

ПРИМЕНЕНИЕ ОБЪЕМООБРАЗУЮЩИХ ВЕЩЕСТВ В ЛЕЧЕНИИ СТРЕССОВОГО НЕДЕРЖАНИЯ МОЧИ

В. Ф. Беженарь¹, Б. В. Аракелян¹, В. А. Крутова², О. В. Тарабанова^{2,*},
А. А. Хачецукова², А. С. Турлак¹

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Льва Толстого, д. 6–8, г. Санкт-Петербург, 197022, Россия

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия

Аннотация

Цель: представить информацию о современных объемобразующих веществах, используемых в лечении стрессового недержания мочи у женщин.

Материалы и методы. Проведен обзор современной научной литературы (оригинальные статьи, монографии, метаанализы) по данной теме, актуальность которой обусловлена растущим интересом со стороны клиницистов и пациентов к минимально инвазивным методам лечения стрессовой инконтиненции.

Результаты. Исходя из полученных данных о применении объемобразующих гелей, контролируемые организации запретили применение тех препаратов, которые не соответствовали условиям эффективности и безопасности. Одобренные к применению препараты являются эффективными и безопасными, в связи с чем введение объемобразующего геля было признано приемлемой альтернативой хирургическому лечению стрессового недержания мочи.

Выводы. Данный вид лечения характеризуется низкой частотой серьезных осложнений и достаточно высокой степенью удовлетворенности пациентов результатами лечения, несмотря на более низкую эффективность. Дальнейшие разработки в этой области ведутся в направлении поиска «идеального» объемобразующего вещества, а также применении клеточных технологий.

Ключевые слова: стрессовое недержание мочи, объемобразующие вещества, хирургическое лечение, мини-инвазивные методы

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Беженарь В.Ф., Аракелян Б.В., Крутова В.А., Тарабанова О.В., Хачецукова А.А., Турлак А.С. Применение объемобразующих веществ в лечении стрессового недержания мочи. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2019; 26(4): 84–93. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-4-84-93>

Поступила 21.05.2019

Принята после доработки 28.06.2019

Опубликована 27.08.2019

URETHRAL BULKING AGENTS IN THE TREATMENT OF STRESS URINARY INCONTINENCE

Vitaly F. Bezhenar¹, Byuzand V. Arakelyan¹, Victoria A. Krutova²,
Olga V. Tarabanova^{2,*}, Aminat A. Khachetsukova², Anastasia S. Turlak¹

¹Pavlov First Saint Petersburg State Medical University,
Ministry of Healthcare of Russian Federation,
Lva Tolstogo str., 6–8, Saint-Petersburg, 197022, Russia

²Kuban State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation,
Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia

Abstract

Aim. The article presents information on modern urethral bulking agents used in the treatment of female stress urinary incontinence (SUI).

Materials and methods. The authors reviewed the current scientific literature on the topic (original articles, monographs, meta-analyses), whose relevance lies in the increasing interest of both clinicians and patients in the minimally invasive treatment of SUI.

Results. On the basis of available information on the use of urethral bulking agents, regulatory bodies prohibited the use of substances that did not meet the requirements of safety and efficacy. Substances approved for clinical use are safe and show considerable effect, which makes them a suitable alternative to the surgical treatment of SUI.

Conclusions. This kind of treatment is characterised by a low rate of serious complications and a sufficiently high level of patients' satisfaction with the results, despite its lower objective cure rate. Further research in this area involves a search for the "ideal" urethral bulking agent, as well as the use of cell technologies.

Keywords: stress urinary incontinence, urethral bulking agents, surgical treatment, minimally invasive treatment

Conflict of interest: the authors declare no conflict interest.

For citation: Bezhenar V.F., Arakelyan B.V., Krutova V.A., Tarabanova O.V., Khachetsukova A.A., Turlak A.S. Urethral Bulking Agents in the Treatment of Stress Urinary Incontinence. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2019; 26(4): 84–93. (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-4-84-93>

Submitted 21.05.2019

Revised 28.06.2019

Published 27.08.2019

Определением minorsurgery в данном исследовании подразумевалась имплантация объемобразующего вещества, которая на тот момент применялась уже достаточно широко. В целом термин «объемобразующие вещества» (ООВ) объединяет инъецируемые субстанции, увеличивающие объем тканей. В рамках лечения недержания мочи эти вещества могут быть введены периуретрально для усиления запирающей функции уретры путем создания опоры в области внутреннего сфинктера или средней трети уретры.

Цель — представить информацию о современных объемобразующих веществах, используемых в лечении стрессового недержания мочи у женщин.

История вопроса

История применения инъекционных материалов в лечении стрессовой инконтиненции насчитывает более 100 лет. Введение объемобразующего вещества в парауретральные ткани является альтернативой хирургическому лечению недостаточности внутреннего сфинктера уретры.

Исторически первое применение ООВ для лечения стрессовой инконтиненции было описано в 1900 г., когда впервые для этих целей был использован парафин. За более чем 100 лет, прошедших с тех пор, вопрос идеального ООВ для лечения СНМ все еще остается нерешенным.

Позднее, в 1938 г., были опубликованы первые результаты лечения с применением морруата натрия (натриевой соли жирных кислот, содержащихся в рыбьем жире) в качестве ООВ. Данный метод был испытан на 20 пациентках, положительный эффект был отмечен у 60% [6].

Такие препараты, как парафин и натрия морруат, не получили широкого распространения в связи с низкой частотой улучшения после инъекции и побочными эффектами.

