

10. Lackgren G., Wahlin N. et al. // J. Urol. (Baltimore). – 2001. – Vol. 166. – P. 1887.
11. Lee E. K., Gatti J. M. et al. // J. Urol. (Baltimore). – 2009. – Vol. 181. – P. 1869.
12. Lopez P. J., Acuna C., Astorga D. et al. // Abstract book from VIII congreso de cirugía pediátrica del Cono Sur de America. – Vina del Mar, Chile, 2009. – P. 282.
13. Malizia A. A. Jr., Reiman H. M., Myers R. P. et al. // J. A. M. A. – 1984. – Vol. 251, N 24. – P. 3277.
14. Matouschek E. // Urologe A. – 1981. – Vol. 20. – P. 263–264.
15. O'Donnell B., Puri P. // Br. Med. J. – 1984. – Vol. 289. – P. 7.
16. Ormaechea M., Paladini M., Pisano R. et al. // Arch. Esp. Urol. – 2008. – Vol. 61, N 8. – P. 263–268.
17. Ormaechea M., Moldes J., Ruiz E. et al. // Abstract book from 1-st World Congress of Pediatric Urology. – San Francisco, 2010. – P. 33.
18. Ormaechea M., Ruiz E. et al. // J. Urol. (Baltimore). – 2010. – Vol. 183. – P. 714.
19. Paladini M., Sambuelli M. et al. // Arch. Esp. Urol. – 2008. – Vol. 61. – P. 269.
20. Puri P., Chertin B., Dass L. // J. Urol. (Baltimore). – 2003. – Vol. 170. – P. 1541–1544.
21. Vandersteen D. R., Routh J. C. et al. // J. Urol. (Baltimore). – 2008. – Vol. 176. – P. 1593.
22. Zangone M. A., Gomez S. et al. // Int. Urogynecol. J. – 2007. – Vol. 18. – P. 166.

Поступила 23.06.11

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012

УДК 616.62-008.17-032:611.617]-089.819

И. Л. Бабанин, В. Г. Гельдт, И. В. Казанская

МЕТОД ПРОФИЛАКТИКИ МИГРАЦИИ СИНТЕТИЧЕСКИХ ИМПЛАНТАТОВ ПРИ ЭНДОСКОПИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ПУЗЫРНО-МОЧЕТОЧНИКОВОГО РЕФЛЮКСА У ДЕТЕЙ

Отдел урологии (рук. – проф. В. Г. Гельдт) ФГУ Московский НИИ педиатрии и детской хирургии Минздравсоцразвития России (дир. – проф. А. Д. Царегородцев), центр «Патология мочеиспускания» детской городской клинической больницы № 9 им. Г. Н. Сперанского (гл. врач – канд. мед. наук П. П. Продеус), Москва

Игорь Леонидович Бабанин, babanin62@mail.ru

С целью профилактики миграции синтетических материалов при эндоскопическом лечении пузырно-мочеточникового рефлюкса (ПМР), обеспечивающем безопасность применения любых синтетических полимеров, впервые был разработан метод комбинированной имплантации коллагена и синтетического полимера. Синтетический материал вводился в центр предварительно сформированного коллагенового болюса в соотношении 1:2.

Разработанная методика была использована при повторном эндоскопическом лечении 24 детей в возрасте от 4 до 8 лет с ПМР III степени.

Полное исчезновение рефлюкса через 12 мес после эндоскопической коррекции наблюдалось в 81,2% случаев, снижение степени рефлюкса до I–II степени – у 12,5% детей. В остальных 8,3% случаев рефлюкс сохранялся.

Таким образом, разработанный метод обеспечивает безопасность применения синтетических материалов, имплантируемых в организм ребенка и повышает эффективность эндоскопического лечения ПМР у детей до 93%.

