

## ТРИДЦАТЬ ЛЕТ ПРИМЕНЕНИЯ ОБЪЕМОБРАЗУЮЩИХ ПРЕПАРАТОВ В ЛЕЧЕНИИ ПУЗЫРНО-МОЧЕТОЧНИКОВОГО РЕФЛЮКСА (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)

*Сизонов В.В.<sup>1,2</sup>, Макаров А.Г.<sup>2</sup>, Добросельский М.В.<sup>2</sup>, Макаров Г.А.<sup>2</sup>, Клюка И.В.<sup>2</sup>,  
Шалденко О.А.<sup>2</sup>, Коган М.И.<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Кафедра урологии и репродуктивного здоровья человека с курсом детской урологии-андрологии ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России, г.Ростов-на-Дону

<sup>2</sup>ГУЗ Областная детская больница, г.Ростов-на-Дону

*В статье приведен литературный обзор мировых научных работ за последние 30 лет, посвященных использованию различных видов объемобразующих препаратов для коррекции пузырно-мочеточникового рефлюкса, сформулированы основные требования к их характеристикам.*

**Ключевые слова:** *пузырно-мочеточниковый рефлюкс, объемобразующие препараты*

## THIRTY YEARS OF USE AUGMENTING SUBSTANCES IN TREATMENT VESICoureTERAL REFLUX (LITERATURE REVIEW)

*Sizonov V.V.<sup>1,2</sup>, Makarov A.G.<sup>2</sup>, Dobroselsky M.V.<sup>2</sup>, Makarov G.A.<sup>2</sup>, Klyuka I.V.<sup>2</sup>,  
Shaldenko O.A.<sup>2</sup>, Kogan M.I.<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Department of Urology and Human Reproductive Health with a Course of Pediatric Urology-Andrology Rostov State Medical University, Rostov-on-Don

<sup>2</sup>Regional Children's Hospital, Rostov-on-Don

*This article contains literary review of world scientific papers of over the last 30 years dedicated to the use of different types of augmenting substances in treatment vesicoureteral reflux, formulated the main requirements to their specifications.*

**Key words:** *vesicoureteral reflux, augmenting substances*

**В**ысокая частота выявления пузырно-мочеточникового рефлюкса (ПМР) в детской популяции (0,4-1,8% в возрасте от 0 до 15 лет) [1], и у больных с инфекцией мочевых путей (30-50%) [2, 3] с одной стороны, а также вероятность развития рефлюкс-нефропатии, вплоть до развития хронической почечной недостаточности с другой стороны, определяют актуальность исследований, посвященных про-

блеме диагностики и лечения ПМР [4]. Развитие, используемых при лечении ПМР, технологий привело к появлению двух типов хирургических вмешательств: различных вариантов реимплантации мочеточников и трансуретральных введений объемобразующих препаратов.

В настоящее время во всем мире, особенно в США, эндоскопические вмешательства рассматриваются как

метод первой линии в хирургическом лечении ПМП. Совершенствование трансуретральной хирургии ПМП сопровождалось появлением новых объемобразующих препаратов.

Уроимпланты можно разделить на естественные или аутогенные (фибробласты, плазменный сгусток, адипоциты, хондроциты, коллаген человека, бычий дермальный коллаген и.т.д) и синтетические: политетрафлуорэтилен (тефлоновая паста), полидиметилсилоксан (силикон, Macroplastique), полиакриламидный гидрогель (DAM+, Интерфалл, Формакрил), декстраномер гиалуроновой кислоты (Urodex, Deflux), макрочастицы кополимера полиакрилового поливинилового спирта (Vantris). Второй важной характеристикой имплантов является их стабильность, т.е способность сохранять объем в отдаленные сроки после операции. Нестабильным имплантам являются политетрафлуорэтилен, полидиметилсилоксан, полиакриламидный гидрогель, макрочастицы кополимера полиакрилового поливинилового спирта. К нестабильным имплантам относится коллаген, хондроциты, адипоциты. Декстраномер гиалуроновой кислоты можно считать промежуточным видом имплантов, т.к он способен терять до 25% объема в течении года после введения.

Первым объемобразующим имплантом использованным для коррекции ПМП, была тефлоновая паста,

которую стали широко применять с 1984 года основатели методики эндоскопической коррекции ПМП, введя понятие «STING» – Subureteral Teflon INGection [5]. В 1981 г. E. Matouschek [6] произвел введение тефлоновой пасты 2 пациентам: ребенку 8 лет с 4-й степенью рефлюкса и пациентке 71 года с двусторонним рефлюксом. В 1984 г. P. Puri [5] осуществил коррекцию, экспериментально вызванного ПМП, интравезикальной инъекцией тефлона у поросят. К 1988 г. В.О. Donnell и P. Puri имели опыт эндоскопического лечения 400 больных с рефлюксом [7]. У данной группы больных в 80% рефлюкс исчез после 1-й инъекции, в 10% – после 2-й, в 1% – после 3-й и в 1% – после 4-й. В 6% случаев степень рефлюкса уменьшилась после одной инъекции. Лишь в 2% случаев не зафиксировано изменений степени ПМП.

