

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2021-14-4-100-110>

Эндоскопическая коррекция пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей: дифференцированный выбор метода, материала и его дозирования

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Р.С. Байбиков¹, В.А. Шадеркина², М.А. Погодина³, С.А. Успенский⁴, М.Г. Миронова⁵

¹ Государственное автономное учреждение здравоохранения «Детская республиканская клиническая больница МЗ Республики Татарстан», д. 140, корп. 1, Оренбургский тракт, Казань, 420010, Россия

² Урологический информационный портал Uroweb.ru; д. 11, ул. Золотая, Москва, 105094, Россия

³ Компания Бионотра SA, 26, Rue Adrien-Lachenal, 1207, Женева, Швейцария

⁴ Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт синтетических полимерных материалов им. Н.С. Ениколопова» Российской Академии Наук; д. 70, ул. Профсоюзная, Москва, 117393, Россия

⁵ Филиал Акционерного общества Бионотра (Швейцария); д. 4, стр. 2, Киевское шоссе 22-й км, Москва, 108811, Россия

Контакт: Погодина Мария Александровна, m-pogodina@mail.ru

Аннотация:

Введение. Трендом современной медицины в последнее десятилетие является все более частый приоритет малоинвазивных технологий и максимально возможная отсрочка обширных хирургических вмешательств по показаниям, что особенно актуально в детской урологической практике.

Материалы и методы. Представленная работа посвящена анализу составов, эффектов и последствий при применении различных гелевых имплантатов для коррекции ПМР. Всего для публикации отобраны 19 российских, 30 зарубежных научных публикаций и 3 Приказа Минздрава России. Оценивали изолированные свойства полимерных материалов, их прогнозируемое поведение *in vitro* в различных внешних условиях, после имплантации в биологические ткани, а также клинические данные, полученные практикующими специалистами в области детской урологии.

Результаты. Различные объемобразующие гели применяются для эндоскопической коррекции ПМР у детей в течение 40 лет, однако ряд вопросов по выбору протокола первичного эндоскопического лечения и коррекции в настоящее время остается открытым. Первый шаг при лечении ПМР остается за эндоскопической коррекцией (ЭК), а хирургией второго шага является реимплантация мочеточника. Хотя методика ЭК и является зрелой, более глубокое изучение ранее известных полимеров и появление новых объемобразующих агентов (ООА) на основе различных субстанций постепенно приводит к переосмыслению подходов к выбору ООА. Инертный и биосовместимый полиакриламидный гель 3-го поколения Рефлюксин уже за 1 год клинического применения показал свою стабильную эффективность и безопасность в ближайшем периоде после имплантации при разных степенях ПМР.

Выводы. Разработки и достижения современных подходов в лечении ПМР в будущем обещают стандартизировать выбор методики ЭК и помочь выстроить алгоритм для определения оптимальной тактики эндоскопической коррекции рефлюкса с применением всего имеющего спектра объемобразующих агентов.

Ключевые слова: детская урология; пузырно-мочеточниковый рефлюкс; эндоскопическая коррекция; объемобразующий агент; полимер; Рефлюксин; полиакриламид; ПААГ; PPC; DxHA; коллаген.

Для цитирования: Байбиков Р.С., Шадеркина В.А., Погодина М.А., Успенский С.А., Миронова М.Г. Эндоскопическая коррекция пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей: дифференцированный выбор метода, материала и его дозирования. Экспериментальная и клиническая урология 2021;14(4):100-110; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2021-14-4-100-110>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2021-14-4-100-110>

Endoscopic correction of vesicoureteral reflux in child patients: differentiated choice of method, material and its dosage

CLINICAL CASE

R.S. Baybikov¹, V.A. Shaderkina², M.A. Pogodina³, S.A. Uspenskii⁴, M.G. Mironova⁵

¹ State Autonomous Institution of Healthcare «Children's Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan», no. 140, bldg. 1, Orenburgsky tract, Kazan, 420010, Russia

² Urological information portal Uroweb.ru, Zolotaya st., 11, Moscow, 105094, Russia

³ Bionoltra SA, 26, Rue Adrien-Lachenal, 1207 Geneve, Switzerland

⁴ Federal State Budgetary Institution of Science «Institute of Synthetic Polymeric Materials named after N.S. Enikolopov» Russian Academy of Sciences, 70, Profsoyuznaya st., Moscow, 117393, Russia

⁵ Branch of Joint Stock Company Bionoltra (Switzerland), 4, bldg. 2, Kievskoe shosse 22nd km, Moscow, 108811, Russia

Contacts: Maria A. Pogodina, m-pogodina@mail.ru

Summary:

Introduction. The trend of modern medicine in the last decade is the increasingly frequent priority of minimally invasive technologies and the maximum possible delay of extensive surgical interventions according to indications, which is especially important in pediatric urological practice.

Materials and methods. The presented work is devoted to the analysis of the compositions, effects and aftereffects when using various gel implants for VUR correction.

In total, 19 Russian, 30 foreign scientific publications and 3 Orders of the Ministry of Health of Russia were selected for publication. The isolated properties of polymeric materials, their predicted behavior in vitro under various external conditions, after implantation into biological tissues, as well as clinical data obtained by practicing specialists in the field of pediatric urology, were evaluated.

Results. Various volume-forming gels have been used for endoscopic correction of VUR in children for 40 years, however, a number of questions regarding the choice of the protocol for primary endoscopic treatment and correction are currently open. The first step in the treatment of VUR remains with endoscopic correction (EC), while the second step is ureteral reimplantation. Although the EC technique is mature, a deeper study of previously known polymers and the emergence of new bulking agents (BOA) based on various substances are gradually leading to a rethinking of approaches to the choice of BOA. Inert and biocompatible polyacrylamide gel of the 3rd generation Refluxin has shown its stable efficacy and safety in the immediate period after implantation at different degrees of VUR in 1 year of clinical use.

Conclusions. The developments and advances in modern approaches to the treatment of VUR in the future promise to standardize the choice of EC technique and help build an algorithm for determining the optimal tactics for endoscopic reflux correction using the entire spectrum of volume-forming agents.

Key words: pediatric urology; vesicoureteral reflux; endoscopic correction; volume-forming agent; polymer; Refluxin; polyacrylamide; PAGE; PPC; DxHA; collagen.

For citation: Baybikov R.S., Shaderkina V.A., Pogodina M.A., Uspenskii S.A., Mironova M.G. Endoscopic correction of vesicoureteral reflux in child patients: differentiated choice of method, material and its dosage. *Experimental and Clinical Urology*, 2021;14(4):100-110; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2021-14-4-100-110>

ВВЕДЕНИЕ

Пузырно-мочеточниковый рефлюкс (ПМР) у детей является социально значимым заболеванием, так как сохранность функции почек является ключевой задачей детского уролога, выявившего данную патологию. Это заболевание имеет различную встречаемость у детей разного возраста и пола. Так, у 0,4–1,8% пациентов детского возраста рефлюкс протекает бессимптомно, при рецидивирующих инфекциях мочевыводящих путей (ИМП) он выявляется у 30%. При этом среди всех детей с ИМП, вероятность ПМР у мальчиков выше, чем у девочек (29% и 14%), что обусловлено более высоким гидродинамическим сопротивлением при микции вследствие анатомических различий. Именно у мальчиков рефлюкс более высоких степеней в раннем возрасте имеет значительно более высокую тенденцию к самостоятельному разрешению в процессе роста и развития органов мочевыделительной системы, и на первый план выходит значимость заболевания и необходимость его излечения среди маленьких пациентов женского пола, у которых должны быть исключены риски развития гидронефроза и рецидивирующих пиелонефритов на фоне будущей гестации [1-3].

Выявление ПМР всегда требует методичного наблюдения и дифференцированного подхода в выборе лечебной тактики. Эндоскопическая коррекция как способ трансуретрального хирургического малоинвазивного лечения рефлюкса становится все более распространенным методом выбора. С совершенствованием аппаратуры для выполнения эндоскопических вмешательств появились открытые возможности для широкого применения малоинвазивного лечения, различными производителями начаты разработки имплантируемых гелевых медицинских изделий, в связи с чем накоплен уже 40-летний опыт применения самых различных объемообразующих агентов (ООА), применяемых с целью фиксации устья мочеточника при рефлюксе [4-12].

Разработано несколько методик эндоскопического лечения, в том числе с применением не единственной

точки вкола при введении урологического имплантата (УИ). Помимо аутологических материалов, применяемых в качестве объемообразующих агентов (в зарубежных источниках применяется термин *bulking agents*), урологи также стали активно использовать самые различные полимерные средства с целью достижения стабильного состояния уродинамики мочевыводящих путей (МВП) [5, 8-12, 13]. Тем не менее, несмотря на достигнутые очевидные успехи в коррекции ПМР путем имплантации ООА и в то же время увеличение количества работ об обструктивных осложнениях, на наш взгляд, в настоящее время требуется тонкая доработка способов коррекции, в том числе применительно к типам имплантируемых медицинских изделий, а именно: с учетом сочетания «возраст и пол пациента – анатомо-функциональное проявление патологии соустья – способ инъекционной коррекции – вид полимерного агента» [14-17].

Чем больше становилось разных искусственных УИ с различным составом и, как следствие, свойствами, тем чаще специалисты стали сталкиваться с тем фактом, что имплантируемые гели не стоит рассматривать как взаимозаменяемые ООА, к которым применим стандартный подход в выборе протокола введения, типа УИ и даже дозировании объема геля при выполнении коррекции ПМР [13, 16, 18, 19].

В данной работе мы рассмотрим особенности основных *bulking agents*, присутствующих в настоящее время на урологическом рынке, через призму современных представлений о полимерной химии и гистологических реакциях на имплантацию. Почему был выбран именно такой подход для анализа проблемы? Имплантируемые медицинские изделия являются полимерными материалами, обладающие различной длительностью биодеградации и особенностями выведения из организма. Типичные методики изучения действия, эффектов и реакций при выведении из организма, с помощью которых оцениваются свойства лекарственных препаратов – биоэквивалентность, фармакокинетика и фармакодинамика, – абсолютно не применимы к медицинским изделиям, что определяет обособленную позицию данной отрасли медицинской науки и ставит

принципиально новые задачи перед исследователями и практиками.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Данная статья носит обзорный характер. Для анализа и интерпретации данных применяли открытые источники первичной литературы, литературных обзоров, а также патентные базы данных. Всего для публикации отобраны 19 российских, 30 зарубежных научных публикаций и 3 Приказа Минздрава России.

Перечень полимерных материалов, по которым в целом производился поиск информации для обзора: полиакриламидный гель, полиакрилатно-поливиниловый сополимер с глицеролом, стабилизированная гиалуроновая кислота неживотного происхождения с декстраномером ДЕАЕ Сефадекс А 25, очищенный коллаген животного происхождения.

Использованные медицинские базы данных – NCBI, Google Scholar, Medline, Embase, ResearchGate, e-library, Cochrane Library, E-Library. Базы данных по полимерам применяли с целью анализа физико-химических свойств искомым искусственных полимерных соединений, их устойчивости и потенциальных биологических рисков – Material Data Center, PoLyInfo. Также применяли патентные базы данных для поиска производственных технологических особенностей или анализа свойств материалов – WIPO, PatentScore, USPTO, EPO, EUIPO, ФИПС.

Оценивали изолированные свойства полимерных материалов, их прогнозируемое поведение *in vitro* в различных внешних условиях, после имплантации в биологические ткани, а также клинические данные, полученные практикующими специалистами в области детской урологии.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Обзор методов коррекции

Эндоскопическая коррекция (ЭК) является минимально инвазивным высокотехнологичным методом хирургического лечения несостоятельности уретерovesикального соустья (УВС) при ПМР разной степени выраженности и выполняется в следующих случаях:

- при первичном ПМР II-IV степени с нарушением функции почки и уродинамики и частыми рецидивами пиелонефрита;
- ПМР II-IV степени с дисфункцией мочевого пузыря и рефлюкс-нефропатией с нарушением функционирования уретерovesикального сегмента;
- ПМР I-II степени с рецидивами ИМП, устойчивый к консервативной терапии свыше 1-1,5 лет [18].

При выборе между неимплантацией мочеточника и малоинвазивным лечением специалисты ори-

ентируются в том числе на противопоказания к использованию ЭК:

- сочетанное нарушение эвакуаторной и замыкающей функции УВС;
- выраженная латерализация устья мочеточника с укорочением подслизистого туннеля менее 5 мм;
- эктопии устья мочеточника.