Ключевые слова: *пузырно-мочеточниковый рефлюкс, дети, эндоскопическое лечение, коллаген, профилактика, миграция, синтетические имплантаты, осложнения, паренхиматозные органы*

A new method for the prevention of migration of synthetic implants in endoscopic treatment of vesicoureteral reflux in children has been developed. It consists of the introduction of a synthetic material into a preliminary formed collagen bolus (1:2) and thereby ensures safe application of any implanted synthetic polymer. The method was used in repeated endoscopic treatment of 24 children aged 4-8 yr with grade III vesicoureteral reflux that was completely eliminated within 12 mo after the endoscopic correction in 81.2% of the cases and reduced to grade I-II in 12.5%. It is concluded that the proposed method enhances the safety of synthetic implants and increases to 93% the efficacy of endoscopic treatment of vesicoureteral reflux in children.

Key words: *vesicoureteral reflux, children, endoscopic treatment, collagen, prophylaxis, migration, synthetic implants, complications, parenchymatous organs*

На долю пузырно-мочеточникового рефлюкса (ПМР) у детей приходится 60% всей урологической патологии детского возраста. В фазе наполнения мочевого пузыря пассивный компонент ПМР формирует гидродинамическую обструкцию верхних мочевых путей, которая приводит к нарушению функции почки, инфицированию чашечно-лоханочной системы и провоцирует рецидивирующее течение пиелонефрита. Каждое мочеиспускание активизирует активный компонент ПМР, резко повышающий внутрипочечное давление, которое вызывает повреждение форникального аппарата почки и запускает механизмы формирования нефросклероза. Представленный патогенез повреждающего действия ПМР определяет необходи-

мость ранней диагностики и коррекции данной патологии.

Эндоскопическая коррекция ПМР у детей как малоинвазивный метод широко применяется с начала 80-х годов прошлого столетия [2, 10, 12, 13].

Метод эндоскопической коррекции ПМР заключается в трансуретральной инъекции биологического или синтетического материала (гидрогеля) под устье пораженного мочеточника. После введения цистоскопа в полость мочевого пузыря через его рабочий канал вводят эндоскопическую иглу. Вкол иглы производят под устье на 6 ч условного циферблата и по игле вводят имплантат, формируя подслизистый болюс до смыкания зияющего устья

мочеточника. Объем введенного имплантата составляет от 0,5 до 2 мл.

После удаления иглы возможно истечение гидрогеля из места вкола, которое может продолжаться и после вмешательства независимо от диаметра иглы, что усложняет дозировку вводимого имплантата, снижает эффективность метода и повышает частоту обструктивных осложнений. Кроме того, введенный в подслизистый слой мочеточника гидрогель, обладающий тиксотропным свойством, может мигрировать в окружающие ткани, сосуды, а также перемещаться по оболочке Вальдейера к боковой стенке детрузора. Данный факт был доказан как экспериментальными работами, так и при макроскопической оценке резецированных мочеточников в зоне имплантации гидрогелей у детей, которым было проведено хирургическое вмешательство по поводу рецидива рефлюкса после эндоскопической коррекции.

Впервые эндоскопическая коррекция ПМР у детей была проведена E. Matoushek (1981) с использованием в качестве формообразующего синтетического полимера тефлона, который изначально был разработан для технических целей. Производитель представлял полимер как биоинертный и безопасный материал для имплантации в организм.

Однако в 1983 г. R. E. Mittleman и J. V. Maccacini [11] описали миграцию тефлона в паренхиматозный орган, диагностировав тефлоновую гранулему легкого у больной со стрессовым недержанием мочи, которой была проведена парауретральная инъекция полимера. Миграция тефлона в лимфатические узлы, легкие, мозг, в том числе у детей, была описана в статьях других авторов [6, 7, 9, 14, 17]. В 1994 г. Управление США по контролю за качеством пищевых продуктов, медикаментов и косметических средств (FDA) запретило применение тефлона в качестве имплантата в организм.

За последнее десятилетие для эндоскопической коррекции ПМР у детей предложен ряд синтетических полиакриламидных гидрогелей (ПААГ). Многие авторы называют ПААГ биогелями. Добавление приставки «био» к названию синтетических полимеров неправомерно и может привести к неразберихе в классификации имплантируемых материалов.

