

Эндоскопическая коррекция пузырно-мочеточникового рефлюкса препаратом Vantris®: три года наблюдения

Long-term results of endoscopic correction of VUR in complex cases using Vantris as a non-biodegradable tissue augmenting substance

Yu.E. Rudin, D.V. Marukhnenko, T.N. Garmanova, D.K. Aliev

Objective: To evaluate the long-term efficacy of Vantris in complex cases in children with vesicoureteral reflux (VUR).

Material and methods: Over the last 3 years, 77 children (41 girls and 36 boys) with a mean age of 5.2 ± 2.1 years (mean \pm SD) underwent endoscopic correction of reflux using Vantris. VUR was unilateral in 47 and bilateral in 30 patients comprising 107 renal refluxing units (RRUs). Of these, primary VUR was present in 52 RRUs and 55 were complex cases. VUR was considered as complex case in case of presence of neurogenic voiding dysfunction (NVD), previous operations, bladder extrophy/epispadias complex (BEEC) cases, duplex system. Ultrasound scan and was performed 1 month, 1 year, and 3 years after injection, and voiding cystourethrogram (VCUG) was performed 3 months, 1 year, and 3 years after endoscopic correction.

Results: VUR successful correction was based mainly on absence of febrile UTI and upper urinary tract dilatation. The reflux in complex cases was corrected in 43 RRUs (78,2%) after a single injection and in 2 RRUs (3,6%) after a second injection. In 2 cases VUR was successfully corrected (VUR degree downgraded from IV to II) at the same time with bladder neck reconstruction in patients with BEEC. In patients with NVD VUR was corrected in 18 RRUs (64,3%). In 6 patients endoscopic VUR correction with Vantris was combined with botulinum toxin injection in bladder (4 cases) and bladder neck (2 cases), two of those patients required second botulinum toxin injection. In one case salvage VUR correction was done in patient with previous failed ureterocystoneoimplantation (less than 3 months ago, so re-do operation was not possible), VUR grade decreased from 5 to 2 with 1 year free of UTI period. VCUG was performed in 18 of 26 children who completed 1 year and in 4 of 10 who completed 3 years of follow-up. None showed VUR recurrence. Ultrasound scan demonstrated normal appearance of kidneys in all but 3 patients (5,4%). One patient required stent insertion because of deterioration of ureterohydronephrosis that resulted in complete resolution of obstruction and two patients required ureteral reimplantation.

Conclusion: Our data show that Vantris injection provides a quite high level of reflux resolution with good clinical outcome even in complex cases such as bladder extrophy/epispadias complex, neurologic voiding dysfunction, duplex system and previous operations.

Ю.Э. Рудин, Д.В. Марухненко, Т.Н. Гарманова, Д.К. Алиев
ФГБУ «НИИ урологии» Минздрава России

С момента выполнения первой трансуретральной коррекции устья мочеточника при помощи введения объемобразующего вещества почти 30 лет назад и утверждения Американской Ассоциацией по контролю применения препаратов и продуктов питания (FDA) декстраномера гиалуроновой кислоты (Deflux/ Dx/HA) для лечения пузырно-мочеточникового рефлюкса (ПМР) эндоскопическая коррекция стала методом выбора лечения ПМР всех степеней в большинстве детских урологических центров всего мира. Общий показатель эффективности операции варьирует по данным различных авторов от 68% до 92% и, в основном, зависит от выраженности ПМР [1-3].

Осложнения после этой операции встречаются редко и, как правило, связаны с обструкцией пузырно-мочеточникового соустья, а также с развитием контрлатерального ПМР [2].

Концепция эндоскопической коррекции ПМР предполагает минимально инвазивное вмешательство, направленное на профилактику возможной гибели почечной паренхимы, профилактику и лечение инфекции мочевых путей (ИМП). Поэтому чрезвычайно важно добиться не только краткосрочной коррекции ПМР, но и длительного эффекта от введения объемобразующего вещества.

