

ИССЛЕДОВАНИЕ ДИСФУНКЦИИ НИЖНИХ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ У ЖЕНЩИН С РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ

Е. И. Лузанова¹✉, М. И. Карпова¹, О. С. Абрамовских¹, Е. А. Четвернина¹, С. В. Куприянов^{1,2}, М. А. Зотова¹, А. В. Бершадский³

¹ Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия

² Национальный исследовательский Томский государственный университет, Томск, Россия

³ Центр медицинской реабилитации ООО «Клиника Института Мозга», Березовский, Россия

Рассеянный склероз (РС) — хроническое заболевание центральной нервной системы, преимущественно поражающее молодых женщин. Нейрогенная дисфункция нижних мочевыводящих путей (ДНМП) — одно из проявлений заболевания, оно создает риски инфекционных осложнений и поражения почек. В настоящее время недостаточно данных о составе микрофлоры мочи, полученных современными высокотехнологичными методами диагностики. Целью исследования было дать клиническую оценку ДНМП при РС, влияния ее на качество жизни (КЖ), а также уточнить данные о составе микрофлоры мочи. Для обследования 33 женщин с РС в возрасте 36 [39,5; 30,5] лет использовали специализированные опросники для оценки частоты и степени тяжести ДНМП, оценки уровня КЖ. Качественный и количественный состав условно-патогенной микрофлоры (УПМ) мочи определяли методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. У 19 (57,6%) женщин с РС были симптомы ДНМП: симптомы фазы накопления (15 человек, 45,5%) и фазы опорожнения (16 человек, 48,5%). Почти у половины женщин с РС жалобы включали симптомы нарушения обеих фаз работы мочевого пузыря (12 человек, 36,4%), преобладали среднетяжелые нарушения (12 человек, 34,6%). Женщины с РС и ДНМП были более инвалидизированы согласно шкале EDSS (3,5 [5,0; 3,0] баллов; $p < 0,001$) и имели больший стаж болезни (13 [20,0; 5,0] лет; $p < 0,001$). Индекс КЖ у женщин с ДНМП отражал неудовлетворенность функцией мочевого пузыря. В результате исследования выявлено наличие бактериурии у пациенток с РС и ДНМП. Представлены данные о составе микрофлоры мочи: в 8 образцах от женщин с РС и ДНМП обнаружены представители УПМ (бактерии группы ESKAPE). Бактериурия имела бессимптомный характер.

Ключевые слова: рассеянный склероз, бактериурия, инфекции мочевых путей, нейрогенная дисфункция мочеиспускания, nocturia, микрофлора мочи

Финансирование: работа выполнена в рамках проекта РНФ № 23-25-10076.

Вклад авторов: Е. И. Лузанова — клиническое исследование, анализ и интерпретация данных, написание статьи; М. И. Карпова, О. С. Абрамовских — дизайн исследования и руководство, окончательное утверждение рукописи; Е. А. Четвернина, М. А. Зотова — лабораторные исследования; С. В. Куприянов — статистический анализ данных; А. В. Бершадский — интерпретация данных.

Соблюдение этических стандартов: исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава (протокол № 8 от 15 сентября 2023 г.). Все участницы подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

✉ **Для корреспонденции:** Екатерина Игоревна Лузанова
ул. Воровского, д. 64, г. Челябинск, 454092, Россия; estrochikova@yandex.ru

Статья получена: 21.10.2024 **Статья принята к печати:** 21.11.2024 **Опубликована онлайн:** 12.12.2024

DOI: 10.24075/vrgmu.2024.056

ASSESSMENT OF LOWER URINARY TRACT DYSFUNCTION IN WOMEN WITH MULTIPLE SCLEROSIS

Luzanova EI¹✉, Karpova MI¹, Abramovskikh OS¹, Chetvernina EA¹, Kupriyanov SV^{1,2}, Zotova MA¹, Bershadskiy AV³

¹ South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

² National Research Tomsk State University, Tomsk, Russia

³ Medical Rehabilitation Center, Clinical Institute of Brain LLC, Berezhovsky, Russia

Multiple sclerosis (MS) is a chronic disorder of the central nervous system affecting primarily young women. Neurogenic lower urinary tract dysfunction (NLUTD) represents one of the disease manifestations creating the risk of infectious complications and kidney disease. Today, there is insufficient data on the urinary microflora composition obtained by advanced high-tech diagnosis methods. The study aimed to perform clinical assessment of NLUTD associated with MS and its impact on the quality of life (QOL), as well as to clarify the data on the urinary microflora composition. A total of 33 women with MS aged 36 [39.5; 30.5] years were assessed using the customized questionnaires for estimation of the NLUTD prevalence and severity, as well as for QOL evaluation. Qualitative determination and quantification of urinary opportunistic microflora (OM) were performed using the real-time polymerase chain reaction. A total of 19 (57.6%) women with MS had symptoms of NLUTD: symptoms of the storage (15 individuals, 45.5%) and emptying (16 individuals, 48.5%) phases. In almost half of women with MS, the complaints included abnormalities of both bladder functioning phases (12 individuals, 36.4%); moderate abnormalities prevailed (12 individuals, 34.6%). Women with MS and NLUTD were more disabled based on the EDSS score (3.5 [5.0; 3.0] points; $p < 0.001$) and had longer disease duration (13 [20.0; 5.0] years; $p < 0.001$). The QOL index of women with NLUTD showed dissatisfaction with bladder function. The study revealed bacteriuria in patients with MS and NLUTD. The data on the urinary microflora composition are provided: OM members (bacteria of the ESKAPE group) have been found in 8 samples obtained from women with MS and NLUTD. Bacteriuria was asymptomatic.

Keywords: multiple sclerosis, bacteriuria, urinary tract infections, neurogenic bladder dysfunction, nocturia, urinary microflora

Funding: the study was conducted as part of the RSF project No. 23-25-10076.

Author contribution: Luzanova EI — clinical assessment, data analysis and interpretation, manuscript writing; Karpova MI, Abramovskikh OS — study design and supervision, approval of the final version of the manuscript; Chetvernina EA, Zotova MA — laboratory tests; Kupriyanov SV — statistical analysis; Bershadskiy AV — data interpretation.

Compliance with ethical standards: the study was approved by the Ethics Committee of the South Ural State Medical University (protocol No. 8 dated 15 September 2023). All subjects submitted the informed consent to enrollment.

✉ **Correspondence should be addressed:** Ekaterina I. Luzanova
Vorovsky, 64, Chelyabinsk, 454092, Russia; estrochikova@yandex.ru

Received: 21.10.2024 **Accepted:** 21.11.2024 **Published online:** 12.12.2024

DOI: 10.24075/brsmu.2024.056

Рассеянный склероз (РС) — хроническое демиелинизирующее нейровоспалительное и аутоиммунное заболевание центральной нервной системы (ЦНС) с явлениями дегенерации, имеющее варьибельное течение. Как правило, оно поражает людей в молодом возрасте, оказывает огромное влияние на качество жизни (КЖ) и накладывает заметное бремя на службы здравоохранения.

