения SR [16]. Все женщины заполнили дневники мочеиспускания в течение 7 дней, Визуальную аналоговую шкалу (ВАШ) оценки степени дискомфорта из-за симптомов (UB-VAS) в процентах (от 0 до 100), опросник Кинга о здоровье (Kings Health Questionnaire – KHQ) и опросник для оценки сексуальной функции – СФ (Pelvic Organ Prolapse/Urinary Incontinence Sexual

Questionnaire – PISQ-12). Результаты по опроснику Кинга и PISQ-12 оценивали в баллах – 21–85 и 0–48 соответственно. Для удобства анализа опросника KHQ баллы разделили на интервалы в целях интерпретации КЖ: нормальное – 21–30, хорошее – 31–50, удовлетворительное – 51–70, плохое – 71–85 баллов. Для исключения воспалительных процессов мочеполювых органов и состояний, сопровождающихся нарушением свертываемости крови, женщинам проведены микроскопическое исследование отделяемого мочеполювых органов, клинический анализ мочи, коагулограмма.

После обследования выполнено парауретральное введение препарата, содержащего биодеградируемый гиалуроновый биополимер высокой плотности (на основе ГК молекулярной массой 1,5–3,0 МДа), «сшитый» с 1,4-бутандиол диглицидиловым эфиром (EsteFILL® intim). Для проведения процедуры пациентку располагали в литотомической позиции в гинекологическом кресле. Введение ООВ осуществляли под местной аппликационной анестезией после катетеризации уретры катетером Фолея №14. Введение препарата выполняли под визуальным контролем парауретрально в 4 точки (3, 6, 9, 12 ч условного циферблата) в зону среднего отдела уретры по 1,0 мл. Общий объем вводимого вещества составил 4,0 мл. После процедуры уретральный катетер извлекали и оценивали результат кашлевого теста. Затем женщина самостоятельно опорожняла МП. Проводили ультразвуковую оценку объема остаточной мочи (ООМ).

Через 1 и 6 мес после процедуры пациенткам осуществляли повторное обследование, алгоритм которого представлен на рис. 2.

Сравнение результатов лечения проводили с данными до терапии. Эффективность метода оценивали по кашлевому тесту и показателям дневников мочеиспускания. Критерием эффективности по кашлевому тесту считали отсутствие подтекания мочи, согласно данным дневников мочеиспускания – отсутствие эпизодов СНМ.

Данные обрабатывали с использованием стандартных пакетов программ статистического анализа (SPSS Statistics 27.0.0.0, Excel 2019). Анализ показателей осуществляли, применяя тест МакНемара, критерий Уилкоксона, парный t-критерий Стьюдента и точный критерий Фишера. Для оценки связи между показателями проводили корреляционный анализ. Уровень статистической значимости $p < 0,05$.

Результаты

На основании жалоб и по данным дневников мочеиспускания легкая степень тяжести СНМ установлена у всех пациенток. В репродуктивном и перименопаузальном периоде находились 61,1 и 38,9% женщин соответственно, при этом половой жизнью жили 77,8%. По данным анамнеза, у 83,3% пациенток были естественные роды, у 66,7% из них – повторные роды (2–5), у 77,8% – травмы промежности (перинеотомия, разрыв промежности). Выявлены следующие сопутствующие заболевания: генитальный эндометриоз – у 50,0%, избыточная масса тела или ожирение 1-й степени – у 38,9%, миома матки – у 22,2%, генитоурinary менаузальный синдром – у 22,2%, гипертоническая болезнь – у 22,2%, заболевания щитовидной железы – у 16,7%, недостаточность функции яичников – у 16,7%, сахарный диабет 1 или 2-го типа – у 5,6%, хронический цистит – у 5,6%, хронический пиелонефрит – у 5,6%.

При гинекологическом осмотре несостоятельность мышц ТД обнаружена у всех пациенток, а в сочетании с опущением стенок влагалища 1 и 2-й степени – у 7 (38,9%). Сила мышц ТД по шкале Оксфорда составила 0 баллов у 13 (72,2%)

Таблица 1. Результаты УФМ пациенток до лечения и через 1 мес после процедуры [медиана Q₁–Q₃]Table 1. Results of uroflowmetry of patients before treatment and 1 month after the procedure [median Q₁–Q₃]

Показатели	До лечения	Через 1 мес после процедуры	Статистическая достоверность, <i>p</i>
Максимальная скорость потока мочи, мл/с (n=17)	19,1 [16,1–23,6]	18,1 [16,3–21,2]	0,246
Средняя скорость потока мочи, мл/с (n=17)	12,4 [8,4–14,7]	11,1 [10,3–13,0]	0,492

Примечание. Используемый метод – критерий Уилкоксона.

женщин, 1 балл – у 1 (5,5%), 2 балла – у 3 (16,7%), 3 балла – у 1 (5,5%). Давление во влагалище по данным перинеометрии – 55 (55–57) мм. рт. ст. Кашлевой тест при среднем наполнении МП был положительным у всех женщин.

