

# НОВЫЙ BULKING AGENT REFLUXSYN®

ПОГОДИНА Мария Александровна

Научный консультант компании BIONOLTRA SA

Врач детский хирург, сертифицированный специалист GCP, GLP



IX Всероссийская Школа по детской урологии-андрологии  
1-2 апреля 2021 года

**BIONOLTRA**  
SWISS PRODUCT

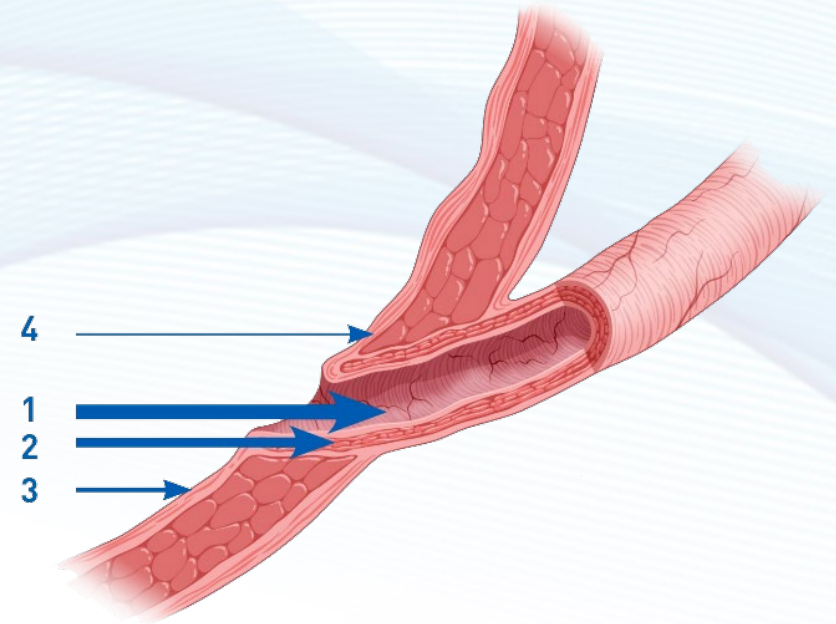
# ПУЗЫРНО-МОЧЕТОЧНИКОВЫЙ РЕФЛЮКС У ДЕТЕЙ. ОБОЗНАЧЕНИЕ ПРОБЛЕМЫ

Пузырно-мочеточниковый рефлюкс - ретроградное попадание мочи из мочевого пузыря в мочеточник, является анатомическим и функциональным нарушением с потенциально серьёзными последствиями (рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей или рубцовые изменения в почечной паренхиме). <sup>1</sup>

## ВСТРЕЧАЕМОСТЬ ПМР

- у бессимптомных детей 0.4-1.8%
- при рецидивирующих ИМП у 30%
- среди всех детей с ИМП, вероятность ПМР мальчики > девочки (29% и 14%)
- мальчики - ↑↑ степени в более раннем возрасте, но с ↑↑ вероятностью самостоятельного разрешения

Рекомендации по эндоскопическому лечению в отношении различных степеней ПМР, различных положений устья мочеточника, различных стадий рефлюксной нефропатии и ассоциации с другими пороками развития мочевыводящих путей окончательно не определены. <sup>2</sup>



ЭНДОСКОПИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ ПМР –

ЗАМЕЩЕНИЕ БОЛЬШИХ ОПЕРАТИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ МАЛОИНВАЗИВНЫМИ МЕТОДАМИ КОРРЕКЦИИ НЕДОСТАТОЧНОСТИ УВС.

<sup>1</sup> Меновщикова ЛБ, Рудин ЮЭ и соавт. Клинические рекомендации по детской урологии-андрологии. 2015.

<sup>2</sup> Osipov I et al. Our experience in endoscopic treatment of vesico-ureteral reflux in children. Arch Ital Urol e Androl. 2005;77(3).



