



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA**

(11) **115863**

(13) **U**

(51) МПК

**A61B 1/307** (2006.01)

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2016 12500**

(22) Дата подання заявки: **08.12.2016**

(24) Дата, з якої є чинними  
права на корисну  
модель: **25.04.2017**

(46) Публікація відомостей **25.04.2017, Бюл.№ 8**  
про видачу патенту:

(72) Винахідник(и):

**Наконечний Ростислав Андрійович (UA),  
Наконечний Андрій Йосифович (UA)**

(73) Власник(и):

**ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ  
МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ ДАНИЛА  
ГАЛИЦЬКОГО,  
вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79010 (UA)**

## (54) СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ЕНДОВЕЗИКАЛЬНОГО ЛІКУВАННЯ МІХУРОВО-СЕЧОВІДНОГО РЕФЛЮКСУ У ДІТЕЙ

### (57) Реферат:

Спосіб прогнозування ефективності ендовезикального лікування міхурово-сечовідного рефлюксу (МСР) у дітей включає обстеження при ендоскопічному втручанні. Під час повторного ендовезикального введення імплантату - гідрофільного поліакриламідного гелю "Nubiplant" у пацієнтів, у яких ступінь МСР зберігся або зменшився, проводять цистоскопічну оцінку положення "вулканоподібного" випинання стосовно рефлюксуючого вічка сечоводу та ступінь гідродилатації розпластаного на цьому випинанні вічка. При відсутності "вулканоподібного" випинання, його міграції у латеральному напрямі щодо серединної лінії сечового міхура та при гідродилатації вічка сечоводу Н2 ступеня прогнозують недоцільність повторного введення імплантату. При зменшенні "вулканоподібного" випинання в об'ємі, його зміщенні у медіальному напрямі і гідродилатації вічка сечоводу Н1 ступеня прогнозують ефективність ендовезикального лікування МСР при повторному введенні імплантату "Nubiplant".

**UA 115863 U**



Корисна модель належить до медицини, зокрема дитячої хірургії і урології, та може бути використана для прогнозування ефективності ендовезикального лікування міхурово-сечовідного рефлюксу (МСР) у дітей.

Міхурово-сечовідний рефлюкс - патологічний стан міхурово-сечовідного сегмента, який обумовлений порушенням замикального механізму цього відділу сечових шляхів. Як результат, певна кількість сечі, що транспортується по сечоводу у сечовий міхур, під впливом внутрішньоміхурового тиску постійно або періодично повертається у верхні сечові шляхи. У комплексному лікуванні хворих на МСР важлива роль належить хірургічному втручанню, а саме проведенню патогенетично обґрунтованих операцій на сечовідно-міхуровому сегменті. Відновлення антирефлюксного механізму інтрамурального відділу сечоводів - це найбільш суттєва умова успішного лікування. Ще не так давно уретероцистонеостомія вважалася "золотим" стандартом лікування МСР. Однак, незважаючи на достатньо високу ефективність, "відкрита" хірургія має певні недоліки. Серед них - травма тканин під час оперативного втручання, тривалий післяопераційний період та час перебування у шпиталі, ризик хірургічних ускладнень тощо. Проте, на сьогоднішній день відомий і альтернативний ендоскопічний мініінвазивний спосіб корекції МСР. Він простий у виконанні, малотравматичний для дитини та має також високі показники ефективності.

Основна суть ендоскопічного лікування МСР полягає в оптимізації клапанного механізму, який утримує сечу від закидання у сечовід. Цьому сприяє підслизова ін'єкція об'ємного агента під вічком сечоводу або в межах уретерального тунелю. Ін'єкція триває до появи видимої опуклості. Вона перекидає як вічко сечоводу, так і уретеральний тунель.