Дисфункция нижних мочевых путей (ДНМП) — распространенный симптом многоочагового поражения ЦНС, лежащего в основе развития РС. В среднем нейрогенная дисфункция нижних мочевых путей (НДНМП) развивается через 8 лет после постановки диагноза РС, до 10% пациентов имеют жалобы на изменение мочеиспускания при манифестации заболевания [1, 2]. В течение заболевания более 80% людей с РС испытывают симптомы НДНМП и до 91% имеют соответствующую патологию уродинамики [2, 3]. У 35% пациентов с РС очаги, повреждающие ретикулоспинальные тракты, как правило, приводят к детрузорно-сфинктерной диссинергии [4–6]. Данный синдром характеризуется нарушением координации между сокращением детрузора и расслаблением сфинктеров мочевого пузыря, что приводит к затруднению процесса мочеиспускания [7]. Клинически эти нарушения уродинамики проявляются неконтролируемыми сверхактивными сокращениями детрузора с недержанием мочи или без него, дисфункцией сфинктера, что часто приводит к значительному остаточному объему мочи и высокому внутрипузырному давлению. В рамках обструктивной симптоматики наиболее распространенными проявлениями являются снижение напора струи, затрудненное начало мочеиспускания и необходимость применения усилий для его осуществления. Это создает условия для функциональной обструкции и нарушения оттока мочи. Являясь крайними формами обструктивных нарушений, полная или частичная задержка мочеиспускания приводит к накоплению остаточной мочи [4]. В результате можно ожидать развития негативных последствий для нижних и верхних мочевыводящих путей. Высокое внутрипузырное давление способствует формированию рефлюкса в верхние мочевые пути и вторичному повреждению почек. Инфекции мочевыводящих путей (ИМП) представляют собой серьезную проблему при лечении людей, страдающих РС. Нейрогенное нарушение уродинамики ухудшает КЖ пациентов и предрасполагает к повышенному риску возникновения ИМП [8]. Обсуждая ИМП при РС, важно иметь в виду и вопросы профилактики. Факторы риска ИМП у пациентов с РС требуют тщательной клинической оценки. В качестве предикторов развития ИМП у человека с РС обсуждают длительную иммуносупрессивную терапию препаратами, изменяющими течение РС (ПИТРС), женский пол, тазовые расстройства и уровень инвалидизации, лечение кортикостероидами, дисбиотические процессы в урогенитальном тракте [1, 8]. На сегодняшний день состав микрофлоры НМП и смежных локусов недостаточно изучен у пациентов с РС. Целью исследования было провести клиническую оценку дисфункции нижних мочевыводящих путей, оценить ее влияние на КЖ с помощью специализированных валидированных в России опросников, изучить качественный и количественный состав микрофлоры НМП с применением молекулярно-генетических методов у женщин с РС.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Проведено наблюдательное клинико-лабораторное исследование 33 небеременных женщин. Критерии

включения пациенток: наличие достоверного диагноза РС, согласно критериям МакДональда 2017 г.; уровень инвалидизации до 6,5 баллов; возраст от 18 до 45 лет включительно; на момент забора анализов или за месяц до включения отсутствие терапии глюкокортикостероидами и антибактериальными препаратами; отсутствие заболеваний, передающихся половым путем; отсутствие в анамнезе указаний на какое-либо заболевание мочевыводящей системы, на состояние на диспансерном учете у врача-уролога, врача-нефролога. Критерии исключения: беременность и лактация, острый инфекционный процесс, перенесенное оперативное вмешательство менее месяца назад, участие в иных исследованиях, психические расстройства, отказ от подписания добровольного информированного согласия. Набор осуществляли случайным образом среди амбулаторных пациентов, наблюдающихся в консультативно-диагностических кабинетах демиелинизирующих заболеваний и РС г. Челябинска и Челябинской области. Критерии включения в контрольную группу ($n = 20$): условно здоровые небеременные женщины репродуктивного возраста без заболеваний нервной системы, без нарушения функции тазовых органов и случаев урогенитальных инфекций в анамнезе; медиана возраста составила 35 [37,5; 30,0] лет. Клиническое обследование женщин с РС состояло из общепринятых и доступных врачу-неврологу методов: оценки неврологического статуса с применением Расширенной шкалы инвалидизации (Expanded Disability Status Scale, EDSS), оценки функции тазовых органов с помощью «Опросника по функциям тазовых органов» [9, 10], и «Шкалы симптомов нейрогенного мочевого пузыря (The Neurogenic Bladder Symptom Score, NBSS) [11]. Медиана возраста женщин с РС составила 36 [39,5; 30,5] лет. Большинство пациенток принимали ПИТРС: 11 человек (33,3%) интерферон-бета, 11 (33,3%) — окрелизумаб, 6 (18,2%) — кладрибин и 5 (15,2%) были наивными. Медиана уровня инвалидизации составляла 2,5 [4,0; 2,0] балла по EDSS, все пациентки имели ремиттирующий тип течения.

Изучение состава микрофлоры мочи проводили набором реагентов для выявления ДНК условно-патогенных бактерий классов *Bacilli*, *Betaproteobacteria* и *Gamma proteobacteria* (БакСкрин УМП; «ДНК-Технология», Россия) методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. В моче производили количественную оценку бактериальной обсемененности (общую бактериальную массу, ОБМ), количество ДНК идентифицируемого микроорганизма представлено в виде десятичного логарифма Lg, значения которого пропорциональны микробной обсемененности биотопа. Используемый в данном исследовании набор позволяет обнаружить 25 бактериальных представителей условно-патогенной флоры: *Enterococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus spp.*, *Staphylococcus aureus*; *Achromobacter ruhlandii*, *Achromobacter xylosoxidans*, *Burkholderia spp.*; *Acinetobacter spp.*, *Citrobacter freundii*, *Citrobacter koseri*, *Enterobacteriales*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Haemophilus spp.*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Morganella morganii*, *Proteus spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *Stenotrophomonas maltophilia*. Всем пациенткам с жалобами и симптомами ДНМП была рекомендована консультация уролога, ультразвуковое исследование мочевого пузыря (УЗИ) с определением объема