При проведении комплексного уродинамического исследования у всех женщин подтверждено СНМ. Исключены нестабильность уретры, гиперактивность детрузора, дисфункция опорожнения. По данным цистометрии у 11 (61,1%) пациенток выявлено снижение чувствительности МП при наполнении.

Парауретральное введение препарата не вызывало нарушение функции опорожнения МП (табл. 1).

После процедуры у 17 (94,4%) из 18 пациенток ООМ составлял менее 50 мл, у 1 – 100 мл.

Установлено, что через 1 мес после процедуры кашлевой тест стал отрицательным у 15 (88,2%) из 17 обследованных ($p < 0,001$), через 6 мес – у 10 (71,4%) из 14; $p = 0,002$ (рис. 3).

Эффективность метода по результатам кашлевого теста через 1 и 6 мес после лечения не зависела от возрастного периода пациенток (репродуктивный и перименопаузальный); $p = 1,000$.

После парауретрального введения ООВ отмечено статистически значимое уменьшение количества эпизодов потери мочи при кашле, чихании или физической нагрузке по данным дневников мочеиспускания (7 дней) в течение 6 мес; $p < 0,001$ (рис. 4).

Уменьшение количества эпизодов СНМ через 1 мес после процедуры отметили 2 (11,1%) пациентки, отсутствие эпизодов – 16 (88,9%) из 18 ($p < 0,001$), через 6 мес – 5 (33,3%) и 10 (66,7%) из 15 соответственно ($p < 0,001$); см. рис. 3.

Давление во влагалище по результатам перинеометрии в течение всего периода наблюдения не изменялось; $p > 0,05$.

Статистически значимые различия значений длины уретры, угла α уретры в покое, его ротации, межлеваторного расстояния и высоты промежности при УЗИ через 1 и 6 мес наблюдения не выявлены; $p > 0,05$.

Объем препарата в течение всего периода наблюдения не изменялся и составил через 1 мес после лечения $1,25 \pm 0,81$ см³ (0,83–1,67), через 6 мес – $1,01 \pm 0,78$ см³ (0,54–1,48); $p = 0,423$. ООВ визуализировали в ПТ в виде одного или нескольких гипоэхогенных образований овальной или сферической формы через 1 мес у 16 (94,1%) из 17 женщин, через 6 мес – у 12 (92,3%) из 13. Патологические изменения (включения) не выявлены.

По данным эластографии выявлено увеличение жесткости (плотности) тканей парауретральной области задней стенки ПО уретры в течение 6 мес после лечения. Значения SR до и через 1 мес после инъекций у 16 женщин составили $0,66 \pm 0,46$ (0,42–0,91) и $0,99 \pm 0,45$ (0,76–1,23) соответственно ($p = 0,009$), через 6 мес у 13 обследуемых – $1,00 \pm 0,36$ (0,78–1,22); $p = 0,018$ (рис. 5).

Рис. 3. Эффективность лечения СНМ женщин в течение 6 мес после процедуры, %

Fig. 3. The effectiveness of treatment for SUI in women up to 6 months after procedure, %

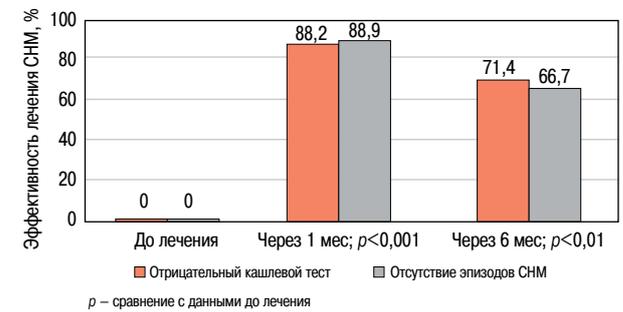
**Рис. 4. Изменение количества эпизодов СНМ по данным дневников мочеиспускания (7 дней) в течение 6 мес после процедуры.**

Fig. 4. Change in the number of SUI episodes according to urination diaries (7 days) during the 6 months after the procedure.

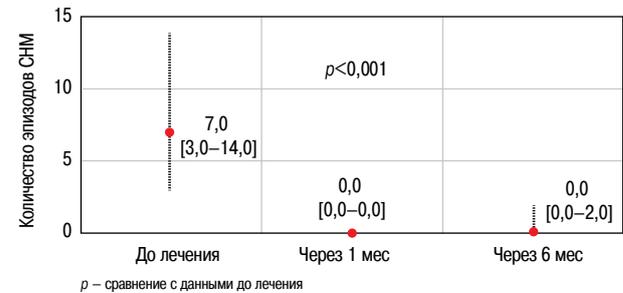
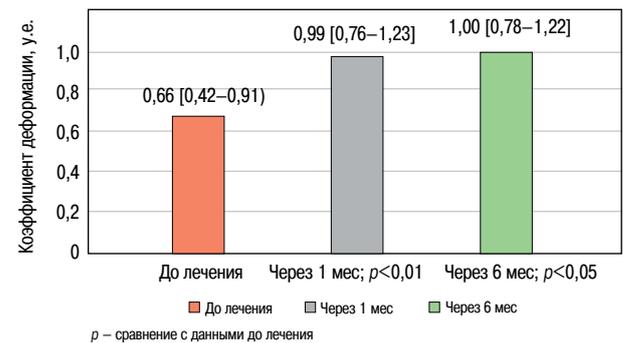
**Рис. 5. Значения коэффициента деформации у женщин в течение 6 мес после процедуры, у.е.**

