

© В. А. Жуковский, С. Б. Петров,
А. В. Куренков, Д. Д. Шкарупа

Военно-медицинская академия:
кафедра урологии,
Санкт-Петербург;
ООО «Линтекс», Санкт-Петербург;
Санкт-Петербургский государственный
университет технологии и дизайна

РАЗРАБОТКА НОВОЙ СИНТЕТИЧЕСКОЙ СУБУРЕТРАЛЬНОЙ ПЕТЛИ ДЛЯ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ СТРЕССОВОГО НЕДЕРЖАНИЯ МОЧИ

■ Работа проведена с целью разработки новой отечественной синтетической субуретральной петли. Для этого были тщательно изучены структурные, механические, биологические и биомеханические свойства пяти образцов синтетических субуретральных слингов с различными характеристиками. В результате анализа полученных данных были определены свойства, которыми должна обладать оптимальная синтетическая субуретральная петля. В соответствии со сформулированными требованиями был разработан «Урослинг» — синтетический эндопротез-лента для хирургического лечения недержания мочи.

■ **Ключевые слова:** недержание мочи; синтетический субуретральный слинг; «Урослинг»

Введение

Операции по установке синтетических субуретральных слингов в последнее десятилетие заняли лидирующие позиции в хирургическом лечении стрессового недержания мочи у женщин. U. Ulmsten et al. в 1996 году описали новый, малоинвазивный и эффективный оперативный метод лечения стрессовой инконтиненции с применением полипропиленовой ленты [19]. Вслед за этим в мировой печати появились сотни исследований, подтверждавших высокую клиническую эффективность предложенного подхода [1, 10, 12, 14, 17, 22].

Синтетические субуретральные слинги в течение нескольких лет обрели популярность как среди клиницистов, так и у производителей медицинского оборудования и материалов. На данный момент наибольшее распространение в хирургическом лечении стрессовой инконтиненции получили синтетические ленточные имплантаты, представленные в таблице 1.

Представленные материалы производятся из полипропилена, нерассасывающегося материала с высокими показателями биоинертности. В то же время, синтетические имплантаты различных производителей подчас радикально отличаются по структуре и механическим показателям, что позволяет предположить и различия в биологических свойствах.

По мере накопления клинического опыта применения синтетических субуретральных слингов появляются исследования [2, 6, 8, 9, 11, 16, 18, 20, 21], посвященные побочным эффектам и осложнениям данной методики (табл. 2).

Производители указывают на «бесспорные», но зачастую очень противоречивые преимущества своей продукции. Дефицит и неоднозначность информации о «поведении» в тканях имплантатов той или иной структуры не позволяет определенно решить, каковы же истинные требования к синтетическим материалам, применяемым в хирургическом лечении стрессового недержания мочи [4, 5, 7, 13, 15].

Можно констатировать, что в мировой клинической практике установка синтетического субуретрального слинга в настоящее время является наиболее эффективным, безопасным и технически несложным оперативным методом лечения уродинамически подтвержденного стрессового недержания мочи [3, 12]. Однако важным препятствием на пути широкого внедрения данной методики в клиническую практику отечественных стационаров стоит высокая стоимость зарубежных расходных материалов для выполнения операций подобного рода.

Целью данного исследования стала разработка отечественного синтетического субуретрального слинга с оптимальными характеристиками. Для этого было необходимо изучить вли-

Таблица 1

Группы синтетических субуретральных слингов в зависимости от материала

Вид материала	Рыночные названия и производители
Монофиламентный полипропилен	TVT, TVT-O (Gynecare); SPARC, MONARC (AMS); Uretex (Bard); I-STOP (CL Medical) и др.
Полифиламентный полипропилен	IVS (Tyco Healthcare)
Нетканый термоскрепленный полипропилен	Obtape, Uratape (Mentor-Porges)

Таблица 2

Осложнения и побочные эффекты операций по установке синтетических субуретральных слингов

Эрозия уретры	0,3–23 %
Эрозия влагалища	0,7–3,6 %
Ухудшение половой функции	14 %
Хронический болевой синдром	1,7 %
Ургентность de novo	7–15 %
Обструктивное мочеиспускание	7 %
Раневая инфекция	0,5–1 %

яние структурно-механических свойств синтетических полипропиленовых имплантатов на их биосовместимость и сформулировать требования, которыми должны обладать синтетические субуретральные слинги с точки зрения обеспечения их долгосрочной клинической эффективности и безопасности.