С началом широкого клинического применения ПААГ в отечественной и зарубежной литературе стали появляться сообщения об их миграции, токсичности и биодеградации.

Все гидрогели обладают тиксотропными свойствами, т. е. при давлении на них они легко фрагментируются на мелкие доли и после снятия компрессии фрагменты снова объединяются в единый боллос, что позволяет имплантировать их в ткани через тонкую иглу. Вместе с тем это свойство провоцирует их миграцию, которая была доказана в эксперименте. Так, меченые радиоизотопами микросферы высокосшитого полиакриламида с размером частиц 0,25–0,3 мкм уже через 40 мин после внутрибрюшинного введения были поглощены макрофагами ретикулоэндотелиальной системы и обнаруживались в печени, селезенке и костном мозге [15]. Полиакриламидные гидрогели являются результатом полимеризации акриламида (АА). Недостаточная полимеризация приводит к наличию в геле остатков неполимеризованного АА и

других побочных продуктов химической реакции, что и определяет их токсичность. Н. М. Перова (1973, 1977) провела изучение токсических свойств ПААГ, вводимого крысам, в суммарной дозе 200–250 мг/кг [34]. Установлено, что низкомолекулярный полиакриламид действовал на печень, нервную систему, периферическую кровь, почки, а среднемолекулярные и высокомолекулярные образцы оказывали патологическое влияние на репродуктивные органы.

Несмотря на то что ПААГ относится к стабильным имплантатам, их гидрофильная структура обеспечивает возможность интенсивного взаимодействия с организмом, что приводит к их биодеградации [1, 5, 8, 16]. При исследовании тканевой реакции на имплантацию полиакриламидного гидрогеля «Формакирил» А. Б. Шехтером и соавт. [5] были выявлены факты резорбции геля макрофагами и прорастание его соединительнотканью тяжами, вызывавшими фрагментацию геля, что свидетельствует о нестабильности. Обнаруженные скопления пенистых макрофагов между гелем и образованной вокруг него капсулой также являются признаком выделения из геля токсичных продуктов.

Таким образом, данные литературы показали, что разработка методов профилактики миграции синтетических материалов, обеспечивающих безопасность применения любых полимеров, является актуальной задачей, поскольку без этого все попытки совершенствования существующих материалов, как и создания новых, во многом считаются бесперспективными.

В отечественной и зарубежной литературе методы профилактики миграции синтетических полимеров найдены не были.

Материалы и методы

С целью профилактики миграции синтетических материалов при эндоскопическом лечении ПМР, обеспечивающей безопасность применения любых синтетических полимеров, нами был разработан метод комбинированной имплантации коллагена и синтетического полимера (заявка на патент № 211116484 от 27.04.2011).

Метод эндоскопической комбинированной имплантации коллагена и синтетического полимера заключается в следующем (рис. 1). После введения цистоскопа в полость мочевого пузыря, по его инструментальному каналу вводили эндоскопическую иглу. Вкол иглы производили под устье мочеточника на 9 ч условного циферблата (см. рис. 1, а), по игле вводили раствор коллагена производства фирмы «МИТ» (Россия) и формировали боллос до смыкания устья мочеточника (см. рис. 1, б). Далее в центр предварительно сформированного подслизистого коллагенового боллоса по игле вводили синтетический материал (см. рис. 1, в).

Имплантаты вводили в соотношении 1:2 (1 мл полимера и 2 мл коллагена). Физические свойства коллагена, а именно высокая концентрация, большие размеры (более 1000 мкм) и волокнистая структура его частиц, обеспечивают их надежную физическую связь между собой, что полностью исключает миграцию самого коллагена, а также введенных внутрь него синтетических материалов. Кроме того, коллаген предотвращает истечение синтетического материала из места вкола.

Метод комбинированной имплантации коллагена и синтетического полимера иллюстрируется следующим клиническим примером.