Известно, что для выполнения ЭК требуется краткосрочная общая анестезия, и период послеоперационной реабилитации сокращен до минимальных сроков. Операция ЭК считается простой малоинвазивной хирургической процедурой, но так ли это на самом деле? Эффективность ЭК варьирует от 52-68% до 86-92%, что само по себе уже является очень широким разбегом по эффективности лечения и заставляет задуматься о необходимости дальнейшей проработки протоколов, поскольку результаты лечения могут зависеть от множества факторов – правильно выбранных показаний, техники выполнения процедуры и от используемого УИ [20-22].

За истекший период было предложено несколько методик миниинвазивной коррекции, которые подбираются в зависимости от степени ПМР, особенностей анатомического расположения УВС и формы дистальной части мочеточника. Имплантация ООА увеличивает ткани, что обеспечивает коаптацию дистального отдела мочеточника во время наполнения и сокращения мочевого пузыря. Известно несколько методик введения УИ при ЭК рефлюкса. Субуретеральная инъекция в стенку мочевого пузыря ниже устья мочеточника – процедура STING (Subureteral Transurethral Injection), введение полимера в проксимальный или

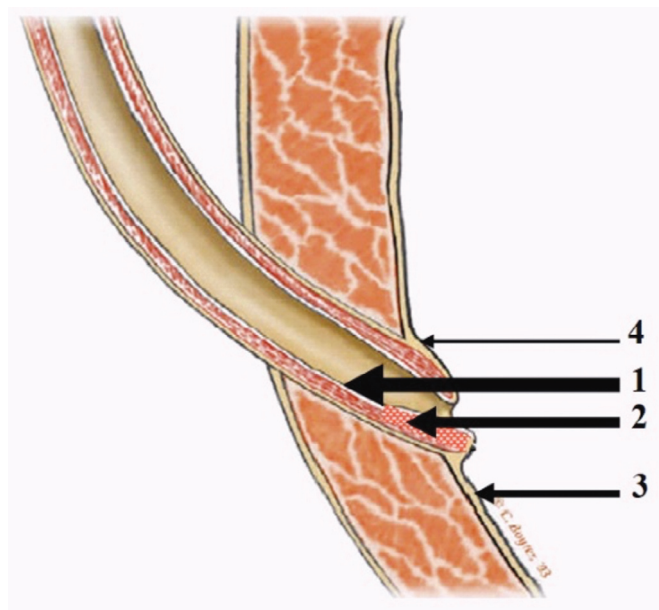


Рис. 1. Алгоритм инъекционной имплантации по Kirsch A [29]
Толщина стрелок – частота применения метода ЭК. 1 – проксимальный HIT, 2 – дистальный HIT, 1+2 – Double-HIT, 3 – STING, 4 – надмочеточниковый метод

Fig. 1. Algorithm of injection implantation according to Kirsch A [29]
The thickness of the arrows is the frequency of the EC method. 1 – proximal HIT, 2 – distal HIT, 1 + 2 – Double-HIT, 3 – STING, 4 – supraretal method

дистальный участок интрамурального отдела мочеточника – процедура HIT (Hydrodistention Implantation Technique). Также применяется единовременное введение полимера в дистальный и проксимальный участки интрамурального отдела мочеточника – процедура Double-HIT, которая является усовершенствованием метода HIT и, как сообщается, приводит к более высоким показателям клинического успеха. Чаще всего применяется дистальный HIT, за ним следует проксимальный HIT, часто применяется Double-HIT, при этом STING на третьем месте по частоте применения, и самый редкий, применяемый в особо сложных случаях способ коррекции – надтуннельное введение полимера (рис. 1) [23-29].

Согласно накопленному многолетнему опыту применения ЭК, определение метода введения необходимо осуществлять с учетом индивидуальных анатомических особенностей устья мочеточника каждого конкретного больного. Serwinka W. и соавторы предложили в 2008 году классификацию степени зияния мочеточника, которая определяется путем проведения теста на динамическую гидродистенцию УВС (HD-

тест – dynamic ureteral hydrodistention), который не коррелирует в полной мере со степенью рефлюкса и не является диагностически ценным в этой связи, но позволяет использовать картину при выборе методики введения агента (рис. 2) [30, 31]. При выявлении устья типа H0 и H1 рекомендуется использовать метод STING, если выявляют устье типа H2 и H3 – метод HIT [15]. Если устье мочеточника не полностью совпадает с точкой однократной интрауретеральной инъекции, может быть рассмотрена методика Double-HIT или может быть выполнена имплантация STING. Безусловно, при выполнении любой из методик инъекции в подслизистый слой необходимо соблюдать оптимальную глубину вкола иглы, чтобы УИ был распределен в подслизистом слое, так как при более поверхностном введении гель не фиксируется смыкающимися после удаления иглы тканями и вытекает наружу (до 99% случаев), а при более глубокой имплантации на 50-60% увеличивается вероятность введения в детрузор или мышечный слой мочеточника, что исключает возможность корректного формирования болюса [6]. Большинство детских урологов применяют

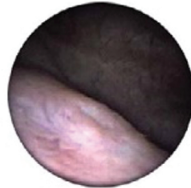
Степень гидродистенции	Описание	Цистоскопическая картина	Пример
H0	Нет очевидного раскрытия устья мочеточника	 	
H1	Устье зияет, интрамуральный туннель сомкнут	 	
H2	Устье и интрамуральный отдел зияют, экстрамуральный отдел сомкнут	 	
H3	Устье и экстрамуральный отдел зияют либо цистоскоп может быть введен в мочеточник	 	

Рис. 2. HD классификация по Kirsch A [30]. Визуализированный алгоритм определения степени зияния устья мочеточника и его отделов. Оригинальная схема от авторов переведена на русский язык.

Fig. 2. HD classification according to Kirsch A [30]. A visualized algorithm for determining the degree of dehiscence of the orifice of the ureter and its parts. The original scheme from the authors has been translated into Russian

технику «замок», создавая в конце имплантации дополнительный микроболус на выходе иглы из мышечного слоя, запирая им созданный вколлом тоннель.

При благоприятной имплантации в послеоперационном периоде такие пациенты не требуют постоянной катетеризации и обычно могут опорожняться без каких-либо проблем вслед за восстановлением после анестезии. После лечения выполняется контрольная микционная цистоуретрография с целью определения купирования рефлюкса. При отсутствии рецидивирующего пиелонефрита и признаков обструкции при УЗИ через 3 и 6 месяцев контрольная цистоуретрография выполняется спустя 1 год. При рецидивах пиелонефрита – при необходимости через 3 или 6 месяцев. Ряд работ сообщает о том, что успешность ЭК зависит в основном от степени рефлюкса [32-35], но по мнению других специалистов рекомендации по эндоскопическому лечению в отношении различных степеней ПМР, положений устья мочеточника, стадий рефлюксной нефропатии и ассоциации с другими пороками развития МВП окончательно не определены [8, 11, 13, 19, 36].

Авторы говорят о методике применения УИ применительно не только к способу его введения, но также к выбору «дозы», то есть количества ООА в миллилитрах. По опубликованным данным, пациентам вводят некую среднюю дозу bulking agent, которая была установлена ранее опытным путем и доработана с учетом анализа результатов практикующими специалистами. Если при выполнении манипуляции видно, что условная средняя доза полимера не обеспечивает эффекта *in situ*, в таком случае оператор вводит объем, основываясь на данных визуального наблюдения за «смыканием устья», а также результатах контрольного HD-теста [18, 36]. Принятие решения на основании субъективных данных при выполнении ЭК нередко может приводить с одной стороны к неэффективному лечению, с другой – к осложнениям манипуляции. В качестве неэффективного лечения авторы рассматривают формирование болюса малого размера, не обеспечивающее адекватную коаптацию дистального отдела мочеточника и получение достаточной длины УВС и, как следствие, недостаточное купирование рефлюкса, что требует в дальнейшем проведения докоррекции. Напротив, при превышении предельно допустимых размеров болюса анатомические структуры УВС не всегда в состоянии удерживать УИ в фиксированном положении. Лимит возможностей мягких тканей может привести к смещению bulking agent, микротравме, отслойке слизистой оболочки и нарушению локальной микроциркуляции, что запускает воспаление в перимплантационной зоне. В зависимости от хода патологического процесса дальнейшие события могут реализовываться в различном направлении:

- воспалительные изменения затрагивают УИ, и он начинает проявлять свойства избыточного набухания, вызывая обструкцию УВС;

- при компрессии тканей в сочетании с их ишемией происходит отторжение УИ через формирующийся дефект, болюс изливается в просвет и возникает рецидив ПМР.

На сегодняшний день для практикующих детских урологов доступно несколько ООА с абсолютно отличающимся полимерным составом, также встречается множество публикаций, отражающих успехи при имплантационной коррекции ПМР, сравнивающие эффективность между основными продуктами [4, 6-13]. Но если о положительном опыте применения есть много источников, то реже встречаются статьи с неудачными исходами, тем более со всесторонним анализом ситуации [8, 13, 33].

Мы проанализировали публикации, касающиеся ключевой проблемы, с которой периодически сталкиваются детские урологи при ЭК – обструктивные осложнения после применения различных ООА. Изначально при внедрении ЭК результаты не могли оценивать в отдаленном периоде, поэтому на данном этапе развития метода складывалось впечатление, что обструкция УВС является крайне редким осложнением с частотой не более 1%, ЭК является безопасной альтернативой уретероцистоанастомоза (УЦА), поэтому были разработаны и оперативно внедрены методы STING, HIT и Double-HIT. Впоследствии при накоплении данных были получены менее оптимистичные показатели: увеличение частоты осложнений в виде острой (ОО) или отсроченной обструкции (ОтО), которые сопровождались стойким расширением мочеточника, лоханки и чашечек при реносонографии свыше показателей до ЭК и признаками обструкции УВС при диуретической ренографии [37]. В другой работе авторы на примере 179 клинических случаев коррекции ПМР полиакрилатно-поливиниловым сополимером проанализировали результаты ЭК, применяя классификацию осложнений протезирующей пластики – шкалу Clavien–Dindo. Осложнения III степени по шкале Клавьен–Диндо (ситуации, для разрешения которых необходимо выполнить хирургическое вмешательство) были выявлены при I-III степени рефлюкса в 9,2% случаев, при IV-V степени – в 35,6% случаев, в связи с чем некоторым пациентам был выполнен УЦА, другим проведена повторная ЭК в связи с рецидивом ПМР [15].

В другой работе были систематизированы осложнения ЭК при анализе 20-летней работы 10 детских урологических центров России и Белоруссии; авторы сравнили частоту обструкции после ЭК на 5702 мочеточниках у 3816 детей и выявили несколько закономерностей [38]. Во-первых, влияние на повышение риска оказывал более ранний возраст пациентов: средний возраст всех пациентов составил 49,5 месяцев, при этом средний возраст пациентов с осложнениями был уже 28,25 месяцев. Во-вторых, определена техника, которая чаще вызывала ОО и ОтО: по сравнению с 0,4% осложнений при применении STING частота обструкций при

НПТ составила 2,1%, что по сути является рисками более эффективного метода коррекции. Авторы подвергли сомнению утверждения в других источниках, что объем вводимого УИ не оказывает влияния на риск развития обструкции, так как в других работах не оценивали данный показатель в связке с анатомическими особенностями УВС и методом ЭК. В-четвертых, полиакрилатно-полиспиртовой сополимер (PPC) обладает наибольшей частотой обструкций, соответственно, состав УИ имеет значение при оценке таких рисков. Так, в данной работе авторов наименьший процент осложнений отмечался при применении УИ на основе Collagen и полиакриламидного геля (РААН), чаще при введении стабилизированного гиалуроната с декстраномером (DxHA) и максимально часто – при применении PPC, причем в последнем случае, учитывая сроки Ото, авторы сделали вывод о необходимости очень длительного наблюдения за пациентами.