Характеристика различных ООВ

Первым препаратом, показавшим стойкий эффект после введения, был **политетрафторэтилен** (Teflon®, Polytef®). В 1970-е гг. впервые в качестве ООВ Berg применил политетрафторэтилен (тефлон). Исследование, опубликованное в 1991 г., показало наличие стойкого эффекта у 10 из 24 пациенток, наблюдаемых в течение девяти лет после лечения. Однако применение политетрафторэтилена было прекращено в связи с такими побочными эффектами, как формирование гранулем в месте инъекции и миграция частиц в регионарные лимфатические узлы, легки и почки [1, 6–8].

Согласно крупному систематическому обзору, проведенному под руководством Cordozo L. под эгидой International Continence Society, такое объемобразующее вещество, как **бычий коллаген** (Contigen®), было впервые применено Shortliffe в 1989 г. [1]. Состав препарата, одобренный FDA в 1993 г., включал в себя поперечно сшитые молекулы коллагена животного происхождения (не менее 95% коллагена 1-го типа, до 5% коллагена 3-го типа), полученные путем «сшивки» молекулами глутаральдегида и взвешенные в физиологическом растворе натрия хлорида с добавлением фосфатного буфера. Подобный состав повышает резистентность коллагена к естественной коллагеназе пациента, замедляя его абсорбцию.

Особенностями бычьего коллагена является простота введения, хороший клинический эффект (по разным данным, до 94%) и наличие феномена антигенности, который проявляется у 2–4% пациентов. Первые признаки деградации препарата были отмечены через 12 недель после инъекции. Согласно результатам исследования, за повторной инъекцией через 1 год обратились 71% пациентов, через 2 года — 58%, через 3 года — 46% [7]. Согласно другому сравнительному исследованию, объективное улучшение было отмечено у 72,2% пациенток после традиционных хирургических вмешательств (кольпосуспензии по методу Burch, слинговых операций, игольной суспензии шейки мочево-

го пузыря) и у 53,1% пациенток после периуретральных инъекций коллагена [9]. Однако стоит отметить, что в ходе исследования фиксировались изменения веса прокладки по данным 24-часового Pad-теста, но есть не учитывалась субъективная оценка результатов лечения и динамика качества жизни пациенток. Данные показатели могут значительно отличаться, как в исследованиях Groutz et. al. и Oremus [9, 10]. Среди отдаленных осложнений применения бычьего коллагена были отмечены аллергические реакции, артралгии, эмболия легочной артерии и остеомиелит лонных костей, в связи с чем в 2011 г. препарат Contigen® был снят с производства.

Изучая возможности применения аутологичного жира в области реконструктивной хирургии, Wu I. и соавт. упомянули, что применение его в качестве объемобразующего вещества впервые было описано в 1989 г. Gonzalezde Gariby и Cervigni, которые, в свою очередь, указывали на его преимущества — отсутствие антигенности, доступность и дешевизну [11]. Адипоциты, забор которых осуществляют из подкожной жировой клетчатки передней брюшной стенки, отмывают и помещают в стерильный физиологический раствор натрия хлорида, после чего вводят в парауретральные ткани. Дальнейшие исследования показали, что через шесть месяцев после инъекции резорбция подвергается около 50–60% жирового трансплантата, предположительно вследствие неадекватной неоваскуляризации и деструкции адипоцитов в процессе их забора и отмывки. Кроме того, были описаны случаи жировой эмболии со смертельным исходом после данной процедуры, в связи с чем большинство авторов рекомендовали отказаться от данной методики лечения СНМ [1, 12].

Систематический обзор Ghoniem G.M. и соавт. указывает на первое применение **макрочастиц силикона** (Macroplastique®) в 1992 г. [13]. В состав препарата входит полиметилсилоксан, частицы которого погружены в матрикс из поливинилпирролидинового геля. Большой диаметр частиц (более 100 мкм) уменьшает степень их миграции, что увеличивает продолжительность лечебного эффекта. Согласно рандомизированному исследованию Ghoniem и соавт., в группе из 122 пациентов, которым вводили Macroplastique®, положительный эффект было достигнуто в 61,5% случаев, а полное излечение отметили 36,9% женщин. А в группе из 125 пациентов, которым вводили Macroplastique®, улучшение отметили 48,0% женщин, из них полного излечения достигли 24,8% [12].

Систематически обзор 23 исследований по данному препарату ($n = 958$) показал, что при наблюдении в течение шести месяцев клиническое улучшение наблюдалось у 75% пациентов, из них полное излечение отметили у 43%, а через 18 месяцев «сухими» оставались 36% женщин [13].

Проспективное рандомизированное контролируемое исследование, проводившее сравнение эффективности введения Macroplastique® и уретропексии позадилонным доступом по поводу СНМ, показало, что в группе уретропексии были выше как эффективность, так и частота осложнений. При этом введение ООВ сопровождалось более низкой эффективностью с аналогичным уровнем удовлетворенности пациенток и низкой частотой серьезных осложнений [12].

В 2011 г. на рынке появился новый препарат на основе силикона — **Urolastic®**, и первое исследование, результаты которого были опубликованы в 2013 г., показало его эффективность у 68% пациентов в течение 12 месяцев [14]. Более позднее исследование показало наличие субъективного улучшения у 50–70% испытуемых в зависимости от типа недержания мочи. При этом эффект лечения сохранялся на протяжении двух лет [15].