Fig. 5. Strain ratio values in women within 6 months after the procedure, c.u.



Таким образом, введение препарата способствовало увеличению жесткости ПТ в 1,5 раза в течение 6 мес после процедуры.

По результатам опросника Кинга до лечения почти все (94,4%) пациентки отмечали, что проблемы с мочеиспусканием оказывают отрицательное влияние на их жизнь. Удовлетворительное КЖ до лечения установлено у 3 (16,7%), хорошее – у 14 (77,8%), нормальное – у 1 (5,6%). Через 1 мес после процедуры КЖ значительно улучшилось у большинства пациенток. Так, его характеризовали как нормальное

Рис. 6. Оценка КЖ по опроснику Кинга в течение 6 мес после парауретрального введения препарата, баллы.

Fig. 6. Assessment of quality of life according to the King's questionnaire within 6 months after paraurethral injection of the drug, points.



11 (61,1%) женщин, хорошее – 7 (38,9%); $p < 0,001$. Через 6 мес нормальное КЖ сохранили 5 (33,3%) женщин, хорошее – 7 (46,7%), удовлетворительное – 3 (20,0%); $p = 0,004$. Отмечено снижение общего количества баллов оценки по результатам опросника Кинга через 1 и 6 мес у 100 и 80,0% обследуемых соответственно ($p < 0,001$ и $0,004$), что также указывает на улучшение КЖ женщин после лечения. Балльная оценка КЖ пациенток представлена на рис. 6.

При оценке КЖ уменьшение или отсутствие дискомфорта из-за СНМ по данным ВАШ в течение 6 мес после процедуры отмечали 100%; $p < 0,001$. Оценка по шкале ВАШ до лечения составила 51,0% (30,0–70,0), через 1 и 6 мес – 0% (0,0–0,0) и 0% (0,0–17,5) соответственно; $p < 0,001$. Результаты оценки ВАШ имели положительную сильную корреляционную связь с изменением количества эпизодов НМ через 1 и 6 мес после процедуры ($r_s = 1,000$ и $0,729$; $p < 0,001$ и $0,002$). Соответственно, улучшение КЖ связано с уменьшением эпизодов потери мочи.

При оценке СФ по результатам опросника PSIQ-12 через 1 и 6 мес после процедуры статистические различия не выявлены; $p > 0,05$.

При оценке осложнений парауретральных инъекций за период наблюдения не отмечено образования гематом, urgentных позывов к мочеиспусканию, воспалительных процессов вульвы, влагалища и нижних мочевых путей.

Выявлены следующие нежелательные побочные эффекты (НПЭ): субфебрильная температура (до 37,6°C) – у 4 (22,2%) женщины, боли в месте введения препарата в течение 24 ч – у 1 (5,6%), повышение ООМ (100 мл) – у 1 (5,6%), задержка мочи через 5 ч после процедуры – у 1 (5,6%). Субфебрильная температура и боль в месте введения ООВ купированы однократным приемом нестероидных противовоспалительных препаратов. При повышенном ООМ (100 мл) рекомендован прием α-адреноблокаторов на протяжении 14 дней, после чего ООМ составил 5 мл. При задержке мочеиспускания моча выведена катетером, в дальнейшем жалобы пациентки не предъявляли. Соответственно, НПЭ не требовали ХЛ.

Клинический случай. Пациентке Е. 55 лет с СНМ легкой степени тяжести выполнили парауретральное введение препарата EsteFILL® intim. После процедуры через 1 и 6 мес отсутствовали эпизоды СНМ по данным дневников мочеиспускания, сохранялся отрицательный кашлевой тест. По данным УЗИ в течение всего периода наблюдения препарат визуализировали в парауретральной области, наблюдали уменьшение мобильности уретры. Ротация угла α уретры до процедуры составила 30,1, через 1 и 6 мес – 12,5 и 19° соответственно. У обследуемой после процедуры выявлено повышение жесткости тканей парауретральной области задней стенки ПО уретры. При этом значение SR тканей до лечения составило 0,50 у.е., через 1 и 6 мес после процедуры – 1,42 и 1,86 у.е. (рис. 7). Пациентка отмечала улучшение КЖ по данным опросника и ВАШ.