Відомий спосіб прогнозування ефективності хірургічного лікування МСР та можливого рецидиву цієї вади у дітей [Патент РФ № 2244508, МПК А61В 5/00, А61В 5/053; опубл. 20.01.2005]. Спосіб прогнозування рецидиву МСР включає урологічне обстеження, при якому визначають величину гідродинамічного опору сечоводу та кут впадіння сечоводу в сечовий міхур. Рецидив МСР прогнозують при величині кута  $\alpha$  від  $90^\circ$  до  $120^\circ$ . Однак, цей спосіб призначений виключно для традиційних уретероцистонеостомій і його неможливо застосувати при ендовезикальній корекції МСР.

Хворі на МСР представляють собою складні стохастичні системи. На них здійснюється вплив безлічі керованих (контрольованих) і випадкових ознак. Тому стає очевидним необхідність системного підходу до виявлення саме тих ознак-предикторів, які можуть суттєво впливати на результати лікування і прогнозувати їх. Вершиною медико-біологічних досліджень стає моделювання показників стану багатовимірних систем залежно від впливу на них певних факторів. Це дозволяє лікарям прогнозувати розвиток захворювань і результати лікування.

Найближчим аналогом є спосіб прогнозування ефективності ендовезикального лікування МСР шляхом багатфакторних досліджень результатів ендоскопічної корекції МСР та інтелектуальних систем їх прогнозування [Левандовский А.Б. Результаты лечения пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей эндоскопическим методом [Текст]: автореф. дис... канд. мед. наук: 14.00.35 / С.-Петербург. гос. педиатр. мед. акад. - СПб., 2007. - 23 с.]. У способі-прототипі при урологічному обстеженні визначають ознаки, які взаємопов'язані з результатами ендопластики при МСР у дітей. Зокрема результатів ендопластики уретеровезикального сегменту з 18 передбачуваними факторами. Рівень значущості менше 0,01 був встановлений для 9 чинників, серед яких: вік пацієнта при перших симптомах патології сечової системи, вік виявлення МСР, локалізація вічка сечоводу, час від початку захворювання до виконання операції, об'єм введенного імплантату, реімплантація сечоводу, яка передуює ендоскопічному лікуванню, функціональний стан сечового міхура.

Проте даний спосіб не враховує саме локальних цистоскопічних факторів, які мають безпосередній вплив на ефективність ендовезикального лікування МСР у дітей.

В основу корисної моделі поставлена задача поліпшити спосіб прогнозування ефективності ендовезикального лікування МСР шляхом визначення позитивних та негативних прогностичних цистоскопічних маркерів ефективності повторного ендовезикального лікування МСР з використанням широко доступного вітчизняного імплантату "Nubiplant" при нерезультативному першому оперативному втручанні.

Поставлена задача вирішується тим, що у способі прогнозування ефективності ендовезикального лікування МСР у дітей, що включає обстеження при ендоскопічному втручанні, згідно з корисною моделлю, під час повторного ендовезикального введення імплантату - гідрофільного поліакриламідного гелю "Nubiplant" у пацієнтів, у яких ступінь МСР зберігся або зменшився, проводять цистоскопічну оцінку положення "вулканоподібного" випинання стосовно рефлюксуючого вічка сечоводу та ступінь гідродилатації розпластаного на цьому випинанні вічка і при відсутності "вулканоподібного" випинання, його міграції у

латеральному напрямі щодо серединної лінії сечового міхура та при гідродилатації вічка сечоводу Н2 ступеня прогнозують недоцільність повторного введення імплантату, а при зменшенні "вулканоподібного" випинання в об'ємі, його зміщенні у медіальному напрямі і гідродилатації вічка сечоводу Н1 ступеня прогнозують ефективність ендовезикального лікування МСР при повторному введенні імплантату "Nubiplant".

Пропонований спосіб лікування полягає в цистоскопічній оцінці вічка сечоводу, яке рефлюксує, та "вулканоподібного" випинання після введення імплантату "Nubiplant" при мініінвазивній корекції міхурово-сечовідного рефлексу. Визначені прогностичні маркери ефективності та доцільності повторного ендовезикального втручання - позитивні: зменшення "вулканоподібного" випинання в об'ємі після першої операції, його зміщення у медіальному напрямі щодо серединної лінії сечового міхура, гідродилатація вічка сечоводу Н1 ступеня, а також негативні: відсутність і міграція імплантату у латеральному напрямі, гідродилатація вічка сечоводу Н2 ступеня. Як імплантат використовують вітчизняний гідрофільний поліакриламідний гель "Nubiplant" - чистий полімер з повністю завершеним циклом полімеризації.

Запропонований спосіб здійснюють таким чином.

Пацієнтам під час ендовезикальної корекції МСР з введенням імплантату у вигляді гідрофільного поліакриламідного гелю "Nubiplant" проводять оцінку загального стану слизової сечового міхура, а також розташування і форми вічок сечоводів, ступеня їх гідродилатації та скоротливої здатності. Через півроку після першого ендовезикального втручання у пацієнтів, у яких ступінь МСР зменшився, ендовезикально оцінюють положення "вулканоподібного" випинання, міграцію, а також ступінь гідродилатації розпластаного на цьому випинанні вічка. Зменшення в об'ємі "вулканоподібного" випинання можна оцінити виключно при адекватному розташуванні імплантату під вічком сечоводу за збільшенням щілини входу у сечовід. При міграції імплантату медіально чи латерально візуально правильно визначити його об'єм нереально. У пацієнтів, у яких МСР залишився того ж ступеня і "вулканоподібне" випинання відсутнє, оцінюють конфігурацію вічка, його положення та ступінь гідродилатації. При відсутності "вулканоподібного" випинання, міграції імплантату у латеральному напрямі щодо серединної лінії сечового міхура та при гідродилатації вічка сечоводу Н2 ступеня прогнозують недоцільність повторного введення імплантату. При зменшенні "вулканоподібного" випинання в об'ємі, його зміщенні у медіальному напрямі та гідродилатації вічка сечоводу Н1 ступеня прогнозують результативність ендовезикального лікування МСР при повторному введенні імплантату "Nubiplant".

Цистоскопічна картина відсутності "вулканоподібного" випинання після першого ендовезикального втручання прогностично є вираженням негативним тестом щодо ефективності повторного введення імплантату. Так, стосовно показників у хворих через 6 місяців після ендовезикального лікування, у яких ступінь МСР зберігся на попередньому рівні або знизився, отримано надто низькі відношення шансів - 0,24 [0,07-0,9] і відносний ризик - 0,36 [0,12-1,05] зі середньою специфічністю - 0,73 та статистично вірогідними відмінностями за двостороннім тестом точного критерію Фішера -  $p < 0,04$ . Зазвичай, це пацієнти з вираженою екстравезикалізацією рефлюксуючого вічка, в яких імплантат мігрує у підслизову сечоводу. У таких випадках утворюється кільце імплантату в стінках сечоводу, ширина якого співрозмірна до об'єму введеного препарату. Зрозуміло, що таке розташування імплантату не створює антирефлюксного захисту. А незначний відсоток позитивних результатів у цій підгрупі напевно отримано серед пацієнтів, у яких відбулася банальна екструзія імплантату.

Міграція імплантату у латеральному напрямі прогностично є менш вираженням негативним маркером щодо ефективності повторного ендовезикального втручання:  $OR=0,76$  [0,31-1,85],  $RR=0,84$  [0,46-1,51],  $Sp=0,67$ .

Натомість зменшення "вулканоподібного" випинання в об'ємі та зміщення його у медіальному напрямі прогностично є позитивними маркерами щодо ефективності повторного введення імплантату. При цьому зменшення "вулканоподібного" випинання в об'ємі є більш вираженням позитивним маркером. Оскільки статистичні показники, а саме відношення шансів та відносний ризик при втраті об'єму імплантату є більшими:  $OR=2,08$  [0,82-5,28],  $RR=1,54$  [0,92-2,57],  $Sp=0,81$  порівняно до  $OR=1,71$  [0,69-4,25],  $RR=1,39$  [0,82-2,34] та  $Sp=0,78$  при міграції валика до серединної лінії сечового міхура.

Гідродилатація вічка сечоводу Н1 ступеня, яку візуалізовано в 91,18 % хворих після першого ендовезикального втручання, прогностично є позитивним маркером щодо ефективності повторного введення імплантату. Так, отримано достатньо високі показники  $OR=4,56$  [1,67-12,43] та  $RR=2,86$  [1,32-6,2] зі середньою специфічністю 0,81 і статистично вірогідними відмінностями -  $p^* < 0,003$ . Натомість гідродилатація вічка сечоводу Н2 ступеня прогностично є негативним маркером щодо ефективності повторного ендовезикального лікування МСР.

Оскільки низькими виявилися OR=0,43 [0,15-1,18] та RR=0,56 [0,26-1,18] з низькою специфічністю - 0,69.

Клінічний приклад. Хворий Х., у віці 6 років 8 місяців госпіталізований у клініку на обстеження у стані клініко-лабораторної ремісії зі скаргами на періодичне підвищення температури до 38 °C і вище, дизуричні та інтоксикаційні симптоми, які супроводжувалися змінами в аналізах сечі протягом останніх 3 років - протеїн-, лейкоцит- та бактеріурія різного ступеня. За даними ультразвукового дослідження (УЗД) з ефектом Допплера у дитини неодноразово діагностували пієлоектазію справа до 9 мм, яка зменшувалася після самостійного спорожнення сечового міхура до 6 мм. Дитині проведено урорентгенологічне обстеження. Цистограма - правобічний пасивно-активний МСР III ступеня. Екскреторна урограма - помірна асиметрія функції нирок з її зниженням справа, незначна дилатація чашечко-мискової системи справа без суттєвого порушення уродинаміки на відтермінованих рентгензнімках при спорожненому сечовому міхурі. Під час виконання ендовезикальної корекції правобічного МСР III ступеня цистоскопічно візуалізовано праве вічко у формі "підкови", латералізоване у зону В, з HI ступенем гідродилатації та в'ялою перистальтикою. Виконано операцію STPNG справа - введено 1,0 мл імплантату "Nubiplant" до повного замикання вічка сечоводу. У післяопераційному періоді у дитини не було клініко-лабораторних ознак інфекції сечових шляхів. Однак, за даними УЗД утримувалася пієлоектазія справа до 6 мм. На контрольній цистогамі через півроку після ендовезикального втручання діагностовано активний МСР III ступеня справа. Під час повторного втручання "вулканоподібне" випинання під вічком правого сечоводу зберігало адекватне положення, проте було зменшене в об'ємі. Проведено повторну операцію STING справа - ін'єктовано 0,8 мл імплантату "Nubiplant" до повного замикання вічка сечоводу. На контрольній цистогамі через 6 місяців - одужання.

Даний спосіб апробовано у 270 хворих на одно- та двобічний МСР II-IV ступенів, у віці від 9 місяців до 14 років. За анамнестичними даними та клініко-лабораторними показниками у хворих на МСР в доопераційному періоді реєстрували від 4 до 8 випадків загострень пієлонефриту зі симптомами, серед яких підвищення температури понад 38 °C та зміни в аналізах сечі запального характеру - лейкоцит-, протеїн- і бактеріурія. Зокрема частота загострень пієлонефриту на рік становила: у 107 (39,63 %) хворих - 4 рази, у 78 (28,89 %) - 5 разів, у 47 (17,41 %) - 6 разів, у 24 (8,89 %) - 7 разів та у 14 (5,19 %) - 8 разів.

Усім хворим на МСР II-IV ступеня, які увійшли у дослідження, на стадії клініко-лабораторної ремісії відновлювали уродинаміку за допомогою ендовезикального лікування. Застосовували такі мініінвазивні методики, як STING (subureteric injection), HIT (hydrodistention implantation technique), Double HIT, а також за необхідності їх комбінації. Вид втручання визначали інтраопераційно залежно від ступеня МСР та цистоскопічної картини. Особливу увагу приділяли ступеню гідродилатації вічка сечоводу. Зазвичай при низьких ступенях МСР та гідродилатації вічка сечоводу достатньо було традиційної методики STING. Натомість при більш високих ступенях використовували методики HIT і Double HIT. Критерієм успішного завершення ендоскопічного лікування МСР вважали повне та ефективне замикання вічка сечоводу, яке контролювали за допомогою гідророзширення дистального відділу сечоводу. Об'єм введеного імплантату залежав від конфігурації підслизового "вулканоподібного" випинання. Як імплантат використовували вітчизняний гідрофільний поліакриламідний гель "Nubiplant" - чистий полімер з повністю завершеним циклом полімеризації. Після завершення ендовезикального втручання сечовий міхур спорожнювали за допомогою трансуретрального катетера. На 1 добу після втручання рекомендували ліжковий режим та часті самостійні сечовипускання. У ранньому післяопераційному періоді до 3 діб використовували антибактеріальну терапію - зазвичай антибіотик цефалоспоринового ряду III покоління, який на 1 добу вводили внутрішньовенно краплинно.

У післяопераційному періоді отримано виражений позитивний ефект, що дає підстави на сприятливий прогноз стосовно відновлення уродинаміки та, відповідно, функції паренхіми нирок. Так, ефективність повторного ендовезикального лікування МСР I-IV ступенів склала 57,81 %, що у цілому дало приріст щодо одужання - на 13,7 %. Загалом результативність мініінвазивного втручання при МСР у дітей досягла 90 %.

Таким чином, запропонований спосіб прогнозування ефективності ендовезикального лікування МСР у дітей має суттєві переваги, порівняно з прототипом. Цистоскопічна картина відсутності "вулканоподібного" випинання під вічком сечоводу, яке рефлюксує, його міграція у латеральному напрямі щодо серединної лінії сечового міхура і гідродилатація вічка сечоводу H<sub>2</sub> ступеня після першого ендовезикального втручання прогностично є негативними тестами щодо ефективності та доцільності повторного введення імплантату "Nubiplant". Натомість зменшення "вулканоподібного" випинання в об'ємі, його зміщення у медіальному напрямі і гідродилатація

вічка сечоводу Н1 ступеня прогностично є позитивними маркерами щодо ефективності і доцільності повторного ендовезикального втручання. Тому спосіб може бути рекомендований для поширеного використання у дитячій хірургічній і урологічній практиці.

5

#### ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб прогнозування ефективності ендовезикального лікування міхурово-сечовідного рефлюксу (МСР) у дітей, що включає обстеження при ендоскопічному втручанні, який **відрізняється** тим, що під час повторного ендовезикального введення імплантату - гідрофільного поліакриламідного гелю "Nubiplant" у пацієнтів, у яких ступінь МСР зберігся або зменшився, проводять цистоскопічну оцінку положення "вулканоподібного" випинання стосовно рефлюксуючого вічка сечоводу та ступінь гідродилатації розпластаного на цьому випинанні вічка і при відсутності "вулканоподібного" випинання, його міграції у латеральному напрямі щодо серединної лінії сечового міхура та при гідродилатації вічка сечоводу Н2 ступеня прогнозують недоцільність повторного введення імплантату, а при зменшенні "вулканоподібного" випинання в об'ємі, його зміщенні у медіальному напрямі і гідродилатації вічка сечоводу Н1 ступеня прогнозують ефективність ендовезикального лікування МСР при повторному введенні імплантату "Nubiplant".

---

Комп'ютерна верстка Л. Бурлак

---

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

---

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601