Препарат **Durasphere®** представляет собой частицы оксида циркония, покрытые термически обработанным углеродом и погруженные в полисахаридный гелеобразный матрикс. Большой размер частиц, с одной стороны, снижает вероятность их миграции, но с другой — затрудняет процесс введения, вследствие чего есть вероятность выталкивания в просвет иглы более податливого геля-носителя. В ходе рандомизированного многоцентрового исследования на 355 женщинах Lightner и соавт. сравнили эффективность инъекционной терапии СНМ в группах Durasphere® и Contigen® [16]. Оказалось, что спустя 12 месяцев после инъекции клиническое улучшение (согласно результатам часового Pad-теста, оценке степени тяжести по Т.А. Stamey и частоты осложнений) было отмечено у 66,1 и 65,8% пациенток соответственно.

В 2002 г. были опубликованы первые результаты применения препарата на основе сферических частиц **гидроксиапатита кальция** (Coaptit®), взвешенных в геле-носителе, который получил одобрение FDA в 2005 г. [17]. В дальнейшем проводились сравнительные исследования с применением данного препарата и бычьего коллагена. Так, в работе Matsuoka P. K. и соавт. показано, что через 12 месяцев после

инъекции эффект лечения сохранялся у 43% женщин в группе Coaptit® в сравнении с 28% в группе Contigen®. Авторами исследования не было выявлено достоверной разницы: 63,4 и 57% пациенток в аналогичных группах отметили клиническое улучшение. При этом в ходе наблюдения тяжелые побочные эффекты отмечены не были [18].

Импланты из **сополимера этилен-винил алкоголя** Uryx® и Tegress® были последовательно одобрены FDA к применению в 2004 и 2005 г. Препарат Uryx® исходно предназначался для применения в качестве эмболизирующего вещества в сердечно-сосудистой хирургии, но затем был использован в рамках многоцентрового рандомизированного исследования для лечения стрессового недержания у женщин, обусловленного недостаточностью внутреннего сфинктера уретры. Имплант вводили трансуретрально с область шейки мочевого пузыря между слизистой и мышечным слоем уретры. Наблюдение в течение 12 месяцев показало хорошую биосовместимость и низкую степень миграции препарата, однако он был отозван с рынка в связи с частым развитием дизурии и эрозий слизистой уретры в зоне инъекции [8, 18, 19].

Препарат на основе водной суспензии поперечно сшитого полиакриламида **Bulkamid®** применялся с 2001 г. [20]. Отличительными чертами препарата являются оптимальная вязкость, отсутствие токсичности и низкая степень биодegradации и миграции частиц. В результате наблюдения в течение 24 месяцев в рамках исследования Toozs-Hobson и соавт. с участием 135 женщин положительный результат лечения был зафиксирован в 64% случаев [21]. Еще одно исследование с участием 43 женщин показало эффективность, сопоставимую с хирургическими методами лечения СНМ, — 81,3% [22]. Однако в более новом исследовании, включавшем 24 женщины после лучевой терапии, показатели улучшения после введения препарата Bulkamid® составили всего 25%. При этом в группе пациенток с рецидивной формой недержания мочи этот препарат показал положительный эффект в 36,4% случаев [23].

В 2001 г. для лечения пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей стали применять препараты на основе **гиалуроновой кислоты** — суспензии микрочастиц декстраномера и поперечно сшитых молекул гиалуроновой кислоты неживотного происхождения, которые впоследствии были адаптированы для лечения СНМ. Так, систематически обзор Lightner D. J. и соавт. ссылается на мультицентровое исследование Chapple и соавт., в котором они изучали

эффективность и безопасность применения препарата Zuidex™ в лечении стрессовой инконтиненции. Через 12 месяцев наблюдения было отмечено улучшение по следующим параметрам: кашлевая проба — у 93%, 24-часовой прокладочный тест — у 89%, количество эпизодов потери мочи — у 67% испытуемых [24].

Однако дальнейшие исследования показали высокую частоту формирования псевдоабсцессов и обструкции мочеиспускания и низкую степень удовлетворенности пациентов результатами лечения [25], в связи с чем препарат не получил одобрения FDA для использования на территории США. Новый препарат Urodex® появился на рынке в 2010 г., и существующие исследования демонстрируют, что через шесть недель наблюдения 90,3% пациентов отмечают клиническое улучшение, однако через три месяца эта цифра снижается на 10% и через 12 месяцев — еще на 30%. Таким образом, длительность эффекта от лечения данным препаратом существенно снижается с течением времени [8, 18].

В 2007 г. был применен препарат на основе частиц **сополимера полиакрилата и полиспирта** (Opsys®), погруженных в основу в виде 40%-го раствора глицерина. Отсутствие миграции частиц препарата обусловлено их размером (более 300 мкм), наличием у них эффекта памяти формы, а также отсутствием их вовлечения в метаболизм соединительной ткани. Результаты пятилетнего наблюдения были опубликованы в 2012 г. Zangone и соавт. и продемонстрировали наличие положительного эффекта у 87% из 38 пациенток через 12 месяцев, который сохранялся в течение пяти лет у 73% [26]. Среди побочных эффектов были отмечены ургентная инконтиненция *de novo* (23,7%), задержка мочи в течение 48 часов после инъекции (18,4%), дизурия (10,5%) и инфекция нижних мочевых путей (7,9%).

Обсуждение

Исходя из вышесказанного, можно отметить, что хоть история применения ООВ и исчисляется десятилетиями, до сих пор не удается добиться результатов, сопоставимых с классическими хирургическими вмешательствами. За прошедшие десятилетия было установлено, что оптимальным является введение ООВ в подслизистый слой уретры, причем как интрауретральным, так и парауретральным путем, под визуальным контролем цистоскопа. Было отмечено, что при парауретральном введении ООВ достоверно чаще развивалась транзиторная задержка мочеиспускания [27, 28].