# BULKING AGENTS. РАЗЛИЧНЫЙ СОСТАВ

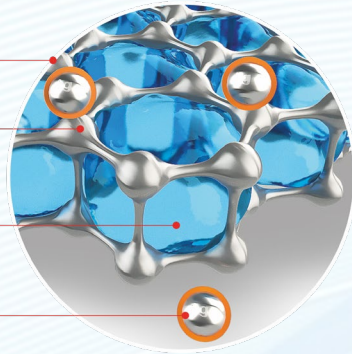
Полиакриламидный гель с ионизированным серебром (РААН)

**Молекула Рефлюксин**

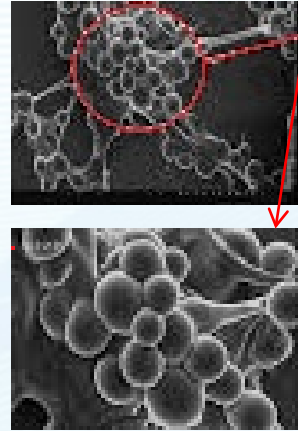
Трёхмерный полиакриламид  
4.0 ± 1.0 %

Стабилизирующий рН-буфер  
0.07 ± 0.005 %  
Вода для инъекций  
95.93 ± 1.0 %

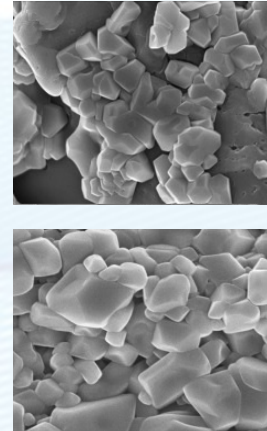
Ионизированное серебро  
0.0003 ± 0.0002 %



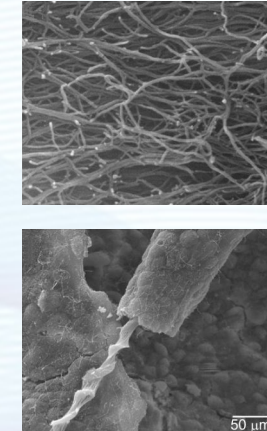
Полиакрилатно-полиспиртовой сополимер (PPC)



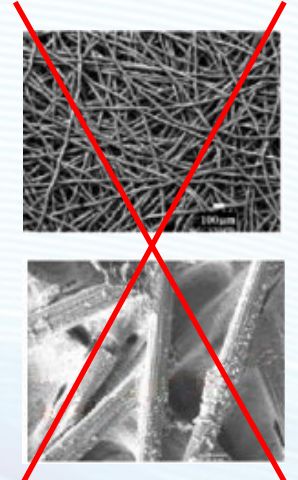
Стабилизированный натрия гиалуронат с декстраномером (DxHA)



Коллаген животного происхождения (Collagen)



Политетрафторэтилен (PTFE)



СОСТАВ

Трёхмерный полиакриламид, стабилизирующий рН-буфер, ионизированное серебро, очищенная вода

Полиакрилатно-поливиниловый сополимер, физиологический раствор, глицерол

Cross-linked NASHA <sup>1</sup>, DEAE Сефадекс А 25 <sup>2</sup>, хлорид натрия, очищенная вода

Гелевая форма очищенного коллагена животного происхождения (из кожи крупного рогатого скота), хлорид натрия

Политетрафторэтилен, глицерин

РАЗМЕР ЧАСТИЦ

Единая макромолекула  
**Mr 15 ± 3 млн Да**

Размер макрочастиц PPC  
90-1000 µm  
**Mr ≈ 10 млн Да**

Размер макрочастиц Dx  
40-120 µm  
**Mr HA неизвестна**

Размер макрочастиц (фибрилл) неизвестен  
**Mr неизвестна**

Не применяется в практике

КОНЦЕНТРАЦИЯ ПРОДУКТА, %

**4**

**4**

**2**

неизвестна

рН

**7.4 ± 0.5**

**6**

нет данных

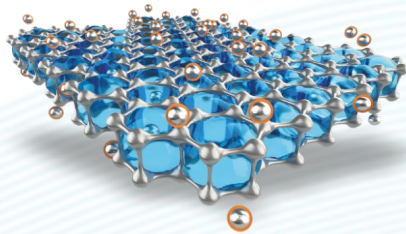
нет данных



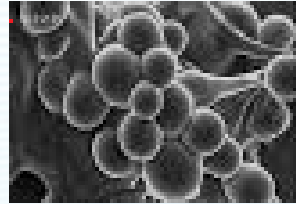
<sup>1</sup> Cross-linked NASHA = перекрёстно-сшитые соли стабилизированной гиалуроновой кислоты неживотного происхождения.  
<sup>2</sup> DEAE Сефадекс А 25 = Диэтиламиноэтил Сефадекс А 25 = Dx = декстраномер.

# BULKING AGENTS. ПРИНЦИП ДЕЙСТВИЯ И ИСХОД БИОДЕГРАДАЦИИ

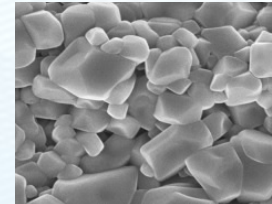
Полиакриламидный гель с ионизированным серебром (РААН)



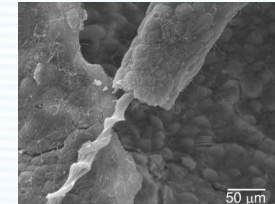
Полиакрилатно-полиспиртовой сополимер (PPC)



Стабилизированный натрия гиалуронат с декстраномером (DxHA)



Коллаген животного происхождения (Collagen)



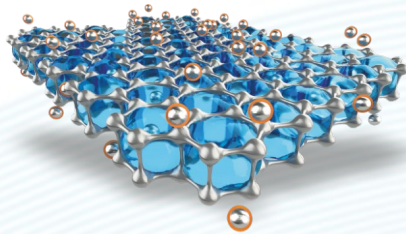
КЛЮЧЕВОЙ ПОЛИМЕР	Трёхмерный полиакриламид	Полиакрилатно-поливиниловый сополимер	Cross-linked NASHA <sup>1</sup> , Диэтиламиноэтил Сефадекс А 25 <sup>2</sup>	Трёхмерный коллаген животного происхождения
ПРИНЦИП ДЕЙСТВИЯ	Инертный очень длительно биодеградируемый болюс +++	Очень длительно биодеградируемый болюс, склонный к набуханию ++	HA <sup>3</sup> = длительно биодеградируемый болюс Dx <sup>2</sup> = стимуляция синтеза коллагена – формирование соединительной ткани ++	Быстро биодеградируемый болюс, стимулирующий коллагеногенез при расщеплении +
СРОК БИОДЕГРАДАЦИИ	<b>10 лет</b>	<b>&gt; 20 лет</b>	<b>1 - 1,5 года</b>	<b>3 - 6 месяцев</b>
РАЗРУШАЮЩИЙ АГЕНТ	Гидролиз, макрофагальный фагоцитоз	НЕТ	Гиалуронидазы, фибробласты	Коллагеназы, фибробласты
ИСХОД БИОДЕГРАДАЦИИ	<b>Олигомеры полиакриламида в виде микросфер</b>	Полиакрилатно-поливиниловый сополимер является карбоцепным полимером, который не биодеградирует в организме	HA биодеградирует на воду и углекислоту. Dx распадается до декстрана	Полная биодеградация на монозвенья коллагеновой цепочки и структурные белки биополимера



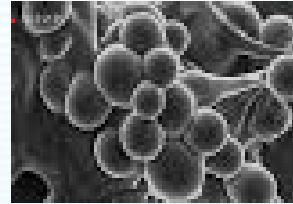
<sup>1</sup> Cross-linked NASHA = перекрёстно-шитые соли стабилизированной гиалуроновой кислоты неживотного происхождения.  
<sup>2</sup> ДЕАЕ Сефадекс А 25 = Диэтиламиноэтил Сефадекс А 25 = Dx = декстраномер. <sup>3</sup> HA = hyaluronic acid = гиалуроновая кислота.