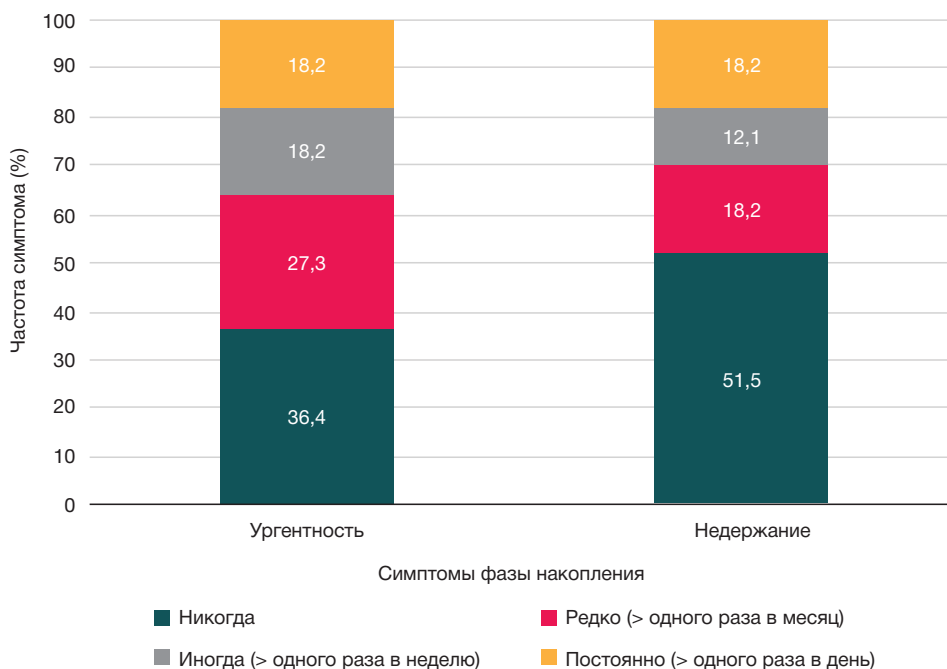


Рис. 1. Частота встречаемости симптомов фазы накопления у женщин с ремиттирующим РС согласно «Опроснику по функциям тазовых органов»

остаточной мочи (ООМ). Для статистического анализа использовали Windows 10, Excel 2016 (Microsoft США), IBM SPSS Statistics 26 (IBM, США). Описательная статистика включала частотные показатели, значения медианы, 25-го и 75-го перцентилей (Me [LQ; UQ]). При сравнении групп использовали непараметрический критерий Манна–Уитни, Краскала–Уоллиса, критерий χ^2 . Корреляционный анализ проводили с использованием коэффициента Спирмена (ρ), для оценки силы связи применяли шкалу Чеддока. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Использование «Опросника по функциям тазовых органов» выявило признаки расстройства мочеиспускания у 19 человек (57,6%) в разной степени выраженности. В группу исследования были включены пациентки с РС и ДНМП, разброс возраста составил 21–45 лет. В группу сравнения вошли 14 женщин с РС, которые не имели нарушения функции мочеиспускания, в возрасте от 19 до 42 лет включительно. Пациентки с ДНМП отличались по уровню инвалидизации от тех, у кого функция мочеиспускания была сохранна (3,5 [5,0; 3,0] и 2,0 [2,0; 1,0] баллов соответственно; $p < 0,001$), различий по возрасту не было. Женщины с ДНМП имели более длительное течение РС (13 [20,0; 5,0] лет) в сравнении с пациентками без расстройства микции (4 [7,0; 2,75] года; $p < 0,001$).

Симптомы фазы накопления присутствовали у 15 человек (45,5%), фазы опорожнения — у 16 человек (48,5%) (рис. 1, 2). Сочетание симптомов нарушения обеих фаз мочеиспускания наблюдалось у 12 человек (36,4%). У всех пациенток симптомы дисфункции мочевого пузыря развились после дебюта РС. Появление жалоб на нарушение мочеиспускания пациентки отмечали через 3 [5,0; 2,0] года от дебюта РС, наиболее поздний срок начала ДНМП составил 10 лет от постановки диагноза, минимальный стаж дисфункции микции составлял год. Неотложные позывы к мочеиспусканию чаще одного раза в неделю испытывали 12 женщин (36,4%), с разной частотой возникновения 12 женщин (36,4%) отметили, что «не могут

удерживать мочу при срочном позыве». В течение дня 10 и более раз мочились 7 человек (21,2%). Всего 3 женщины (9,1%) имели жалобы только на симптомы накопления. Более одного раза за ночь просыпались, чтобы помочиться, 6 женщин с РС (18,2%), все они имели и другие симптомы расстройства мочеиспускания. У пациенток без симптомов ДНМП ноктурия не встречалась.

Устойчивая обструктивная симптоматика, присутствующая как минимум несколько раз в неделю, была представлена жалобами на снижение скорости мочеиспускания у 14 человек (42,4%), ощущение слабого напора струи, увеличение времени, необходимого для опорожнения, — у 13 (39,4%); прерывистым свое мочеиспускание описали 13 человек (39,4%), 11 (33,3%) испытывали потребность тужиться для опорожнения мочевого пузыря, чувство неполного опорожнения после мочеиспускания отмечали 12 человек (36,4%). Имели жалобы исключительно на симптомы фазы опорожнения 4 женщины (12,1%). Недержание мочи при напряжении испытывали 4 женщины с РС (12,1%), в возрасте от 35 до 46 лет (медиана возраста — 40,5 [44,25; 36,0] лет), при этом у 3 женщин наблюдались и другие симптомы со стороны мочевого пузыря. Нарушение фазы накопления беспокоило 1 пациентку, 2 другие имели сочетанные жалобы. Из 19 женщин консультацию уролога получили 10 пациенток, у всех установлен диагноз ДНМП, согласно данным УЗИ мочевого пузыря с оценкой ООМ в одном случае выявлен объем, равный 160 мл.

Согласно индексу КЖ, женщины с РС и нарушением мочеиспускания были не удовлетворены функцией мочевого пузыря в сравнении с женщинами без данных симптомов, $p < 0,05$ (рис. 3). Медиана индекса КЖ составила 2,0 [2,0; 1,0] балла. Худшее значение индекса урологического КЖ имели пациентки с симптомами фазы накопления и сочетанными симптомами дисфункции мочеиспускания (2,0 [2,75; 2,0]; 2,0 [2,0; 1,0] баллов соответственно; $p > 0,05$).