Кроме того, проводились сравнительные исследования с целью выявить зависимость эф-

фекта от операции от введения ООВ в область внутреннего сфинктера уретры или ее средней трети. Так, рандомизированное исследование, включавшее 30 женщин, показало отсутствие достоверных различий между указанными группами [27].

Ранее общепринятым было мнение, что ООВ целесообразно применять только при наличии недостаточности внутреннего сфинктера уретры. В 2008 г. путем рандомизированного исследования было подтверждено, что введение ООВ показывало хороший эффект и при наличии сопутствующей гипермобильности уретры. Таким образом, эти исследования ответили на актуальный вопрос о допустимости использования ООВ у пациентов с гипермобильностью уретры [29].

Механизм действия ООВ также до конца не выяснен. Согласно одной теории, создание объема внутри уретры приводит к поддержанию ее стенок в сомкнутом состоянии на протяжении фазы наполнения мочевого пузыря, особенно в периоды повышения внутрибрюшного давления. С другой стороны, возможно, что инъекционная терапия усиливает мышечное сокращение сфинктера уретры: дополнительный объем удлиняет мышечные волокна, что способствует увеличению силы их сокращения. Предполагается, что механизм действия представляет собой комбинацию указанных эффектов [30].

Еще одним актуальным направлением в данной области является поиск «идеального» ООВ. Большинство исследователей сходятся во мнении, что такое вещество должно отвечать следующим требованиям.

1. Биосовместимость.
2. Отсутствие осложнений, связанных:
 - a) с антигенными свойствами;
 - b) с токсичностью;
 - c) с канцерогенностью;
 - d) с склонностью к инфицированию.
3. Простота применения.
4. Длительность эффекта (отсутствие биодegradации и миграции).

Среди существующих в настоящее время методов хирургического лечения СНМ имплантация ООВ признана наименее инвазивной [31].

Место ООВ в лечении СНМ определили существующие клинические рекомендации. Так, Европейская ассоциация урологии рекомендует

применять ООВ для лечения СНМ у женщин, которым необходима малотравматичная операция и которые понимают возможную необходимость повторного введения и отсутствие данных по отдаленной эффективности. При этом данные систематических обзоров демонстрируют более низкую частоту успеха лечения при применении ООВ по сравнению с хирургическими методами [31, 32].

Так, по результатам недавнего систематического обзора, включавшего 26 исследований с периодом наблюдения 12 месяцев, объективные показатели эффективности (комплексное уродинамическое исследование, 24-часовой подкладочный тест, кашлевая проба, дневники мочеиспускания) варьируют в пределах 25,4–73,3% [18].

В обзоре, изучавшем результаты наблюдения за 514 пожилыми пациентками с картиной СНМ, которым были введены различные ООВ, было продемонстрировано объективное улучшение по данным 24-часового прокладочного теста в 73% случаев [31].

Рабочая группа Европейской ассоциации урологии не рекомендует применение для лечения СНМ аутологичного жира и гиалуроновой кислоты в связи с высоким риском летальной жировой эмболии и формирования абсцесса соответственно.

Резюмируя выводы различных клинических рекомендаций, можно выделить следующие показания для применения ООВ.

1. Предпочтения пациента или хирурга.
2. Тяжелые сопутствующие заболевания.
3. СНМ вследствие перенесенной лучевой терапии.
4. СНМ после формирования неоцистиса (новообразованный мочевого пузыря).
5. Рецидивные формы СНМ после slingовых операций.
6. СНМ, возникшая после установки пессария (влагалищного?).
7. СНМ со значительным ургентным компонентом: при помощи ООГ можно проверить эффект повышенного сопротивления уретры перед проведением хирургического вмешательства.

Одним из перспективных направлений в разработке методов лечения СНМ является применение стволовых клеток в качестве ООВ. В основе этих исследований лежат следующие предположения.

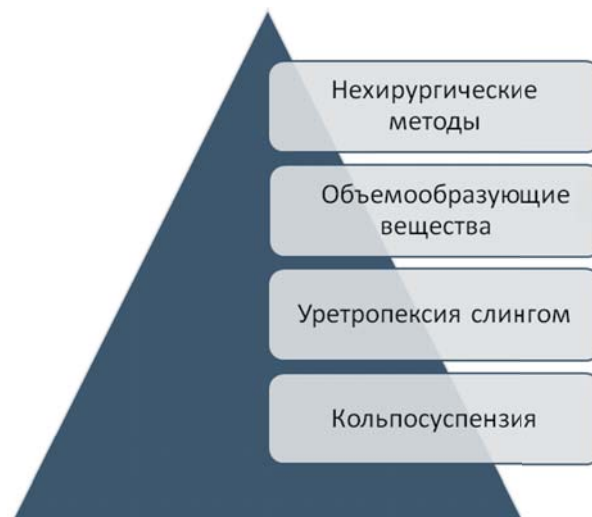


Рис. Распределение методов лечения СНМ по степени инвазивности.

Fig. Distribution of methods for treating SUI by the degree of invasiveness.

1. Стволовая клетка мышечного ростка и клетка-сателлит скелетной мышечной ткани могут дать начало миогенной и немиеогенной линиям.

2. Хондроциты, развиваясь из мезенхимальных стволовых клеток, имеют внутреннюю способность создавать внеклеточный матрикс и хрящ в условиях живого организма.