Тефлон состоит на 50% из суспензии частиц политетрафторэтилена, растворенных в глицерине. Имплантация тефлона сопровождается реакцией организма в виде гистиоцитарной инфильтрации и последующим образованием тонкой фиброзной ткани. В месте введения образуется гранулема. При изучении имплантации тефлоновой пасты на экспериментальных животных получены данные о миграции ее частиц в паренхиматозные органы [8]. Это объяснялось маленькими размерами частиц тефлоновой пасты

(от 5 до 100 микрон, более 90% с размером менее 40 микрон), и способностью тканевых макрофагов фагоцитировать частицы размером более 80 микрон. По данным проведенного мультицентрового исследования [9] при использовании тефлона в качестве импланта удалось ликвидировать рефлюкс в 85% случаев после 2 и более введений. Опыт клинического применения тефлона демонстрировал высокую частоту ликвидации ПМР с одной стороны, с другой – возможность его миграции, что определяло необходимость поиска альтернативных материалов.

Первой альтернативой тефлону стало применение в конце 90-х бычьего дермального коллагена для эндоскопической коррекции ПМР. Анализ ближайших результатов использования коллагена продемонстрировал эффективность в 80% наблюдений. [10]. Немецкие урологи, изучив пятилетний опыт использования коллагена для эндопластик установили, что через 1 год после операции эффективность составила 64%, а через три года – 58% [11]. Исследователи из Финляндии сообщили о результатах коллагенопластики, в которых снижение эффективности эндоскопического лечения происходило с 94% через месяц после операции до 82% через 4 года [12]. Бабагин И.Л. и соавт. в 2002 опубликовали результаты 10 летнего опыта применения коллагена у детей. Было установлено, что после первой импланта-

ции ПМР удавалось ликвидировать в 80% случаев. У 98% больных после эндоимплантации отсутствовали обострения пиелонефрита [13].

К достоинствам использования бычьего коллагена можно отнести минимальную реакцию тканей со стороны организма, отсутствие образования гранулемы. Недостатком же коллагена является необходимость заимствовать клетки у специально разводимых для этих целей животных, возможным провоцированием аллергических реакций в ответ на внедрение чужеродного протеина, необходимость выполнения кожных тестов перед эндокоррекцией, уплощение через несколько месяцев сформированного валика, что значительно уменьшает процент эффективности в отдаленные сроки после эндокоррекции.

С начала 2000 года в зарубежной литературе статей, содержащих результаты использования коллагена для коррекции ПМР, не публиковалось.

С 1993 года полидиметилсилоксана (силикон) получил широкое распространение в детских урологических клиниках, преимущественно, стран Европы и в Канаде [14].

Силикон (полидиметилсилоксана) изготовлен из плотных частиц полидиметилсилоксана, находящихся в виде взвеси в специальном гидрогеле. Эта структура состоит из геля и твердых частиц в соотношении 60% к 40%. Физические свойства очень похожи на

свойства тефлона. Разница только в том, что частицы силикона крупнее (16-400  $\mu\text{m}$ ). Инъекции частиц силикона (менее 70  $\mu\text{m}$ ) несут риски фагоцитоза и миграции. Изначально в месте введения силиконовой пасты организм реагирует увеличением числа макрофагов и фибробластов, позже их число уменьшается, отмечается рост коллагена [15]. В дальнейшем силиконовые частицы инкапсулируются с образованием фиброзной оболочки и возможным развитием гранулемы в месте инъекции. Существуют публикации демонстрирующие возникновение иммунных реакций организма на введенный силикон с возможным риском последующей миграции в лимфатические узлы [16]. В экспериментах на животных отмечались миграции в легкие и почки. В работах DeLustro F. et al. [16] и Hertz D. et. al. [17] эффективность применения силикона варьировала от 77% до 84% случаев.

Декстраномер гиалуроновой кислоты был разработан в 1990-х годах. Он состоял из микросфер диаметром 80-120  $\mu\text{m}$  и гиалуроновой кислоты. Опыт применения объемобразующих препаратов данной группы по данным различных публикаций показывает отсутствие иммунологических и аллергических реакций [18, 19, 20]. Гистологические анализы после инъекции декстраномер гиалуроновой кислоты показали рост фибробластов и сосудов между микросферами, а также образо-

вание коллагена. После введения декстраномера полученный валик уплотняется медленно: примерно на 25% за первый год. Исследования на животных показали, что данный препарат остается в месте введения спустя 3 года после введения без образования гранулем или кальцификации [21, 22]. Декстраномер гиалуроновой кислоты был одобрен для использования в Европе в 1998 году для лечения всех степеней ПМР, затем в 2001 году и управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами в США (US Food and Drug Administration).