Отдельно мы изучили работы, посвященные сравнительному анализу факторов риска обструкции при изолированном применении PPC или PPC в сравнении с DxHA. При мультицентровом исследовании применения PPC на 1133 мочеточниках у 774 пациентов сопоставляли группы без обструктивных осложнений и с таковыми. В группе с осложнениями чаще применялась методика НПТ (58,5%). Обструкция возникала чаще после повторного введения УИ, чем после первичного (8,5% против 4,4%). Больше половины случаев (70,7%) осложнения развивались в течение первого года после ЭК, однако общий интервал для ОО и Ото при применении PPC составил от 1 до 41 месяцев [37]. В другой работе перечислен тот же набор факторов риска развития обструкции – младший возраст, мужской пол, высокая степень ПМР, методика НПТ, повторная ЭК, применение PPC, но при этом был рекомендован срок катамнестического обследования пациентов после введения PPC уже 60 месяцев, то есть 5 лет [39]. В сравнительном исследовании на 2495 пациентах, которым проводилась ЭК разными УИ – DxHA (71,74%) и PPC (28,26%), частота обструктивных осложнений, развившихся у детей с III-V степенью ПМР спустя 2-49 месяцев после введения $1,2 \pm 0,6$ мл УИ, составила 0,5% при применении DxHA и 1,3% – PPC, при этом во второй группе пациентам были вынуждены выполнить УЦА.

При применении DxHA и PPC авторы выделили следующий перечень факторов риска развития обструкции: более высокие степени ПМР, особая клювовидная форма УВС и воспалительное состояние слизистой мочевого пузыря перед выполнением ЭК [40].

Таким образом, эффективность и безопасность ЭК с применением полимерных агентов не может зависеть только от четко определенных показаний и выбора методики имплантации, но также напрямую связан и с типом вводимого bulking agent. При этом мы не обнаружили в публикациях урологов стандартных алгоритмов, которые позволяют выбрать состав среди всей имеющейся панели УИ в зависимости от клинической ситуации, а также структурированной информации, освещающей отличительные свойства полимерных агентов, которые они могут проявлять в критических ситуациях. Так, если бы разбор осложнений включал в себя, например, ошибки фармакологического лечения или технические ошибки в хирургическом протоколе, подобный подход был бы привычен специалистам с медицинским профилем. Однако, следует понимать, что внедрение в хирургическую практику новых материалов сопровождается необходимостью смены парадигмы разработки протоколов лечения, оценки результатов ЭК и анализа инцидентов, если таковые происходят. Определение причинно-следственной связи и выводов при неудачных имплантациях и формулировка дальнейшей тактики работы должны быть построены на междисциплинарном подходе, то есть на стыке нескольких специальностей – хирургия, патологическая анатомия (гистология), полимерная химия. Для анализа данной тематики мы изучили доступную информацию, привлекая специалистов в области полимерной химии и химии биологически-активных соединений.

Обзор гелей и их сравнение

Состав ООА

Все доступные ООА, занимающие прочное положение на рынке, относятся к имплантируемым медицинским изделиям III класса риска на основе полимерных составов или водорастворимых композиций высокомолекулярных соединений с длительным сроком биодеградации (табл. 1). Медицинские изделия не оцениваются

Таблица 1. Динамика физического развития
Table 1. Dynamics of physical development

Наименование полимера	Полиакриламидный гель с ионизированным серебром (РААН) Refluxsyn	Полиакрилатно-полиспиртовой сополимер (PPC)	Стабилизированный натрия гиалуронат с декстраномером (DxHA)	Коллаген животного происхождения (Collagen)
Свойства				
Состав	Трехмерный полиакриламид, стабилизирующий pH-буфер, ионизированное серебро, очищенная вода	Полиакрилатно-поливиниловый сополимер, глицерол, физиологический раствор	Стабилизированный натрия гиалуронат неживотного происхождения (NASHA), диэтиламиноэтил Сефадекс А 25, хлорид натрия, очищенная вода	Гелевая форма очищенного коллагена животного происхождения (из кожи крупного рогатого скота), хлорид натрия
Размер микрочастиц	Единая макромолекула	PPC $300 \pm 190 \mu\text{m}$	Dx $40-120 \mu\text{m}$	Размер фибрилл неизвестен
Молекулярная масса полимера	Mr 15 ± 3 млн Да	Mr ≈ 10 млн Да	Mr HA неизвестна	Mr неизвестна

с позиции биоэквивалентности, фармакокинетики и фармакодинамики, в том числе по той причине, что они являются полимерными веществами с особым механизмом распада и выведения из организма. Любые подобные составы, если они не являются постоянными имплантатами, присутствующими в организме пожизненно, имеют отличные от лекарственных препаратов характеристики: это биodeградация, метаболизм и элиминация.

Биodeградация представляет собой процесс постепенного разрушения полимерного агента на составные части меньшего размера – олигомеры – при совокупном воздействии внешних химических, термических, ферментативных, гуморальных и клеточных факторов. Когда макромолекула становится олигомером, биологические ткани начинают процесс постепенного выведения фрагментов из зоны имплантации в локус промежуточного депо, и фильтром первого уровня в данном случае является соединительная ткань и лимфатическая система [41-43]. Если олигомеры не становятся биологически востребованным строительным или иным материалом в зоне имплантации или в зоне депо и не могут быть утилизированы тканями, они подготавливаются к третьему этапу – элиминации. Выведение из организма осуществляется основными фильтрующими органами, которыми зачастую являются печень и почки. Прежде всего, мы бы хотели обратить внимание на сам термин «полимер» как наиболее часто употребляемый по отношению к ООА. Полимеры – вещества, макромолекулы которых состоят из многочисленных элементарных звеньев (мономеров) одинаковой структуры. В том случае, когда звенья имеют различающийся состав, корректным названием для такого конечного вещества будет «сополимер». Существуют полимеры и сополимеры линейные, разветвленные и трехмерные. Самыми простыми описательными категориями, дающими общее представление о различных УИ, являются состав, размер микрочастиц в микронах и молекулярная масса в Дальтонах полимера или сополимера, которые уникальны для каждого продукта.

При разработке новых полимеров проводят всестороннее тестирование субстанций и готовят их к выводу в практику: на доклиническом этапе оценивают их упруго-вязкостные свойства, общетоксическое, цитотоксическое действие и т.д. Проводится серия имплантационных тестов и оценка хронической токсичности и онкогенности при длительном введении в ткани на животном материале. Ранее в практике урологов присутствовали ООА, имеющие ряд сомнительных свойств, но на сегодняшний день медицинские изделия с длительным сроком биodeградации не являются абсолютной новизной, и в этой связи произошла оптимизация и усовершенствование протоколов доклинического тестирования полимерных материалов, в связи с чем в практику детского уролога теперь поступают только те изделия, кото-

рые подтвердили свою биологическую безопасность, стабильность, гистосовместимость, адгезивность и обладающие тканесохраняющими свойствами [44]. Такие образом, все зарегистрированные в настоящее время ООА для коррекции ПМР обладают свойствами, позволяющими применять их в детской практике. Поскольку не все долгосрочные эффекты возможно отследить на до-регистрационном этапе, за жизненный цикл медицинских изделий после регистрации отвечает система мониторинга безопасности Росздравнадзора [45, 46].

Дозирование ООА

Существует ли взаимозаменяемость гелевых УИ и возможно ли применять трансфер дозы ООА при планировании ЭК? Компания Bionltra SA провела маркетинговое исследование топовых полимеров на российском рынке, в результате была определена информация, что для образования эффективного болюса применяются различные объемы УИ. С чем может быть связан факт, что в зависимости от разного состава полимера применяются совершенно разные объемы вязких гелей?

В практике урологического отделения Детской республиканской клинической больницы МЗ РТ при выполнении ЭК 734 пациентам (на 1105 мочеточниках) мы применяем практически все доступные виды УИ: на основе Collagen, DxHA, PPC, новый имплантат Рефлюксин (Refluxsyn, Bionltra SA, Швейцария) довольно часто используем уже около 1 года. Изначально в отделении с 2000 года была внедрена эндоскопическая методика коллагенопластики несостоятельности УВС [47]. Ранее в возрасте до 6 месяцев – 1 года и старше применяли Collagen, однако при больших рефлюксах, особенно после ранее перенесенных УЦА, мы сталкивались с тем, что для купирования ПМР биологическим имплантатом даже 2,0 – 4,0 мл было недостаточно, а очень короткий срок существования болюса побудил нас применять новые ООА. В отделении с 2011 мы применяем PPC, с 2018 года подключили DxHA, а с 2021 – Рефлюксин на основе полиакриламидного геля, то есть в настоящее время мы имеем выбор из 3-х имплантатов: в возрасте до 3-х лет мы применяем DxHA, старше 3-х лет PPC, при этом за последний год с появлением Рефлюксина при выполнении ЭК детям от 1 года мы в первую очередь работаем именно с ним, чтобы накопить максимальное количество данных для оценки его эффективности и безопасности.

На сегодняшний день нами пролечено 15 пациентов (22 мочеточника). Мы предпочитаем применять гибкую эндоскопическую иглу с прозрачными стенками, что позволяет свободно контролировать полное наполнение ее просвета перед вколом во избежание пустого «мертвого пространства». Хотя при использовании других непрозрачных эндоскопических игл полное заполнение также можно контролировать, но только тестом «капли», то есть путем выведения геля до появления первой капли геля на срезе иглы. Перед началом введения УИ необходимо отметить то количество геля, которое уже располо-

жено внутри иглы, путем определения оставшейся части в шприце. На эту часть манипуляции, как правило, уходит до половины содержимого шприца, и при непосредственном формировании болюса нередко достаточно порядка 0,2 – 0,3 мл чтобы сомкнуть зияющее устье.

Распределение ООА

Для активного введения в практику отделения работу с гелем Рефлюксин мы изучили доступные материалы, касающиеся вероятной разницы в распределении различных гелей при их введении в ткани. Так, ни в одном из источников мы не нашли упоминаний о том, что УИ с различным составом формируют отличающиеся болюсы или что необходимая форма болюса из разных УИ требует применения каких-то особых технических подходов [7, 8, 11, 32, 47-49]. При выполнении методики STING разными ООА авторы описывают достижение выпуклого образования в виде объемной фигуры, имеющей в основном полусферическую форму, напоминающего холмик, в стенке мочевого пузыря в подслизистом слое под основанием УВС. Болюс под интрамуральным отделом мочеточника служит упором для задней стенки указанного отдела, увеличивая его длину, вследствие чего нормализуется форма УВС. Последнее при этом смыкается и приобретает серповидную форму или форму «рыбьего рта». При выполнении дистальной или проксимальной техники HIT описано получение выпуклого образования, обеспечивающего первичное закрытие устья или просвета интрамурального отдела мочеточника. В нашей работе существенных различий мануальных ощущений, поведения УИ в тканях, формы и консистенции болюса при введении различных ООА нами отмечено не было. В дальнейшей работе мы планируем проводить более точную дифференцировку.

При выполнении ЭК мы сопоставляли эндоскопические иглы разных производителей: «МИТ» (Россия) калибром от 23G до 21G (0,6–0,8 мм) и производителя Promedon (Аргентина) калибром от 23G до 22G (0,6–0,7 мм), отметив факт разного распределения одного и того же геля вокруг отверстия среза игл разных производителей. При применении игл Promedon с тупым углом среза при вколе приходится делать значительное усилие практически на всю

стенку пузыря, корректируя глубину погружения наконечника, что не всегда обеспечивает точность и безопасность инъекции. В нашей работе мы предпочли применять иглы «МИТ», имеющие выгодный угол среза, которым легче войти в нужный слой подслизистой, минимально повреждая ткани при вколе, а также получить равномерное распределение геля от среза иглы на требуемых градусах за счет управляемого поворота иглы. При применении игл «МИТ» мы исключили случаи распределения ООА непосредственно под эпителием слизистой мочевого пузыря, что позволило предотвратить риск развития атрофии стенки и миграции имплантата. В зависимости от поведения геля в тканях, формы УВС и методики (STING, HIT) по показаниям могли выполнять технику «замок» в конце имплантации, которая также показана при применении крупного калибра иглы (21G), так как после ее извлечения визуализируется зияющий просвет места вкола. Однако для таких случаев в отделении мы имеем ассортимент эндоскопических игл разного калибра, и пациентам раннего детского возраста применяем иглы с калибром 23G.