Материалы и методы

Исследования были выполнены на базе научных подразделений Военно-медицинской академии и научно-производственной лаборатории ООО «Линтекс». Работа включила в себя следующие основные этапы:

- разработка и изготовление нескольких вариантов сетчатых имплантатов из монофиламентного полипропилена;
- определение структурно-механических свойств синтетических субуретральных слингов TVT (Gynecare), Obtape (Mentor) и разработанных ленточных имплантатов;
- изучение показателей тканевой реакции при имплантации в живые ткани указанных образцов синтетических слингов;
- оценка механических характеристик слингов после пребывания их в живых тканях;
- формулирование требований к оптимальному синтетическому субуретральному слингу;
- разработка новой отечественной синтетической субуретральной петли в соответствии с этими требованиями.

Оценивались следующие структурные характеристики образцов синтетических субуретральных слингов: толщина, поверхностная плотность, объемная пористость, средняя площадь ячейки, диаметр нити.

Механические свойства образцов синтетических субуретральных слингов определяли на приборах РМ-30 и ИЖ-3. Оценивали следующие основные показатели: разрывная нагрузка, разрывное удлинение, удлинение при заданной нагрузке (16 Н), жесткость на изгиб.

Для изучения показателей тканевой реакции образцы синтетических субуретральных слингов размером 10 × 10 мм имплантировали в переднюю брюшную стенку (между кожей и мышцами) крыс чистой линии Вистар мужского пола массой 170–180 г. Операции выполнялись под эфирным наркозом со строгим соблюдением правил асептики и антисептики. Животные были разделены на 4 группы по 40 единиц в соответствии со сроками наблюдения: 7, 14, 30 и 90 суток. На каждом сроке образец синтетического слинга имплантировался 8 животным. Весь исследованный материал обрабатывался в патогистологической лаборатории одним лаборантом. Препараты окрашивались гематоксилином и эозином, азуром и эозином, по Ван Гизону и на эластические волокна. При гистологическом исследовании оценивали характер воспалительного инфильтрата, формирование и созревание грануляционной ткани, состояние кровеносных сосудов в области рубцевания, ширину зоны рубцевания. Параметры тканевой реакции фиксировались по полуколичественной шкале и с помощью морфометрии. Статистическая обработка полученных данных производилась инструментами программного пакета MS Excel 2003.

Для исследования механических характеристик синтетических слингов после пребывания в живых тканях образцы размером 10 × 50 мм имплантировали в переднюю брюшную стенку

крыс на сроки 7 и 30 суток. Образцы иссекали с непосредственно прилегающей рубцовой тканью (капсулой), после чего исследовали растяжимость образцов при нагрузке 16 Н (нагрузка, считаваемая нормативной для синтетических имплантатов в мягких тканях) [7].

Новая отечественная синтетическая субуретральная петля для хирургического лечения недержания мочи «Урослинг» разрабатывалась на производственной базе ООО «Линтекс» в соответствии с требованиями, сформулированными в результате проведенного исследования.

Результаты и обсуждение

Фотографии образцов TVT (Gynecare), Obtape (Mentor) и разработанных сетчатых имплантатов представлены на рисунке 1.

Структурные характеристики данных синтетических субуретральных слингов представлены в таблице 3.

Из таблицы 3 видно, что существуют заметные структурные различия образцов, представленных для исследования. Наибольшей материалоемкостью (поверхностной плотностью) обладают TVT (Gynecare) и Obtape (Mentor), наименьшей — образец №1. Существенны различия в диаметре нитей, из которых изготовлены вязанные из монофиламентного полипропилена образцы — от 0,10 мм (образец №1) до 0,18 мм (TVT). Размеры ячеек отличаются в широких пределах — от 0,3 мм²

(образец №1) до 3,19 мм² (образец №2). Принципиально все представленные синтетические имплантаты, выполненные из монофиламентных нитей, можно по структуре разделить на крупноячеистые (TVT и образцы №2 и №3) и среднежачеистые (образец №1). У первой группы значительная масса синтетического материала сосредоточена в стенках ячеек (толстые стенки ячеек), а у образца №1 масса синтетического материала меньше и более равномерно рассредоточена по всему объему имплантата (тонкие стенки ячеек). Образец Obtape представляет собой материал с открытопористой структурой, образованной очень тонкими (10 мкм) полипропиленовыми волокнами.