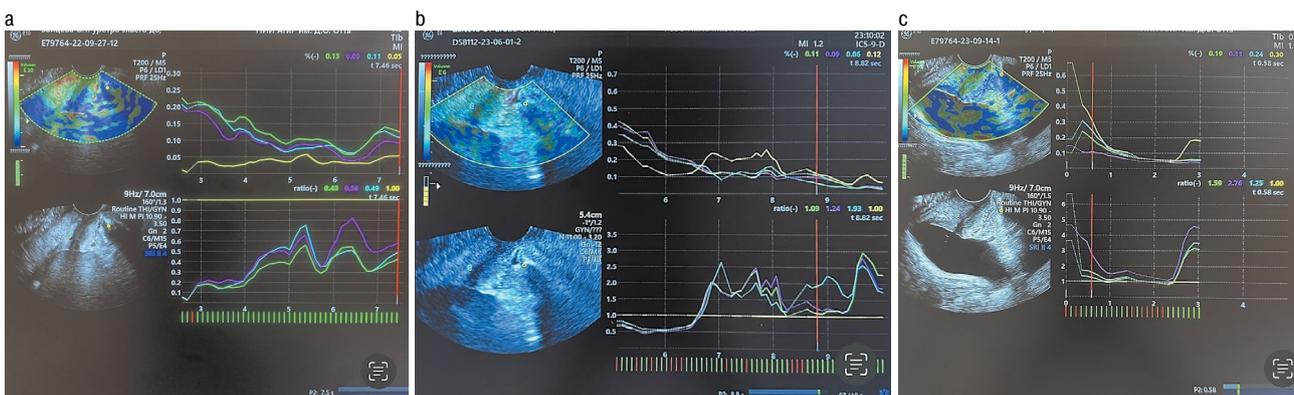
Обсуждение

Согласно данным клинических рекомендаций, терапию СНМ следует начинать с ТМТД. Однако данная методика лечения может быть неэффективна для пациенток, не способных сокращать мышцы ТД в связи с травматизацией мышечных структур или их денервацией в результате разрывов и хирургических манипуляций в области промежности [17]. В нашем исследовании приняли участие женщины, которые не могли сокращать тазовые мышцы (72,2%) или не имели возможности для регулярных тренировок (27,8%).

ХЛ является более эффективным методом в сравнении с инъекциями ООВ. Согласно результатам метаанализа L. Rivazuan и соавт. (2022 г.), ХЛ характеризуется длительным эффектом, а субъективная оценка пациентками результатов лечения через 12 мес выше, чем при введении ООВ [18].

Рис. 7. КЭУВС трансперинеальным доступом у пациентки Е. 55 лет с СНМ до лечения (а), через 1 (b) и 6 (c) мес после парауретрального введения препарата EsteFILL® intim (ультразвуковые приборы Voluson E6 и E10; мультичастотный трансвагинальный датчик RIC 5-9-D).

Fig. 7. Compression elastography of the urethrovesical junction using transperineal access in patient E., 55 years old with stress urinary incontinence before treatment (a), 1 (b) and 6 (c) months after paraurethral injection of EsteFILL® intim drug (Voluson E6 and E10 ultrasound systems; RIC 5-9-D multifrequency transvaginal probe).



По данным систематического обзора V. Ное и соавт. (2021 г.), эффективность наполнителей в лечении СНМ у женщин при наблюдении менее 2 лет составляет 30–80% [19]. Результаты лечения ООВ могут различаться в зависимости от метода оценки, состава используемого вещества, возраста пациенток и степени тяжести НМ [7, 11, 19]. Согласно результатам нашего исследования, парауретральное введение препарата EsteFILL® intim высокоэффективно в лечении СНМ легкой степени тяжести у женщин репродуктивного и перименопаузального возраста в течение 6 мес наблюдения. Все пациентки отмечали уменьшение или отсутствие эпизодов потери мочи.

Существуют различные мнения по поводу безопасности наполнителей в лечении СНМ у женщин. Согласно данным A. Itkonen Freitas и соавт. (2020 г.), введение ООВ характеризуется более низким уровнем осложнений по сравнению со слинговыми операциями – 19,6 и 44,6% соответственно. Инъекции ООВ (полиакриламидного гидрогеля) приводили к инфекциям мочевыводящих путей (8,4%), задержке мочи (2,8%) и учащенному мочеиспусканию (9,8%), которые не требовали хирургического вмешательства. После применения синтетических слингов в 6,0% случаев потребовалась хирургическая коррекция осложнений (операции по поводу эрозии влагалища, гематомы и ретенции) [20]. В то же время метаанализ L. Pivazuan и соавт. показал, что слинговые операции не уступают в безопасности инъекционному методу по количеству осложнений 3-й степени по классификации D. Dindo и соавт. (2004 г.) [21], требующих инвазивного лечения. Для анализа осложнений ООВ в данной работе приведены исследования (2005, 2014 г.) с применением бычьего коллагена, гидроксиапатита кальция и силиконового полимера [18]. Согласно результатам обзорных исследований, к осложнениям ООВ также относятся формирование псевдокист, фистул, миграция объемообразующего агента в различные органы и ткани, однако все они встречались после использования наполнителей, которые в настоящее время не применяются [7, 11, 19, 22]. Виды осложнений зависят от свойств вводимого вещества и способа инъекций [7, 19].