Больная Н., 6 лет, находилась в 10-м хирургическом отделении ДГКБ № 9 с 22.08.2011 по 06.09.2011 с диагнозом: левосторонний ПМР III степени. Состояние после 2-кратной эндоколлагенопластики (ЭКП) с обеих сторон. Хронический

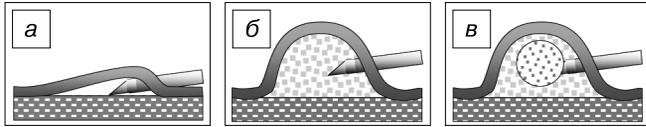


Рис. 1. Схема комбинированной эндоимплантации.
а – вкол иглы, б – введение коллагена, в – введение полимера.

пиелонефрит в стадии стойкой ремиссии. Постуральный гиперрефлекторный мочевого пузыря.

Анамнез: в августе 2009 г. впервые госпитализирована в 10-е хирургическое отделение ДГКБ № 9 с диагнозом ПМР 3-й степени с обеих сторон. Хронический пиелонефрит, рецидивирующее течение. Учитывая рецидивирующее течение пиелонефрита и тяжелую степень рефлюксации, 02.09.2009 выполнили ЭКП УВС с двух сторон, в медиальные дужки устьев (на 9 ч условного циферблата) введено по 2 мл коллагена.

Повторно госпитализирована в августе 2010 г. За истекший период обострений пиелонефрита не было, мочевого синдром отсутствовал. По данным в/в урографии: функция почек удовлетворительная, паренхима сохранна, отток не нарушен, ЧЛС не расширена (рис. 2, а, см. на вклейке).

Цистографически: мочевого пузыря обычной формы, контуры ровные, определяются смешанный ПМР с обеих сторон III степени (рис. 2, б, см. на вклейке).

На основании данных ретроградной цистометрии установлена постуральная гипертензия при показателях внутрипузырного давления (в положении стоя): $P_1 = 26$ мм вод. ст., $P_2 = 55$ мм вод. ст.; (в положении лежа) $P_1 = 30$ мм вод. ст., $P_2 = 40$ мм вод. ст.

Учитывая сохраняющуюся рефлюксацию тяжелой степени ПМР, 09.09.2010 провели повторную ЭКП УВС с двух сторон, в латеральные дужки устьев (на 3 ч условного циферблата) введено по 2 мл коллагена. В послеоперационном периоде назначена консервативная терапия дисфункции мочевого пузыря.

При обследовании в августе 2011 г.: самочувствие удовлетворительное, жалоб нет. Мочится по позыву 4 раза в сутки объемами $V = 310-60-75-100$ мл, $V_{ср.} = 150$ мл, сохраняются признаки постуральной гиперрефлексии детрузора. За истекший период обострений пиелонефрита не было, мочевого синдром отсутствовал. По данным УЗИ почек и мочевого пузыря: правая почка – 70 x 30 мм, контуры ровные, лоханка – 6 мм. Левая почка – 74 x 32 мм контуры ровные, лоханка 3 мм, верхняя чашечка 6 мм. ЦДК: паренхиматозный кровоток равномерный, симметричный, прослеживается до капсулы с обеих сторон. Мочеточники расширены в верхней трети справа – 5 мм, слева – 6 мм, в нижней трети справа – 4 мм, слева – 7 мм. Остаточной мочи нет. Лабораторные исследования: в общем анализе крови и мочи без патологии. Посев мочи: рост микрофлоры отсутствует. На контрольных цистограммах: мочевого пузыря обычной формы, контуры ровные, слева определяется активный ПМР III степени (рис. 2, в, см. на вклейке).

Учитывая сохраняющуюся тяжелую степень рефлюксации слева, ребенку провели комбинированную имплантацию коллагена и синтетического полимера.

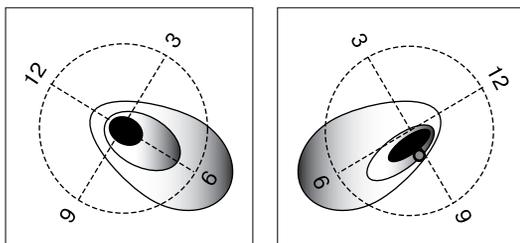


Рис. 3. Эндопризнаки экстравезикализации левого устья и зона инъекции имплантата.