Основные механические характеристики синтетических субуретральных слингов TVT (Gynecare) и Obtape (Mentor) и разработанных ленточных имплантатов представлены в таблице 4.

Исследование механических характеристик синтетических имплантатов позволило разделить их на образцы с высокими показателями удлинения при подпороговой нагрузке (16 Н) — TVT (89 %, т. е. почти двукратное удлинение) и образцы с низкими показателями удлинения при 16 Н: Obtape, №1, №2 и №3 (от 20 до 32,8 %). Значительно отличались и показатели жесткости на изгиб: самым мягким оказался образец №1, самым жестким — Obtape.

Сводные результаты патоморфологического исследования показателей тканевой реакции на имплантацию образцов представлены в таблице 5.

Патоморфологическое исследование не выявило кардинальных различий в воспалительной реакции на различные виды имплантатов из полипропилена. И все же менее выраженная воспалительная реакция на всех сроках наблюдалась при использовании образца из нетканого материала — Obtape. Наилучшие показатели васкуляризации зоны рубцевания были у Obtape и образца №1. Распределение сосудов в зоне регенерации во всех случаях было неравномерным: больше

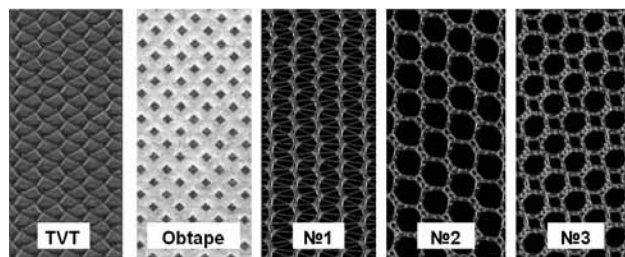


Рис. 1. Образцы синтетических субуретральных слингов

Таблица 3

Структурные характеристики синтетических субуретральных слингов

Характеристики	Образцы	TVT (Gynecare)	Obtape (Mentor)	№1	№2	№3
Толщина, мм		0,705	0,524	0,571	0,664	0,633
Поверхностная плотность, г/м ²		94,12	90,0	62,6	78,3	78,1
Объемная пористость, %		83,0	63,0	77,0	80,0	81,0
Диаметр нити, мм		0,18	*	0,10	0,14	0,14
Средняя площадь ячейки, мм ²		1,1	*	0,3	3,19	2,09
* — Obtape выполнен из нетканого полипропилена с диаметром волокон приблизительно 10 мкм и размерами пор приблизительно 5–50 мкм						

Таблица 4

Основные механические характеристики имплантатов

Характеристики	Образцы	TVT (Gynecare)	Obtape (Mentor)	№ 1	№ 2	№ 3
Разрывная нагрузка, Н		63,0	24,8	57,6	90,0	84,0
Разрывное удлинение, %		89,0	76,0	36,0	36,0	33,0
Удлинение при подпороговой нагрузке 16 Н, %		89,0	32,8	20,0	22,4	23,7
Жесткость на изгиб, сН мм ²		29,0	40,1	14,4	16,5	17,0

Таблица 5

Основные показатели тканевой реакции на имплантацию образцов

Образцы	Развитие грануляционной ткани (ранги)	Фиброз (ранги)	Плотность сосудов (ранги)	Воспаление (ранги)	Лимфоциты (%)	Плазмациты (%)	Макрофаги (%)	С/я (%)	Мин. толщина (мкм)	Макс. толщина (мкм)
TVT	1,9 ± 0,2	2,0 ± 0,2	1,5 ± 0,3	1,7 ± 0,2	21,1 ± 6,1	27,0 ± 4,6	46,3 ± 5,2	5,6 ± 0,9	725,0 ± 48,2	1180,0 ± 31,5
Obtape	1,9 ± 0,3	1,6 ± 0,3	2,1 ± 0,2	1,0 ± 0,3	26,6 ± 4,3	26,6 ± 4,5	41,2 ± 5,7	5,6 ± 1,1	587,5 ± 13,9	662,5 ± 15,2
№ 1	1,7 ± 0,1	1,6 ± 0,3	1,9 ± 0,2	1,4 ± 0,2	24,1 ± 5,2	24,0 ± 5,1	47,4 ± 4,8	4,5 ± 1,9	650,0 ± 23,4	768,0 ± 22,0
№ 2	1,8 ± 0,2	1,9 ± 0,2	1,4 ± 0,2	1,7 ± 0,1	27,9 ± 4,6	32,8 ± 5,1	35,3 ± 4,9	4,0 ± 1,1	575,0 ± 42,1	900,0 ± 35,2
№ 3	1,5 ± 0,3	1,7 ± 0,3	1,3 ± 0,3	1,9 ± 0,3	34,4 ± 3,9	20,9 ± 5,9	40,2 ± 5,2	4,6 ± 0,8	662,5 ± 34,2	1037,5 ± 31,6