При необходимости максимально эффективного использования всего объема шприца мы пользуемся техникой финального введения физраствора, тем самым избегая потерь УИ в просвете длинной иглы. Такая простая методика позволила нам сократить расход Рефлюксина – чаще всего 1 мл имплантата достаточно на 2 устья при ЭК двустороннего ПМР (табл. 2). Так как полимерный имплантат имеет высокую вязкость, отличающуюся от плотности физраствора, то при доведении последнего мы контролируем полное выведение УИ из иглы, ориентируясь на изменение сопротивления давления поршня в шприце. Вкол полностью заполненной иглой позволяет контролировать расход и минимизировать потери количества ООА, уменьшить риск обструктивных осложнений, а также рецидивов ПМР. При применении Рефлюксина мы не наблюдали в раннем или отсроченном послеоперационном периоде несостоятельности болюса, миграции геля или обструктивных осложнений. Также по опросу родителей наших пациентов не было отмечено мочеиспусканий с примесью гелеобразного содержимого после ЭК, что ранее мы замечали при применении других УИ. 🇷🇺

Таблица 2. Расход ООА для коррекции ПМР

Table 2. Consumption of bulking agents for VUR correction

Наименование полимера	Полиакриламидный гель с ионизированным серебром (РААН) Refluxsyn	Полиакрилатно-полиспиртовой сополимер (PPC)	Стабилизированный натрий гиалуронат с декстраномером (DxHA)	Коллаген животного происхождения (Collagen)
Параметры, мл				
Объем ООА в шприце	1,0	1,0	1,0	2,0 или 5,0
Легкая степень (I-II)	0,25 * / 0,5	0,15 – 0,35	0,50 – 0,65	1,75 – 2,00
Средняя степень (III)	0,45 * / 0,75	0,35 – 0,50	0,75 – 1,00	2,00 – 2,50
Высокая степень (IV-V)	0,85 * / 1,00	0,65 – 1,00	1,25 – 1,75	3,00 – 4,00
1-инъекционное введение (STING, HIT)	0,50 – 0,70 * / 0,75	0,25 – 0,50	0,75 – 1,35	1,50 – 2,00
2-инъекционное введение (Double-HIT)	0,50 – 1,00 * / 1,00	0,45 – 1,00	0,80 – 1,75	1,85 – 4,00

Особые свойства ООА

При выборе различных ООА также необходимо опираться на понимание их принципа действия, гистосовместимости, особенностей интеграции и биодegradации в тканях. Согласно инструкции производителей, гель Рефлюксин рекомендован для применения с 1 года жизни, в инструкциях полимеров РРС, DхНА и Collagen указания на возраст отсутствуют, также нам не удалось найти показания по применению коллагена при лечении ПМР. Опираясь на имеющиеся данные о биодegradации, можно сделать вывод, что наименее стойкие полимеры более применимы в самом раннем детском возрасте, тогда как длительно деградирующие или не деградирующие субстанции логично использовать для более старшей возрастной группы, чтобы не деградируемый болюс не оказывал влияние на активный рост и развитие МВП [1, 6].

Существует мнение, что в процессе введения разных УИ возникает разное сопротивление в шприце при выдавливании упругих гелей, что требует отработки мануальной практики в зависимости от каждого типа материала. Чем может быть обусловлена такая разница? Зависит ли сопротивление материала от его температуры при подготовке к введению в ткань, от полимерного состава и вспомогательных компонентов, от размера макромолекул (молекулярной массы полимеров), и каким образом можно объяснить эту минимальную, но порой ощутимую разницу? В зависимости от состава и структуры полимерные соединения отличаются друг от друга серией особых характеристик, которые раскрывают их различные качества при распределении в толще мягкие ткани. Рефлюксин на основе трехмерного полиакриламида (РААН) и DхНА, состоящий из стабилизированного гиалуроната с декстраномером, являются сетчатыми полимерами, Collagen относится к линейному сополимеру биологического происхождения, который имеет сложную трехмерную пространственную сборку в виде агрегатов. Проанализировав доступные источники, мы нашли косвенные указания на структуру РРС – данный сополимер является разветвленным, однако отсутствуют данные по процентному соотношению между компонентами сополимера: полиакрилатом (РАА) и поливиниловым спиртом (PVA).

Ключевыми параметрами ООА являются упругость (эластичность) и вязкость (пластичность), благодаря которым они способны образовывать болюс. Эластичность – это способность геля восстанавливать исходную форму после воздействия внешних деформационных сил, то есть способность УИ к обратимой деформации. Пластичность – остаточная деформация геля после прекращения деформирующего усилия, то есть мера сопротивления полимера сдвиговому уси-

лию. Эти характеристики имеют отличия у разных ООА именно в силу разного состава и типа полимера/сополимера и вносят существенную разницу в способность ООА распределяться в тканях после введения, сопротивляться внешним механическим воздействиям. Вероятно также, что при введении разных УИ получают болюсы, отличающиеся друг от друга по своей упругости и адгезивным способностям по отношению к окружающим тканям, хотя подобной информации в доступной литературе мы не нашли.

Принцип действия полиакриламидного гидрогеля Рефлюксин состоит в образовании инертного болюса, который длительно присутствует в зоне, очень медленно и постепенно деградируя. Аналогичные свойства заявлены производителем РРС, однако в литературе были найдены как клинические, так и химические отсылки на его свойства, характерные для «сухого» полимера, способного набухать. Так, относительно РРС мы нашли информацию от производителя, что основное вещество – полиакрилатно-поливиниловый сополимер, – в виде эластичных частиц находится во взвешенном состоянии в смеси с носителем. «Среда-носитель представляет собой 40% раствор глицерола, которая сразу же после имплантации удаляется ретикулоэндотелиальной системой без метаболизации и выводится из организма через почки, в результате остаются только частицы самого введенного вещества, которые обеспечивают постоянное набухание тканей». Производитель не описывает целевое назначение присутствия глицерола в составе продукта с РРС, при этом есть указание, что такой полимер очень легко имплантируется через иглу с наконечником калибром 23G [48]. Однако, наши коллеги-химики объясняют целесообразность добавления глицерола – он является вспомогательным веществом, выполняющим непосредственно во время введения функцию смазки в просвете иглы, а далее утилизируется тканями, не участвуя в формировании ядра болюса. ООА на основе DхНА по сути является двухкомпонентным продуктом, содержащим стабилизированный гиалуронат натрия, в гелевой среде которого свободно взвешены микрочастицы декстраномера (диэтиламиноэтил Сефадекс А 25), из чего следует его двухэтапное действие. Изначально формируется условно инертный болюс за счет объема гидрогеля из полимеризованного гиалуроната, позже происходит параллельная деградация и гиалуроната, и гранул декстраномера, при этом объем болюса уменьшается, а фрагменты деградирующего декстраномера являются своего рода искусственными сигналами молекулами, привлекающими фибробласты и стимулирующими синтез каркаса соединительной ткани. Таким образом, результатом действия DхНА является замещение в болюсе гиалуроната на собственную соединительную ткань. УИ на основе Collagen

формируют изначально не инертный болюс, содержащее которого сразу вызывает стимуляцию тканевых процессов – сначала расщепление искусственного коллагена и замещение его на собственный (табл. 3).

По результатам доклинических и клинических исследований были получены средние сроки деградации полимерных материалов, которые имеют существенные различия внутри обсуждаемой группы ООА. Так, Рефлюксин деградирует через гидролиз и макрофагальный фагоцитоз до 10 лет, PPC как карбоцепной полимер не имеет механизмов деградации в биологических тканях, соответственно, срок его службы превышает 20 лет [11, 13]. DxHA в относительно быстрые сроки до 1-1,5 лет расщепляется гиалуронидазами и фибробластами, что подтверждено клиническими данными: уплотнение болюса в течение одного года происходит, в среднем, на 25% [8]. Самый короткий срок присутствия в тканях показал Collagen, который сразу начинает расщепляться коллагеназами и фибробластами тканей, поэтому болюс из Collagen может уплотняться на 75% и более за 6 месяцев [8].

Имплантируемые полимерные соединения перед внедрением в практику также исследуют на свойство сохранения изначального объема и гистосовместимость. Важнейшими характеристиками совместимости ООА являются их особенности интеграции, способность оставаться инертными и не вызывать воспаление в демаркационной зоне, вызывать формирование наиболее благоприятной окружающей капсулы и не

вызывать реакцию организма в процессе биodeградации (табл. 4).

Если глобально смотреть на понятие инертность, то оно складывается из ареактогенности УИ не только по отношению к окружающим тканям после имплантации, но также и к системам и органам в процессе прохождения полимера по цепочке биodeградация-метаболизм-элиминация. Нам встречалась не подкрепленная научными данными информация о том, что РААН обладают вредными свойствами при выведении из организма. Согласно работе исследователей из Мичиганского университета, в серии тестов на экспериментальном животном материале показана динамика биодоступности после внутривенного введения микросфер из РААН, меченных изотопами, и их полное и безопасное выведение из организма через печень и почки с калом и мочой, что было подтверждено уменьшением накопления радиоактивных меток в плазме крови и увеличением их накопления в экскретируемых биологических субстанциях. Этот эксперимент максимально приближен к нативной ситуации, так как РААН в организме биodeградируют до олигомеров. Доказано отсутствие влияния на функцию внутренних органов и их гистологическое строение при том, что внутривенно животным вводили сверхбольшие дозы микросфер РААН. Таким образом, РААН безопасны при введении в ткани и выведении из организма, а скорость элиминации их метаболитов зависит от индивидуальных особенностей [43].

Таблица 3. Принцип действия и исход биodeградации ООА

Table 3. Principle of action and biodegradation outcome of bulking agents

Наименование полимера	Полиакриламидный гель с ионизированным серебром (РААН) Refluxsyn	Полиакрилатно-полиспиртовой сополимер (PPC)	Стабилизированный натрия гиалуронат с декстраном (DxHA)	Коллаген животного происхождения (Collagen)
Характеристики				
Принцип действия	Инертный болюс	Инертный болюс	Условно инертный болюс, стимулирует рост ткани	Не инертный болюс, стимулирует коллагеногенез
Срок биodeградации	10 лет	Более 20 лет	1 – 1,5 года	3 – 6 месяцев
Разрушающий агент	Гидролиз, макрофагальный фагоцитоз	Не существует	Гиалуронидазы, фибробласты	Коллагеназы, фибробласты
Исход биodeградации	Олигомеры полиакриламида	Карбоцепной полимер, в организме не деградирует	Декстран, углекислота, вода	Гидроксипролин, пролин, глицин, галактоза

Таблица 4. Гистосовместимость ООА

Table 4. Histocompatibility of bulking agents

Наименование полимера	Полиакриламидный гель с ионизированным серебром (РААН) Refluxsyn	Полиакрилатно-полиспиртовой сополимер (PPC)	Стабилизированный натрия гиалуронат с декстраном (DxHA)	Коллаген животного происхождения (Collagen)
Характеристики				
Набухание	Не имеет тенденции к набуханию [10, 11]	«Сухой» полимер, может набухать до 5 лет после имплантации [12, 40, 50, 51]	Не набухает при отсутствии воспаления [52]	Не имеет тенденции к набуханию [49]
Перифокальное воспаление и общая реакция организма при имплантации	Инертен. Лимфо-макрофагальная инфильтрация, нейтрофилы и эозинофилы отсутствуют [11, 49]	Инертен. Лимфо-макрофагальная инфильтрация, нейтрофилы и эозинофилы отсутствуют [33, 53]	Может проявлять гидрофильность при воспалении и усугублять его течение [33, 40, 52]	Может вызывать перифокальное гранулематозное воспаление. Сероконверсия, гиперреактивность [54-56]
Капсула, формирующаяся вокруг УИ	Капсула из тонкой рыхлой соединительной ткани толщиной 50-90 μm [49, 57]	Тонкая капсула из соединительной ткани толщиной до 70 μm [33, 53]	Возможное образование псевдокапсулы из воспалительной клеточной инфильтрации [58-63]	Возможное образование очага гипотрофического рубца. Возможное образование кальцинатов [54, 64]

Доказано, что не все УИ могут проявлять полностью инертные свойства. Так, при неуспешной интеграции вокруг DxHA или Collagen может образовываться псевдокапсула из воспалительной перифокальной гранулематозной клеточной инфильтрации. Было доказано формирование сероконверсии и гиперреактивности на введение Collagen, поскольку он состоит из животных белков, на 100% не повторяющих структуру человеческого 3D-протеина. При склонности к дисплазии соединительной ткани, нередко присущей детям с аномалиями развития нижних МВП, не всегда на имплантацию Collagen возникает ожидаемый тканевой процесс – вместо замещения болюса из животного материала собственной соединительной тканью возможна его трансформация в очаг гипотрофического рубца или кальцификация не до конца организованных остатков фибрилл (табл. 4).