Предполагается, что терапия стволовыми клетками даст возможность морфологической и функциональной реконструкции уретры и рабдосфинктера [33]. Нерешенными в этой области остаются вопросы стоимости лечения и критерии отбора пациентов, потенциальная длительность эффекта, а также проведение контролируемых исследований.

Заключение

Введение ООВ представляют собой альтернативный метод лечения женщин с СНМ.

Эффективность большинства ООВ снижается с течением времени и уступает хирургическим методам.

Общая частота осложнений, связанных с применением ООВ, достоверно ниже.

Нерешенными остаются вопросы применяемых материалов, их безопасности, длительности эффекта лечения и его стоимости.

Дальнейшие разработки новых материалов должны проводиться под строгим надзором, и оценка их должна осуществляться путем проведения рандомизированных контролируемых исследований с длительным периодом наблюдения (не менее 12 месяцев после инъекции).

Список литературы

- Abrams P., Andersson K.E., Apostolidis A., Bird-er L., Bliss D., Brubaker L., Cardozo L., Castro-Diaz D., O'Connell P.R., Cottenden A., Cotterill N., de Ridder D., Dmochowski R., Dumoulin C., Fader M., Fry C., Goldman H., Hanno P., Homma Y., Khullar V., Maher C., Milsom I., Newman D., Nijman R.J.M., Rade-makers K., Robinson D., Rosier P., Rovner E., Sal-vatore S., Takeda M., Wagg A., Wagner T., Wein A. Recommendations of the International Scientific Committee: Evaluation and treatment of urinary incontinence, pelvic organ prolapse and fecal inconti-nence. Report of the International Scientific Commit-tee. *Neurourol. Urodyn.* 2018; 37(7): 2271–2272. DOI: 10.1002/nau.23551
- Пушкаръ Д.Ю., Касян Г.Р. *Ошибки и осложнения в урогинекологии*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017; 384.
- Faiena I., Patel N., Parihar J. S., Calabrese M., Tunuguntla H. Conservative management of urinary incontinence in women. *Rev. Urol.* 2015; 17(3): 129–139.
- Food and Drug Administration, HHS. Obstetrical and gynecological devices; reclassification of surgical mesh for transvaginal pelvic organ prolapse repair. *Fed. Regist.* 2016; 81: 353–361.
- Robinson D., Anders K., Cardozo L., Bidmead J., Dix-on A., James Balmforth J., Rufford J. What do women want?: Interpretation of the concept of cure. *J. Pelv. Med. Surg.* 2003; 9(6): 273–277. DOI: 10.1097/01.spv.0000095060.05452.3f
- Reynolds W.S., Dmochowski R.R. Urethral bulking: a urology perspective. *Urol. Clin. North Am.* 2012; 39(3): 279–287. DOI: 10.1016/j.ucl.2012.05.002
- Mohr S., Siegenthaler M., Mueller M.D., Kuhn A. Bulking agents: an analysis of 500 cases and review of the literature. *Int. Urogynecol. J.* 2013; 24(2): 241–247. DOI: 10.1007/s00192-012-1834-8
- Аполихина И.А., Саидова А.С., Махмеджано-ва Ф.Н. Применение объемообразующих средств для лечения стрессового недержания мочи у женщин. *Акушерство и гинекология*. 2011; 7–1: 21–24.
- Blaivas J.G., Simma-Chiang V., Gul Z., Dayan L., Kalkan S., Daniel M. Surgery for stress urinary incon-tinence: autologous fascial sling. *Urol. Clin. North Am.* 2019; 46(1): 41–52. DOI: 10.1016/j.ucl.2018.08.014
- Oremus M., Tarride J.E. An economic evaluation of surgery versus collagen injection for the treatment of female stress urinary incontinence. *Can. J. Urol.* 2010; 17(2): 5087–5093.
- Wu I., Nahas Z., Kimmerling K. A., Rosson G. D., Elis-seeff, J. H. An injectable adipose matrix for soft-tissue reconstruction. *Plast. Reconstr. Surg.* 2012; 129(6): 1247–1257. DOI: 10.1097/PRS.0b013e31824ec3dc
- Ghoniem G., Boctor N. Update on urethral bulking agents for female stress urinary incontinence due to intrinsic sphincter deficiency. *J. Urol. Res.* 2014; 1(2): 1009.
- Ghoniem G.M., Miller C.J. A systematic review and meta-analysis of Macroplastique for treating female stress urinary incontinence. *Int. Urogynecol. J.* 2013; 24(1): 27–36. DOI: 10.1007/s00192-012-1825-9
- Zajda J., Farag F. Urolastic — A new bulking agent for the treatment of women with stress uri-nary incontinence: outcome of 12 months follow up. *Adv. Urol.* 2013; Article ID 724082, 5 p. DOI: 10.1155/2013/724082
- de Vries A.M., van Breda H.M.K., Fernandes J.G., Venema P.L., Heesakkers J.P.F.A. Para-urethral in-jections with Urolastic® for treatment of female stress urinary incontinence: subjective improve-ment and safety. *Urol. Int.* 2017; 99(1): 91–97. DOI: 10.1159/000452450
- Lightner D.J., Knoedler J.J., Linder B.J. *Periurethral bulking agent injection in the treatment of female stress urinary incontinence*. In: Goldman H.B., edi-tor. *Complications of female incontinence and pelvic reconstructive surgery*. Springer International Pub-lishing AG; 2017. 297–305. DOI: 10.1007/978-3-319-49855-3_27
- Taşkinlar H., Avlan D., Bahadır G.B., Delibaş A., Nay-ci A. The outcomes of two different bulking agents (dextranomer hyaluronic acid copolymer and poly-acrylate-polyalcohol copolymer) in the treatment of primary vesico-ureteral reflux. *Int. Braz. J. Urol.* 2016; 42(3): 514–520. DOI: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2015.0274
- Matsuoka P.K., Locali R.F., Pacetta A.M., Baracat E.C., Haddad J.M. The efficacy and safety of urethral injection therapy for urinary incontinence in women: a systematic review. *Clinics. (Sao Paulo)*. 2016; 71(2): 94–100. DOI: 10.6061/clinics/2016(02)08
- de Vries A.M., Heesakkers J.P.F.A. Contemporary diagnostics and treatment options for female stress urinary incontinence. *Asian. J. Urol.* 2018; 5(3): 141–148. DOI: 10.1016/j.ajur.2017.09.001
- Kasi A.D., Pergialiotis V., Perrea D.N., Khunda A., Doumouchtsis S.K. Polyacrylamide hydrogel (Bulk-amid®) for stress urinary incontinence in women: a systematic review of the literature. *Int. Urogynecol. J.* 2016; 27(3): 367–375. DOI: 10.1007/s00192-015-2781-y
- Toozs-Hobson P., Al-Singary W., Fynes M., Tegerst-edt G., Lose G. Two-year follow-up of an open-label multicenter study of polyacrylamide hydrogel (Bulk-amid®) for female stress and stress-predominant mixed incontinence. *Int. Urogynecol. J.* 2012; 23(10): 1373–1378. DOI: 10.1007/s00192-012-1761-8
- Sokol E.R., Karram M.M., Dmochowski R. Efficacy and safety of polyacrylamide hydrogel for the treatment of female stress incontinence: a random-ized, prospective, multicenter North American study.