Примечание: мин./макс. толщина — минимальная и максимальная толщина зоны регенерации и рубцевания (мкм); с/я — сегментоядерные нейтрофилы (клеточный состав воспалительного инфильтрата), р m 0,05

по периферии, меньше в толще рубца и в области переплетения нитей. В целом, у всех образцов из монофиламентного полипропилена (TVT и образцы № 1, № 2, № 3) к 90 суткам, по мере созревания рубцовой ткани, отмечалась тенденция к уменьшению количества сосудов.

Основным и наиболее значимым различием в тканевой реакции оказался показатель толщины зоны рубцевания вокруг различных образцов синтетических имплантатов. При этом была выявлена следующая закономерность: у образцов со сравнительно крупной ячейкой и толстой стенкой ячейки (TVT, образцы № 2 и № 3) зона рубцевания оказывалась более выражена и неравномерна (больше в зоне стенок ячеек — рис. 2, рис. 3), у образца со сравнительно мелкой ячейкой и тонкой стенкой ячейки (образец № 1) зона рубцевания была менее выражена и более равномерна (рис. 4). В случае образца из нетканого полипропилена (Obtape) зона рубцевания за пределами имплантата представляла собой довольно узкую соединительнотканную прослойку (рис. 5).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что ячейка размером 50 мкм достаточна для прорастания имплантата соединительной тканью и адекватной васкуляризации, а дальнейшее увеличение размера ячейки, не приводя к улуч-

шению показателей тканевой реакции, неизбежно сопровождается утолщением стенки ячейки. Рубцевание было тем меньше, чем меньше была дезинтеграция тканей, вызываемая имплантацией образца синтетического слинга. В этой связи, с клинической точки зрения, наиболее привлекательными представляются образцы, при использовании которых наблюдались наименьшие показатели рубцевания, то есть Obtape и № 1.

Вместе с тем, особого внимания заслуживает тот факт, что в опытах с изучением образцов из нетканого термоскрепленного полипропилена (Obtape) в трех случаях (9 %) мы обнаружили абсцессы в зоне имплантации (на 7, 14 и 30 сутки). Данные животные были исключены из патоморфологического исследования, так как мы объяснили появление гнойного осложнения, как следствие нарушения асептики при имплантации. В то же время, мы не наблюдали подобных осложнений при использовании имплантатов из монофиламентного полипропилена (128 опытов). Данный факт подтверждает результаты клинических исследований, свидетельствующих о низкой устойчивости синтетических субуретральных слингов из нетканого полипропилена (Obtape) к инфекции [16]. Вероятно, это связано со структурными свойствами данного материала (наличие пор менее 10 мкм).

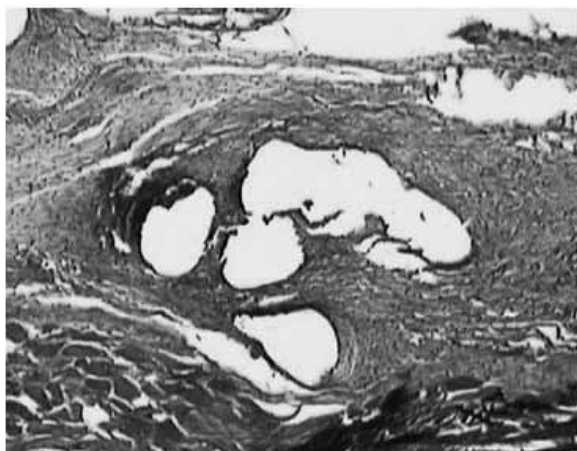


Рис. 2 Образец TVT на 90 сутки (выраженный рубцовый процесс вокруг конгломератов нитей), $\times 32$