Неразрывно с благоприятным течением имплантации связано такое свойство ООА как набухаемость – увеличение объема полимерного образца вследствие поглощения им контактирующей жидкости. Это явление характерно для материалов вследствие способности низкомолекулярных жидкостей проникать между макромолекулами или надмолекулярными образованиями, что приводит к гидратации, насыщению полимера и увеличению его совокупного объема. К параметрам, влияющим на кинетику набухания, относятся условия синтеза полимеров, природа полимерной матрицы, природа сшивающего агента и количество участков сшивки, природа полярной группы и противоиона, а также размеры макромолекулы и пространственная структура образца [65]. Принято оперировать понятием «насыщение» (молекулами воды), то есть это некое равновесное состояние по достижению набора жидкости полимером в процессе набухания субстанции. Если равновесие отклонено в сторону гидрофильности, то полимер продолжает набухать, если же после пика насыщения пройдена критическая точка, то такой полимер начинает процесс растворения и теряет свои объемообразующие свойства. Соответственно, ООА разработаны таким образом, чтобы после имплантации находиться в фазе равновесного насыщения. Такова ли ситуация на самом деле и как можно объяснить периодически встречающееся набухание УИ, которое вкупе с другими причинами может приводить к обструкции УВС? Ранее мы обсуждали негативные последствия, возникающие вследствие превышения предельно допустимых размеров болюса, а также касались рисков слишком поверхностного введения УИ, которые могут повлечь за собой расслоение мягких тканей и старт воспалительного процесса. Также в этой связи следует задуматься и о вероятных причинах острой и отсроченной обструкции, если допустить, что при исходно нормальных показателях при финальном HD-тесте впоследствии блокада оттока

мочи через УВС возникает не только по причине отека мягких тканей, но в том числе и из-за избыточного набухания УИ. Способен ли любой ООА вне зависимости от состава и свойств сохранять свою инертность при воспалении тканей?

Риски избыточного набухания ООА

Согласно данным литературы, РРС является сополимером, наиболее склонным к рискам формирования ОО и ОтО, на втором месте стоит полимер DxHA, а на последнем месте после них – равнозначно РААН и Collagen, поэтому рассмотрим потенциальную способность к избыточному набуханию с позиции особенностей их строения.

Прежде всего РРС является разветвленным сополимером, что в первую очередь уже повышает его гидрофильные способности в отличие от трехмерных полимеров (DxHA, РААН и Collagen), так как его структура предполагает наличие большой площади для формирования связей с молекулами воды и свободу разворачивания цепи сополимера, тогда как сетчатые полимеры имеют более жесткую структуру, которая не способна сильно расширяться и, как следствие, вбирать в себя избыточное количество воды. Исходно РРС недостаточно насыщен водой, в противном случае при увеличении ее количества сополимер потеряет свои превосходные механические свойства [66]. Соответственно, предполагаем, что УИ на основе РРС является частично набухшим сополимером, так как он обладает высокой упругостью, которая позволяет ему формировать болюс. При этом РРС является сополимером с гибридными свойствами, так как он состоит из PVA, повышающего эластичность, устойчивость к изменениям температуры и pH и обеспечивающего равновесие гидрофильности, и РАА, отвечающего за высокую прочность за счет водородных связей [67, 68]. Такие образом, это сополимер с ярко выраженными механическими свойствами за счет большого количества связей и с низким содержанием воды [66]. При сдвиге равновесия и набухании свыше критической точки происходит разрыв водородных связей между PVA и РАА, высвобождение высоко гидрофильного РАА, а далее субстанция показывает поведение, которое способствует неконтролируемому набуханию и увеличению объема УИ [67]. Так как производитель не приводит соотношение между компонентами PVA и РАА в сополимере, то в силу недостаточности информации невозможно сделать однозначные прогнозы, какие условия необходимо соблюсти для исключения рисков ОО и ОтО после имплантации урологическим пациентам. Так как данный сополимер в других клинических областях практически не встречается, то мы также ограничены в возможностях по анализу опыта наших коллег из смежных специальностей.

Химически стабилизированный гиалуронат натрия широко известен и применим как гелевый имплан-

тат не только в урологии. DxHA защищен от высокой гидрофильности, не проявляет в тканях свойств, связанных с быстрым и выраженным набуханием [52]. Однако, при перифокальном воспалении на начальном этапе процесса в тканях возникает сдвиг pH в сторону ацидоза, появляется избыток свободных ионов H⁺, стимулирующих разрушение дизфирных BDDE-связей в DxHA через гидролиз. При разрушении мостиков, образованных сшивающим агентом, высвобождается большое количество свободных мест на акцепторных участках гиалуроната, что приводит к более выраженным гидрофильным свойствам. Такой механизм объясняет резкое повышение набухания DxHA при старте локального воспаления в демаркационной зоне, прилегающей к УИ [52, 69, 70].

Полимерные материалы на основе РААН впервые были разработаны в 1980х годах, в связи с чем они также были хорошо изучены. Коммерческие субстанции для клинического применения имеют свойства равновесных насыщенных гидрогелей, которые благодаря насыщению водой обладают высокими эластичными свойствами. Они находятся в фазе после пика насыщения, в связи с чем после имплантации в различные ткани они не проявляют свойств избыточного набухания [10, 43, 57, 71-73].

Collagen является основным каркасным белком соединительной ткани у млекопитающих, по этой причине особенности строения полимера predeterminedены его биологической задачей обеспечивать прочность и постоянство структуры организма, что не связано с необходимостью его набухания. Таким образом объясняется отсутствие у данной субстанции поведения, способного спровоцировать избыточное набухание.

Мы привели данный подраздел для всестороннего понимания разницы между ООА, активно применяемыми при ЭК рефлюкса, чтобы высветить все вероятные предпосылки осложнений, с которыми может столкнуться уролог при гиперкоррекции ПМР, миграции болюса вследствие отслойки тканей или его отторжении, при ОО и ОТО.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проанализировав 40-летний опыт применения ЭК, мы отметили, что остается острая потребность в формировании консенсуса в части оказания помощи пациентам с ПМР, который должен строиться на более глубоких исследованиях, отвечающих прежде всего на вопросы, связанные с алгоритмизированием выбора тактики при коррекции рефлюкса [15]. В рекомендациях EAU Guidelines on Pediatric Urology 2021 года было повторно показано, что из-за отсутствия достаточного количества рандомизированных исследований невозможно разработать качественные алгоритмы выбора метода ЭК и вида УИ. Также рекомендации упоминают о низ-

кой эффективности при применении Collagen и относят DxHA и PPC к более эффективным ООА при коррекции рефлюкса, хотя указывают на частые рецидивы в течение 2х лет после введения DxHA и значительное преобладание риска обструкции при введении PPC пациентам с высокой степенью ПМР и расширенными мочеточниками [74]. Рекомендации отображают необходимость применения ЭК при выполнении первого хирургического шага и ставят метод в более приоритетную позицию по сравнению с антибиотикопрофилактикой восходящей инфекции МВП, однако в них не описаны критерии по переходу от консервативного лечения к хирургической тактике.

На наш взгляд, дальнейший дифференцированный поиск метода коррекции, выбора материала и его дозирования должен строиться на сочетании множества факторов. Для успешного лечения, прогноза рецидива, минимизации риска осложнений при ЭК ПМР необходимо отталкиваться от возраста пациента, особых состояний организма, степени рефлюкса, особенностей строения УВС, частоты рецидивирования инфекции, наличия или отсутствия предшествующих вмешательств (УЦА или ранее проведенных имплантаций, в том числе закончившихся неудачей), особенностей взаимодействия тканей с ранее примененными ООА и других факторов.

Дифференцированный подход к выбору УИ в зависимости от возраста пациента диктует особые условия, которые неразрывно связаны с нежностью и рыхлостью тканей, незрелостью тканевых процессов и самой анатомией УВС. ООА в этом случае должен подбираться, исходя из логики: в более раннем возрасте болюс должен быть быстро биodeградируемый, чтобы дать возможность тканям беспрепятственно развиваться в необходимом направлении, а в случае вероятных ошибок его элиминация должна произойти быстро и не нанести вреда. В более старшем возрасте коррекция УВС, напротив, должна иметь перманентный характер. Поэтому необходимо соблюдать так называемое разведение ООА по возрасту: от 6 месяцев – до 1 года Collagen, от 1-1,5 лет DxHA, старше 1 года РААН (когда требуется длительная коррекция), старше 1-1,5 лет DxHA (если не критичен короткий срок деградации и рецидив), старше 3 лет – PPC, при условии понимания прогноза анатомической перестройки и минимизации рисков смещения болюса.

Общесоматический статус и тканевые особенности также могут вносить свои коррективы, поэтому при повышенной активности или реактогенности организма вероятны отклонения от безупречной имплантации полимеров, которые не являются полностью инертными, либо возможно уменьшение ожидаемой длительности действия. Так, разный срок службы болюса из Collagen или DxHA зависит от индивидуальной активности коллагеназ или гиалуронидаз соответственно [41].

DxHA при воспалении начинает проявлять повышенные гидрофильные свойства, поэтому повышается риск развития обструктивных осложнений. Вероятно, что и PPS также может набухать при сдвиге равновесного состояния, которое, скорее всего также запускается воспалительным процессом. Collagen и DxHA в редких случаях провоцируют перифокальное гранулематозное воспаление. Collagen доказанно реактогенен и может вызывать сероконверсию, а при диспластических состояниях не всегда обеспечивает замещение болюса полноценным соединительнотканым очагом, что снижает его ценность при планировании долгосрочного эффекта коррекции [3].

Необходимо также всесторонне оценивать локальные особенности: первично – подтверждение природы ПМР и исключение противопоказаний к проведению ЭК, степень рефлюкса, расположение устья, строение УВС, – для максимально успешного выбора методики и имплантата. HIT, Double-HIT при рефлюксах высокой степени, при остальных степенях STING или HIT – в зависимости от цели, наиболее подходящей под форму УВС, при полном удвоении почки STING с предшествующей ретроградной катетеризацией одного из устьев мочеточника для лучшей визуализации и наиболее точного хода коррекции. При выполнении HIT, если УВС после первого вкола не смыкается, – переход к Double-HIT для «поднятия» и замыкания устья [14]. Известны факторы риска ОО при применении DxHA и PPS: более высокие степени ПМР, особая клювовидная форма УВС и воспалительное состояние слизистой мочевого пузыря перед выполнением ЭК [40]. По данным производителя, PPS является сверхабсорбирующим полимером благодаря своей структуре, также известно неблагоприятное применение PPS при рубцовых изменениях УВС, на что указывает сам производитель, что, вероятно, связано с затрудненным распределением плотного ООА в рубцово-измененных тканях [75]. Учитывая наибольшую эффективность HIT и Double-HIT вместе с более высокими рисками развития острой и отсроченной обструкции, с одной стороны подбор УИ должен быть продиктован длительностью его действия, с другой – минимальными рисками его набухания, поэтому, на наш взгляд, стоит отдавать предпочтение стойким полимерам с наименьшей склонностью к увеличению объема.

В процессе анализа литературы мы отметили, что термин «миграция полимера» употребляется по отношению к самым разным явлениям, что является некорректным описанием отличающихся друг от друга процессов. В зарубежной литературе миграцией называют процесс метаболизма и последующего перманентного накопления продуктов частичной деградации в зонах депо и внутренних органах, выявив такие эффекты по УИ на основе Тefлона и не доказав их с PPS

[74, 75]. Некоторые авторы миграцией называют уплотнение болюса в отсроченном периоде после имплантации, хотя данный процесс отображает биodeградацию полимера и уменьшение его количества в зоне введения. При практическом применении распределение ООА при их введении в ткани нередко также называют миграцией, если непосредственно во время инъекции гели по-разному заполняют ткани и формируют болюс не идеальной формы. Мы считаем, что в данном случае распределение УИ является следствием особенностей тканей и планирования ЭК, и получение необходимого результата – это взвешенная подготовка к манипуляции, техника ее выполнения и оперативная перестройка протокола имплантации при выявлении нежелательных эффектов или достижении недостаточной эффективности от одного вкола. Наконец, истинной миграцией чаще всего считают смещение локализации болюса в проксимальном, дистальном направлении, в стенку детрузора, экстравезикализацию УВС... В большей степени в таких ситуациях необходимо задуматься о технической подготовке мочевого пузыря к манипуляции, точном попадании в слой, корректности выбора метода, а также не произошла ли переоценка объема введения и расслоение тканей в процессе или после введения [7, 8, 18, 36, 47, 48].