В настоящее время для лечения СНМ активно применяют высокомолекулярную ГК, «сшитую» адъювантами. ГК участвует в процессах регенерации и восстановления тканей. Препараты на основе ГК отличаются от других используемых ООВ способностью биодеградировать до нетоксичных веществ и высокой биосовместимостью [13]. Эффективность лечения зависит от концентрации вводимой ГК, вида сшивающего агента и, соответственно, скорости биодеградации конкретного препарата. Ранее для коррекции заболевания применяли интрауретральные инъекции высокомолекулярной ГК, «сшитой» декстраномером. Метод показал хорошие результаты лечения СНМ у женщин через 12 мес наблюдения (улучшение – у 77%, излечение – у 62%) [23], однако наличие микрочастиц декстраномера в ООВ стимулировало процессы фиброза и могло вызвать образование псевдокист уретры и ее обструкцию [24]. В связи с этим данное вещество в ряде стран не рекомендовано к применению.

В нашем исследовании для парауретрального введения мы применяли препарат EsteFILL® intim, который представляет собой стерильный апирогенный биосовместимый гиалуроновый гель, использующийся для коррекции и увеличения мягких тканей в урогенитальной области. Препарат состоит из высокомолекулярной ГК (гиалуронат натрия) неживотного происхождения и 1,4-бутандиол диглицидилового эфира (адъюванта). Остаточное количество

сшивающего вещества (менее 2 ppm) распадается в тканях с образованием нетоксичных веществ [14]. По результатам систематического обзора зарубежных авторов (2013 г.), ГК, «сшитая» 1,4-бутандиол диглицидиловым эфиром, не вызывает воспаление и токсическую реакцию [25]. Г.Ш. Закирова и соавт. (2018 г.) при использовании ГК, «сшитой» 1,4-бутандиол диглицидиловым эфиром, в косметологии также сделали вывод о том, что данное вещество является безопасным для инъекционного введения [26].

Известно, что использование адъювантов в препаратах для «сшивания» ГК может приводить к развитию аутоиммунного воспалительного синдрома, который сопровождается подъемом температуры тела выше 36,9°C, немотивированной усталостью, кожными проявлениями по типу васкулита, эритемой области лица, декольте и др. Средняя продолжительность латентного периода после применения ООВ составляет от 3 дней до 5 лет. Симптомы характеризуются длительным проявлением [27]. При наблюдении за пациентками мы отмечали у 4 из них подъем температуры до 37,6°C в течение 1-х суток после введения препарата, однако при дальнейшем наблюдении жалоб, характерных для аутоиммунного воспалительного синдрома, они не предъявляли. Среди НПЭ мы выявили повышение ООМ (100 мл) у 1 пациентки, временную задержку мочи через 5 ч после инъекций – у 1 женщины. Данные явления могут быть связаны с временной реакцией на инъекционное введение препарата в парауретральную область.

В последние годы для изучения биомеханических свойств тканей и диагностики СНМ у женщин в урогинекологии применяют неинвазивный метод оценки – КЭ. Эластография позволяет автоматически рассчитывать показатель жесткости исследуемых тканей. Жесткость поддерживающих структур задней стенки ПО и среднего отдела уретры у женщин с СНМ меньше, чем у пациенток без НМ [16]. Повышение плотности (жесткости) тканей влагалища и уретры у женщин с СНМ приводит к увеличению сопротивления потоку мочи в уретре и является одним из главных факторов, влияющих на удержание мочи [28]. F. Urdiales-Gálvez и соавт. (2023 г.) при проведении КЭ установили, что введение высокомолекулярной ГК в комбинации с гидроксиапатитом кальция в кожу лица повышает плотность тканей в течение 2–6 мес после инъекций [29]. В своем исследовании мы также оценили изменения парауретральных тканей задней стенки ПО уретры после введения препарата EsteFILL® intim методом КЭ. Инъекции препарата способствовали увеличению жесткости парауретральных тканей в 1,5 раза в течение 6 мес, что многие авторы связывают с увеличением содержания коллагеновых волокон. Установлена положительная корреляционная связь между жесткостью по данным эластографии и содержанием коллагеновых волокон по результатам масс-спектрологии [30–32]. В нескольких исследованиях выявлено, что высокомолекулярная ГК способствует синтезу трансформирующего фактора роста $\beta 1$, усиливая образование коллагеновых волокон в месте введения, повышая плотность тканей [13, 33, 34]. Данные изменения сохранялись через 3–4 нед после введения дермального наполнителя высокомолекулярной ГК в кожу [13].