Результаты оценки степени выраженности нарушения мочеиспускания представлены в таблице. По всем доменам шкалы NBSS выявлено повышение средних значений показателей. Величина общего балла NBSS выше

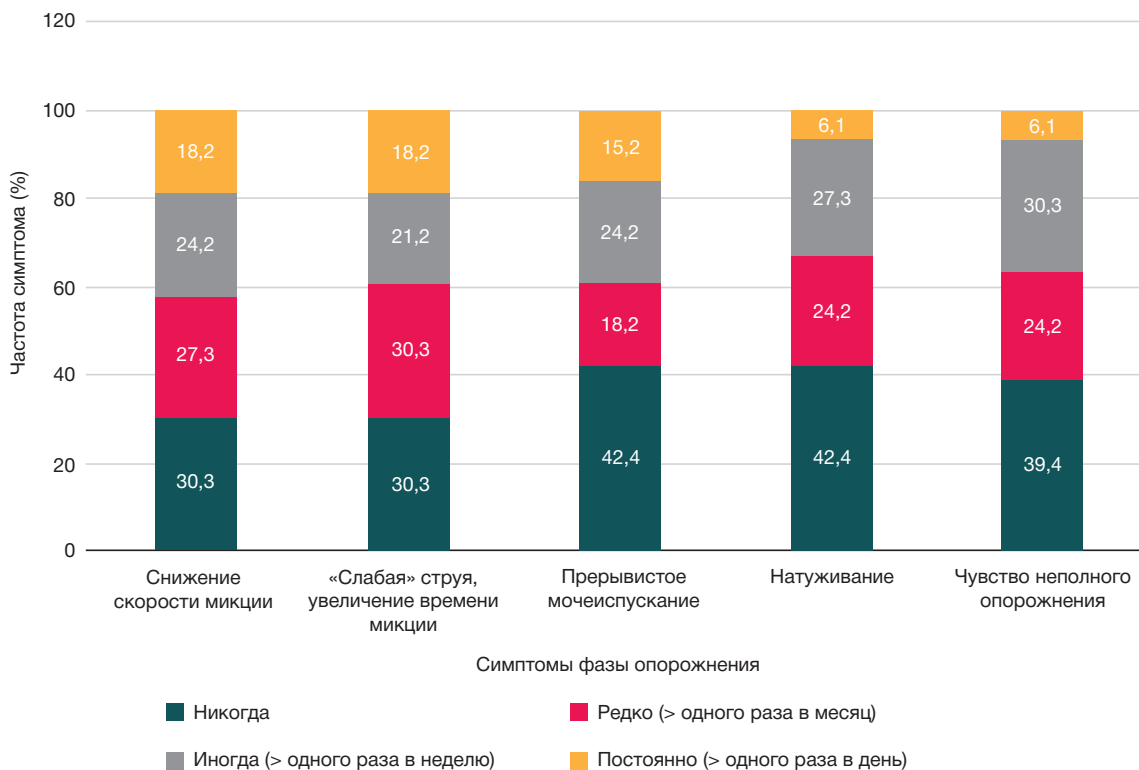


Рис. 2. Частота встречаемости симптомов фазы опорожнения у женщин с ремиттирующим РС согласно «Опроснику по функциям тазовых органов»

20 наблюдалась у 12 женщин (34,6%), что свидетельствует о средней степени тяжести расстройства функции мочевого пузыря, в пределах от 10 до 20 (низкая степень выраженности) — у 4 женщин (12,1%), остальные пациентки имели значение менее 10. Выявлены прямые слабые связи между степенью тяжести ДНМП согласно шкале NBSS, уровнем инвалидизации ($p = 349$; $p > 0,05$) и стажем заболевания ($p = 145$; $p > 0,05$).

Индекс КЖ отражал негативное влияние на самочувствие пациенток при любой клинической картине нарушения мочеиспускания, худший показатель имели женщины с сочетанием симптомов (3,0 [3,0; 2,0] баллов; $p > 0,05$). Почти треть женщин с РС (9 человек, 27,3%), имеющих ДНМП, указали, что «если всю оставшуюся жизнь мочевой пузырь будет работать так же, как сейчас» они будут чувствовать себя несчастными и неудовлетворенными.

Молекулярно-генетическое исследование мочи женщин с РС выявило ДНК условно-патогенных микроорганизмов (УПМ) у 8 человек (24,2%). Были обнаружены микроорганизмы порядка *Enterobacteriales* (4 человека), в том числе *Enterobacter cloacae* (1 человек), *Escherichia coli* (1 человек), *Klebsiella pneumoniae* + *Klebsiella oxytoca* (1 человек); виды из порядка *Pseudomonadales*: *Acinetobacter spp.* (1 человек), а также виды класса *Bacilli*: *Staphylococcus spp.* (3 человека) и *Streptococcus spp.* (2 человека). У 3 женщин (9%) выявлено сочетание представителей всех идентифицируемых классов бактерий. Разброс количества обнаруженных УПМ составил 2,5–5,7 Lg, что соответствует $10^{2,5}$ – $10^{5,7}$ ГЭ/образец. В рамках проведенного анкетирования у всех 8 пациенток была выявлена обструктивная симптоматика, которая проявлялась снижением напора струи, необходимостью натуживания и прерывистостью мочеиспускания, среди них у 5 (62,5%) было сочетание симптомов накопления и опорожнения, у 6 (75%) в урологическом анамнезе эпизоды цистита. Всего 12 женщин (36,4%) с момента постановки диагноза РС имели эпизоды ИМП: циститы,

в том числе рецидивирующие, и 1 случай пиелонефрита. В моче контрольной группы микроорганизмы не найдены ($p < 0,001$).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

При РС пациенты и медицинские работники часто сталкиваются с важной междисциплинарной проблемой — нейроурологическими расстройствами. Ряд зарубежных авторов указывают, что характер нарушений микции при РС варьирует от гиперактивности (34–91% пациентов) до арефлексии детрузора (20–37% пациентов) [1, 2]. В недавно проведенном исследовании эпидемиологии и характера расстройств мочеиспускания при РС, НДНМП выявлена у 65% пациентов [12]. Среди наших пациенток более половины (57,6%) имели различные симптомы расстройства функции мочеиспускания. Наиболее распространенными симптомами и нарушениями являются частые позывы к мочеиспусканию и гиперактивность мочевого пузыря [13]. У обследованных женщин с РС симптомы накопления и опорожнения были представлены почти в равной степени, 45,5% и 48,5% соответственно, что в первую очередь обусловлено локализацией поражения ЦНС. Вероятно, этим можно объяснить отсутствие статистически достоверной корреляционной связи между стажем заболевания и тяжестью дисфункции мочеиспускания. Выраженность того или иного симптома РС определяется расположением очагов демиелинизации, тяжестью обострения и качеством восстановления функции после него. Расстройство мочеиспускания при РС вносит значительный вклад в уровень дезадаптации пациентов, увеличивая степень инвалидизации [12]. Женщины с РС и ДНМП были более инвалидизированы, по сравнению с теми, у кого функция мочеиспускания не нарушена. В то же время они имели легкую и среднюю степень тяжести расстройства функции мочевого пузыря, значимой корреляционной связи между уровнем EDSS и



Рис. 3. Частота удовлетворенности работой мочевого пузыря (индекс КЖ) согласно Опроснику по функциям тазовых органов. * — $p < 0,05$, критерий χ^2

NBSS не обнаружено. Это согласуется с особенностями применения шкалы функциональной системы мочевого пузыря и кишечника и алгоритма определения общего балла по EDSS.