В конце нашего обзора хотели бы вернуться к теме взаимозаменяемости ООА. Работа уролога с новыми медицинскими изделиями, тем более имеющими длительный срок биodeградации свыше 1-1,5 лет, должна строиться на понимании того, какое поведение ожидать от каждого полимера в тканях. Не существует взаимозаменяемости, и понятие эквивалентность дозы не применимо ни к одному из существующих на рынке УИ с абсолютно разными составами и свойствами. Планирование объема вводимого ООА, пока не разработаны стандартные алгоритмы лечения, производится индивидуально в зависимости от множества факторов. Принятие решения об объеме эндоластики должно зависеть от целого спектра разобранных свойств и эффектов, состояния тканей, степени рефлюкса, анатомических особенностей УВС, первичная ли это коррекция или повторная, были ли в анамнезе у пациента ранее истинные миграции ООА и т.д.

И здесь врач может стать заложником ситуации, выбирая между рисками гиперкоррекции и рецидивом ПМР в случае имплантации недостаточного объема УИ. При высокой степени ПМР функция почки страдает больше, тем более радикальный подход требуется для ее сохранения, что может мотивировать выполнить коррекцию с одного этапа большим объемом имплантата. Такая тактика имеет риски гиперкоррекции и существенно повышает вероятность обструкции, особенно если применяются УИ, способные набухать в тканях [15, 40]. Мы считаем, что наибольший вред может принести не столько рецидив рефлюкса, сколько

ОО или Ото, которые даже при своевременной тактике (вскрытие болюса, катетеризация мочеточника, фармакотерапия) не всегда позволят обойтись без большой хирургии с наложением УЦА. Не во всех работах мы увидели однозначную трактовку успешности ЭК и оценку рецидивов ПМР. Нередко встречаются ситуации при высокой степени ПМР, когда после первого введения ООА степень сокращается, но не устраняется полностью, в связи с чем требуется провести докоррекцию, однако даже такие результаты можно считать успешным лечением, так как нагрузка на верхние отделы МВП снижается [76]. Соответственно, при статистической обработке результатов ЭК, на наш взгляд, необходимо более детально рассматривать варианты исхода лечения, учитывая также и то, закладывалась ли в схему поэтапная коррекция и на сколько степеней произошло уменьшение. Действительно ли результатом является рецидив ПМР с полным возвращением к исходной степени (1), либо расчет объема ООА был заведомо уменьшен, чтобы снизить риски ОО и Ото, и итогом явилась недокоррекция (2), либо же изначально ЭК была осознанно разделена на этапы с короткими промежутками с целью пошаговой коррекции в сложных случаях – смена типа УИ от быстро к длительно деградируемому (от Collagen к DxHA, PAAH и PPC) с ростом пациента или как этап оценки безопасности применения высокоинвазивного метода Double-HIT, либо этапное дробление объема одного и того же ООА, в т.ч. введение его в разные зоны в зависимости от этапа (3). Таким образом, в зависимости от особенностей тканей докоррекция может быть произведена другим методом ЭК или иным ООА с большей эффективностью и безопасностью, который дополнит эффект фиксации УВС, но не перегрузит зону избыточным объемом, наличие которого может быть критично и способно вызвать обструкцию или смещение болюса.

ВЫВОДЫ

Существует мнение, что открытый, лапароскопический или пневмозикоскопический УЦА необходимо рассматривать как метод лечения пациентов со вторичным ПМР, с эктопированными мочеточниками, мегауретером, которым требуется хирургическое сокращение калибра интра- и экстрамурального сегмента мочеточника, а также тех, у кого выполнение 2-3 этапных ЭК не привело к достижению ремиссии ПМР [15]. Тем не менее, описанные методы зачастую успешной ЭК продолжают развиваться и конкурировать с реимплантацией мочеточника. ЭК доказала свою эффективность в сложных случаях, которые ранее считались противопоказаниями для такого лечения, включая ЭК в ранее имплантированный мочеточник, дисфункцию мочеиспускания, удвоение мочеточника, ПМР высокой степени и парауретеральные дивертикулы [15, 77, 78].

Помимо применяемых методов разрабатываются новые инъекционные подходы для ЭК, например, методика создания множественного дробного внутримочеточникового болюса SMHIT (Termed Systematic Multi-Site HIT) [79]. Принято решение, что первый шаг при лечении ПМР остается за ЭК, а хирургией второго шага является реимплантация мочеточника [74].

Краткосрочные результаты после ЭК ПМР идентичны для различных ООА и в большинстве случаев сопоставимы с показателями успешности после реимплантации. Отмечена относительно высокая частота рецидивов, особенно при использовании DxHA, что вызывает необходимость дальнейшего поиска альтернативных полимеров [13]. Современные УИ должны сохранять большую часть объема после введения, при этом их вязкость не должна создавать проблем во время имплантации, вызывать минимальное количество иммунных и тканевых реакций и не осложнять выполнение второго шага, если в нем возникает необходимость в дальнейшем [8]. Существует нехватка научно обоснованной литературы по долгосрочному наблюдению после ЭК ПМР различными ООА. Несомненно, существует проблема высокой частоты рецидивов при длительном наблюдении после ЭК DxHA и более частые обструктивные осложнения после применения PPC, и, вероятно, отсутствует надлежащая оценка долгосрочной эффективности других агентов. Требуется проведение долгосрочных исследований после выполненных ЭК ПМР [13].

Таким образом, хотя методика ЭК и является зрелой, более глубокое изучение ранее известных полимеров и появление новых ООА на основе различных субстанций постепенно подводит к переосмыслению подходов к выбору ООА. Инертный и биосовместимый полиакриламидный гель 3-его поколения Рефлюксин уже за 1 год клинического применения показал свою стабильную эффективность и безопасность в ближайшем периоде после имплантации при разных степенях ПМР. В завершении хотим отметить, что новые формулы УИ не вымещают уже имеющиеся продукты, но благодаря новым свойствам PAAH раскрывают многообразие подходов и позволяют детским урологам закрыть критичные зоны, когда применение других имплантатов показало свою неэффективность или высокие риски осложнений.

Разработки и достижения современных подходов в лечении ПМР в будущем обещают, с одной стороны, стандартизировать выбор методики ЭК, с другой – помочь выстроить многогранный алгоритм для определения оптимальной техники (или сочетания техник) вместе с выбором вида полимера применительно к множеству важнейших факторов, которые в совокупности влияют на эффективность и безопасность ЭК рефлюкса с применением всего имеющего спектра объемобразующих агентов. ■