Протокол трансуретральной коррекции ПМР

Уретроцистоскопия: уретра свободно проходима для операционного цистоскопа. Шейка мочевого пузыря без особенностей. Среда прозрачная. Слизистая оболочка мочевого пузыря бледно-розовая, без воспалительных явлений. Межмочеточниковая складка сформирована. Треугольник Льево выражен хорошо. Правое устье в пределах треугольника, подковообразное, дужки симметричны. Левое устье в пределах треугольника, щелевидное, дужки асимметричны (рис. 5).

Ход операции: по прямому инструментальному каналу операционного цистоскопа фирмы «Рихард Вольф» (Германия) с телескопическим тубусом диаметром 8/9,8 Ch, вводили эндоскопическую иглу фирмы «МИТ» (Россия) диаметром 2, 4/5 Ch, длиной 35 см. Вкол иглы производили под устье левого мочеточника на 9 ч условного циферблата, по игле вводили коллаген и формировали болус до смыкания устья мочеточника. Объем введенного коллагена составлял 1,5 мл, далее в центр сформированного болуса вводили синтетический материал в объеме 0,7 мл. При контроле места инъекции кровотечения, истекания гидрогеля и коллагена не отмечено.

При ультразвуковом исследовании (УЗИ) мочевого пузыря, проведенном на следующий день после вмешательства (рис. 4, а, см. на вклейке) в проекции левого устья, определяется болус площадью 0,51 см²: 0,37 см² составлял коллаген, 0,14 см² – полимер, расположенный в центре (продольный скан). В удовлетворительном состоянии ребенок в тот же день выписан домой.

По данным контрольного УЗИ мочевого пузыря, проведенном через 3 мес после вмешательства (рис. 4, б, см. на вклейке), в проекции левого устья определяется болус площадью 0,38 см²: 0,24 см² коллагена и 0,14 см² полимера, расположенного в центре. Площадь комбинированного болуса за 3 мес уменьшилась на 37% за счет рассасывания коллагена, площадь полимера не изменилась.

В отдаленном периоде (через 8 мес после вмешательства) в проекции левого устья определяется болус площадью 0,30 см²: 0,16 см² (43% от его исходной площади) составлял коллаген (повышенной эхоплотности). Полимер располагался в центре, сохраняя свои исходные размеры (рис. 4, в, см. на вклейке).

Результаты и обсуждение

Представленный метод комбинированной имплантации коллагена и синтетического полимера был использован при повторном эндоскопическом лечении 24 детей (38 мочеточников) в возрасте от 4 до 8 лет (18 девочек и 6 мальчиков) с ПМР III степени, двустороннее поражение обнаружено у 14 пациентов. Обострения пиелонефрита были купированы у всех детей после первичной эндоколлагенопластики. Мочевого синдром отмечен у 4 пациентов в виде умеренной эпизодической лейкоцитурии. У большинства детей, по данным внутривенной урографии, ультразвуковой планиметрии и доплерографии, анатомо-функциональное состояние почек на стороне рефлюкса не было нарушено. Гипоплазия почки диагностирована у 5 пациентов. Нарушения уродинамики нижних мочевых путей, несмотря на проводимую терапию, сохранились у 37,5% детей с гиперактивным мочевым пузырем. Показанием к повторной комбинированной имплантации коллагена и синтетического полимера была тяжелая степень рефлюксации.

По результатам контрольной цистографии, проведенной через 12 мес после эндоскопической коррекции, исчезновение ПМР наблюдалось в 81,2% слу-

чаев, снижение степени рефлюкса до I–II – у 12,5% детей. Реимплантация мочеточника потребовалась 2 (8,3%) больным, при этом показанием к открытому вмешательству был не только сохраняющийся рефлюкс, но и необходимость удаления синтетического имплантата.

Применение биологического имплантата коллагена на протяжении 19 лет у детей с ПМР доказало его безопасность по сравнению с синтетическими полимерами: отсутствие миграции, аллергической реакции, обструкции мочеточника.

Несмотря на высокую эффективность (86%) эндоколлагенопластики в зависимости от возраста пациента, степени рефлюксации и варианта поражения уретерovesикального сегмента (УВС), дети, у которых первичная и вторичная эндоколлагенопластика оказались неэффективной, нуждаются в повторной эндоскопической коррекции с использованием стабильных имплантатов.

Основными причинами рецидива ПМР после эндоимплантации коллагена являются позднее выявление патологии, сложная дифференциальная диагностика вариантов экстравезикализации мочеточника, недостаточная оценка состояния уродинамики нижних мочевых путей, несоблюдение инструкции проведения вмешательства, а самое главное – неправильная интерпретация механизма восстановления антирефлюксной защиты УВС коллагеном.

Механизм восстановления антирефлюксной функции УВС при эндоколлагенопластике основан на концепции экстравезикализации «вывиха» мочеточника, обусловленной нарушением фиксации его терминального отдела к верхушке треугольника. На основании данных профилометрии УВС при опорожненном и наполненном мочевом пузыре у детей с ПМР в большинстве случаев (72%) установлен функциональный вариант, который характеризуется экстравезикализацией мочеточника только при наполненном мочевом пузыре.

На первом этапе подслизистой имплантации коллагена в зону фиксации мочеточника к верхушке треугольника при опорожненном мочевом пузыре коллаген в течение 6–12 мес формирует клапанный механизм антирефлюксной защиты, уменьшая диаметр мочеточника. Далее после рассасывания коллагена образованный рубец обеспечивает фиксацию терминального отдела к треугольнику и восстанавливает физиологические компоненты ан-

тирефлюксной защиты. В случаях, когда эндоимплантация коллагена выполнена при наполненном мочевом пузыре, коллагеновый рубец фиксирует мочеточник вне треугольника и провоцирует формирование органической экстравезикализации, требующей повторной коррекции с использованием стабильных полимеров.

Таким образом, разработанный метод обеспечивает безопасность применения синтетических материалов при повторной подслизистой имплантации и повышает у детей с ПМР общую эффективность эндоскопического лечения до 93%.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дегтярева С. М., Воронкова О. С. // Тезисы докладов V Всероссийского симпозиума “Синтетические полимеры медицинского назначения”. – Рига, 1984. – С. 117–118.
2. Немецова А. А., Чепуров А. К. // Урол. и нефрол. – 1993. – № 2. – С. 7–10.
3. Перова Н. М. // Синтетические полимеры медицинского назначения. – Ташкент, 1973. – С. 44.
4. Перова Н. М. Токсикологическое изучение полимеров винилпропактама и акриламида, предполагаемых к использованию в медицине, и их гигиеническая регламентация: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1977.
5. Шехтер А. Б., Лопатин В. В., Чочия С. Л., Матиаишвили Г. Т. // Анналы пласт., реконструк. и эстет. хир. – 1997. – № 3. – С. 11–12.
6. Aaronson I. A., Rames R. A., Greene W. B. et al. // Eur. Urol. – 1993. – Vol. 23. – P. 394–399.
7. Claes H., Stroobants D., Van Meerbeek E. // J. Urol. (Baltimore). – 1989. – Vol. 142, N 6. – P. 821–823.
8. Clelland M., Egbert B., Hanko V. et al. // Plast. Reconstr. Surg. – 1997. – Vol. 100, N 6. – P. 1466–1474.
9. Malizia A. A. Jr., Reiman H. M., Myers R. P. // J. A. M. A. – 1984. – Vol. 251. – P. 3277–3280.
10. Matouschek E. // Arch. Esp. Urol. – 1981. – Vol. 34, N 5. – P. 385–388.
11. Mittleman R. E., Marraccini J. V. // Arch. Pathol. Lab. Med. – 1983. – Vol. 107. – P. 611–612.
12. O'Donnel B., Puri P. // Br. J. Urol. – 1986. – Vol. 58, N 6. – P. 601–604.
13. Puri P., O'Donnel B. // J. Pediatr. Surg. – 1987. – Vol. 22. – P. 1087–1091.
14. Rames R. A., Aaronson I. A. // Pediatr. Surg. – 1991. – Vol. 6. – P. 239–241.
15. Sjolholm I., Edman P. // J. Pharmacol. Exp. Ther. – 1979. – Vol. 211, N 3. – P. 656–662.
16. Smith E. A., Oehme F. W. // Rev. Environ. Health. – 1991. – Vol. 9, N 4. – P. 215–228.
17. Yeretsian R. A., Blodgett T. M., Branstetter B. F. et al. // Am. J. Neuroradiol. – 2003. – Vol. 24, N 6. – P. 1164–1166.

Поступила 22.03.12

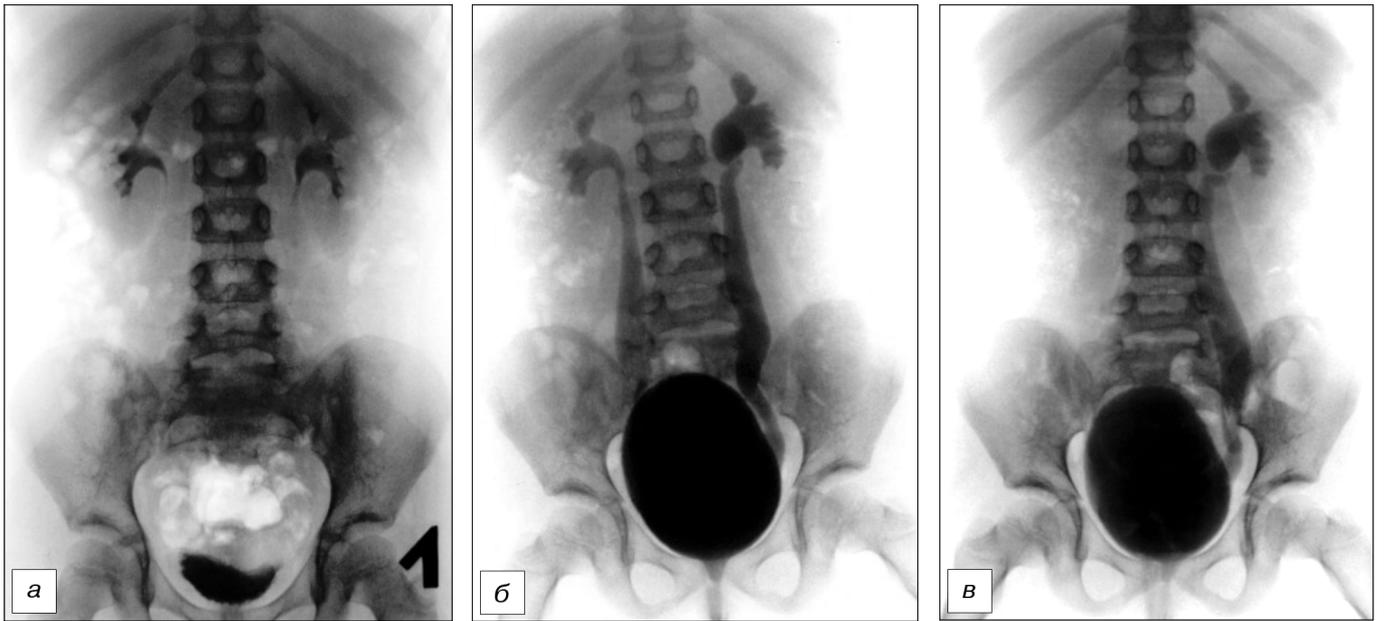


Рис. 2. Результаты рентгеноурологического обследования.

а – Урограмма 18 минута пациентки Н. до лечения; б – цистограмма пациентки Н. до лечения; в – цистограмма пациентки Н. через год после эндоколлагенопластики.