Важно, что немалая часть женщин (39,4%) имела нарушения мочеиспускания, при которых встречаются симптомы, связанные с трудностью удержания и опорожнения мочевого пузыря одновременно. Подобный вариант нейрогенного расстройства мочеиспускания развивается при наличии очагового поражения спинного мозга ниже моста (или продолговатого мозга) и выше крестцового отдела [14]. Следует отметить, около 80% пациентов с РС имеют очаги в спинном мозге, преимущественно в шейном отделе, которые чаще, чем поражения головного мозга, являются симптоматическими и могут вызывать значительную дезадаптацию в виде нарушения ходьбы, координации, функции мочевого пузыря и кишечника [3, 15, 16]. При сочетании симптомов опорожнения и накопления, как правило, пациенты обращают внимание именно на неотложные позывы и эпизоды недержания, обструктивные симптомы остаются вне поля зрения, и сохраняются условия для повреждения верхних мочевых путей. Одна из основных трудностей при диагностике затрудненного мочеиспускания — невозможность адекватной оценки его тяжести на основании субъективных жалоб пациента. В связи с этим целесообразно регулярно проводить скрининг на наличие нарушения фазы опорожнения, своевременно направлять на консультацию к урологу, проводить урофлоуметрию для количественной оценки скорости мочеиспускания, а также УЗИ мочевого пузыря для определения ООМ [5, 6].

В свою очередь, симптомы фазы накопления, как правило, отражающие нейрогенную детрузорную гиперактивность, также могут приводить к повреждению и расширению верхних мочевыводящих путей, развитию «нерефлюксных» пиелонефритов. Связано это с развитием фиброза в ткани детрузора, нарушением динамики мочевого пузыря [7, 17].

Увеличение частоты ночных мочеиспусканий у людей с РС является еще одним проявлением нарушения функции накопления и удержания мочи. Ноктурия ухудшает ночной сон, приводит к утомляемости, дневной сонливости, снижает КЖ [18, 19]. Распространенность ноктурии при РС выше, чем в популяции в целом, и колеблется от 20,9% до 48,8% [18]. Мы отметили, что более одного раза за ночь просыпались и ходили в туалет, чтобы помочиться 18,2% женщин с РС. В настоящее время обсуждают три различных механизма развития ноктурии: снижение емкости мочевого пузыря, общая полиурия и ночная полиурия [20, 21]. Известен широкий спектр причин, лежащих в основе этих трех патогенетических вариантов ноктурии, при РС описаны специфические факторы, не наблюдаемые у пациентов без неврологической патологии [20, 21].

Для оценки КЖ у людей с нейрогенной дисфункцией мочеиспускания разработаны специальные анкеты, определяющие индекс КЖ. Большинство исследователей РС вне зависимости от используемого инструмента оценки сходятся во мнении, что симптомы дисфункции мочеиспускания значительно влияют на КЖ пациентов [2, 12]. В российской популяции людей с РС проблема влияния дисфункции мочеиспускания на КЖ остается малоизученной, что, вероятно, во многом обусловлено тем, что специальные опросники были переведены на русский язык и валидированы не так давно [9, 11]. Согласно данным российского исследования по валидации краткой формы опросника КЖ больных с нейрогенными расстройствами мочеиспускания (SF-Qualiveen), пациенты с РС и нейрогенной ДНМП имели значительно более худший показатель КЖ [22]. В нашем исследовании каждая третья женщина с РС, имеющая дисфункцию мочеиспускания, указала на большую значимость для нее этой проблемы. Индекс КЖ из «Опросника по функциям тазовых органов» также отражал низкую удовлетворенность женщин с ДНМП качеством мочеиспускания в сравнении с теми пациентками, кто не имел подобных нарушений.

Таблица. Выраженность расстройства мочеиспускания у женщин с ремиттирующим РС по данным Шкалы симптомов нейрогенного мочевого пузыря (NBSS)

Женщины с РС и НДНМП n = 19	Средние значения баллов по доменам				Общий балл
	Недержание (0–29)	Накопление и опорожнение	Осложнения	Качество жизни	
	6,05 ± 5,43	10,08 ± 2,93	4,95 ± 4,36	2,1 ± 1,07	2,1 ± 8,85

На уровень КЖ и смертность людей с РС влияет не только основное заболевание, но и сопутствующие состояния, а также факторы образа жизни. Большую долю среди этих факторов составляют инфекции, особенно пневмония, грипп и ИМП [2]. Наличие ИМП у пациентов с РС тесно связано с наличием дисфункции мочеиспускания. ИМП являются одной из трех основных причин поступления в стационар пациентов с РС и достигают 30–50% от числа всех показаний для госпитализации [2, 8]. Согласно данным эпидемиологического исследования коморбидности РС, 3,5% от 815 пациентов имели ИМП [23]. Среди наших пациенток частота анамнестических указаний на ИМП составила 36,4%. В крупномасштабном ретроспективном исследовании причин смерти людей с РС, проведенном в Канаде за период с 1986 по 2013 г., ИМП были отмечены в 8% из 2153 случаев смерти как одна из основных причин гибели, в то время как среди населения в целом ИМП составили лишь 2% причин смерти [24].

При исследовании мочи больных РС с применением культуральных методов микробиологической диагностики выявлено, что наиболее частыми возбудителями ИМП были *Escherichia coli*, *Streptococcus beta-hemolytic B*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* и *Staphylococcus coagulase-negative* [8, 25]. В научной литературе нам не встретились данные, полученные с применением современных методик, позволяющих определять некультивируемые бактерии из мочи пациентов с РС и нейрогенной дисфункцией. В ходе данной работы проведена молекулярно-генетическая идентификация УМП мочи с использованием тест-системы «БакСкрин УМП» у женщин с РС. Асимптомная бактериурия наблюдалась в 24,2% случаев. Выявлены следующие представители: *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*; *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Acinetobacter spp.*, а также виды *Staphylococcus spp.* и *Streptococcus spp.*. Все эти микроорганизмы способны вызывать ИМП [25, 26]. Более того, *Enterobacter spp.*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus spp.*, обнаруженные в моче женщин с РС, относятся к группе особо значимых бактерий, названной ESKAPE: *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Enterobacter spp.* [27]. Эти бактерии, зачастую вызывающие тяжелые инфекции, обладают множественной устойчивостью к различным классам антибиотиков [28, 29]. ESKAPE-патогены внесены ВОЗ в приоритетный список возбудителей для создания новых антибактериальных препаратов или альтернативных способов лечения [27–29]. Разброс количества обнаруженных УМП составил $10^{2.5}$ – $10^{5.7}$ ГЭ/образец. Микробиологическая картина при НДНМП изменяется в зависимости от способа отведения мочи [30]. Все обследованные нами женщины мочились самостоятельно. Несмотря на ограниченное количество пациенток с выявленной УМП, нами был проведен детальный анализ симптоматики нарушений мочеиспускания в этой группе. Такой подход оказался актуальным в контексте понимания взаимосвязи между ИМП и различными расстройствами функции НМП. В нашем наблюдении все женщины с РС и обнаруженной бактериурией имели нарушение акта