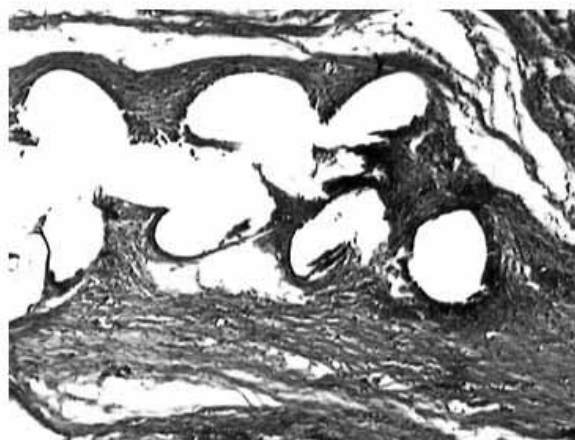


Рис. 3. Образец № 2 на 90 сутки (выраженный рубцовый процесс вокруг конгломератов нитей), $\times 32$

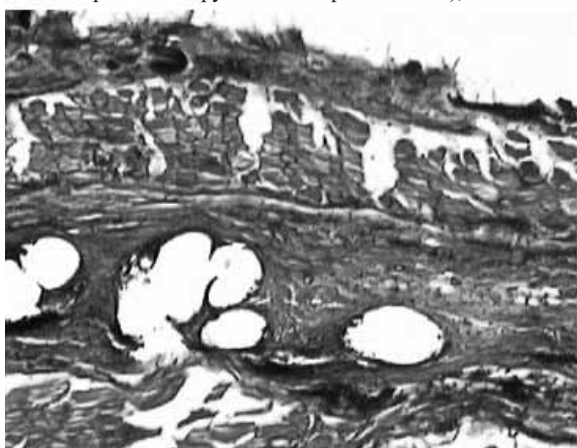


Рис. 4 Образец № 1 на 90 сутки (умеренный рубцовый процесс вокруг конгломератов нитей), $\times 32$

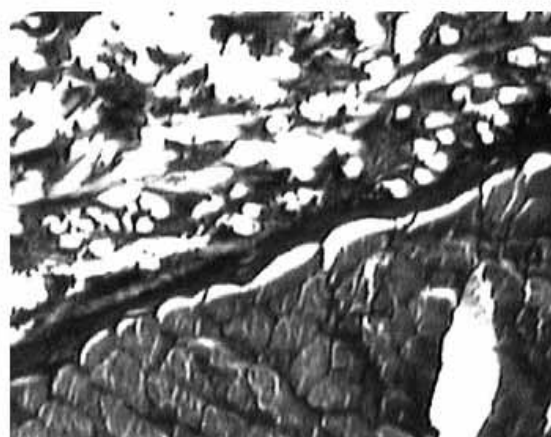


Рис. 5 Образец Obtape на 90 сутки (узкая зона рубцевания на границе с тканями организма), $\times 32$

Таблица 6

Растяжимость образцов при нагрузке 16 Н до имплантации и на различные сроки после имплантации

Образец	Растяжимость		
	до имплантации	через 7 суток	через 30 суток
TVT	89,0 %	73,3 %	10,0 %
Obtape	32,8 %	24,7 %	11,3 %
№ 1	20,0 %	23,0 %	13,0 %

В таблице 6 представлены результаты эксперимента по изучению растяжимости образцов синтетических слингов TVT, Obtape и № 1 при нагрузке 16 Н до и после имплантации в живые ткани.

Образец TVT до имплантации при нагрузке 16 Н удлинялся на 89 % и резко деформировался, приобретая форму жгута (рис. 6), а после прорастания соединительной тканью (через 30 суток) растяжимость TVT становится сопоставимой с менее растяжимыми образцами № 1 и Obtape (рис. 7). Это свидетельствует о том, что механические характеристики имплантатов после про-

растания соединительной тканью в основном определяются свойствами рубца.

Проведенное исследование доказало наличие связи между структурно-механическими свойствами синтетических полипропиленовых имплантатов и показателями тканевой реакции на их установку.