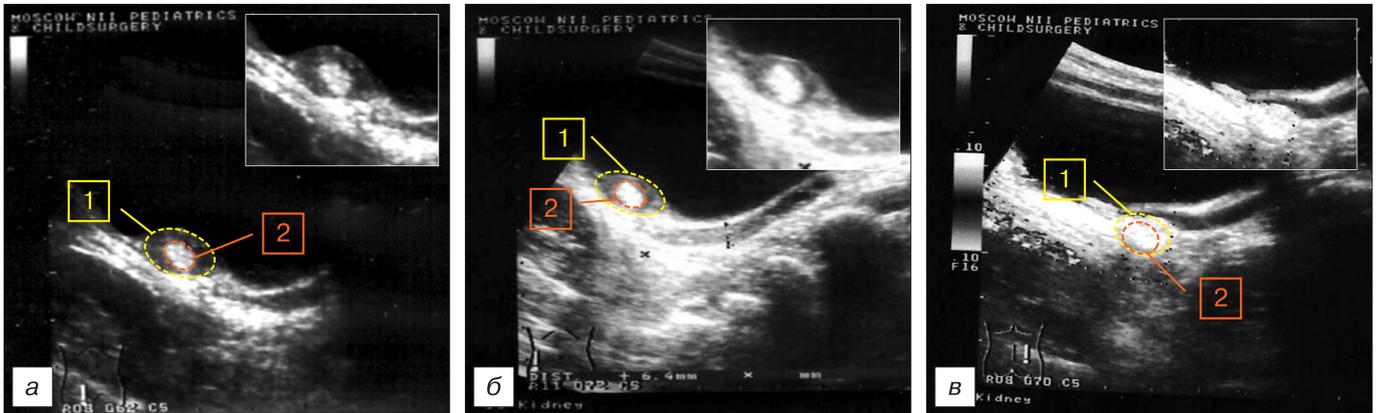


Рис. 4. Продольное УЗ-сканирование.

а – на следующий день после эндоимплантации: 1 – коллаген, 2 – полимер; б – через 3 мес после эндоимплантации: 1 – коллаген, 2 – полимер; в – через 8 мес после эндоимплантации: 1 – коллаген, 2 – полимер.

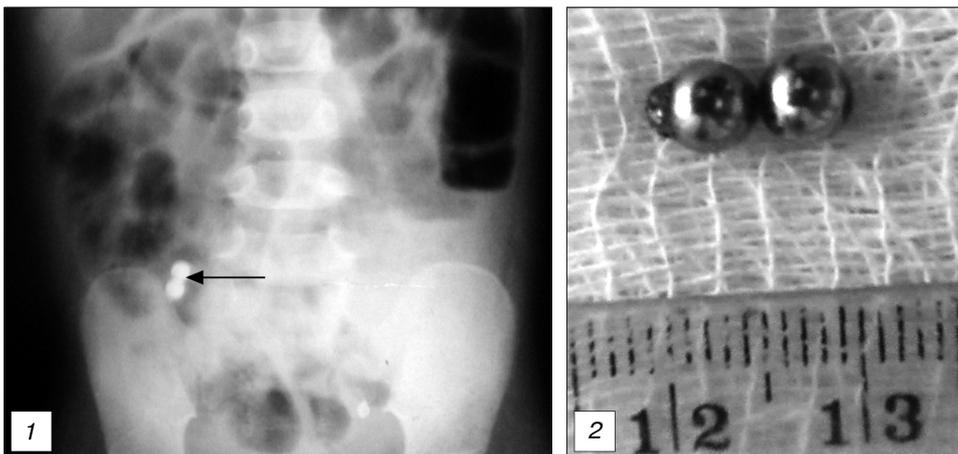


Рис. 1. Обзорная рентгенограмма органов брюшной полости больной К.

В правой подвздошной области видны 2 шаровидных рентгенопозитивных образования (отмечены стрелкой).

Рис. 2. Два магнитных шарика, извлеченных из тонкой кишки больной К.