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Меновщикова Л.Б., Рудин Ю.Э., Гарманова Т.Н., Шадеркина В.А. Клинические рекомендации по детской урологии-андрологии. М.: Издательство «Перо», 2015;240 с. [Menovshchikova L.B., Rudin Yu.E., Garmanova T.N., Shaderkina V.A. Klinicheskie rekomendatsii po detskoj urologii-andrologii. M.: Izdatelstvo «Pero», 2015;240 s. (in Russian)].
2. Козлов Ю.А., Распутин А.А., Ковальков К.А. и соавт. Минимально инвазивное лечение обструкции пиелoureterального сегмента у новорождённых и младенцев. Современное состояние проблемы. *Детская хирургия* 2020;24(5):331-339. [Kozlov Yu.A., Rasputin A.A., Kovalkov K.A. i soavt. Minimalno invazivnoe lechenie obstruktsii pieloureteralnogo segmenta u novorozhdennykh i mladentsev. Sovremennoe sostoyanie problemy. *Detskaya hirurgiya = Russian journal of Pediatric Surgery* 2020;24(5):331-339. (in Russian)].
3. Крыганова Т.А., Аксёнова М.Е., Длин В.В. Пузырно-мочеточниковый рефлюкс и его осложнения у детей в зависимости от степени выраженности дисплазии соединительной ткани. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2016(4):93-97. [Kryganova T.A., Aksyonova M.E., Dlin V.V. Puzyrno-mochetchnikovyiy refluks i ego oslozhneniya u detey v zavisimosti ot stepeni vyrazhennosti displazii soedinitelnoy tkani. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii = Russian Bulletin of perinatology and pediatrics* 2016(4):93-97. (in Russian)].
4. Абдуллаев Ф.К., Николаев В.В., Кулаев В.Д. Эволюция эндоскопического метода лечения пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей. *Детская больница* 2013(1):57-63. [Abdullaev F.K., Nikolaev V.V., Kulaev V.D. Evolyutsiya endoskopicheskogo metoda lecheniya puzyrno-mochetchnikovogo refluksa u detey. *Detskaya bolnitsa = Children Hospital* 2013(1):57-63. (in Russian)].
5. Исмаилова А.М., Макаров А.В., Туховская Е.А., Белоус Г.И., Аполихина И.А., Саидова А.С. и соавт. Новый объемобразующий препарат для лечения стрессового недержания мочи на основе частиц поли-Е-капролактона. *Экспериментальная и клиническая урология* 2019(1):18-23. [Ismailova A.M., Makarov A.V., Tuhovskaya E.A., Belous G.I., Apolikhina I.A., Saidova A.S. i soavt. Novyy ob'emoobrazuyushiy preparat dlya lecheniya stressovogo nederzhaniya mochi na osnove chastits poli-E-kaprolaktona. *Ekspierimentalnaya i klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology* 2019(1):18-23. (in Russian)].
6. Коварский С.Л., Шмыров О.С., Текотов А.Н. Осложнения эндоскопической коррекции пузырно-мочеточникового рефлюкса. *Детская хирургия* 2012(3):51-54. [Kovarskiy S.L., Shmyrov O.S., Tekotov A.N. Oslozhneniya endoskopicheskoy korrektsii puzyrno-mochetchnikovogo refluksa. *Detskaya hirurgiya = Russian journal of Pediatric Surgery* 2012(3):51-54. (in Russian)].
7. Левитская М.В., Меновщикова Л.Б., Мокрушина О.Г., Шумихин В.С., Склярова Т.А., Гуревич А.И. и соавт. Отдаленные результаты эндоскопической коррекции патологии уретероэвизикального сегмента у младенцев. *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии* 2012;2(3):41-50. [Levitskaya M.V., Menovshchikova L.B., Mokrushina O.G., Shumihin V.S., Sklyarova T.A., Gurevich A.I. i soavt. Otdalennyye rezultaty endoskopicheskoy korrektsii patologii ureterovezikalnogo segmenta u mladentsev. *Rossiyskiy vestnik detskoj hirurgii, anesteziologii i reanimatologii = Russian journal of pediatric surgery, anesthesia and intensive care* 2012;2(3):41-50. (in Russian)].
8. Сизонов В.В., Макаров А.Г., Добросельский М.В., Макаров Г.А., Ключа И.В., Шалденко О.А. Тридцать лет применения объемобразующих препаратов в лечении пузырно-мочеточникового рефлюкса (литературный обзор). *Вестник урологии* 2013(1):61-68. [Sizonov V.V., Makarov A.G., Dobroselskiy M.V., Makarov G.A., Klyuka I.V., Shaldenko O.A. Tridsat let primeneniya ob'emoobrazuyushih preparatov v lechenii puzyrno-mochetchnikovogo refluksa (literaturnyy obzor). *Vestnik urologii = Urology herald* 2013(1):61-68. (in Russian)].
9. Kocaoglu C. Endoscopic treatment of grades IV and V vesicoureteral reflux with two bulking substances: Dextranomer hyaluronic acid copolymer versus polyacrylate polyalcohol copolymer in children. *J Pediatr Surg* 2016;51(10):1711-5.
10. Lemire F, Blais AS, Moore K, Bolduc S. Use of polyacrylamide hydrogel for vesicoureteral reflux treatment, a review. *J Nephrol Sci* 2019;1(1):2-6.
11. Osipov I, Lebedev D, Sosnin E, Osipov A, Levandovsky A, Lifanova M, et al. Our experience in endoscopic treatment of vesico-ureteral reflux in children. *Arch Ital Urol e Androl* 2005;77(3): 146-148.
12. Warchol S, Krzemien G, Szmigielska A, Bombiński P, Toth K, Dudek-Warchol T, et al. Endoscopic correction of vesicoureteral reflux in children using polyacrylate-polyalcohol copolymer (Vantiris): 5-years of prospective follow-up. *Cent European J Urol* 2017(70):314-9.
13. Chertin B, Kocherov S, Chertin L, Natsheh A, Farkas A, Shenfeld OZ, Halachmi S. Endoscopic bulking materials for the treatment of vesicoureteral reflux: a review of our 20 years of experience and review of the literature. *Adv Urol* 2011;2011:309626.
14. Гасанов Д.А., Барская М.А., Терехин С.С. и соавт. Подход к эндоскопическому лечению пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей. *Современные проблемы науки и образования* 2016(6):148. [Gasanov D.A., Barskaya M.A., TerYohin S.S. i soavt. Podhod k endoskopicheskomu lecheniyu puzyrno-mochetchnikovogo refluksa u detey. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education* 2016(6):148. (in Russian)].
15. Пирогов А.В., Сизонов В.В., Коган М.И. Сравнительная эффективность и безопасность трансуретральной и везикоскопической хирургии первичного пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей. *Вестник урологии* 2020;8(3):58-68. [Pirogov A.V., Sizonov V.V., Kogan M.I. Sravnitel'naya effektivnost i bezopasnost transuretralnoy i vezikoskopicheskoy hirurgii pervichnogo puzyrno-mochetchnikovogo refluksa u detey. *Vestnik urologii = Urology herald* 2020;8(3):58-68. (in Russian)].
16. Текотов А.Н. Дифференцированный подход к выбору эндоскопического имплантата в лечении пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей. Автореф. дисс. соиск. степ. к.м.н. Москва 2013;34 с. [Tekotov A.N. Differentsirovannyiy podhod k vyboru endoskopicheskogo implantata v lechenii puzyrno-mochetchnikovogo refluksa u detey. Avtoref. diss. soisk. step. k.m.n. Moskva 2013;34 s. (in Russian)].
17. Yap TL, Chen Y, Nah SA, Ong CC, Jacobsen A, Low Y. STING versus HIT technique of endoscopic treatment for vesicoureteral reflux: A systematic review and meta-analysis. *J Pediatr Surg* 2016;51(12):2015-20. [(in Russian)].
18. Зоркин С.Н., Шахновский Д.С., Туров Ф.О., Галузинская А.Т., Дьяконова Е.Ю. Эффективность эндоскопической коррекции пузырно-мочеточникового рефлюкса высокой степени у детей. *Детская хирургия* 2020;24(5):292-296. [Zorkin S.N., Shahnovskiy D.S., Turov F.O., Galuzinskaya A.T., Dyakonova E.Yu. Effektivnost endoskopicheskoy korrektsii puzyrno-mochetchnikovogo refluksa vysokoy stepeni u detey. *Detskaya hirurgiya = Russian journal of Pediatric Surgery* 2020;24(5):292-296. (in Russian)].
19. Яцык С.П., Буркин А.Г., Шарков С.М., Абрамов К.С. и соавт. Сравнительная оценка методов хирургической коррекции пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей. *Вопросы современной педиатрии* 2014;13(2):129-131. [Yatsyk S.P., Burkin A.G., Sharkov S.M., Abramov K.S. i soavt. Sravnitel'naya otsenka metodov hirurgicheskoy korrektsii puzyrno-mochetchnikovogo refluksa u detey. *Voprosy sovremennoy pediatrii = Current Pediatrics* 2014;13(2):129-131. (in Russian)].
20. Ander AH. Endoscopic treatment of vesicoureteral reflux. Abstract Book from 8 th Mediterranean video-endoscopic urology and European society of urological technology, Antalya, Turkey 2006;13-14 p.
21. Kirsh A, Heensle T, Scherz H. Injection therapy: Advancing the treatment of vesicoureteral reflux. *J Ped Urol* 2006(2):539-44.
22. Lakgren G. Endoscopic treatment of vesicoureteral reflux: Current status. *Indian J Urol* 2009(25):34-9.
23. Caldamone AA. Injection therapy for vesicoureteral reflux. 5th ed. Kelalis-King-Belman Textbook of Clinical Pediatric Urology. Docimo SG, editor-in-chief. *Informa Healthcare UK* 2007;691-710 p.
24. Cerwinka WH, Kirsch AJ. Endoscopic treatment of vesicoureteral reflux. 7th ed. Glenn's Urologic Surgery. Graham Jr. SD, Keane TE, eds. *Wolters Kluwer* 2010;676-80 p.
25. Diamond DA, Mattoo TK. Endoscopic treatment of primary vesicoureteral reflux. *N Engl J Med* 2012;366(13):1218-26.
26. Hodges SJ. STING procedure for reflux. 3rd ed. Smith's Textbook of Endourology. Smith AD, Badlani GH, Preminger GM, Kavoussi LR, eds. *Wiley-Blackwell* 2012;1633-9 p.
27. Kalisvaart JF, Scherz HC, Cuda S, Kaye JD, Kirsch AJ. Intermediate to long-term follow-up indicates low risk of recurrence after double-HIT endoscopic treatment for primary vesico-ureteral reflux. *J Pediatr Urol* 2012;8(4):359-65.
28. Kirsch AJ, Perez-Brayfield M, Smith EA, Scherz HC, et al. The modified STING procedure to correct vesicoureteral reflux: improved results with submucosal implantation within the intramural ureter. *J Urol* 2004;171(6):2413-2416.
29. Moliterno JA, Scherz H, Kirsch A. Endoscopic treatment of vesicoureteral reflux using dextranomer hyaluronic acid copolymer. *J Ped Urol* 2008;4(3):221-8.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

30. Cerwinka WH, Scherz HC, Kirsch AJ. Dynamic hydrodistention classification of the ureter and the double HIT method to correct vesicoureteral reflux. *Arch Esp Urol* 2008;61(8):882-7.
31. Kirsch AJ, Kaye JD, Cerwinka WH, Watson JM, Elmore JM, Lyles RH, et al. Dynamic hydrodistention of the ureteral orifice: a novel grading system with high interobserver concordance and correlation with vesicoureteral reflux grade. *J Urol* 2009;182(1):1688-93.
32. Chertin B, Colhoun E, Velayudham M, Puri P, et al. Endoscopic treatment of vesicoureteral reflux: 11 to 17 years of followup. *J Urol* 2002;167(3):1443-5.
33. Chertin B, Kocherov S. Long-term results of endoscopic treatment of vesicoureteric reflux with different tissue-augmenting substances. *J Ped Urol* 2010;6(3):251-6.
34. Puri P, Chertin B, Velayudham M, Dass L, Colhoun E, et al. Treatment of vesicoureteral reflux by endoscopic injection of dextranomer/hyaluronic acid copolymer: preliminary results. *J Urol* 2003;170(4):1541-4.
35. Routh JC, Vandersteen DR, Pfeifferle H, Wolpert JJ, Reinberg Y, et al. Single center experience with endoscopic management of vesicoureteral reflux in children. *J Urol* 2006;175(5):1889-93.
36. Зоркин С.Н., Борисова С.А. Эндоскопическая коррекция пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей. *Лечащий врач* 2013(1). [Zorkin S.N., Borisova S.A. Endoskopicheskaya korrektsiya puzyrno-mochetochnikovogo refluksa u detey. *Lechaschiy vrach* = *Journal attending physician* 2013(1). (in Russian)].
37. Сизонов В.В., Каганцов И.М., Пирогов А.В. и соавт. Факторы риска формирования обструктивных осложнений эндоскопического лечения пузырно-мочеточникового рефлюкса с использованием кополимера полиалкоголя полиакрилата: мультицентровое исследование. *Экспериментальная и клиническая урология* 2019(1):128-31. [Sizonov V.V., Kagantsov I.M., Pirogov A.V. i soavt. Faktory riska formirovaniya obstruktivnykh oslozhneniy endoskopicheskogo lecheniya puzyrno-mochetochnikovogo refluksa s ispolzovaniem kopolimera polialkogolya poliakrilata: multisentrovoye issledovanie. *Ekspierimentalnaya i klinicheskaya urologiya* = *Experimental and clinical urology* 2019(1):128-31. (in Russian)].
38. Сизонов В.В., Акрамов Н.Р., Бондаренко С.Г., Долгов Б.Л., Дубров В.И., Каганцов И.М. и соавт. Обструктивные осложнения эндоскопического лечения пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей. *Детская хирургия* 2016;20(4):181-4. [Sizonov V.V., Akramov N.R., Bondarenko S.G., Dolgov B.L., Dubrov V.I., Kagantsov I.M. i soavt. Obstruktivnye oslozhneniya endoskopicheskogo lecheniya puzyrno-mochetochnikovogo refluksa u detey. *Detskaya hirurgiya* = *Russian journal of Pediatric Surgery* 2016;20(4):181-4. (in Russian)].
39. Sizonov VV, Kagantsov IM, Mayr JM et al. Risk factors for obstructive complications after endoscopic correction of vesico-ureteral reflux using polyacrylate polyalcohol copolymer. *Medicine* 2020;99:22(e20386).
40. Chertin B, Mele E, Kocherov S, Zilber S, Nappo SG, Capozza N, et al. What are the predictive factors leading to ureteral obstruction following endoscopic correction of VUR in the pediatric population? *J Pediatr Urol* 2018;14(6):538.e1-538.e7.
41. Henrotin Y, Deberg M, Mathy-Hartert M, Deby-Dupont G. Biochemical biomarkers of oxidative collagen damage. *Adv Clin Chem* 2009(49):31-55.
42. Thibar A, Persson B, Jensen HE. Mechanisms of action of an intraarticular 2.5% polyacrylamide hydrogel (Arthramid Vet) in a goat model of osteoarthritis: preliminary observations. *J Biomed Eng* 2017;3(3):1022-8.
43. Wenger Y, Schneider RJ, Reddy GR, Kopelman R, Joliet O, Philbert MA, et al. Tissue distribution and pharmacokinetics of stable polyacrylamide nanoparticles following intravenous injection in the rat. *Toxicol Appl Pharmacol* 2011;251(3):181-90.
44. Приказ Минздрава России от 09.01.2014 N 2н «Об утверждении Порядка проведения оценки соответствия медицинских изделий в форме технических испытаний, токсикологических исследований, клинических испытаний в целях государственной регистрации медицинских изделий» (с изменениями и дополнениями от 22.04.2019). [Prikaz Minzdrava Rossii ot 09.01.2014 N 2n «Ob utverzhdenii Poryadka provedeniya otsenki sootvetstviya meditsinskih izdeliy v forme tehnikeskikh ispytaniy, toksikologicheskikh issledovaniy, klinicheskikh ispytaniy v tselyah gosudarstvennoy registratsii meditsinskih izdeliy» (s izmeneniyami i dopolneniyami ot 22.04.2019). (in Russian)].
45. Приказ Минздрава России от 15.09.2020 N 980н «Об утверждении Порядка осуществления мониторинга безопасности медицинских изделий». [Prikaz Minzdrava Rossii ot 15.09.2020 N 980n «Ob utverzhdenii Poryadka soobsheniya sub'ektami obrasheniya meditsinskih izdeliy obo vseh sluchayah vyiyavleniya pobochnykh deystviy, ne ukazannykh v instruktsii po primeneniyu ili rukovodstve po ekspluatatsii meditsinskogo izdeliya, o nezhelatelnykh reaktsiyakh pri ego primenenii, ob osobennostyakh vzaimodeystviya meditsinskih izdeliy mezhdu soboy, o faktakh i ob obstoyatelstvakh, sozdayuschiy ugrozu zhizni i zdorovyu grazhdan i meditsinskih rabotnikov pri primenenii i ekspluatatsii meditsinskih izdeliy». (in Russian)].
46. Приказ Минздрава России от 19.10.2020 N 1113н «Об утверждении Порядка сообщения субъектами обращения медицинских изделий обо всех случаях выявления побочных действий, не указанных в инструкции по применению или руководстве по эксплуатации медицинского изделия, о нежелательных реакциях при его применении, об особенностях взаимодействия медицинских изделий между собой, о фактах и об обстоятельствах, создающих угрозу жизни и здоровью граждан и медицинских работников при применении и эксплуатации медицинских изделий». [Prikaz Minzdrava Rossii ot 19.10.2020 N 1113n «Ob utverzhdenii Poryadka soobsheniya sub'ektami obrascheniya meditsinskih izdeliy obo vseh sluchayah vyiyavleniya pobochnykh deystviy, ne ukazannykh v instruktsii po primeneniyu ili rukovodstve po ekspluatatsii meditsinskogo izdeliya, o nezhelatelnykh reaktsiyakh pri ego primenenii, ob osobennostyakh vzaimodeystviya meditsinskih izdeliy mezhdu soboy, o faktakh i ob obstoyatelstvakh, sozdayuschiy ugrozu zhizni i zdorovyu grazhdan i meditsinskih rabotnikov pri primenenii i ekspluatatsii meditsinskih izdeliy». (in Russian)].
47. Бабанин И.Л., Гельдт В.Г., Казанская И.В. Метод профилактики миграции синтетических имплантатов при эндоскопическом лечении пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей. *Детская хирургия* 2012(4):15-8. [Babanin I.L., Geldt V.G., Kazanskaya I.V. Metod profilaktiki migratsii sinteticheskikh implantatov pri endoskopicheskoy korrektsii puzyrno-mochetochnikovogo refluksa u detey. *Detskaya hirurgiya* = *Russian journal of Pediatric Surgery* 2012(4):15-8. (in Russian)].
48. Барсегян Е.Р., Зоркин С.Н. Сравнительная оценка результативности применения различных полимеров при эндоскопической коррекции пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей. *Детская хирургия* 2014(5):4-8. [Barsegyan E.R., Zorkin S.N. Sravnitel'naya otsenka rezul'tativnosti primeneniya razlichnykh polimerov pri endoskopicheskoy korrektsii puzyrno-mochetochnikovogo refluksa u detey. *Detskaya hirurgiya* = *Russian journal of Pediatric Surgery* 2014(5):4-8. (in Russian)].
49. Осипов И.Б., Лебедев Д.А., Левандовский А.Б. Эндоскопическое лечение пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей. Учебное пособие для врачей. М.: «Научный центр «Биоформ» 2006; 80 с. [Osipov I.B., Lebedev D.A., Levandovskiy A.B. Endoskopicheskoye lechenie puzyrno-mochetochnikovogo refluksa u detey. Uchebnoye posobie dlya vrachey. M.: «Nauchnyiyy tsentr «Bioform» 2006; 80 s. (in Russian)].
50. Alizadeh F, Mazdak H, Khorrami MH, Khalighinejad P, Shoureshi P, et al. Post-operative ureteral obstruction after endoscopic treatment of vesicoureteral reflux with polyacrylate polyalcohol copolymer (Vantris®). *J Pediatr Urol* 2013 Aug;9(4):488-92.
51. Şencan A, Yildirim H, Ozkan KU, Basak Uçan, Karkiner A, Hoşgor M. Late ureteral obstruction after endoscopic treatment of vesicoureteral reflux with polyacrylate polyalcohol copolymer. *Ped Urology* 2014;84(5):1188-93.
52. NASHA™ – The monograph. Q-Med AB. Sweden, Uppsala 2008; 28 p.
53. Kocherov S, Nikolaev S, Gaber G et al. Incidence of UVJ obstruction during long-term follow-up after endoscopic correction of VUR utilizing polyacrylate polyalcohol copolymer (PPC). *J Ped End Surg* 2020(2):183-7.
54. Elzayat EA, Karsenty G, Bismar TA, et al. Volume changes and histological response to injected dextranomer/hyaluronic acid copolymer (Zuidex) and collagen (Contigen) in rats. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2008 Feb;19(2):247-52.
55. Sabetkish S, Mohseni MJ, Sabetkish N, Kajbafzadeh AM. Local tissue reaction and histopathological characteristics of three different bulking agents: a rabbit model. *Int Braz J Urol* 2021;47(2):322-32.
56. Inoue K, Nakamoto T, Usui A, Usui T. Evaluation of antibody class in response to endoscopic subureteral collagen injection in patients with vesicoureteral reflux. *J Urol Baltimore* 2001;165(2):555-8.
57. Christensen LH, Nielsen JB, Mouritsen L, Sorensen M, Lose G. Tissue Integration of Polyacrylamide Hydrogel: An Experimental Study of Periurethral, Perivesical, and Mammary Gland Tissue in the Pig. *Dermatol Surg* 2008;34(1):68-77.
58. Abid HA, Almarzooqi S. Pathological changes associated with DEFLUX use in vesicoureteric reflux. *Int J Case Rep Images* 2019(10):101044Z01HA2019.
59. Kazuto S, Yanai T, Kawakami H, et al. Deterioration of autoimmune condition associated with repeated injection of dextranomer/hyaluronic acid copolymer: A case report. *J Ped Surg Case Rep* 2016(4):10-2.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