Полученные результаты позволили нам сформулировать требования к оптимальному синтетическому слингу, с точки зрения его структурно-механических, биологических свойств, клинической эффективности и безопасности:

- биосовместимость (материал для изготовления — монофиламентный полипропилен или



Рис. 6 TVT при нагрузке 16 Н до имплантации



Рис. 7 TVT при нагрузке 16 Н через 30 суток пребывания в тканях

не менее инертный, например, поливинилиденфторид);

- минимальная материалоемкость (минимальный объем синтетического материала, помещаемого в живые ткани);
- минимальная степень дезинтеграции тканей (малый диаметр нити, минимальная толщина конгломератов нитей);
- структура, способствующая инкорпорации ленты в окружающие ткани (размер пор от 50 мкм);
- устойчивость к инфекции (отсутствие пустот менее 10 мкм);
- оптимальные показатели прочности и эластичности (растяжимость при подпороговой нагрузке более 10 % не является преимуществом, а выраженная растяжимость — скорее недостаток);
- атравматичность для окружающих тканей (при установке и в послеоперационном периоде).

В наибольшей степени сформулированным требованиям соответствует изученный нами образец № 1, на основе которого, после некоторой модификации, была разработана предлагаемая новая отечественная синтетическая субуретральная петля для хирургического лечения недержания мочи — «Урослинг» (рис. 8). Основным структурным отличием «Урослинга» от образ-

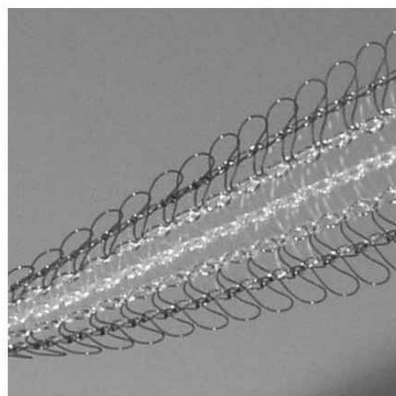


Рис. 8 «Урослинг» — синтетическая субуретральная петля для хирургического лечения недержания мочи

ца № 1 является наличие атравматичных краев в виде замкнутых петель.

«Урослинг» выполнен из монофиламентных полипропилена и поливинилиденфторида, имеет низкую материалоемкость (62,6 г/м²), устойчив к растяжению, атравматичен для окружающих тканей. Благодаря своей структуре «Урослинг» может быть установлен без применения специальных защитных чехлов. Важным моментом также является экономическая доступность «Урослинга».

Выводы

Результатом проведенной работы стало создание отечественной синтетической субуретральной петли с оптимальными структурно-механическими и биологическими характеристиками. Уникальные свойства «Урослинга», его универсальность и экономическая доступность должны обеспечить ему широкое и успешное клиническое применение в лечении уродинамически подтвержденного стрессового недержания мочи.

Литература

1. A Multicenter Study of Tension-Free Vaginal Tape (TVT) for Surgical Treatment of Stress Urinary Incontinence / Ulmsten U., Falconer C., Johnson P. [et al.] // *Int. Urogynecol. J.* — 1998. — Vol. 9. — P. 210–213.
2. *Barrington J. W.* Pelvicol implant vs TVT — a randomized prospective study / *Barrington J. W.* // *Issues in women's health.* — 2003. — Vol. 1. — P. 22–27.
3. *Bemelmans B.* Stress incontinence: a review of clinical experience and our patient specific selection of porcine and polypropylene slings in tertiary referral center / *Bemelmans B.* // *Issues in women's health.* — 2003. — Vol. 1. — P. 13–17.
4. Biomechanical properties of meshes / *Krause H.* [et al.] // *Neurourology Urodynamics.* — 2004. — Vol. 23, N 5/6. — P. 424–425.
5. Biocompatible properties of surgical mesh using an animal model / *Krause H.* [et al.] // *Neurourology Urodynamics.* — 2004. — Vol. 23, N 5/6. — P. 425–426.