- J. Urol.* 2014; 192(3): 843–849. DOI: 10.1016/j.juro.2014.03.109
23. Krhut J., Martan A., Jurakova M., Nemes D., Masata J., Zvara P. Treatment of stress urinary incontinence using polyacrylamide hydrogel in women after radiotherapy: 1-year follow-up. *Int. Urogynecol. J.* 2016; 27(2): 301–305. DOI: 10.1007/s00192-015-2834-2
24. Lightner D.J., Fox J., Klingele C. Cystoscopic injections of dextranomerhyaluronic acid into proximal urethra for urethral incompetence: efficacy and adverse outcomes. *Urology.* 2010; 75(6): 1310–1314. DOI: 10.1016/j.urology.2009.12.061
25. Khalef J.A., Ibraheem J.Kh., Zghair L.F. Urodex injection (urethral bulking agent) outcomes in treatment of stress incontinence, interventional study. *IOSR J. Pharm. Biol. Sci.* 2018; 13(5): 42–45. DOI: 10.9790/3
26. Zangone M.A., Olmedo T., Olea M. Transurethral bulking agent injection in female stress urinary incontinence: long term results using Ophos®. *Pelvipelvicology.* 2012; 31(3): 92–95.
27. Davis N.F., Kheradmand F., Creagh T. Injectable biomaterials for the treatment of stress urinary incontinence: their potential and pitfalls as urethral bulking agents. *Int. Urogynecol. J.* 2013; 24(6): 913–919. DOI: 10.1007/s00192-012-2011-9
28. Maggiore L.R.M.U, Bogani G., Meschia M., Sorice P., Braga A, Salvatore S., Ghezzi F., Serati M. Urethral bulking agents versus other surgical procedures for the treatment of female stress urinary incontinence: a systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2015; 189: 48–54. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2015.03.025
29. Kuhn A., Stadlmayr W., Lengsfeld D., Mueller M.D. Where should bulking agents for female urodynamic stress incontinence be injected? *Int. Urogynecol. J. Pelvic Floor. Dysfunct.* 2008; 19(6): 817–821. DOI: 10.1007/s00192-007-0535-1
30. Klarskov N., Lose G. Urethral pressure reflectometry and pressure profilometry in healthy volunteers and stress urinary incontinent women. *Neurourol. Urodyn.* 2008; 27(8): 807–812. DOI: 10.1002/nau.20617
31. Gill B.C., Firoozi F., Rackley R.R., Talavera F., Kim E.D., Schwartz B.F. Injectable bulking agents for incontinence. 2018; <https://medicine.medscape.com/article/447068-overview> (date of the application 16.04.2019).
32. Siddiqui Z.A., Abboudi H., Crawford R., Shah S. Intraurethral bulking agents for the management of female stress urinary incontinence: a systematic review. *Int. Urogynecol. J.* 2017; 28(9): 1275–1284. DOI: 10.1007/s00192-017-3278-7
33. Zhou S., Zhang K., Atala A., Khoury O., Murphy S.V., Zhao W., Fu Q. Stem cell therapy for treatment of stress urinary incontinence: the current status and challenges. *Stem. Cells Int.* 2016; Article ID 7060975, 7 p. DOI: 10.1155/2016/7060975