Оценка применения этой группы уроимплантов по результатам исследований, показала исчезновение рефлюкса в 90% при I ст. при II ст. – в 82%, при III ст. – в 73%, при IV ст. – в 65% наблюдений. Общая эффективность после первого введения составила от 72% до 89% случаев [23, 24, 25, 26].

В России, для эндокоррекции ПМР с 1996 года широкое распространение получил полиакриламидный гель. В зависимости от торговой марки, дополнительных компонентов, входящих в состав геля в отечественной литературе сообщалось о результатах эндоскопического лечения при введении под устье мочеточника полиакриламидного геля «Интерфалл», «Формакирил», «DAM+» [27, 28, 29]. Особенностью наиболее современной формы геля «DAM+» стало наличие

ионов серебра и меньшая вязкость по сравнению с «Формакилом» и «Интерфаллом» [30, 31]. Имплантация полиакриламидного геля «DAM+» не вызывала воспалительных изменений в тканях, препарат не имел токсического воздействия на органы и системы организма, что было показано в независимых исследованиях [32]. Применение геля «DAM+» позволяло добиться при I-II ст. исчезновения рефлюкса в 96%, при III ст. – в 87%, при IV ст. – в 76%. при V ст. – в 53%. Общая эффективность лечения после первого введения достигала от 66% и до 89% после второй имплантации [30, 31, 32].

В последние годы появилась серия статей, посвященных результатам применения нового стабильного биоимпланта на основе макрочастиц кополимера полиакрилового поливинилового спирта, растворенного в 40% растворе глицерола. Уроимплант данной группы не является биodeградируемым агентом синтетического происхождения. Его молекулярная масса очень высока (90-1000µm, большинство молекул >300µm) что обуславливает отсутствие миграции [33].

Исследованы результаты лечения 83 пациентов, пролеченных в период между 2005 и 2006 гг. в ходе многоцентрового испытания в Южной Америке с помощью кополимера полиакрилового поливинилового спирта [34]. Проанализированы данные после эндоскопической коррекции ПМР у 88

мочеточников (41 правый мочеточник и 47 левый мочеточник). Среди этих пациентов ПМР II степени отмечен у 36,4%, ПМР III степени – у 46,6%, ПМР IV степени – у 17% пациентов. Количество вводимого препарата составило от 0,2 до 1,6 мл, в среднем 0,76 мл. Средний период наблюдения составил 20 месяцев с диапазоном 16-24 месяцев. ПМР устранен в 88,6% мочеточников, уменьшение степени рефлюкса достигнуто в 6,8% случаев, ПМР сохранился у 4,6% пациентов.

В 2011 году Chertin V. et. al. проанализировали эффективность применения кополимера полиакрилового поливинилового спирта (Vantris). Эндоимплантация была выполнена 38 пациентам в возрасте  $5,3 \pm 3,8$  лет, на 59 мочеточниках. При этом ПМР I ст. был у 5 мочеточников, II ст. – 11, III ст. – 23, IV ст. – 15 и V ст. – у 5 соответственно. При контрольном обследовании через 3 мес рефлюкс был устранен в 56 (94,9%), из 59 мочеточников (35/38 пациентов) после однократного введения [35].

Накопленный мировой опыт использования различных видов объемобразующих препаратов для коррекции ПМР позволяет сформулировать ряд требований к их характеристикам. Современные уроимпланты должны сохранять большую часть введенного объема, их вязкость не должна создавать проблем во время введения, вызывать минимальное количество им-

мунных реакции со стороны тканей и не осложнять выполнение в последующем при необходимости открытых антирефлюксных операций.

