



Применение синтетических и биологических материалов при лечении сложных мочевых свищей и стрессового недержания мочи у женщин

О.Б.Лоран, Л.А.Синякова, А.В.Дементьева, Н.Е.Твердохлебов

Кафедра урологии и хирургической андрологии (зав. – член-корр. РАМН, проф. О.Б.Лоран)
РМАПО, Москва

Наиболее частыми причинами возникновения стрессового недержания мочи являются чрезмерная подвижность или смещение уретры и шейки мочевого пузыря при напряжении и/или недостаточность сфинктерного механизма, который не обеспечивает достаточного сопротивления при резких подъемах внутрибрюшного и внутрипузырного давления.

Из множества описанных хирургических методов коррекции стрессового недержания мочи в настоящее время наиболее часто применяются минимально агрессивные модификации слинговых операций и использование уретральных вдавливающих средств [1–3].

Существует широкий выбор материалов для проведения подобных операций, включающий разные биологические трансплантаты, а также синтетические материалы [3–5]. Все используемые при замещении фасциальных дефектов материалы, независимо от происхождения, должны удовлетворять следующим требованиям [6]:

- не вызывать (или вызывать минимальную) реакцию на инородное тело;
- не инициировать местные осложнения;
- быть эластичными, обладать способностью к моделированию;
- иметь определенную степень рассасывания;
- надежно замещать и восстанавливать тканевые дефекты, обладать пределом прочности;
- иметь структуру, позволяющую прорастать коллагеном и объединяться с собственными тканями;
- обладать устойчивостью к воздействию инфекции;
- быть доступными по цене.

В 1950-е г. благодаря интенсивному развитию химии полимеров появилось большое количество материалов, пригодных для использования в медицине, и в частности для

коррекции недержания мочи. Основой синтетических поддерживающих материалов стали полиэтилен ("Mersiline"), политетрафлуороэтилен ("Gore-Tex"), полипропилен ("Marlex"), полиглактин 910 ("Vicril"), полиэстер с бычьей коллагеновой матрицей ("ProteGen"), "Teflon" и "Silastic" [7–10].

Синтетические материалы подразделяются в зависимости от размеров пор, строения (моно- или мультифиламентные), степени рассасывания (рассасывающиеся, нерассасывающиеся, комбинированные или смешанные; табл. 1) [11].

Синтетические материалы обладают определенными свойствами, такими как гибкость, прочность, пористость, способность вызывать местную воспалительную реакцию. Возникновение и выраженность воспалительной реакции регулируется химическими и физическими свойствами синтетического материала, его количеством и свойствами контактируемой ткани реципиента. Гибкость и прочность определяются ригидностью волокон, их плетением и размером пор. Материалы с большими порами являются более гибкими, чем материалы с более мелкими. Мультифиламентные сетки более гибкие, чем монофиламентные. Размер пор также имеет значение для активации инфильтрирования сеток фибробластами, проникновения лейкоцитов. Монофиламентные макропористые имплантаты традиционно более предпочтительны в клинической практике, т.к. размер их пор позволяет быстрее прорастать фибробластами и сосудистыми элементами [12].

Положительные качества синтетических материалов заключаются в доступности, легкости изготовления, прочности, простоте стерилизации, относительной биологической инертности [13, 14]. Главный недостаток синтетических изделий заключается в том, что они никогда не станут полностью интегрированными внутри организма. Не рассасываясь в организме, они являются инородным телом и могут служить потенциальным источником инфекции [15]. Имеются сообщения о формировании специфических гранулем, абсцедировании, образовании уретровезикальных свищей, развитии стойкой дизурии, эрозий стенки влагалища, об образовании дренируемых мочевых ходов, остеите лобковой кости, расслоении стенки уретры и перерыве уретры, раневой инфекции [16, 17]. При инъектировании тефлона и подобных материалов в парауретральные ткани очень высока вероятность миграции имплантата с развитием разных видов эмболий. В связи с высоким риском применения синтетических материалов уделяется большое внимание рассасывающимся материалам, которые в процессе регенерации постепенно замещаются собственными тканями [18, 19]. В зависимости от источника получения биоматериалы могут быть аутогенными (источник сам реципиент), аллогенными (донор другой индивидуум) и ксеногенными (материалы получают от других видов, в основном быков, свиней) [20] (табл. 2).