References

1. Abrams P., Andersson K.E., Apostolidis A., Birder L., Bliss D., Brubaker L., Cardozo L., Castro-Diaz D., O'Connell P.R., Cottenden A., Cotterill N., de Ridder D., Dmochowski R., Dumoulin C., Fader M., Fry C., Goldman H., Hanno P., Homma Y., Khullar V., Maher C., Milsom I., Newman D., Nijman R.J.M., Rademakers K., Robinson D., Rosier P., Rovner E., Salvatore S., Takeda M., Wagg A., Wagner T., Wein A. Recommendations of the International Scientific Committee: Evaluation and treatment of urinary incontinence, pelvic organ prolapse and fecal incontinence. Report of the International Scientific Committee. *Neurourol. Urodyn.* 2018; 37(7): 2271–2272. DOI: 10.1002/nau.23551
2. Pushkar' D.Yu., Kasyan G.R. *Oshibki i oslozhneniya v uroginekologii [Errors and complications in urogynecology]*. Moscow: GEOTAR-Media; 2017; 384 (In Russ.)
3. Faiena I., Patel N., Parihar J. S., Calabrese M., Tunuguntla H. Conservative management of urinary incontinence in women. *Rev. Urol.* 2015; 17(3): 129–139.
4. Food and Drug Administration, HHS. Obstetrical and gynecological devices; reclassification of surgical mesh for transvaginal pelvic organ prolapse repair. *Fed. Regist.* 2016; 81: 353–361.
5. Robinson D., Anders K., Cardozo L., Bidmead J., Dixon A., James Balmforth J., Rufford J. What do women want?: Interpretation of the concept of cure. *J. Pelv. Med. Surg.* 2003; 9(6): 273–277. DOI: 10.1097/01.spv.0000095060.05452.3f
6. Reynolds W.S., Dmochowski R.R. Urethral bulking: a urology perspective. *Urol. Clin. North Am.* 2012; 39(3): 279–287. DOI: 10.1016/j.ucl.2012.05.002
7. Mohr S., Siegenthaler M., Mueller M.D., Kuhn A. Bulking agents: an analysis of 500 cases and review of the literature. *Int. Urogynecol. J.* 2013; 24(2): 241–247. DOI: 10.1007/s00192-012-1834-8
8. Apolikhina I.A., Saidova A.S., Makhmedzhanova F.N. Use of volume-forming drugs to treat female stress urinary incontinence. *Akusherstvo i Ginekologiya.* 2011; 7–1: 21–24 (In Russ., English abstract).
9. Blaivas J.G., Simma-Chiang V., Gul Z., Dayan L., Kalkan S., Daniel M. Surgery for stress urinary incontinence: autologous fascial sling. *Urol. Clin. North Am.* 2019; 46(1): 41–52. DOI: 10.1016/j.ucl.2018.08.014
10. Oremus M., Tarride J.E. An economic evaluation of surgery versus collagen injection for the treatment of female stress urinary incontinence. *Can. J. Urol.* 2010; 17(2): 5087–5093.