60. Rayahin JE, Buhrman JS, Zhang Y, Koh TJ, Gemeinhart RA. High and low molecular weight hyaluronic acid differentially influence macrophage activation. *ACS Biomater Sci Eng* 2015;1(7):481-93.
61. Rubenwolf PC, Ebert AK, Ruemmele P, Rosch WH. Delayed-onset ureteral obstruction after endoscopic dextranomer/hyaluronic acid copolymer (Deflux) injection for treatment of vesicoureteral reflux in children: a case series. *Urology* 2013;81(3):659-62.
62. Stenberg A, Larsson E, Lackgren G. Endoscopic treatment with dextranomer-hyaluronic acid for vesicoureteral reflux: histological findings. *J Urol* 2003;169(3):1109-13.
63. Życzkowski M, Prokopowicz G, Zającki W, Paradysz A. Complications following endoscopic treatment of vesicoureteric reflux with Deflux® – two case studies. *Centr Eur J Urol* 2012;65(4):230-1.
64. Nepple KG, Knudson MJ, Cooper CS, Austin JC. Symptomatic calcification of subureteral collagen ten years after injection. *Urology* 2007;69(5):982.e1-2.
65. Феропонтов Н.Б., Токмачев М.Г., Гагарин А.Н. и соавт. Влияние свойств полимеров на условия их набухания в воде и в водных растворах. *Сорбционные и хроматографические процессы* 2014;14(5):795-812. [Ferapontov N.B., Tokmachev M.G., Gagarin A.N. i soavt. Vliyanie svoystv polimerov na usloviya ih nabuhaniya v vode i v vodnykh rastvorah. *Sorbtsionnye i hromatograficheskie protsessy* = *Sorption and chromatography processes* 2014;14(5):795-812. (in Russian)].
66. Liu T, Jiao C, Peng X, Chen YN, Chen Y, He C. et al. Super-strong and tough poly(vinyl alcohol)/poly(acrylic acid) hydrogels reinforced by hydrogen bonding. *J Mater Chem B* 2018(6):8105-14.
67. Byun H, Hong B, Nam SY, et al. Swelling Behavior and Drug Release of Poly (vinyl alcohol) Hydrogel Cross-Linked with Poly(acrylic acid). *Macromol Res* 2008;16(3):189-93.
68. Cheng H, Hu Y, Xu M, Qin M, Lan W, Huang D, et al. High strength Polyvinyl alcohol/Polyacrylic acid (PVA/PAA) hydrogel fabricated by Cold-Drawn method for cartilage tissue substitutes. *J Biomat Science, Polymer Edition* 2020;31(14):1836-51.
69. De Bouille K, Glogau R, Kono T, Nathan M, Tezel A, Roca-Martinez JX, 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.
70. Khunmanee S, Jeong Y, Park H. Crosslinking method of hyaluronic-based hydrogel for biomedical applications. *J Tissue Engin* 2017(8):1-16.
71. Lopatin VV, Askadskii AA. Influence of the preparation mode on structure and properties of gels based on poly(acrylamide). *Russ Polymer News* 2003;8(3):47-53.
72. Lopatin VV, Askadskii AA, Peregodov AS. Spectral analysis of water gels based on poly(acrylamide) prepared by different ways. *Russ Polymer News* 2003;8(4):8-14.
73. Lapasin R, Segatti F, Mercuri D, et al. Rheological studies dedicated to the development of a novel injectable polymeric blend for viscosupplementation treatment. *Chem Biochem Eng Q* 2015;29(4):511-18.
74. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan 2021. ISBN 978-94-92671-13-4.
75. Ormaechea M, Paladini M, Pisano R. Vantris®, a biocompatible, synthetic, non-biodegradable, easy-to-inject bulking substance: evaluation of local tissular reaction, localized migration and long-distance migration. *Arch Esp Urol* 2008;61(2):263-8.
76. Меновщикова Л.Б., Коварский С.Л., Николаев С.Н. и соавт. Использование нового объемобразующего синтетического материала Вантрис для лечения первичного пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей. *Детская хирургия* 2012(4):12-5. [Menovshikova L.B., Kovarskiy S.L., Nikolaev S.N. i soavt. Ispol'zovanie novogo ob'emobrazuyushchego sinteticheskogo materiala Vantris dlya lecheniya pervichnogo puzyrno-mochetochnikovogo refluksa u detey. *Detskaya hirurgiya* = *Russian journal of Pediatric Surgery* 2012(4):12-5. (in Russian)].
77. Capozza N, Nappo S, Caione P. Endoscopic treatment of vesicoureteral reflux in the previously reimplanted ureter: technical aspects and results. *Arch Esp Urol* 2008;61(2):249-253.
78. Kim SW, Lee YS, Han SW. Endoscopic injection therapy. *Investig Clin Urol* 2017;58(1):38-45.
79. Nakamura S, Tanabe K, Hyuga T, Kubo T, Inoguchi S, Kawai S, et al. Mid-Term Safety and Efficacy of the Modified Double Hydrodistention Implantation Technique (HIT), Termed Systematic Multi-Site HIT (SMHIT), for Patients with Primary Vesicoureteral Reflux. *Res Rep Urol* 2020(12):517-25.

Сведения об авторах:

Байбиков Р.С. – к.м.н., заведующий урологическим отделением, врач детский уролог-андролог ГАУЗ «ДРКБ МЗ РТ», асс. кафедры ультразвуковой диагностики КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; Казань, Россия; rashit.b@rambler.ru; PИHЦ AuthorID: 809416

Шадеркина В.А. – научный редактор урологического информационного портала Uroweb.ru; Москва, Россия; viktoriashade@uroweb.ru; PИHЦ Author ID 880571

Погодина М.А. – научный консультант компании Bionoltra SA, врач хирург; Москва, Россия; md@bioform.ru

Успенский С.А. – к.х.н., ст. научн. сотр. лаборатории твердофазных химических реакций, ФГБУН Институт Синтетических Полимерных Материалов им. Н.С. Ениколопова РАН; Москва, Россия

Миронова М.Г. – химик-аналитик аналитической лаборатории Филиала Бионолтра АО, химик-технолог биологически-активных соединений; Москва, Россия

Вклад авторов:

Байбиков Р.С. –

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Статья поступила: 1

Результаты рецензирования: 2

Исправления получены: 2

Принята к публикации: 1

Information about authors:

Baybikov R.S. – Ph.D., head of the urological department, pediatric urologist-andrologist State Autonomous Institution of Healthcare «Children's Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan»; Kazan, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3643-1828>

Shaderkina V.A. – MD, Scientific editor of the urological information portal UroWeb.ru; Moscow, Russia; [viktoriashade@uroweb.ru](https://orcid.org/0000-0002-8940-4129); <https://orcid.org/0000-0002-8940-4129>

Pogodina M.A. – Scientific consultant of Bionoltra SA, surgeon; Moscow, Russia; md@bioform.ru

Uspensky S.A. – Ph.D., Art. scientific. sotr. laboratory of solid-phase chemical reactions, FSBIS Institute of Synthetic Polymer Materials named after N.S. Enikolopov Russian Academy of Sciences; Moscow, Russia

Mironova M.G. – Analytical Chemist of the Analytical Laboratory of the Bionoltra AO Branch, Chemist-Technologist of Biologically Active Compounds; Moscow, Russia

Authors' contributions:

Baybikov R.S. –

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The study was performed without external funding.

Received: 1

Peer review: 2

Corrections received: 2

Accepted for publication: 1

REFLUXSYN

Стабильный имплантат — стабильный болюс



Контролируемое объёмообразование при
эндоскопической коррекции ПМР у детей

ВЫСОКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ
ФАКТОРЫ УСПЕШНОЙ КОРРЕКЦИИ
ДОКАЗАННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ

