

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ при стрессовом недержании мочи у женщин



### М.И. Ярмолинская

д.м.н., профессор РАН, профессор кафедры акушерства и гинекологии. ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России



### Е.И. Русина

д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела гинекологии и эндокринологии. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта»

Недержание мочи (НМ) у женщин является широко распространенным заболеванием. У пациенток репродуктивного возраста чаще встречается стрессовое недержание мочи (СНМ) (60,7%), Заболевание может дебютировать в молодом возрасте и даже при легкой степени тяжести ухудшает психологическое благополучие, социальную и физическую активность женщин, требует применения ежедневных прокладок, существенно ухудшает социализацию, ограничивает круг общения, влияет на настроение. В отсутствие лечения заболевание прогрессирует, оказывая крайне негативное влияние на различные аспекты качества жизни

### Ярмолинская Мария Игоревна

– Мария Игоревна, какие есть факторы риска для появления стрессового недержания мочи у пациенток?

– Факторами риска СНМ являются роды через естественные родовые пути, особенно крупным плодом, травматизация мышц промежности, занятие тяжелыми видами спорта, хронические заболевания бронхолегочной системы и желудочно-кишечного тракта. Особое внимание заслуживает дисплазия соединительной ткани, распространенность которой среди женщин репродуктивного возраста составляет 26–80%. Осложнения беременности и родов у этих пациенток встречаются значительно чаще общепопуляционных показателей [1].

### Русина Елена Ивановна

– Елена Ивановна, существуют ли какие-то новые методы диагностики?

– Да, в последние годы для диагностики начальных форм СНМ у женщин применяется неинвазивный метод оценки – ультразвуковая компрессионная эластография. Эластография позволяет автоматически рассчитывать показатель жесткости исследуемых тканей [2]. Жесткость поддерживающих структур задней стенки проксимального и среднего отделов уретры у женщин со СНМ меньше, чем у пациенток без НМ. Повышение плотности парауретральных тканей при лечении СНМ приводит к увеличению сопротивления потоку мочи в уретре и является одним из главных факторов, влияющих на удержание мочи [3].

### Ярмолинская Мария Игоревна

– Мария Игоревна, с чего начинается лечение пациенток с СНМ?

– Согласно данным клинических рекомендаций терапию СНМ следует начинать с тренировок мышц тазового дна. Однако, эта методика лечения может быть неэффективна для пациенток, не способных сокращать мышцы тазового дна в связи с травматизацией мышечных структур или их денервацией в результате разрывов и хирургических манипуляций в области промежности [4].

### Ярмолинская Мария Игоревна

– Мария Игоревна, есть ли какие-то другие варианты лечения?

– Наиболее результативным способом с длительным стойким эффектом лечения является хирургическая коррекция с применением синтетических слингов. Однако, часть пациенток не решаются на оперативное лечение в связи с длительным периодом восстановления, возможным риском осложнений, наличием противопоказаний к анестезии, планированием беременности.

Альтернативным методом коррекции легких СНМ являются парауретральные инъекции объемобразующих веществ (ООВ) [5]. Положительный эффект в лечении заболевания возникает в связи с созданием дополнительного объема в парауретральных тканях, что приводит к повышению сопротивления в уретре и удержанию мочи при повышении внутрибрюшного давления (кашле, чихании или физической нагрузке) [6].

### Русина Елена Ивановна

– Елена Ивановна, можете высказать свое мнение, если мы говорим о сравнении хирургического вмешательства и введения ООВ?

– Хирургическое лечение является более эффективным методом в сравнении с инъекциями ООВ. Согласно результатам мета-анализа Пивазян Л.Г хирургическое лечение характеризуется длительным эффектом и субъективная оценка пациентками результатов лечения через 12 месяцев выше, чем при введении ООВ [7].

Существуют различные мнения по поводу безопасности наполнителей в лечении СНМ у женщин. Виды осложнений зависят от свойств вводимого вещества и способа инъекций

Согласно данным А. Itkonen Freitas и соавт. (2020 г.), введение ООВ характеризуется более низким уровнем осложнений, в сравнении со слинговыми операциями – 19,6% и 44,6% соответственно, что делает эту процедуру более безопасной и не травматичной. По данным этих авторов после применения синтетических слингов в 6,0% случаев потребовалась хирургическая коррекция осложнений

# Женская ♀ Консультация

ПИ №ФС77-64492

(операции по поводу эрозии влагалища, гематомы и ретенции) [18]. В то же время метаанализ L. Pivazyan и соавт. показал, что sling-операции не уступают в безопасности инъекционному методу по количеству осложнений, требующих инвазивного лечения. Для анализа осложнений ООВ в данной работе приведены исследования (2005, 2014 г.) с применением бычьего коллагена, гидроксиапатита кальция, которые в настоящее время не применяются [7].

Парауретральное введение **современных** ООВ имеет ряд преимуществ перед хирургическими методиками: возможность проведения манипуляции в амбулаторных условиях под местной анестезией, короткий период восстановления и отсутствие серьезных осложнений, требующих хирургического лечения.

Согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов ООВ рекомендованы для коррекции СНМ пациенткам, заинтересованным в терапии с низким уровнем риска осложнений, проинформированным о недолгосрочном эффекте и возможном повторном лечении НМ.

**Русина Елена Ивановна**

**– Что значит термин «Объемобразующие вещества»? Каковы критерии безопасности современных ООВ?**

– В настоящее время под этим термином подразумеваются синтетические препараты на основе силикона, гиалуроновой кислоты и других веществ. Механизмы данного метода заключаются в том, что компенсируется недостаток ткани в парауретральной области.

Вещества, которые применяются для коррекции СНМ должны быть биосовместимы, гипоаллергенны и не мигрировать из места введения [1,8,9]. Такими свойствами обладают препараты высокомолекулярной гиалуроновой кислоты [10,11]. Гиалуроновая кислота является природным биополимером, которая деградирует в организме с образованием нетоксичных веществ – углекислого газа и воды. Для увеличения периода распада и более длительного сохранения в тканях ГК подвергают химической стабилизации. Поэтому для лечения СНМ у женщин применяют препараты ГК, модифицированные («сшитые») адьювантами. Данные вещества сохраняются в тканях около 12 месяцев. [12]

В нашем исследовании, мы использовали препарат, содержащий биодеградируемый гиалуроновый биополимер высокой плотности

(на основе ГК молекулярной массой 1,5–3,0 МДа) «сшитый» с 1,4–бутандиол диглицидиловым эфиром («EsteFILL® intim»).

**Ярмолинская Мария Игоревна, Русина Елена Ивановна**

**– Мария Игоревна, Елена Ивановна, какие результаты вы получили?**

– Согласно результатам нашего исследования, парауретральное введение препарата EsteFILL® intim высокоэффективно в лечении СНМ легкой степени тяжести у женщин репродуктивного и перименопаузального возраста в течение 6 мес. после наблюдения. Все пациентки отмечали уменьшение или отсутствие эпизодов потери мочи.

В своем исследовании мы оценили изменения парауретральных тканей задней стенки проксимального отдела уретры после введения препарата «EsteFILL® intim» методом компрессионной эластографии. Инъекции препарата способствовали увеличению жесткости парауретральных тканей в 1,5 раза в течение 6 месяцев.

Ряд авторов связывают повышение жесткости тканей при введении препаратов гиалуроновой кислоты с увеличением содержания коллагеновых волокон. Установлена положительная корреляционная связь между жесткостью по данным эластографии и содержанием коллагеновых волокон по результатам масс-спектрологии [13–15]. В нескольких исследованиях было выявлено, что высокомолекулярная ГК, способствует синтезу TGF-β1, усиливая образование коллагеновых волокон в месте введения, повышая плотность тканей. Данные изменения сохранялись через 3–4 недели после введения дермального наполнителя высокомолекулярной ГК в кожу [11,16,17].

По данным зарубежных исследователей инъекции ООВ улучшают психологическое благополучие, социальную и физическую активность пациенток со СНМ в течение 12 месяцев после лечения [1,18]. В нашем исследовании мы также наблюдали улучшение качества жизни через 1 и 6 месяцев после инъекций по данным опросника Кинга у 100% и 80% женщин соответственно, по шкале ВАШ – у 100%. Улучшение было связано с уменьшением эпизодов потери мочи.

**– Мария Игоревна, Елена Ивановна, спасибо за уделенное время и интересный опыт, которым Вы поделились с нашими читателями.**