По данным зарубежных исследователей, инъекции ООВ улучшают психологическое благополучие, социальную и физическую активность пациенток с СНМ в течение 12 мес после лечения [4, 35]. В нашем исследовании мы также наблюдали улучшение КЖ через 1 и 6 мес после инъекций по данным опросника Кинга у 100 и 80% женщин соответственно, по шкале ВАШ – у 100%. Улучшение было связано с уменьшением эпизодов потери мочи.

Согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов (2023 г.) ООВ рекомендованы для коррекции СНМ пациенткам, заинтересованным в терапии с низким уровнем риска осложнений, проинформированным о недолгосрочном эффекте и возможном повторном лечении НМ [36]. Парауретральное введение ООВ имеет ряд преимуществ перед хирургическими методиками, в частности возможность проведения манипуляции в амбулаторных условиях под местной анестезией, короткий период восстановления и отсутствие серьезных осложнений, требующих ХЛ [4, 37].

Заключение

Парауретральное введение препарата EsteFILL® intim способствует повышению жесткости поддерживающих структур уретры у пациенток с СНМ в течение 6 мес. Данный метод лечения СНМ эффективен для женщин репродуктивного и перименопаузального возраста с легкой степенью тяжести заболевания, не планирующих оперативное лечение, заинтересованных в достижении быстрого результата терапии и проинформированных о снижении эффекта с течением времени после процедуры.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования

и подготовку статьи, прочитали и одобрили финальную версию перед публикацией. М.М. Жевлакова, Е.И. Русина, Е.В. Шелаева – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала; М.М. Жевлакова – статистическая обработка данных; М.М. Жевлакова, Е.И. Русина, Е.В. Шелаева, М.И. Ярмолинская – написание текста, редактирование.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a significant contribution to the study and preparation of the article, read and approved the final version before publication. M.M. Zhevlakova, E.I. Rusina, E.V. Shelaeva – study concept and design, collection and processing of material; M.M. Zhevlakova – statistical data processing; M.M. Zhevlakova, E.I. Rusina, E.V. Shelaeva, M.I. Yarmolinskaya – writing the text, redaction.

Источник финансирования. Исследование выполнено в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования Российской Федерации по фундаментальным научным исследованиям (государственный регистрационный номер темы: 122041500063-2).

Funding source. The study was carried out within the framework of the state task of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation for fundamental scientific researches (state registration number of the topic: 122041500063-2).

Соответствие принципам этики. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта (протокол №104 от 23.10.2020).

Ethics approval. The protocol of the study was approved by the local ethics committee of Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology (protocol №104 dated 23.10.2020).