11. Wu I., Nahas Z., Kimmerling K. A., Rosson G. D., Elisseff, J. H. An injectable adipose matrix for soft-tissue reconstruction. *Plast. Reconstr. Surg.* 2012; 129(6): 1247–1257. DOI: 10.1097/PRS.0b013e31824ec3dc
12. Ghoniem G., Boctor N. Update on urethral bulking agents for female stress urinary incontinence due to intrinsic sphincter deficiency. *J. Urol. Res.* 2014; 1(2): 1009.
13. Ghoniem G.M., Miller C.J. A systematic review and meta-analysis of Macroplastique for treating female stress urinary incontinence. *Int. Urogynecol. J.* 2013; 24(1): 27–36. DOI: 10.1007/s00192-012-1825-9
14. Zajda J., Farag F. Urolastic — A new bulking agent for the treatment of women with stress urinary incontinence: outcome of 12 months follow up. *Adv. Urol.* 2013; Article ID 724082, 5 p. DOI: 10.1155/2013/724082
15. de Vries A.M., van Breda H.M.K., Fernandes J.G., Venema P.L., Heesakkers J.P.F.A. Para-urethral injections with Urolastic® for treatment of female stress urinary incontinence: subjective improvement and safety. *Urol. Int.* 2017; 99(1): 91–97. DOI: 10.1159/000452450
16. Lightner D.J., Knoedler J.J., Linder B.J. *Periurethral bulking agent injection in the treatment of female stress urinary incontinence*. In: Goldman H.B., editor. *Complications of female incontinence and pelvic reconstructive surgery*. Springer International Publishing AG; 2017. 297–305. DOI: 10.1007/978-3-319-49855-3_27
17. Taşkinlar H., Avlan D., Bahadır G.B., Delibaş A., Nacı A. The outcomes of two different bulking agents (dextranomer hyaluronic acid copolymer and polyacrylate-polyalcohol copolymer) in the treatment of primary vesico-ureteral reflux. *Int. Braz. J. Urol.* 2016; 42(3): 514–520. DOI: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2015.0274
18. Matsuoka P.K., Locali R.F., Pacetta A.M., Baracat E.C., Haddad J.M. The efficacy and safety of urethral injection therapy for urinary incontinence in women: a systematic review. *Clinics. (Sao Paulo)*. 2016; 71(2): 94–100. DOI: 10.6061/clinics/2016(02)08
19. de Vries A.M., Heesakkers J.P.F.A. Contemporary diagnostics and treatment options for female stress urinary incontinence. *Asian. J. Urol.* 2018; 5(3): 141–148. DOI: 10.1016/j.ajur.2017.09.001
20. Kasi A.D., Pergialiotis V., Perrea D.N., Khunda A., Doumouchtsis S.K. Polyacrylamide hydrogel (Bulkamid®) for stress urinary incontinence in women: a systematic review of the literature. *Int. Urogynecol. J.* 2016; 27(3): 367–375. DOI: 10.1007/s00192-015-2781-y
21. Toozs-Hobson P., Al-Singary W., Fynes M., Tegerstedt G., Lose G. Two-year follow-up of an open-label multicenter study of polyacrylamide hydrogel (Bulkamid®) for female stress and stress-predominant mixed incontinence. *Int. Urogynecol. J.* 2012; 23(10): 1373–1378. DOI: 10.1007/s00192-012-1761-8
22. Sokol E.R., Karram M.M., Dmochowski R. Efficacy and safety of polyacrylamide hydrogel for the treatment of female stress incontinence: a randomized, prospective, multicenter North American study. *J. Urol.* 2014; 192(3): 843–849. DOI: 10.1016/j.juro.2014.03.109
23. Krhut J., Martan A., Jurakova M., Nemeč D., Masata J., Zvara P. Treatment of stress urinary incontinence using polyacrylamide hydrogel in women after radiotherapy: 1-year follow-up. *Int. Urogynecol. J.* 2016; 27(2): 301–305. DOI: 10.1007/s00192-015-2834-2
24. Lightner D.J., Fox J., Klingele C. Cystoscopic injections of dextranomerhyaluronic acid into proximal urethra for urethral incompetence: efficacy and adverse outcomes. *Urology.* 2010; 75(6): 1310–1314. DOI: 10.1016/j.urology.2009.12.061
25. Khalef J.A., Ibraheem J.Kh., Zghair L.F. Urodex injection (urethral bulking agent) outcomes in treatment of stress incontinence, interventional study. *IOSR J. Pharm. Biol. Sci.* 2018; 13(5): 42–45. DOI: 10.9790/3
26. Zangone M.A., Olmedo T., Olea M. Transurethral bulking agent injection in female stress urinary incontinence: long term results using Opsys®. *Pelviperrineology.* 2012; 31(3): 92–95.
27. Davis N.F., Kheradmand F., Creagh T. Injectable biomaterials for the treatment of stress urinary incontinence: their potential and pitfalls as urethral bulking agents. *Int. Urogynecol. J.* 2013; 24(6): 913–919. DOI: 10.1007/s00192-012-2011-9
28. Maggiore L.R.M.U., Bogani G., Meschia M., Sorice P., Braga A., Salvatore S., Ghezzi F., Serati M. Urethral bulking agents versus other surgical procedures for the treatment of female stress urinary incontinence: a systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2015; 189: 48–54. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2015.03.025
29. Kuhn A., Stadlmayr W., Lengsfeld D., Mueller M.D. Where should bulking agents for female urodynamic stress incontinence be injected? *Int. Urogynecol. J. Pelvic. Floor. Dysfunct.* 2008; 19(6): 817–821. DOI: 10.1007/s00192-007-0535-1
30. Klarskov N., Lose G. Urethral pressure reflectometry and pressure profilometry in healthy volunteers and stress urinary incontinent women. *Neurourol. Urodyn.* 2008; 27(8): 807–812. DOI: 10.1002/nau.20617
31. Gill B.C., Firoozi F., Rackley R.R., Talavera F., Kim E.D., Schwartz B.F. Injectable bulking agents for incontinence. 2018; <https://emedicine.medscape.com/article/447068-overview> (date of the application 16.04.2019).
32. Siddiqui Z.A., Abboudi H., Crawford R., Shah S. Intraurethral bulking agents for the management of female stress urinary incontinence: a systematic review. *Int. Urogynecol. J.* 2017; 28(9): 1275–1284. DOI: 10.1007/s00192-017-3278-7
33. Zhou S., Zhang K., Atala A., Khoury O., Murphy S.V., Zhao W., Fu Q. Stem cell therapy for treatment of stress urinary incontinence: the current status and challenges. *Stem. Cells Int.* 2016; Article ID 7060975, 7 p. DOI: 10.1155/2016/7060975

Сведения об авторах / Information about the authors

Беженарь Виталий Федорович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и неонатологии, руководитель клиники акушерства и гинекологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Аракелян Бюзанд Вазгенович — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры акушерства, гинекологии и неонатологии, заместитель руководителя клиники акушерства и гинекологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Крутова Виктория Александровна — доктор медицинских наук, доцент, проректор по лечебной работе и последиplomному обучению, главный врач клиники федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Тарабанова Ольга Викторовна* — кандидат медицинских наук, врач-акушер-гинеколог гинекологического отделения клиники федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: e-mail: ponotar@gmail.com, тел.: +7 (861) 275-60-97, +7 (918) 350-42-30;

ул. Розовая, д. 13, г. Краснодар, 350078, Россия.

Хачецукова Аминат Айдамирановна — врач — акушер-гинеколог гинекологического отделения федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Турлак Анастасия Сергеевна — студентка 5-го курса лечебного факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Vitaly F. Bezhenar — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department for Obstetrics, Gynaecology and Neonatology; Head of the Obstetrics and Gynaecology Clinic, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University.

Byuzand V. Arakelyan — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department for Obstetrics, Gynaecology and Neonatology; Deputy Head, Obstetrics and Gynaecology Clinic, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University.

Victoria A. Krutova — Dr. Sci. (Med.), Ass. Prof., Prorector for Medical Work and Postgraduate Education, Head Doctor, Clinic of the Kuban State Medical University.

Olga V. Tarabanova* — Cand. Sci. (Med.), obstetrician-gynaecologist, Gynaecological Department, Clinic of the Kuban State Medical University.

Contact information: e-mail: ponotar@gmail.com, tel.: +7 (861) 275-60-97, +7(918)350-42-30;

Rozovaya str., 13, Krasnodar, 350078, Russia.

Aminat A. Khachetsukova — obstetrician-gynaecologist, Gynaecological Department, Kuban State Medical University.

Anastasia S. Turlak — 5th-year student, Faculty of Medicine, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University.

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author