мочеиспускания с обструктивными симптомами, а также эпизоды ИМП в анамнезе. Эти симптомы могут указывать на наличие нарушений в механизме мочеиспускания, которые, согласно современным исследованиям, могут быть связаны с детрузорно-сфинктерной диссинергией. Подобная форма нарушения мочеиспускания сочетает в себе симптомы накопления и признаки обструкции, в том числе остаточный объем мочи. Если задержка мочеиспускания и слабая струя могут привлечь внимание пациента, то остаточный объем после мочеиспускания часто не ощущается. Поэтому важно своевременно выявлять признаки нарушения опорожнения. Для более точной оценки выраженности этих нарушений необходимо проводить комплексное уродинамическое исследование, которое позволяет получить детальную информацию о функциональном состоянии НМП, включая динамику давления в мочевом пузыре и его объем [2]. Без этого исследования невозможно сделать окончательные выводы о степени и характере патологии. В одном из рассматриваемых случаев у пациентки с бактериурией был установлен значительный ООМ, составлявший 160 мл, и псевдодивертикулы по данным УЗИ. Эти находки могут свидетельствовать о длительном течении хронической задержки мочеиспускания, что, в свою очередь, может негативно сказываться на здоровье данной пациентки и предрасполагать к развитию инфекционных осложнений. Совместное наблюдение неврологом и урологом пациентов с НДНМП имеет важное значение для сохранения функции почек и предотвращения серьезных урологических, зачастую смертельных осложнений [2, 8].

Выводы

Расстройства мочеиспускания выявлены в 57,6% женщин с ремиттирующим РС. При клиническом обследовании у этой категории пациентов был использован специальный «Опросник по функциям тазовых органов», позволяющий неврологу детально оценить качество функционирования этой системы, провести скрининговую диагностику. С одинаковой частотой встречались симптомы фазы накопления и фазы опорожнения, при этом у большинства пациенток наблюдалось их сочетание. Преобладали расстройства функции НМП средней степени выраженности, значительно влияющие на КЖ. Особенностью нашего исследования является использование диагностического набора, позволяющего комплексно оценить качественный и количественный состав микрофлоры с акцентом на выявление широкого спектра УМП трех классов *Bacilli*, *Betaproteobacteria* и *Gammaproteobacteria*, наиболее часто вызывающих внебольничные и госпитальные инфекции. Предварительные результаты оценки микрофлоры мочи свидетельствуют о наличии не только общеизвестной *Escherichia coli*, но и других представителей УМП, в том числе относящихся к группе особо значимых бактерий ESKAPE, зачастую резистентных к противобактериальным препаратам. У женщин с выявленной УМП преобладали симптомы обструкции. Это подчеркивает важность

своевременного выявления и коррекции функциональных расстройств НМП для предотвращения инфекционно-воспалительных заболеваний. Нарушение опорожнения мочевого пузыря, вероятно, является одной из

причин, способствующих активному росту бактерий. Необходимо дальнейшее исследование для установления дополнительных факторов риска инфекционных осложнений НМП при РС.