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Литература / References

1. Alves JO, Luz STD, Brandão S, et al. Urinary Incontinence in Physically Active Young Women: Prevalence and Related Factors. *Int J Sports Med.* 2017;38(12):937-41. DOI:10.1055/s-0043-115736
2. AlQuaiz AM, Kazi A, AlYousefi N, et al. Urinary Incontinence Affects the Quality of Life and Increases Psychological Distress and Low Self-Esteem. *Healthcare (Basel).* 2023;11(12). DOI:10.3390/healthcare11121772
3. Сазонова Н.А., Киселева М.Г., Гаджиева З.К., Гвоздев М.Ю. Недержание мочи у женщин и его влияние на качество жизни. *Урология.* 2022;(2):136-9 [Sazonova NA, Kiseleva MG, Gadzhieva ZK, Gvozdev MYu. Urinary incontinence in women and its impact on quality of life. *Urology.* 2022;(2):136-9 (in Russian)]. DOI:10.18565/urology.2022.2.136-139
4. Kirchin V, Page T, Keegan PE, et al. Urethral injection therapy for urinary incontinence in women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;7(7):CD003881. DOI:10.1002/14651858.CD003881.pub4
5. Неймарк А.И., Раздорская М.В. Недержание мочи у женщин. Под ред. Т.А. Николаевой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013 [Neimark AI, Razdorskaja MV. Nederzhanie mochi u zhenshchin. Pod red. TA Nikolaevoi. Moscow: GEOTAR-Media, 2013 (in Russian)].
6. Delancey JO. Why do women have stress urinary incontinence? *Neurol Urodyn.* 2010;29(Suppl. 1):S13-7. DOI:10.1002/nau.20888
7. Serati M, Braga A, Salvatore S, et al. Up-to-Date Procedures in Female Stress Urinary Incontinence Surgery: A Concise Review on Bulking Agents Procedures. *Medicina (Kaunas).* 2022;58(6). DOI:10.3390/medicina58060775
8. Serati M, Braga A, Caccia G, et al. TVT-O for treatment of pure urodynamic stress urinary incontinence: Efficacy and adverse effects at 13-years follow-up. *Neurol Urodyn.* 2020;39(5):1423-9. DOI:10.1002/nau.24358
9. Chapple C, Dmochowski R. Particulate Versus Non-Particulate Bulking Agents In The Treatment Of Stress Urinary Incontinence. *Res Rep Urol.* 2019;11:299-310. DOI:10.2147/RRU.S220216
10. Цуканов А.Ю., Мирзакадиев А.А., Дункурс А.В. Объем-образующие вещества в лечении стрессового недержания мочи у женщин. *Вестник урологии.* 2020;8(2):99-106 [Tsukanov AYu, Mirzakadiev AA, Dunkurs AV. Bulking agents in case of treatment of female stress urinary incontinence. *Urology Herald.* 2020;8(2):99-106 (in Russian)]. DOI:10.21886/2308-6424-2020-8-2-99-106
11. Беженарь В.Ф., Аракелян Б.В., Крутова В.А., и др. Применение объемобразующих веществ в лечении стрессового недержания мочи. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2019;26(4):84-93 [Bezhenar VF, Arakelyan BV, Krutova VA, et al. Urethral Bulking Agents in the Treatment of Stress Urinary Incontinence. *Kuban Scientific Medical Bulletin.* 2019;26(4):84-93 (in Russian)]. DOI:10.25207/1608-6228-2019-26-4-84-93
12. Цуканов А.Ю., Мирзакадиев А.А., Дункурс А.В. Первый опыт инъекционного введения объем-образующих веществ при стрессовом недержании мочи легкой степени у женщин репродуктивного возраста. *Экспериментальная и клиническая урология.* 2020;12(2):158-63 [Tsukanov AYu, Mirzakadiev AA, Dunkurs AV. The first experience of injecting of bulking agents in mild stress incontinence in reproductive age womens. *Experimental and Clinical Urology.* 2020;12(2):158-63 (in Russian)]. DOI:10.29188/2222-8543-2020-12-2-158-163
13. Галеева А.Г. Локальное изменение метаболизма кожи при внутридермальном введении нестабилизированной гиалуроновой кислоты в эксперименте: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2017 [Galeeva AG. Lokal'noe izmenenie metabolizma kozhi pri vnutridermal'nom vvedenii nestabilizirovannoi gialuronovoi kisloty v eksperimente: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Moscow, 2017 (in Russian)].
14. Fundarò SP, Salti G, Malgapo DMH, Innocenti S. The Rheology and Physicochemical Characteristics of Hyaluronic Acid Fillers: Their Clinical Implications. *Int J Mol Sci.* 2022;23(18). DOI:10.3390/ijms231810518
15. Чечнева М.А. Ультразвуковая диагностика пролапса гениталий и недержания мочи у женщин. Под ред. В.И. Краснополяско-го. М.: МЕДпресс-информ, 2016 [Chechneva MA. Ul'trazvukovaja diagnostika prolapsa genitalii i nederzhanii mochi u zhenshchin. Pod red. VI Krasnopol'skogo. Moscow: MEDpress-inform, 2016 (in Russian)].
16. Русина Е.И., Жевлакова М.М., Шелаяева Е.В. и др. Возможности эластографии в диагностике стрессового недержания мочи у женщин. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2023;72(5):75-88 [Rusina EI, Zhevlaikova MM, Shelayeva EV, et al. Possibilities of elastography in the diagnosis of stress urinary incontinence in women. *Journal of Obstetrics And Women's Diseases.* 2023;72(5):75-88 (in Russian)]. DOI:10.17816/JOWD501805
17. Русина Е.И., Жевлакова М.М. Дистанционные тренировки мышц тазового дна в лечении стрессового недержания мочи у женщин. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2023;72(3):105-15 [Rusina EI, Zhevlaikova MM. Remote pelvic floor muscle training in the treatment of stress urinary incontinence in women. *Journal of Obstetrics And Women's Diseases.* 2023;72(3):105-15 (in Russian)]. DOI:10.17816/JOWD430311
18. Pivazyan L, Kasyan G, Grigoryan B, Pushkar D. Effectiveness and safety of bulking agents versus surgical methods in women with stress urinary incontinence: a systematic review and meta-analysis. *Int Urogynecol J.* 2022;33(4):777-87. DOI:10.1007/s00192-021-04937-1
19. Hoe V, Haller B, Yao HH, O'Connell HE. Urethral bulking agents for the treatment of stress urinary incontinence in women: A systematic review. *Neurol Urodyn.* 2021;40(6):1349-88. DOI:10.1002/nau.24696
20. Itkonen Freitas AM, Mentula M, Rahlkola-Soisalo P, et al. Tension-Free Vaginal Tape Surgery versus Polyacrylamide Hydrogel Injection for Primary Stress Urinary Incontinence: A Randomized Clinical Trial. *J Urol.* 2020;203(2):372-8. DOI:10.1097/JU.0000000000000517
21. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg.* 2004;240(2):205-13. DOI:10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae
22. Русина Е.И., Жевлакова М.М. Объемобразующие вещества при малоинвазивной коррекции стрессового недержания мочи у женщин. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2023;72(5):75-88 [Rusina EI, Zhevlaikova MM. Bulking agents for minimally invasive correction of stress urinary incontinence in women. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases.* 2023;72(5):75-88 (in Russian)]. DOI:10.17816/JOWD501805
23. Chapple CR, Haab F, Cervigni M, et al. An open, multicentre study of NASHA/Dx Gel (Zuidex) for the treatment of stress urinary incontinence. *Eur Urol.* 2005;48(3):488-94. DOI:10.1016/j.eururo.2005.05.007
24. Elzayat EA, Karsenty G, Bismar TA, Corcos J. Volume changes and histological response to injected dextranomer/hyaluronic acid copolymer (Zuidex) and collagen (Contigen) in rats. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 2008;19(2):247-52. DOI:10.1007/s00192-007-0414-9
25. De Bouille K, Glogau R, Kono T, et al. A review of the metabolism of 1,4-butanediol diglycidyl ether-crosslinked hyaluronic acid dermal fillers. *Dermatol Surg.* 2013;39(12):1758-66. DOI:10.1111/dsu.12301
26. Закирова Г.Ш., Губанова Е.И., Гладко В.В., Вавилова А.А. Рандомизированное исследование безопасности и эффективности препаратов на основе стабилизированной гиалуроновой кислоты для коррекции инволюционных изменений кожи лица и шеи. *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2018;21(1):53-60 [Zakirova GSh, Gubanova EI, Gladko VV, Vavilova AA. A randomized