## Литература

- Kirchin V, Page T, Keegan PE, et al. Urethral injection therapy for urinary incontinence in women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;7(7): CD003881. DOI:10.1002/14651858.CD003881.pub4
- Русина Е.И., Жевлакова М.М., Шелаева Е.В. и др. Возможности эластографии в диагностике стрессового недержания мочи у женщин. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2023;72(5):75–88 [Русина ЕИ, Zhevlaikova MM, Shelayeva E V., et al. Possibilities of elastography in the diagnosis of stress urinary incontinence in women. *Journal of obstetrics and women's diseases.* 2023;72(5):75–88 (in Russian) DOI:10.17816/JOWD501805]
- Yao F, Laudano MA, Seklehner S, Chughtai B, Lee RK. Image-based simulation of urethral distensibility and flow resistance as a function of pelvic floor anatomy. *Neurourology Urodyn.* 2015;34(7):664–668. DOI:10.1002/NAU.22624
- Русина Е.И., Жевлакова М.М. Дистанционные тренировки мышц тазового дна в лечении стрессового недержания мочи у женщин. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2023;72(3):105–115 [Русина ЕИ, Zhevlaikova MM. Remote pelvic floor muscle training in the treatment of stress urinary incontinence in women. *Journal of obstetrics and women's diseases.* 2023;72(3):105–115 (in Russian) DOI:10.17816/JOWD430311]
- Serati M, Braga A, Salvatore S, et al. Up-to-Date Procedures in Female Stress Urinary Incontinence Surgery: A Concise Review on Bulking Agents Procedures. *Medicina (Kaunas).* 2022;58(6):776. DOI:10.3390/MEDICINA58060775
- Chapple C, Dmochowski R. Particulate versus non-particulate bulking agents in the treatment of stress urinary incontinence. *Res Rep Urol.* 2019;11:299–310. DOI:10.2147/RRU.S220216
- Pivazyan L, Kasyan G, Grigoryan B, Pushkar D. Effectiveness and safety of bulking agents versus surgical methods in women with stress urinary incontinence: a systematic review and meta-analysis. *Int Urogynecol J.* 2022;33(4):777–787 DOI:10.1007/S00192-021-04937-1
- Цуканов А.Ю., Мирзакадиев А.А., Дункурс А.В. ОБЪЕМ-ОБРАЗУЮЩИЕ ВЕЩЕСТВА В ЛЕЧЕНИИ СТРЕССОВОГО НЕДЕРЖАНИЯ МОЧИ У ЖЕНЩИН. *Вестник урологии.* 2020;8(2):99–106 [Tsukanov AYU, Mirzakadiev AA, Dunkurs A V. Bulking agents in case of treatment of female stress urinary incontinence. *Urology Herald.* 2020;8(2):99–106 (in Russian) DOI:10.21886/2308-6424-2020-8-2-99-106]
- Беженарь В.Ф., Аракелян Б.В., Крутова В.А. и др. Применение объемобразующих веществ в лечении стрессового недержания мочи. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2019;26(4):84–93 [Bezhenar VF, Arakelyan B V., Krutova VA, et al. Urethral Bulking Agents in the Treatment of Stress Urinary Incontinence. *Kuban Scientific Medical Bulletin.* 2019;26(4):84–93 (in Russian) DOI:10.25207/1608-6228-2019-26-4-84-93]
- Цуканов А.Ю., Мирзакадиев А.А., Дункурс А.В. Первый опыт инъекционного введения объем-образующих веществ при стрессовом

# Женская ♀ Консультация

ПИ №ФС77-64492

- недержании мочи легкой степени у женщин репродуктивного возраста. Экспериментальная и клиническая урология. 2020;12(2):158-163 [Tsukanov AYu, Mirzakadiev AA, Dunkurs AV. The first experience of injecting of bulking agents in mild stress incontinence in reproductive age womens. *Experimental and Clinical Urology*. 2020;12(2):158-163 (in Russian) DOI:10.29188/2222-8543-2020-12-2-158-163]
11. Галеева А.Г. Локальное изменение метаболизма кожи при внутридермальном введении нестабилизированной гиалуроновой кислоты в эксперименте: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2017 [Galeeva AG. Lokal'nye izmeneniya metabolizma kozhi pri vnutridermal'nom vvedenii nestabilizirovannoi vysokomolekulyarnoi gialuronovoi kisloty v ehksperimente. [Abstract dissertation]. Moscow; 2017 (in Russian.). [cited 2024 Feb 6]. Available from: <https://www.dissercat.com/content/parametry-tipologii-khudozhestvennykh-tekstov-v-deyatelnostnoi-teorii-perevoda>]
  12. Fundarò SP, Salti G, Malgapo DMH, Innocenti S. The Rheology and Physicochemical Characteristics of Hyaluronic Acid Fillers: Their Clinical Implications. *Int J Mol Sci*. 2022;23(18). DOI:10.3390/IJMS231810518
  13. Ageeli W, Zhang X, Ogbonnaya CN, et al. Characterisation of Collagen Re-Modelling in Localised Prostate Cancer Using Second-Generation Harmonic Imaging and Transrectal Ultrasound Shear Wave Elastography. *Cancers (Basel)*. 2021;13(21). DOI:10.3390/CANCERS13215553
  14. Shibata M, Ishikawa A, Ishii J, et al. Stiffness of tongue squamous cell carcinoma measured using strain elastography correlates with the amount of collagen fibers in the tumor. *Oral Radiol*. 2022;38(2):278-287. DOI:10.1007/S11282-021-00556-0
  15. Riegler J, Labyed Y, Rosenzweig S, et al. Tumor Elastography and Its Association with Collagen and the Tumor Microenvironment. *Clin Cancer Res*. 2018;24(18):4455-4467. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-17-3262
  16. Fan Y, Choi TH, Chung JH, Jeon YK, Kim S. Hyaluronic acid-cross-linked filler stimulates collagen type 1 and elastic fiber synthesis in skin through the TGF-β/Smad signaling pathway in a nude mouse model. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2019;72(8):1355-1362. DOI:10.1016/J.BJPS.2019.03.032
  17. Vari S, Minoretti P, Emanuele E. Human dermal fibroblast response to hyaluronic acid-based injectable dermal fillers: an in vitro study. *Postepy Dermatol Alergol*. 2022;39(6):1088-1092. DOI:10.5114/ADA.2022.114927
  18. Itkonen Freitas AM, Mikkola TS, Rahkola-Soisalo P, Tulokas S, Mentula M. Quality of life and sexual function after TVT surgery versus Bulkamid injection for primary stress urinary incontinence: 1 year results from a randomized clinical trial. *Int Urogynecol J*. 2021;32(3):595-601. DOI:10.1007/S00192-020-04618-5