Литература

- Sakakibara R. Urinary Dysfunction in Multiple Sclerosis, Neuromyelitis Optica, and Related Disorders. Handbook of Neurourology. Singapore, 2023: 737–45.
- Averbeck MA, Mehnert U, Al Mousa RT, Kessler TM. Epidemiology of Neurogenic Lower Urinary Tract Dysfunction. Handbook of Neurourology. Singapore, 2023: 135–40.
- Vecchio M, Chiamonte R, Di Benedetto P. Management of bladder dysfunction in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis of studies regarding bladder rehabilitation. Eur J Phys Rehabil Med. 2022; 58 (3): 387–96. DOI: 10.23736/S1973-9087.22.07217-3.
- de Sèze M, Ruffion A, Denys P, Joseph PA, Perrouin-Verbe B. The neurogenic bladder in multiple sclerosis: review of the literature and proposal of management guidelines. Mult Scler. 2007; 13 (7): 915–28. DOI: 10.1177/1352458506075651.
- Шварц П. Г., Попов С. В., Завалишин И. А. Патологические и нейрофармакологические особенности терапии хронической задержки мочи при рассеянном склерозе. Фарматека. 2017; 6 (339): 51–60.
- Шварц П. Г., Попов С. В. Нейрогенная хроническая задержка мочи у больных рассеянным склерозом. Трудный пациент. 2018; 16 (6): 61–64.
- Ozkan B, Demirkesen O, Durak H, Uygun N, Ismailoglu V, Cetinel B. Which factors predict upper urinary tract deterioration in overactive neurogenic bladder dysfunction? Urology. 2005; 66 (1): 99–104. DOI: 10.1016/j.urology.2005.02.009.
- Филиппова Е. С., Баженов И. В., Зырянов А. В. и др. Инфекции мочевыводящих путей у больных нейрогенным мочевым пузырем. Consilium Medicum. 2019; 21 (12): 139–44. DOI: 10.26442/20751753.2019.12.190676.
- Коршунова Е. С., Юсупова Д. Г., Зимин А. А. и др. Валидация опросника по функциям тазовых органов (Questionnaire on pelvic organ function) у неврологических больных в России. Андрология и генитальная хирургия. 2023; 24 (1): 90–99. DOI: 10.17650/2070-9781-2023-24-1-90-99.
- Sakakibara R, Shinotoh H, Uchiyama T, Sakuma M, Kashiwado M, Yoshiyama M, Hattori T. Questionnaire-based assessment of pelvic organ dysfunction in Parkinson's disease. Auton Neurosci. 2001; 92 (1–2): 76–85. DOI: 10.1016/S1566-0702(01)00295-8.
- Филиппова Е. С., Баженов И. В., Волкова Л. И., Москвина Е. Ю., Турова Е. Л., Попова Ю. В. Русскоязычная версия шкалы симптомов нейрогенного мочевого пузыря (NBSS). Урология. 2018; 6: 5–13. DOI: 10.18565/urology.2018.6.5-13.
- Зырянов А. В., Баженов И. В., Филиппова Е. С., Устинов Г. С., Турова Е. Л., Тореев И. О., Леушин Е. К. Эпидемиология и характер расстройств мочеиспускания у больных рассеянным склерозом. Вестник урологии. 2020; 8 (2): 29–36. DOI: 10.21886/2308-6424-2020-8-2-29-36.
- Bientinesi R, Campetella M, Nociti V, Bassi PF, Sacco E. Identification of brain structures involved in lower urinary tract symptoms and sexual dysfunctions in patients with multiple sclerosis. Glob J Med Res. 2021; 21 (2): 42–48.
- Mehnert U, van der Lely S, Seif M, Leitner L, Liechti MD, Michels L. Neuroimaging in Neuro-Urology. Eur Urol Focus. 2020; 6 (5): 826–37. DOI: 10.1016/j.euf.2019.12.006.
- Kreiter D, Postma AA, Hupperts R, Gerlach O. Hallmarks of spinal cord pathology in multiple sclerosis. J Neurol Sci. 2024; 456: 122846. DOI: 10.1016/j.jns.2023.122846.
- Sastre-Garriga J, Pareto D, Battaglini M, Rocca MA, Ciccarelli O, Enzinger C, et al. MAGNIMS consensus recommendations on the use of brain and spinal cord atrophy measures in clinical practice. Nat Rev Neurol. 2020; 16 (3): 171–82. DOI: 10.1038/s41582-020-0314-x.
- Vega-P JM, Pascual LA. High-pressure bladder: an underlying factor mediating renal damage in the absence of reflux? BJU Int. 2001; 87 (6): 581–4. DOI: 10.1046/j.1464-410x.2001.00082.x.
- Peyronnet B, Krupp LB, Reynolds WS, Gamé X, Amarenco G, Cornu JN, et al. Nocturia in Patients With Multiple Sclerosis. Rev Urol. 2019; 21 (2–3): 63–73.
- Andersson K-E, Madersbacher H, Altaweel W, Vasudeva P, Igawa Y. Drug Treatment. Handbook of Neurourology. Singapore, 2023; p. 281–315.
- Van Kerrebroeck P, Andersson KE. Terminology, epidemiology, etiology, and pathophysiology of nocturia. Neurourol Urodyn. 2014; 33 (Suppl.1): S2–5. DOI: 10.1002/nau.22595.
- Kowalik CG, Cohn JA, Delpé S, Reynolds WS, Kaufman MR, Milam DF, et al. Nocturia: Evaluation and Current Management Strategies. Rev Urol. 2018; 20 (1): 1–6. DOI: 10.3909/riu0797.
- Филиппова Е. С., Баженов И. В., Москвина Е. Ю., Зырянов А. В., Борзунов И. В. Перевод и апробация русскоязычной версии опросника SF-Qualiveen. Урологические ведомости. 2019; 9: 100.
- Kapica-Topczevska K, Tarasiuk J, Chorąży M, Czarnowska A, Brola W, Szczepański M, et al. The epidemiology of comorbidities among multiple sclerosis patients in northeastern Poland. Mult Scler Relat Disord. 2020; 41: 102051. DOI: 10.1016/j.msard.2020.102051.
- Harding K, Zhu F, Alotaibi M, Duggan T, Tremlett H, Kingwell E. Multiple cause of death analysis in multiple sclerosis: A population-based study. Neurology. 2020; 94 (8): e820–e829. DOI: 10.1212/WNL.0000000000008907.
- Medeiros Junior WLG, Demore CC, Mazaró LP, de Souza MFN, Parolin LF, Melo LH, et al. Urinary tract infection in patients with multiple sclerosis: An overview. Mult Scler Relat Disord. 2020; 46: 102462. DOI: 10.1016/j.msard.2020.102462.
- Гребенкина П. В., Сельков С. А., Краева Л. А., Соколов Д. И. Взаимодействие бактерий группы ESKAPE и NK-клеток: взаимная регуляция и роль в развитии репродуктивных патологий. Инфекция и иммунитет. 2023; 13 (4): 609–626. DOI: 10.15789/2220-7619-CBE-15452.
- Miller WR, Arias CA. ESKAPE pathogens: antimicrobial resistance, epidemiology, clinical impact and therapeutics. Nat Rev Microbiol. 2024; 22 (10): 598–616. DOI: 10.1038/s41579-024-01054-w.
- Ярец Ю. И. Патогенный потенциал бактерий группы ESKAPE, выделенных из ран: характеристика фено- и генотипических маркеров и возможность их практического применения. Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2022; 20 (4): 400–13. DOI: 10.25298/2221-8785-2022-20-4-400-413.
- Phé V, Chartier-Kastler E, Panicker JN. Management of neurogenic bladder in patients with multiple sclerosis. Nat Rev Urol. 2016; 13 (5): 275–88. DOI: 10.1038/nrurol.2016.53.
- Panicker JN, Fowler CJ. Lower urinary tract dysfunction in patients with multiple sclerosis. Handb Clin Neurol. 2015; 130: 371–81. DOI: 10.1016/B978-0-444-63247-0.00021-3.

References

- Sakakibara R. Urinary Dysfunction in Multiple Sclerosis, Neuromyelitis Optica, and Related Disorders. Handbook of Neurourology. Singapore, 2023: 737–45.
- Averbeck MA, Mehnert U, Al Mousa RT, Kessler TM. Epidemiology

- of Neurogenic Lower Urinary Tract Dysfunction. Handbook of Neurourology. Singapore. 2023: 135–40.
3. Vecchio M, Chiaramonte R, Di Benedetto P. Management of bladder dysfunction in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis of studies regarding bladder rehabilitation. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2022; 58 (3): 387–96. DOI: 10.23736/S1973-9087.22.07217-3.
 4. de Sèze M, Ruffion A, Denys P, Joseph PA, Perrouin-Verbe B. The neurogenic bladder in multiple sclerosis: review of the literature and proposal of management guidelines. *Mult Scler.* 2007; 13 (7): 915–28. DOI: 10.1177/1352458506075651.
 5. Shvarts PG, Popov SV, Zavalishin IA. Patofiziologicheskie i nejrofarmakologicheskie osobennosti terapii hronicheskoy zaderzhki mochi pri rassejannom skleroze. *Farmateka.* 2017; 6 (339): 51–60. Russian.
 6. Shvarts PG, Popov SV. Nejrogennaja hronicheskaja zaderzhka mochi u bol'nyh rassejannym sklerozom. *Trudnyj pacient.* 2018; 16 (6): 61–64. Russian.
 7. Ozkan B, Demirkesen O, Durak H, Uygun N, Ismailoglu V, Cetinel B. Which factors predict upper urinary tract deterioration in overactive neurogenic bladder dysfunction? *Urology.* 2005; 66 (1): 99–104. DOI: 10.1016/j.urology.2005.02.009.
 8. Filippova ES, Bazhenov IV, Zyryanov AV, Borzunov IV, et al. Infekcii mochevyvodjashhijh putej u bol'nyh nejrogennym mochevym puzyrem. *Consilium Medicum.* 2019; 21 (12): 139–44. DOI: 10.26442/20751753.2019.12.190676. Russian.
 9. Korshunova ES, Yusupova DG, Zimin AA, Pyatnitskaya TM, Zaitsev AB, Yatsko KA, et al. Validacija oprosnika po funkcijam tazovyh organov (Questionnaire on pelvic organ function) u nevrologicheskijh bol'nyh v Rossii. *Andrologija i genital'naja hirurgija.* 2023; 24 (1): 90–99. DOI: 10.17650/2070-9781-2023-24-1-90-99. Russian.
 10. Sakakibara R, Shinotoh H, Uchiyama T, Sakuma M, Kashiwado M, Yoshiyama M, Hattori T. Questionnaire-based assessment of pelvic organ dysfunction in Parkinson's disease. *Auton. Neurosci.* 2001; 92 (1–2): 76–85. DOI: 10.1016/S1566-0702(01)00295-8.
 11. Philippova ES, Bazhenov IV, Volkova LI, Moskvina EY, Turova EL, Popova YV. Russkojazychnaja versija shkaly simptomov nejrogennogo mochevogo puzyrya (NBSS). *Urologija.* 2018; 6: 5–13. DOI: 10.18565/urology.2018.6.5-13. Russian.
 12. Zyryanov AV, Bazhenov IV, Philippova ES, Ustinov GS, Turova EL, Toreyev IO, et al. Jepidemiologija i harakter rasstrojstv mocheispuskanija u bol'nyh rassejannym sklerozom. *Vestnik urologii.* 2020; 8 (2): 29–36. DOI: 10.21886/2308-6424-2020-8-2-29-36. Russian.
 13. Bientinesi R, Campetella M, Nociti V, Bassi PF, Sacco E. Identification of brain structures involved in lower urinary tract symptoms and sexual dysfunctions in patients with multiple sclerosis. *Glob J Med Res.* 2021; 21 (2): 42–48.
 14. Mehnert U, van der Lely S, Seif M, Leitner L, Liechti MD, Michels L. Neuroimaging in Neuro-Urology. *Eur Urol Focus.* 2020; 6 (5): 826–37. DOI: 10.1016/j.euf.2019.12.006.
 15. Kreiter D, Postma AA, Hupperts R, Gerlach O. Hallmarks of spinal cord pathology in multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 2024; 456: 122846. DOI: 10.1016/j.jns.2023.122846.
 16. Sastre-Garriga J, Pareto D, Battaglini M, Rocca MA, Ciccarelli O, Enzinger C, et al. MAGNIMS consensus recommendations on the use of brain and spinal cord atrophy measures in clinical practice. *Nat Rev Neurol.* 2020; 16 (3): 171–82. DOI: 10.1038/s41582-020-0314-x.
 17. Vega-P JM, Pascual LA. High-pressure bladder: an underlying factor mediating renal damage in the absence of reflux? *BJU Int.* 2001; 87 (6): 581–4. DOI: 10.1046/j.1464-410x.2001.00082.x.
 18. Peyronnet B, Krupp LB, Reynolds WS, Gamé X, Amarenco G, Cornu JN, et al. Nocturia in Patients With Multiple Sclerosis. *Rev Urol.* 2019; 21 (2–3): 63–73.
 19. Andersson K-E, Madersbacher H, Altaweel W, Vasudeva P, Igawa Y. Drug Treatment. *Handbook of Neurourology.* Singapore, 2023; p. 281–315.
 20. Van Kerrebroeck P, Andersson KE. Terminology, epidemiology, etiology, and pathophysiology of nocturia. *Neurourol Urodyn.* 2014; 33 (Suppl.1): S2–5. DOI: 10.1002/nau.22595.
 21. Kowalik CG, Cohn JA, Delpé S, Reynolds WS, Kaufman MR, Milam DF, et al. Nocturia: Evaluation and Current Management Strategies. *Rev Urol.* 2018; 20 (1): 1–6. DOI: 10.3909/riu0797.
 22. Filippova ES, Bazhenov IV, Moskvina EYu, Zyryanov AV, Borzunov IV. Perevod i aprobacija russkojazychnoj versii oprosnika SF-Qualiveen. *Urologicheskie vedomosti.* 2019; 9: 100. Russian.
 23. Kapica-Topczewska K, Tarasiuk J, Chorąży M, Czarnowska A, Broła W, Szczepański M, et al. The epidemiology of comorbidities among multiple sclerosis patients in northeastern Poland. *Mult Scler Relat Disord.* 2020; 41: 102051. DOI: 10.1016/j.msard.2020.102051.
 24. Harding K, Zhu F, Alotaibi M, Duggan T, Tremlett H, Kingwell E. Multiple cause of death analysis in multiple sclerosis: A population-based study. *Neurology.* 2020; 94 (8): e820–e829. DOI: 10.1212/WNL.0000000000008907.
 25. Medeiros Junior WLG, Demore CC, Mazaró LP, de Souza MFN, Parolin LF, Melo LH, et al. Urinary tract infection in patients with multiple sclerosis: An overview. *Mult Scler Relat Disord.* 2020; 46: 102462. DOI: 10.1016/j.msard.2020.102462.
 26. Grebenkina PV, Selkov SA, Kraeva LA, Sokolov DI. Vzaimodejstvie bakterij gruppy ESKAPE i NK-kletok: vzaimnaja regulacija i rol' v razvitii reprodukativnyh patologij. *Infekcija i immunitet.* 2023; 13 (4): 609–26. DOI: 10.15789/2220-7619-CBE-15452.
 27. Miller WR, Arias CA. ESKAPE pathogens: antimicrobial resistance, epidemiology, clinical impact and therapeutics. *Nat Rev Microbiol.* 2024; 22 (10): 598–616. DOI: 10.1038/s41579-024-01054-w.
 28. Yarets Yul. Patogennyj potencial bakterij gruppy ESKAPE, vydelennyh iz ran: harakteristika feno- i genotipicheskijh markerov i vozmozhnost' ih prakticheskogo primenenija. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta.* 2022; 20 (4): 400–13. DOI: 10.25298/2221-8785-2022-20-4-400-413. Russian.
 29. Phé V, Chartier-Kastler E, Panicker JN. Management of neurogenic bladder in patients with multiple sclerosis. *Nat Rev Urol.* 2016; 13 (5): 275–88. DOI: 10.1038/nrurol.2016.53.
 30. Panicker JN, Fowler CJ. Lower urinary tract dysfunction in patients with multiple sclerosis. *Handb Clin Neurol.* 2015; 130: 371–81. DOI: 10.1016/B978-0-444-63247-0.00021-3.