В последнее время в исследованиях, посвященных эффективности эндоскопического лечения ПМР различными объемобразующими веществами, особое внимание было уделено определению частоты рецидивов после выполнения вмешательства. По некоторым данным [4-5] частота рецидивов может достигать 21%, что заставляет задуматься о причинах подобных результатов. Так, некоторые авторы пришли к выводу, что возможной причиной рецидива ПМР яв-

ляет биоразстворимость Dx/HA [4]. Поэтому необходимо такое объемобразующее вещество, введение которого обеспечит достижение длительного эффекта лечения. Таким новым небiorазлагаемым объемобразующим веществом явился сополимер полиакрилового и поливинилового спирта – Vantris.

Мы провели исследование для оценки эффективности применения Vantris® у детей с ПМР в краткосрочной и долгосрочной перспективе. Предварительные результаты применения препарата для лечения всех видов ПМР достаточно обнадеживающие. В данной статье представлены результаты трехлетнего проспективного наблюдения больных после введения Vantris.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С 2011 по 2013 год в ФГБУ «НИИ урологии» 77 детям (41 девочка и 36 мальчиков), средний возраст которых составил $5,2 \pm 2,1$ лет, была выполнена эндоскопическая коррекция пузырно-мочеточникового рефлюкса объемобразующим веществом Vantris®. В дальнейшем дети наблюдались проспективно. Односторонний ПМР был отмечен у 47 детей, двусторонний ПМР у 30 детей, Всего в группу было включено 107 единиц почечного рефлюкса (ЕПР).

Пузырно-мочеточниковый рефлюкс был диагностирован после эпизода инфекции мочевых путей или изменений в анализах мочи у 66 пациентов (85,7%), в результате наблюдения по поводу антенатально выявленного урегидронефроза – у 5 (6,5%), в результате обследования по поводу расширения собирающей системы почки, выявленного при плановом УЗИ – у 6 (7,8%) пациентов.

Степень рефлюкса оценивалась по результатам микционной уретростомо-

графии, выполненной до и после операции, в соответствии с международной системой классификации (Международный комитет по изучению ПМР). Подробно характеристика ПМР у пациентов представлена в таблице 1.

Таблица 1. Вид и степень пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей до операции

Параметры	Количество ЕПР
• Первичный ЕПР	52 (48,6%)
• Осложненный ЕПР	55 (51,4%)
Латеральность ПМР	
• Односторонний	47 (61%)
• Двусторонний	30 (39%)
Степень ЕПР	
• I	0
• II	24 (22,4%)
• III	48 (44,9%)
• IV	31 (29%)
• V	4(3,7%)

Статическая нефросцинтиграфия применялась для оценки функции почек. Нефросцинтиграфия выполнялась спустя как минимум через 6 месяцев после последнего эпизода клинически значимой ИМП. Из обследованных пациентов только у 17 (23 почки с рефлюксом, т. е. 23 ЕПР) детей была выполнена статическая нефросцинтиграфия до оперативного лечения. Это были дети с рецидивом ПМР или длительным течением инфекции мочевых путей. Из них умеренное снижение почечной функции отмечено в 18 ЕПР, а остальные 5 ЕПР имели выраженное снижение функции почек.

Показаниями к эндоскопической коррекции рефлюкса у 12 пациентов (15,6%) данной группы являлись стойкие ПМР высокой степени (4-5 ст), развитие и рецидивирование ИМП на фоне антибиотикопрофилактики – 56 (72,7%) детей. 9 пациентам с невысокой степенью рефлюкса коррекция была выполнена по желанию родителей.

Детям с нарушениями мочеиспускания до эндоскопической коррекции ПМР проводилось комплексное консервативное лечение, после которого проводилось повторное предоперационное дообследование, в том числе микционная цистоуретрография (МЦУГ). При необходимости эндоскопическая коррекция проводилась одновременно с консервативной терапией по поводу нейрогенной дисфункции мочевого пузыря.