Аутогенные материалы вызывают минимальную реакцию на инородное тело, хорошо внедряются в ткани и могут теоретически использоваться при инфекции [21, 22]. Об использовании трупного имплантата, как поддерживающего материала, впервые было сообщено в 1996 г. При необходимости можно получить аллогенные трансплантаты любых размеров, их инфекционный потенциал остается неизвестным [23]. Наиболее часто используется ксеногенный коллаген гидробионтов и наземных животных, сочетающий только положительные качества синтетических полимеров и тканевых трансплантатов [24].

К преимуществам использования ксенотрансплантатов относятся отсутствие необходимости в дополнительном оперативном вмешательстве на больном с целью получения аутотрансплантата, ликвидация риска заражения через чужеродный трансплантат, минимальная частота инфекционных осложнений. Не происходит эрозирования и инкапсуляции как при использовании синтетического материала [25].

Использование коллагена для лечения недержания мочи получило широкую популярность, что обусловлено определенной безопасностью, надежностью и эффективностью полученных от его применения результатов. По сообщениям ряда авторов, применение инъекируемого коллагена успешно в 88–100% случаев [26].

Достоинствами коллагена и полученных на его основе коллагеновых материалов для медицины являются отсутствие токсических и канцерогенных свойств, слабая антигенность, высокая механическая прочность и устойчивость к тканевым ферментам, регулируемая скорость лизиса в организме, способность образовывать комплексы с биологически активными веществами, стимуляция регенерации собственных тканей организма [27].

Материалы на основе коллагена активно используются во многих сферах медицины (стоматология, ожоговая практика, косметология и др.). Коллагеновые материалы используются при лечении ран, ожогов, трофических язв, пульпитов, а также для пластики сосудов, клапанов, трахеи, закрытия дефектов кожи ожоговой или травматической этиологии, дефектов кости, твердой мозговой оболочки, роговицы, барабанной перепонки, печени и селезенки. Применяют их и в качестве шовного рассасывающегося материала, и гемостатических средств, и тампонов для заполнения костных полостей и т.д. [24, 27].

Коллагены применяются и в урогинекологии. В последние 10 лет активно обсуждаются вопросы, связанные с применением коллагена при лечении стрессового недержания мочи у женщин. Первые результаты свидетельствуют о высокой эффективности и безопасности данного метода. Однако небольшое количество наблюдений и быстро развивающийся рынок новых материалов требуют дальнейшего, более тщательного изучения данного вопроса [26, 27].

Коллаген представляет собой фибриллярный белок, являющийся компонентом внеклеточного матрикса соединительных тканей. Это самый распространенный белок в организме человека, на его долю приходится примерно 30% от общего количества белков. Существует 19 типов коллагена, различающихся по первичной структуре пептидных цепей, образование которых детерминируется разными генами [28]. Наиболее распространенным коллагеном в организме является коллаген I типа [29].

Коллаген синтезируют и секретируют в межклеточную среду многие клетки, но в количественном отношении главными продуcentами коллагена являются клетки фибробластного ряда соединительной ткани [31].

M.Owen полагает, что фибробласты, восстанавливающие поврежденный участок, имеют местное происхождение и возникают главным образом из перицитов, которые менее дифференцированы, чем фибробласты, и могут служить их предшественниками [32].

Фибробласты секретируют три основных продукта: проколлаген, гликозаминогликаны и проэластин. Они могут также секretировать микрофибриллярный белок, который включается в эластические волокна [30].

В последние годы медицинская промышленность получила большое количество новых коллагеновых материалов, таких как раневые покрытия «Коллахит-Ш» и «Коллахит-ФА», «Гелевин», коллагеновая antimикробная повязка «Дигиспон», остеопластический материал «Алломатрикс» и многие другие [14, 27]. Перспективным для использования в урогинекологической практике представляется препарат «Коллост», производящийся с 2001 г. компанией ЗАО «БиоФАРМАХОЛДИНГ».