6. Complications of tension-free vaginal tape surgery: a multi-institutional review / Abouassaly R., Steinberg J. R., Lemieux M. [et al.] // BJU. — 2004. — Vol. 94, N 1. — P. 10–13.
7. Implant technology — a comparison of durability and characteristics / Deprest J. [et al.] // Issues in women's health. — 2003. — Vol. 1. — P. 3–8.
8. Complications and untoward effects of the Tension-free vaginal tape procedure / Karram M. M. [et al.] // Obstet. Gynecol. — 2003. — Vol. 101. — P. 929–932.
9. Kobashi K. C. Management of vaginal erosion of polypropylene mesh slings / Kobashi K. C., Govier F. E. // J. Urol. — 2003. — Vol. 169, N 6. — P. 2242–2243.
10. Kunde D. Feasibility of performing TVT operation for stress urinary incontinence under general anesthesia / Kunde D., Varma R. // J. Obstet. Gynecol. — 2002. — Vol. 22. — P. 663–665.
11. Kuuva N. A nationwide analysis of complications associated with the tension-free vaginal tape (TVT) procedure / Kuuva N., Nilsson C. G. // Acta Obstet Gynecol. Scand. — 2002. — Vol. 81, N 1. — P. 72–77.
12. Long-term results of the tension-free vaginal tape (TVT) procedure for surgical treatment of female stress urinary incontinence / Nilsson C. G., Kuuva N., Falconer C. [et al.] // Int. Urogynecol. J. Pelvic. Floor Dysfunct. — 2001. — Vol. 12, Suppl. 2. — P. 5–8.
13. Mechanical properties of urogynecologic implant materials. Int Urogynecol / Dietz H. P. [et al.] // J. Pelvic. Floor Dysfunct. — 2003. — Vol. 14, N 4. — P. 239–243.
14. Olsson I. A three-year postoperative evaluation of tension-free vaginal tape / Olsson I., Kroon U. B. // Gynecol. Obstet. Invest. — 1999. — Vol. 48. — P. 267–269.
15. Pariente J.-L. An independent biomechanical evaluation of commercially available suburethral slings / Pariente J.-L. // Issues in women's health. — 2003. — Vol. 1. — P. 9–12.
16. Perineal cellulites following transobturator suburethral tape Urotape / Caquant F. [et al.] // Eur. Urology. — 2005. — Vol. 47. — P. 108–110.
17. Results of the tension-free vaginal tape procedure for the treatment of type II stress urinary incontinence at a minimum followup of 1 year / Haab F., Sananes S., Amarengo G. [et al.] // J. Urol. — 2001. — Vol. 165. — P. 159–162.
18. Sexual function after using TVT for the surgical treatment of genuine stress incontinence / Maaita M. [et al.] // BJU Int. — 2002. — Vol. 90, N 6. — P. 540.
19. Ulmsten U. An ambulatory surgical procedure under local anaesthesia for treatment of female urinary incontinence / Ulmsten U., Henriksson L., Johnson P. // Int. Urogynecol. J. — 1996. — Vol. 7. — P. 81–86.
20. Urethral erosion of a tension-free vaginal tape / Vassallo B. J. [et al.] // Obstet. Gynecol. — 2003. — Vol. 101. — P. 1055–1058.
21. Urinary tract erosions after synthetic pubovaginal slings: diagnosis and management strategy / Clemens J. Q. [et al.] // Urology. — 2000. — Vol. 56, N 4. — P. 589–594.
22. Wang A. C. An assessment of the early surgical outcome and urodynamic effects of the tension-free vaginal tape (TVT) / Wang A. C. // Int. Urogynecol. J. Pelvic. Floor Dysfunct. — 2000. — Vol. 11. — P. 282–284.

Статья представлена В. Ф. Беженарем
НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта РАМН,
Санкт-Петербург

THE DEVELOPMENT OF NEW SYNTHETIC SUBURETHRAL
TAPE FOR TREATING OF STRESS URINARY INCONTINENCE

Jukovsky V. A., Petrov S. B., Kurenkov A. V.,
Shkarupa D. D.

■ **Summary:** The aim of this work was to create new synthetic suburethral tape. We undertook deep investigation of structural, mechanical, biological and biomechanical properties of five different kinds of synthetic suburethral tapes. The complex analysis of obtained information allowed to denote the main properties of optimal synthetic suburethral tape. As a result, new synthetic suburethral tape (Urosling) was created according to the formulated requirements.

■ **Key words:** urinary incontinence; synthetic suburethral sling; Urosling