Используемая методика эндоскопи-

ческой коррекции была аналогична описанной в литературе. У пациентов с I-III степенями ПМР мы использовали обычную технику субуретеральной трансуретральной инъекции, с введением иглы под слизистую устья мочеточника на 6 часов условного циферблата. У больных с IV и V степенью ПМР или при зияющем устье, инъекция выполнялась в устье, как было описано Chertin В. [7]. Средний объем введенного Vantris® на каждый мочеточник составил 0,7 мл (0,2-1,1 мл).

УЗИ выполняли пациентам сразу после операции и через 1 месяц после введения Vantris® с целью выявления обструкции мочевых путей (уретерогидронефроза). Микционную уретроцистографию проводили не ранее чем через 3 месяца после эндоскопической коррекции.

Результат операции считался удовлетворительным, если в течение первого года после операции у пациента было стабильное улучшение в анализах мочи, отсутствие эпизодов ИМП, уменьшение степени ПМР или полное его исчезновение по данным микционной цистографии. УЗИ контроль размеров чашечнолоханочной системы почек и мочеточников проводили спустя 1 год и 3 года после инъекции в рамках проспективного наблюдения.

РЕЗУЛЬТАТЫ

По данным предоперационного обследования установлено, что односторонний ПМР был у 47 больных, двусторонний – у 30 детей, что составило 107 ЕПР. Первичный ПМР был выявлен в 52 случаях (48,6%), тогда как осложненный ПМР – в 55 (51,4%). Осложненные случаи включали в себя 5 случаев удвоенных мочеточников, 7 случаев после ранее выполненной безуспешной эндоскопической коррекции рефлюкса, 2 пациента ранее были оперированы по поводу экстрофии мочевого пузыря и в 14 случаях имелась нейрогенная дисфункция мочевого пузыря.

Среди обследованных пациентов ни у кого не было ПМР I степени, вторая степень ПМР была в 24 (22,4%) случаев, ПМР III степень – в 48 (44,9%), IV степень – в 31 (29%) ЕПР и V степень – в 4 ЕПР (3,7%).

После однократного введения препарата Vantris® удовлетворительный результат операции был достигнут в 85 случаях (79,4%) и еще в 3 ЕПР (2,8%) – после повторного введения. Как и следовало ожидать, отличные результаты (91,6%) с точки зрения разрешения ПМР, получены после однократного введения у пациентов с небольшими (II-III) степенями ПМР (табл. 2).

За период наблюдения отсутствие эпизодов ИМП наблюдали у 45 больных (58%), значимое улучшение показателей анализа мочи (уменьшение степени или отсутствие лейкоцитурии) выявили у 30 детей (45%). Таким образом, удовлетворительный результат лечения был достигнут в 82,3% случаев (в 88 из 107 ЕПР).

В послеоперационном периоде у двух пациентов (2,5%) через 3 и 7 месяцев после операции соответственно развилась клинически значимая ИМП, потребовавшая госпитализации и консервативного лечения.

Через 1 год мы наблюдали 65 детей, у 24 из которых была выполнена МЦУГ (36,9%). По данным МЦУГ через 1 год после операции уменьшение или исчезновение ПМР было отмечено у 21 ребенка. Через 3 года после операции по данным микционной цистоуретрографии, выполненной у 6 из 15 наблюдаемых (40%) детей, ПМР отсутствовал у 5 пациентов.

У шести пациентов в разные сроки послеоперационного периода по данным УЗИ отмечалось прогрессивное нарушение проходимости на уровне пузырно-мочеточникового соустья. Из них четверым детям потребовалась установка внутреннего стента, что завершилось полным разрешением обструкции, двум была выполнена реимплантация мочеточника. ■

Таблица 2. Результаты эндоскопической коррекции пузырно-мочеточникового рефлюкса

Степень ПМР	Количество ЕПР	Удовлетворительный результат операции	
		Абс. кол-во ЕПР	%
II	24	22	91,6
III	48	44	91,6
IV	31	20	64,5
V	4	2	50
Всего:	107	88	82,3

ОБСУЖДЕНИЕ

На протяжении последних лет лечение пациентов с ПМР является предметом дискуссии. Основная цель лечения ПМР – профилактика развития клинически значимой ИМП и возможного повреждения почек. Эндоскопическая коррекция ПМР предполагает минимально инвазивное лечение больных с ПМР для профилактики возникновения ИМП и снижения функции почки [2,3].

Недавно опубликованный мета-анализ инъекционной терапии ПМР, в котором были оценены результаты применения DX/ HA, политетрафторэтилена, коллагена, полидиметилсилоксана, хондроцитов показал снижение частоты возникновения ИМП, при этом клинически значимые ИМП отмечены лишь у 0,75% пациентов [3].

Однако, несмотря на высокую эффективность эндоскопического лечения ПМР, важно оценить и отдаленные результаты этого метода.

В работе Kirsh [1] было показано, что краткосрочные результаты после эндоскопической коррекции сопоставимы с результатами после открытой операции. Те же авторы недавно опубликовали свой опыт наблюдения за пациентами в течение 19 месяцев, перенесших эндоскопическую коррекцию ПМР [8]. Полученные данные показали, что у 95% пациентов за период наблюдения не было выявлено признаков ИМП. Более того, даже при наличии ПМР, выявленного по данным МЦУГ через 1 год после операции, у больных не было симптомов ИМП.

В нашем исследовании основным показанием для выполнения операции было рецидивирование клинически значимой ИМП. По результатам нашего исследования после успешной коррекции рефлюкса, только у 2,6% пациентов в отдаленном периоде отмечались эпизоды клинически значимой ИМП. Эти данные соответствуют данным литературы о том, что эндоскопическая коррекция ПМР позволяет предотвратить возникновение пиелонефрита у данной группы пациентов [9, 10].

Мировой опыт эндоскопической коррекции ПМР в основном связан с использованием препарата Дефлюкс (Deflux®). Так Lee KE et al. [4] провели ретроспективное

исследование частоты рецидивирования ПМР через 1 год после успешной коррекции ПМР препаратом Deflux. На основании данных микционной уретроцистографии они установили, что через 1 год частота рецидивов составила 26%. Рабочая группа по детской урологии немецкой ассоциации детских хирургов опубликовала результаты многоцентрового проспективного исследования, целью которого было оценить долгосрочную эффективность эндоскопического лечения ПМР с использованием Dx/HA. В общей сложности 284 пациента (424 ЕПР) подверглись эндоскопической коррекции ПМР с применением препарата Deflux [5]: рефлюкс был скорректирован в 68% ЕПР, 46% пациентов прошли 3-летнее наблюдение, и у 21% ЕПР был диагностирован рецидив ПМР в срок от 6 месяцев до 3 лет. На основании этих данных, авторы настоятельно рекомендуют продолжать наблюдать за пациентами после успешной коррекции ПМР в течение трех лет после операции. Рентгенографически верифицированный рецидив ПМР согласно работе Sedberry-Ross [11] составил 27%. В Шведском исследовании рефлюкса [14] процент рентгенографически подтвержденных рецидивов ПМР после эндоскопической коррекции составил 38%, однако у 77% из этих пациентов не было эпизодов клинически значимой ИМП. Авторы считают, что биоразлагаемый характер Deflux является причиной рецидива ПМР [4,12]. Препарат Vantris® является новым биоразлагаемым веществом синтетического происхождения, принадлежащих семье акриловых. Частицы Vantris® имеют средний диаметр 300 мкм, тем самым снижается риск местной и дальней миграции [6,7]. После инъекции имплантат также стабилен во времени. В литературе представлены предварительные данные о высокой степени эффективности Vantris, позволяющего скорректировать рефлюкс после однократной инъекции у детей со всеми степенями ПМР [14-17]. В нашем исследовании удовлетворительный результат операции был достигнут у 82,3% пациентов. Следует отметить, что персистенция ПМР отмечалась в основном у пациентов из группы осложненных случаев. Очень важно учитывать, что у шести пациентов с 3-4 степенью ПМР было выявлено нарушение проходимости пу-

зырно-мочеточникового соустья, что потребовало ликвидации обструкции. Четырем пациентам была выполнена установка внутреннего стента, что позволило устранить явления обструкции, двум пациентам потребовалась открытая реимплантация мочеточника. Данные осложнения обусловлены минимальной биоразлагаемостью препарата. Поэтому мы считаем, что при введении Vantris® нужно использовать относительно меньшие объемы вещества и более точно контролировать степень смыкания устья мочеточника. Показаниями к выполнению открытой операции в случае возникновения обструкции является отсутствие эффекта от стентирования мочеточника продолжительностью не менее 1,5 месяцев.