– ✦ –

## ЛИТЕРАТУРА

1. Sargent M.A. What is the normal prevalence of vesicoureteral reflux? // *Pediatr Radiol.* – 2000. – №30. – P. 87-93.
2. Menezes M, Puri P. Familial vesicoureteral reflux – is screening beneficial? // *J Urol.* – 2009. – Vol.182, Suppl.4. – P. 3-7.
3. Alsaywid B.S., Saleh H., Deshpande A. et al. High grade primary vesicoureteral reflux in boys: long-term results of a prospective cohort study // *J Urol.* – 2010. – №184. – P. 598-603.
4. Lypsky H., Wurnschimmel I. Endoscopic treatment of vesicoureteral reflux with collagen: five years experience // *Brit J Urol.* – 1993. – Vol.72, №2. – P. 965-968.
5. Puri P., O'Donnell B. Correction of experimentally produced vesicoureteric reflux in the piglet by intravesical injection of Teflon // *Br Med J.* – 1984. – Vol.289, №6436. – P. 5-7.
6. Matouschek E. Treatment of vesicoureteral reflux by transurethral teflon injection // *J Urologe A.* – 1981. – №20. – P. 263-264.
7. O'Donnell B., Puri P. Treatment of vesicoureteric reflux by endoscopic injection of Teflon. // *Br Med J.* – 1984. – №289. – P. 7.
8. O'Donnell B., Puri P. Technical refinements in endoscopic correction of vesicoureteral reflux // *J Urol.* – 1988. – №140. – P. 11-12.
9. Aragona F., D'Urso L., Scremin E. et al. Polytetrafluoroethylene giant granuloma and adenopathy: long-term complication following subureteral polytetrafluoroethylene injection for the treatment of vesicoureteral reflux in children // *J Urol.* – 1997. – №158. – P. 1539-1542.
10. Frei P., Lutz N., Berger D. et al. Histological behavior of glutaraldehyde cross-linked bovine collagen injected into the human bladder for the treatment of vesicoureteral reflux // *J Urol.* – 1994. – №152. – P. 632.
11. Frankenschmidt A., Katzenwadel A., Zimmerhackl L.B. et al. Endoscopic treatment of reflux by subureteric collagen injection: critical review of 5 years' experience // *J Endourol.* – 1997. – Vol.11, №5. – P. 343-348.
12. Reunane M. Correction of vesicoureteral reflux in children by endoscopic collagen injection: a prospective study // *J Urol.* – 1995. – Vol.154, №6. – P. 2156-2158.
13. Бабанин И.Л., Казанская И.В., Коноплев В.Д. Эффективность эндоскопического лечения пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей с использованием биоимплантатов // В кн.:

Материалы X Российского съезда урологов. – М., 2002. – С. 698-699.

14. Aboutaleb H., Bolduc S., Houry A.E. et al. Polydimethylsiloxane injection versus open surgery for the treatment of vesicoureteral reflux in complete duplex systems // *J Urol.* – 2003. – Vol.170, №4. – P. 1563-1565.

15. Hatanaka S., Oneda S., Okazi K. et al. Induction of malignant fibrous histiocytoma in female Fisher rats by implantation of cyanoacrylate, zirconia, polyvinylchloride or silicone // *In Vivo.* – 1993. – №7. – P. 111-115.

16. DeLustro F., Keefe J., Fong A.T. et al. The biochemistry, biology and immunology of injectable collagens: Contingen Bard collagen implant in treatment of urinary incontinence // *Pediatr Surg Int.* – 1991. – №6. – P. 5-8.

17. Herz D., Hafez A. et al. Efficacy of endoscopic subureteral polydimethylsiloxane injection for treatment of vesicoureteral reflux in children: a north american clinical report // *J Urol.* – 2001. – Vol.166, №5. – P. 1880-1886.

18. Kajbafzadeh A. M., Habibi Z., Tajik P. Endoscopic subureteral urocol injection for the treatment of vesicoureteral reflux // *J Urol.* – 2006. – Vol.175, №4. – P. 1480-1483.

19. Larsson E., Stenberg A.M, Lindholm A. et al. Experimental studies of an injectable dextranomer-based implant. Histopathology, volume changes and DANN analysis. // In: Postmenopausal disorders with special reference to urinary

incontinence, III. *Acta Universitatis Upsaliensis.* – 1998. – P. 1-15.

20. Stenberg A., Lackgren G. A new bioimplant Deflux System for endoscopic treatment of vesicoureteral reflux. Experimental and clinical results // *J Urol.* – 1995. – №154. – P. 3-8.

21. Левандовский А.Б. Результаты лечения пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей эндоскопическим методом: Автореф. дис.... канд. мед. наук – СПб, 2007. – 23 с.

22. Stenberg A., Lackgren G. A new bioimplant Deflux System for endoscopic treatment of vesicoureteral reflux. Experimental and clinical results // *J Urol.* – 1995. – №154. – P. 3-8.

23. Dodat H. Traitment endoscopique du reflux vesicorenal chez l'enfant // *Arch Pediatr.* – 1994. – №1. – P. 93-100.

24. Kirsch AJ, Perez-Brayfield MR, Smith EA, Scherz HC. The modified sting procedure to correct vesicoureteral reflux: improved results with submucosal implantation within the intramural ureter. *J Urol* 2004;171:24-36.

25. Puri P., Chertin B., Muruges V. et al. Treatment of vesicoureteral reflux by endoscopic injection of dextranomer/hyaluronic acid copolymer (Deflux): preliminary results // *J Urol.* – 2003. – №170. – P. 1-7.

26. Chertin B., Colhoun E., Velayudham M. et al. Endoscopic treatment of vesicoureteral reflux. An eleven to seventeen years follow up // *J Urol.* – 2002. – №154. – P. 45-49.