- study of the safety and effectiveness of products based on stabilized hyaluronic acid for the correction of involuntal changes in face and neck. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2018;21(1):53-60 (in Russian)]. DOI:10.18821/1560-9588-2018-21-1
27. Watah A, Quaresma M, Bragazzi NL, et al. The autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA)/Shoenfeld's syndrome: descriptive analysis of 300 patients from the international ASIA syndrome registry. *Clin Rheumatol*. 2018;37(2):483-93. DOI:10.1007/s10067-017-3748-9
28. Yao F, Laudano MA, Seklehner S, et al. Image-based simulation of urethral distensibility and flow resistance as a function of pelvic floor anatomy. *Neurourol Urodyn*. 2015;34(7):664-8. DOI:10.1002/nau.22624
29. Urdiales-Gálvez F, Braz A, Cavallini M. Facial rejuvenation with the new hybrid filler HArmonyCa™: Clinical and aesthetic outcomes assessed by 2D and 3D photographs, ultrasound, and elastography. *J Cosmet Dermatol*. 2023;22(8):2186-97. DOI:10.1111/jocd.15706
30. Ageeli W, Zhang X, Ogbonnaya CN, et al. Characterisation of Collagen Re-Modelling in Localised Prostate Cancer Using Second-Generation Harmonic Imaging and Transrectal Ultrasound Shear Wave Elastography. *Cancers (Basel)*. 2021;13(21). DOI:10.3390/cancers13215553
31. Shibata M, Ishikawa A, Ishii J, et al. Stiffness of tongue squamous cell carcinoma measured using strain elastography correlates with the amount of collagen fibers in the tumor. *Oral Radiol*. 2022;38(2):278-87. DOI:10.1007/s11282-021-00556-0
32. Riegler J, Labyed Y, Rosenzweig S, et al. Tumor Elastography and Its Association with Collagen and the Tumor Microenvironment. *Clin Cancer Res*. 2018;24(18):4455-67. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-17-3262
33. Fan Y, Choi TH, Chung JH, et al. Hyaluronic acid-cross-linked filler stimulates collagen type 1 and elastic fiber synthesis in skin through the TGF- β /Smad signaling pathway in a nude mouse model. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2019;72(8):1355-62. DOI:10.1016/j.bjps.2019.03.032
34. Vari S, Minoretti P, Emanuele E. Human dermal fibroblast response to hyaluronic acid-based injectable dermal fillers: an in vitro study. *Postepy Dermatol Alergol*. 2022;39(6):1088-92. DOI:10.5114/ada.2022.114927
35. Itkonen Freitas AM, Mikkola TS, Rahkola-Soisalo P, et al. Quality of life and sexual function after TVT surgery versus Bulkamid injection for primary stress urinary incontinence: 1 year results from a randomized clinical trial. *Int Urogynecol J*. 2021;32(3):595-601. DOI:10.1007/s00192-020-04618-5
36. Harding CK, Lapitan MC, Arlandis S, et al. EAU Guidelines on Management of Non-Neurogenic Female Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS). European Association of Urology Guidelines. 2023.
37. Capobianco G, Saderi L, Dessole F, et al. Efficacy and effectiveness of bulking agents in the treatment of stress and mixed urinary incontinence: A systematic review and meta-analysis. *Maturitas*. 2020;133:13-31. DOI:10.1016/j.maturitas.2019.12.007

Статья поступила в редакцию / The article received: 14.02.2024

Статья принята к печати / The article approved for publication: 28.02.2024



OMNIDOCTOR.RU