МЦУГ была выполнена 24 из 65 детей (36,9%), наблюдаемых через 1 год и у 6 из 15 (40%) детей, наблюдаемых через 3 года. Через год уменьшение или исчезновение ПМР было отмечено у 21 ребенка, по данным же микционной цистоуретрографии, выполненной через 3 года ПМР отсутствовал у 5 из 6 пациентов. У остальных пациентов МЦУГ не выполнялась ввиду нормальных показателей ультразвукового сканирования, отсутствия инфекции и каких-либо клинических симптомов.

Следует отметить некоторые ограничения исследования. Через 1 и 3 года после операции МЦУГ была выполнена не у всех пациентов. Тем не менее, стоит отметить, что мы проспективно контролировали всех наших пациентов и могли отслеживать большую часть случаев ИМП или других побочных эффектов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наше исследование показывает, что введение Vantris® обеспечивает высокий уровень достижения удовлетворительных результатов операции, т.е. улучшения в анализах мочи, исчезновения атак пиелонефрита, уменьшения или полное разрешение ПМР. Тем не менее, для получения более достоверных данных необходимо провести многоцентровые исследования по использованию Vantris® у пациентов с ПМР с продолжительным проспективным наблюдением. ■

Резюме:

Цель: оценить эффективность применения препарата Vantris® у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом (ПМР) после трех лет наблюдения.

Материалы и методы. С 2011 года 77 детям (41 девочка и 36 мальчиков) средний возраст которых составил $5,2 \pm 2,1$ лет была выполнена эндоскопическая коррекция пузырно-мочеточникового рефлюкса объемообразующим веществом Vantris®. ПМР был односторонним у 47 и двусторонним у 30 пациентов, что составило 107 единиц почечного рефлюкса (ЕПР). Из них первичный ПМР был представлен в 52 случаях, а осложненный – в 55 ЕПР. Ультразвуковое сканирование выполнялось через 1 месяц, 1 год после операции, микционная цистоуретрограмма (МЦУГ) выполнялась через 3 месяца, 1 год и 3 года после эндоскопической коррекции ПМР.

Результаты. После однократной инъекции ПМР удовлетворительный результат лечения был достигнут в 82,3%. У трех пациентов (2,8%) была бессимптомная инфекция мочевых путей, у двух пациентов (1,9%) в послеоперационном периоде возникло обострение пиелонефрита. МЦУГ была выполнена 24 из 65 детей (36,9%), наблюдаемых через 1 год и у 6 из 15 (40%) детей, наблюдаемых через 3 года. У трех шести наблюдалось возникновение обструкции на уровне пузырно-мочеточникового соустья, что в четырех случаях потребовало установки внутреннего стента на 1 месяц, а в двух случаях – выполнение уретроцистонеоимплантации.

Заключение. Наше исследование показывает, что введение Vantris® обеспечивает высокий уровень достижения удовлетворительных результатов операции и сохранение его на протяжении всего периода наблюдения.

Ключевые слова: пузырно-мочеточниковый рефлюкс, дети, эндоскопическое лечение, объемообразующие вещества, Vantris®

Key words: vesicoureteral reflux, children, endoscopic management, bulking agents, Vantris®

ЛИТЕРАТУРА

- Kirsch AJ, Perez-Brayfield MR, Smith EA. The modified sting procedure to correct vesicoureteral reflux: improved results with submucosal implantation within the intramural ureter. // J Urol. 2004. Vol. 171. P. 2413-2416.
- Chertin B, Puri P. Endoscopic management of vesicoureteral reflux: does it stand the test of time? // Eur Urol. 2002. Vol. 42. P. 598-606.
- Elder JS, Shah MB, Batiste LR. Part 3: Endoscopic injection versus antibiotic prophylaxis in the reduction of urinary tract infections in patients with vesicoureteral reflux. // Curr Med Res Opin. 2007. Vol. 23, Suppl 4. P. 15-20.
- Lee EK, Gatti JM, Demarco RT. Long-term followup of dextranomer/hyaluronic acid injection for vesicoureteral reflux: late failure warrants continued followup. // J Urol. 2009. Vol. 181. P. 1869-1874.
- Schemedding A, Zeeh U, Huebner U. Sx IN- prospective multicenter survey of subureteral injection in children. // Proceeding of the International VUR conference in Goteborg, Sweden, 2009.
- Chertin B, Arafeh WA, Zeldin A. Preliminary data on endoscopic treatment of vesicoureteric reflux with polyacrylate polyalcohol copolymer (Vantris): surgical outcome following single injection. // J Pediatr Urol. 2011. Vol. 7. P. 654-657.
- Chertin B, De Caluw e D, Puri P. Endoscopic treatment of primary grades IV and V vesicoureteral reflux in children with subureteral injection of polytetrafluoroethylene. // J Urol. 2003. Vol. 169. P. 1847-1849.
- Kalisvaart JE, 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. Vol. 8. P. 359-365.
- Chertin B, Natsheh A, Fridmans A. Renal scarring and urinary tract infection after successful endoscopic correction of vesicoureteral reflux. // J Urol. 2009. Vol. 182, Suppl 4. P. 1703- 1706.
- Peters CA, Skoog SJ, Arant BS Jr. Summary of the AUA guideline on management of primary vesicoureteral reflux in children. // J Urol. 2010. Vol. 184. P. 1134-1144.
- Sedberry-Ross S, Rice DC, Pohl HG, et al. Febrile urinary tract infections in children with an early negative voiding cystourethrogram after treatment of vesicoureteral reflux with dextranomer/hyaluronic acid. // J Urol. 2008. Vol. 180, Suppl 4. P. 1605-1609.
- Akyol I. Intermediate to long-term follow-up indicates low risk of recurrence after double HIT endoscopic treatment for primary vesicoureteral reflux. // J Pediatr Urol. 2012. Vol. 8. P.449.
- Holmdahl G, Brandstrom P, Läckgren G. The Swedish reflux trial in children: II. Vesicoureteral reflux outcome. // J Urol. 2010. Vol. 184. P. 280-285.
- Меновщикова Л.Б., Коварский С.Л., Николаев С.Н., Складорова Т.А., Текотов А.Н. Использование нового объемообразующего синтетического материала Вантрис для лечения первичного пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей. // Детская хирургия. 2012. N 4. С. 12-15.
- Абдуллаев Ф.К., Кулаев В.Д., Николаев В.В. Зависимость эффективности эндоскопического лечения первичного пузырно-мочеточникового рефлюкса от объемообразующего материала. // Урология. 2013. N 2. С. 94-97.
- Поляков Н.В., Маслов С.А. Эндоскопическая коррекция пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей и взрослых с использованием препарата «Вантрис». // Экспериментальная и клиническая урология. 2012. N 3. С. 30-33.
- Chertin B, Arafeh WA, Zeldin A, Ostrovsky IA, Kocherov S. Endoscopic correction of VUR using vantris as a new non-biodegradable tissue augmenting substance: threeyears of prospective follow-up. // Urology. 2013. Vol. 82. P.201-4.



ЭНДСКОПИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПУЗЫРНО-МОЧЕТОЧНИКОВОГО РЕФЛЮКСА

vontris[®]
VUR treatment

- Безопасность и эффективность лечения
- Минимальная инвазивность процедуры
- Альтернатива хирургическому вмешательству
- Возможность амбулаторного проведения лечения
- Немедленное получение результата
- Более эффективно по сравнению с профилактикой антибиотиками

Promedon

People + Innovation

www.promedon.ru

медицинские партнеры[®]
медицинская техника - красивые решения

www.mpamed.ru