Таблица 1. Классификация синтетических материалов

Тип	Состав	Торговое название	Тип волокна	Размер пор
Тип I: полностью макропористый	Polypropylene	Prolene	Monofilament	Macro
		Marlex	» »	» »
		Surgipro	» »	» »
	Polypropylene/Polyglactin 910	Vypro	Mono-multifilament	» »
	Polyglactin 910	Vicril	Multifilament	» »

Тип II: полностью микропористый	Expanded polytetrafluoroethylene	Gore-tex	» »	Micro
Тип III: макро-, микропористый	Polyethylene	Mersilene	Multifilament	Micro/Macro
	Polytetrafluoroethylene	Teflon	» »	» »
	Braided polypropylene	Surgipro SPM	» »	» »
	Braided polypropylene open weave	Surgipro SPMW	» »	» »
	Perforated expanded polytetrafluoroethylene	Mycro-mesh	» »	» »
Тип IV: субмикропористый	Polypropylene sheet	Cellgard	Monofilament	Submicro

Таблица 2. Классификация биоматериалов

Биоматериал	Состав	Торговое название
Аутоматериалы	Rectus fascia	—
	Fascia lata	—
	Слизистая влагалища	—
Алломатериалы	Fascia lata	—
	Твердая мозговая оболочка	Lyodura
Ксеноматериалы	Коллагены животного происхождения	Pelvicol, Pelvisoft, Pelvilate, Surgisis, InteXen, Коллост

Коллост – новый биологический материал на основе коллагена I типа, обладающий биологически активными свойствами заживлять рану, активизируя собственные фибробласты. Коллост представляет собой стерильный биопластический коллагеновый материал с полностью сохраненной волокнистой структурой, обеспечивающий регенерацию тканей. Разные формы Коллоста готовят из кожи теленка и обрабатывают так, чтобы эпидерма, подкожный жировой слой и все дермальные клетки были удалены без разрушения коллагеновой матрицы, создавая иммуногенно инертный и стойкий материал. Процесс обработки позволяет сохранить матричные белки и цитокины, находящиеся в человеческой коже, при одновременном освобождении от меланоцитов, макрофагов, лимфоцитов, кровеносных сосудов и волосяных фолликулов. При отсутствии кожных клеток иммунная система человека не реагирует на материал как на инородное тело и не вызывает воспалительной реакции или эффекта отторжения.

Эффективность Коллоста определяется следующими факторами:

- способностью к врастанию клеток в поддерживающую структуру и контролем процесса рассасывания;

- обеспечением подходящей субстанции для быстрого и устойчивого контакта с раневой поверхностью;

- наличием внутренней поверхностной структуры, обеспечивающей клеточную миграцию, пролиферацию, рост новой ткани и формирование экстрацеллюлярной матрицы;

- практическим отсутствием антигенности и хорошей биологической интеграции.

К клиническим преимуществам Коллоста относятся значительное уменьшение боли, раневого воспаления и потери жидкости, предотвращение высыхания в поверхностных

ранах, увеличение эпителиализации, способность взаимодействовать с фармакологически активными веществами и лекарственными средствами, такими как антибиотики, анестетики и противовоспалительные средства. Пластина гибкая и эластичная, легко контурируется, принимая удобную для хирурга форму. В то же время она обладает достаточной прочностью на разрыв и возможностью шовной фиксации к тканям [33].

В настоящее время Коллост уже нашел широкое применение в медицине. В частности Коллост гель применяется для коррекции неглубоких лицевых складок и морщин (контурная пластика), а также для устранения послеоперационных кожных дефектов. Коллост-мембрана используется для заполнения дефектов кожных покровов при лечении неинфицированных пролежней, трофических язв кожи с нарушениями циркуляции, диабетических и венозных язв нижних конечностей (после безуспешного лечения общепринятыми методами), а также для покрытия рваных ран и донорских участков кожи. Мембрана хранится в высшенном виде и легко регидратируется за 5–10 мин до применения.

За время использования Коллоста выявлены некоторые противопоказания к его применению, а также случаи, когда данный препарат следует применять с осторожностью. Противопоказано использование бычьего коллагена у пациенток с аллергическими реакциями и коллагенозами. При проявлении признаков аллергической реакции использование изделия нужно прекратить. Возможные побочные эффекты: раневая инфекция, боль, сыпь, цианоз и отечность.

Механизм действия Коллоста обусловлен тем, что его основой является коллаген I типа, выступающий в роли внеклеточного матрикса и обеспечивающий направляемый контакт эпителиальных клеток и фибробластов, создавая их оптимальную миграцию и ориентацию, а также связывая клетки для формирования новой ткани. При плотном соприкосновении с раной фибробlastы из окружающей ткани мигрируют и внедряются в решетку матрикса. Организм, вырабатывая уже собственный коллаген, покрывает края имплантата новыми прорастающими клетками. Таким образом, пластина Коллоста выступает в роли искусственной матрицы, волокна которой образуют решетку и действуют как шаблон для формирования новой ткани. Фибробласты, кровеносные и лимфатические сосуды, нервные волокна из окружающей здоровой ткани, внедряясь в коллагеновую матрицу, распространяются строго по ней. Мембрана, постепенно рассасываясь в процессе заживления, формирует новый аутогенный слой, что предотвращает беспорядочный рост грануляционной ткани и, соответственно, исключает грубое рубцевание.

В Клинике урологии и хирургической андрологии Российской медицинской академии последипломного образования было проведено экспериментальное исследование на 33 кроликах, которым в зону шейки мочевого пузыря имплантировали пластину Коллоста.

Гистоморфологически было доказано, что пластина Коллоста способствует быстрой миграции фибробластов, микроваскулярных клеток и, постепенно рассасываясь, замещается собственной плотной, оформленной соединительной тканью. Наши экспериментальные данные показали, что в зоне имплантации Коллоста формируется плотная соединительно-тканная «манжетка», которая, суживая просвет шейки мочевого пузыря, создает механизм удержания мочи.

В 2006 г. в нашей клинике с использованием пластины Коллост проведено хирургическое лечение 4 больных со сложными мочевыми свищами. Трои больных поступили в клинику с диагнозом “рак шейки матки”. У двух пациенток свищи были постлучевые. Одной из них в 2004 г. по поводу рака шейки матки T3bNoMo проводилась сочетанная лучевая и химиотерапия, после чего сформировался пузирно-влагалищный свищ. Больной была выполнена двусторонняя нефростомия, затем экстирпация матки с придатками, резекция мочевого пузыря, пластика пузирно-влагалищного свища, двусторонняя уретероцистонеостомия. Однако свищ рецидивировал. В последствии больная перенесла 4 операции (2 – трансвагинальным доступом, 2 – чрезбрюшинным),

одна из них с резекцией, увеличительной кишечной пластикой мочевого пузыря, реимплантацией мочеточников.

У второй пациентки имел место постлучевой пузирно-влагалищно-прямокишечный свищ. В 2005 г. больной по поводу рака шейки матки T1bNoMo выполнена расширенная экстирпация матки с придатками с пред- и послеоперационной лучевой терапией. В послеоперационном периоде у больной сформировался пузирно-влагалищно-прямокишечный свищ. До поступления в нашу клинику больная перенесла 4 операции, направленные на закрытие свища. Эффекта не наблюдалось.

У пациента 67 лет имел место посттравматический рецидивный уретропрямокишечный свищ. До поступления в нашу клинику ему было выполнено 7 пластических операций.

В результате проведенного лечения положительные результаты достигнуты у 3 больных. У больной с артификальным мочевым пузырем свищ рецидивировал.

Таким образом, простота в применении, гистоморфологические свойства в сочетании с биосовместимостью, а также невысокая стоимость Коллюста делают перспективным его применение в хирургии стрессового недержания мочи и при проведении пластики сложных мочевых свищей, в том числе постлучевых.

Литература

1. Groutz A, Blaivas JG, Kesler SS et al. Outcome results of transurethral collagen injection for female stress incontinence: assessment by a urinary incontinence score. 2000; 164: 206.
2. Kershner RT, Dmochowski RR, Appel RA. Beyond collagen: injectable therapies for the treatment of female stress urinary incontinence in the new millennium. J Urol 2002; 29: 559-74.
3. Victrup L, Summers KH, Dennett SL. Clinical urology guidelines for the initial assessment and treatment of women with urinary incontinence: a review. European urology 2005; 4 (issue 1): 38-45.
4. Poon CI, Zimmern PE, Wilson ST et al. Three-dimensional ultrasonography to assess long-term durability of periureteral collagen in women with stress urinary incontinence due to intrinsic sphincter deficiency. J Urol 2005; 1 (65): 60-4.
5. Лоран О.Б., Пушкин Д.Ю., Годунов Б.Н. и др. Свободная синтетическая петля в оперативном лечении недержания мочи при напряжении у женщин. Пленум Правления Российского общества урологов. Материалы. М., 2001; 117-8.
6. DeRidder D. The use of biomaterials in reconstructive urology. Eur Urol 2002; 1 (10): 7-11.
7. Ahmed MM, Hai MA, Ibrahim SA et al. Outcomes following polypropylene mesh pubovaginal slings for stress incontinence. J Urol 1999; 161: 106-8.
8. Barbalias G, Liatsicos E, Barbalias G. Use of sling made of indigenous and allogenic material (Gore-Tex) in type III urinary incontinence and comparison between them. Eur Urol 1997; 31: 394.
9. Fennell DE. New Surgical mesh. Clin Obstet Gynecol 2000; 43 (3): 650-8.
10. Sand PK, Sumana K, Lobel RW et al. Prospective randomised trial of polyglactin 910 mesh to prevent recurrence of cystocele and rectoceles. Am J Obstet Gynecol 2001; 184: 1357-64.
11. Hullfish KL, Bovbjerg VE. Medical student exposure to female pelvic floor dysfunction: a survey of new house staff. J Pelvic Med And Surg 2003; 9 (1): 37-40.
12. Краснопольский В.И., Попов А.А., Буюнова С.Н. и др. Синтетические материалы в хирургии тазового дна. Акуш. и гинекол. 2003; 6: 36-8.
13. Kuo Hann-Chorng. Anatomical and functional results of pubovaginal sling procedure using polypropylene mesh for the treatment of stress urinary incontinence. J Urol 2001; 166: 152-7.
14. Иванов С.Ю., Кузнецов Р.К., Чайлахян Р.К. и др. Новое поколение биокомпозиционных материалов для замещения дефектов костной ткани. Нов. в стоматол. 1999; 5: 47.
15. Duckett JRA, Constantine G. Complication of silicone sling insertion for stress urinary incontinence. J Urol 2000; 163: 1835-7.
16. Chrouser KL, Fick F, Boel A. Carbon coated zirconium beads in beta-glucan gel and bovine glutaraldehyde cross-linked collagen injection for intrinsic sphincter deficiency: continence and satisfaction after extended follow-up. J Urol 2004; 171: 1152-5.
17. Timmons MC, Addison WA. Mesh erosion after sacral colpopexy. J Pelvic Surg 1997; 3: 756-80.
18. Павлов В.И. Механизмы резорбции и влияние на регенерацию аллогенного коллагена в нормальной и патологически измененной печени: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 1999.
19. Itano NB, Sweat SD, Lightner DJ. The use of bulking agents for stress incontinence. American Urological Association Update Series XXI: 34-39, 2002.
20. Lloyd SN, Gross W. The current use of biomaterials in urology. Eur Urol 2002; 1 (10): 2-4.
21. Chaikin DC, Rosenthal JE, Blaivas JG. Pubovaginal fascial sling for all types of urinary stress incontinence: longterm analysis. J Urol 1998; 160: 1312.
22. Govier FE, Gibbons RP, Correa RJ et al. Pubovaginal sling using fascia lata for the treatment of intrinsic sphincter deficiency. J Urol 1997; 158: 117.

23. Wright EJ, Iselin CE, Carr LK, Webster GD. Pubovaginal sling using cadaveric allograft fascia for the treatment of intrinsic sphincter deficiency. *J Urol* 1998; 160: 759–62.
24. Фудим И.П. Применение коллагеновой композиции в хирургическом лечении воспалительных заболеваний пародонта. Дис. ... канд. мед. наук, 1987.
25. Morgan TO, Westney OL, McGuire EJ. Pubovaginal sling: 4-year outcome analysis and quality of life assessment. *J Urol* 2000; 163: 1845–8.
26. Kaene DP, Sims TJ, Abrams P et al. Analysis of collagen status in premenopausal nulliparous women with genuine stress incontinence. *Obstet Gynecol* 1997; 104 (9): 994–8.
27. Журули Г.Н. Применение биокомпозиционного материала «Биоимплант» при хирургических стоматологических вмешательствах. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2001.
28. Фаллер Д., Шилдс Д. Молекулярная биология клетки (Руководство для врачей). Пер. с англ. под ред. акад. И.Б.Збарского. М.: Бином, 2003.
29. Эlliott B., Эlliott D. Биохимия и молекулярная биология. М.: НИИ Биомед химии РАМН, 2000.
30. Быков В.Л. Цитология и общая гистология. СПб.: СОТИС, 2001.
31. Панасюк А.Ф., Ларионов Е.В. Хондроитинсульфаты и их роль в обмене хондроцитов и межклеточного матрикса хрящевой ткани. Науч.-практ. реvматол. 2000; 2: 46–55.
32. Owen M. Marrowstromal stem cells. *J Cell Sci Suppl* 1988; 10: 63–76.
33. Brubaker L. Surgical treatment of urinary incontinence in women. *Gastroenterology* 2004; 126 (1): 71–5.