# BULKING AGENTS. РАЗЛИЧНЫЙ КОНТАКТ С ТКАНЯМИ

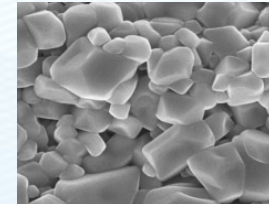
Полиакриламидный гель с ионизированным серебром (ПААН)



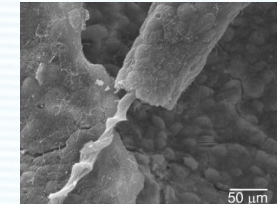
Полиакрилатно-полиспиртовой сополимер (PPC)



Стабилизированный натрия гиалуронат с декстраномером (DxHA)



Коллаген животного происхождения (Collagen)



КЛЮЧЕВОЙ ПОЛИМЕР	Трёхмерный полиакриламид	Полиакрилатно-поливиниловый сополимер	Cross-linked NASHA, Диэтиламиноэтил Сефадекс А 25	Трёхмерный коллаген животного происхождения
НАБУХАНИЕ	ПААГ является гидрогелем Не имеет тенденции к набуханию —	<b>PPC является «сухим» полимером</b> Склонен к набуханию в течение 5 лет после введения <sup>1,2</sup> +	NASHA не проявляет гидрофильных свойств при отсутствии воспаления —	Коллаген является биологическим полимером Не имеет тенденции к набуханию —
ПЕРИФОКАЛЬНОЕ ВОСПАЛЕНИЕ	ПААГ инертен при имплантации Лимфо-макрофагальная инфильтрация, <sup>3</sup> нейтрофилы и эозинофилы отсутствуют —	PPC инертен при имплантации Лимфо-макрофагальная инфильтрация, <sup>4</sup> нейтрофилы и эозинофилы отсутствуют —	<b>NASHA может проявлять гидрофильные свойства и усугублять течение процесса при локальном воспалении<sup>1,4,5</sup></b> +	<b>Коллаген может интегрироваться в ткани через перифокальное гранулематозное воспаление на фоне доказанной сероконверсии<sup>6</sup> и вероятной гиперреактивности на коллаген<sup>6</sup></b> +
КАПСУЛА ИМПЛАНТАТА	ПААГ окружён капсулой из тонкой рыхлой капсулы толщиной 50-90 μm <sup>3</sup> —	Тонкая капсула из соединительной ткани вокруг PPC толщиной до 70 μm <sup>4</sup> —	<b>При неуспешной интеграции вокруг NASHA образуется псевдокапсула из воспалительной гранулематозной клеточной инфильтрации<sup>7</sup></b> ±	<b>Коллаген при аномальной реакции может трансформироваться в очаг гипотрофического рубца, содержать кальцинаты<sup>8</sup></b> ±

<sup>1</sup> Chertin B et al. J Pediatr Urol. 2018;14(6). <sup>2</sup> Warchol W et al. Cent European J Urol. 2017;70. Şencan A et al. Ped Urology. 2014;84(5). Alizadeh F et al. J Pediatr Urol. 2013;9(4).  
<sup>3</sup> Osipov I et al. Arch Ital Urol e Androl. 2005;77(3). Осипов ИБ и соавт. Пособие. 2006. <sup>4</sup> Chertin B et al. J Pediatr Urol. 2010;6(3). Kocherov S et al. J Ped End Surg. 2020;2(3).  
<sup>5</sup> NASHA™ The monograph. Q-Med. 2008.

<sup>6</sup> Elzayat E et al. Int Urogynecol J. 2008;19. Aetna. Clinical Policy Bulletins, 2019. Sabetkish S et al. Int Braz J Urol. 2021;47(2). Inoue K et al. J Urol Baltimore. 2001;165(2). <sup>7</sup> Kazuto S et al. J Ped Surg Case Rep. 2016;4. Zyczkowski M et al. Centr Eur J Urol. 2012;65(4). Stenberg A et al. J Urol. 2003;169(3). Rayahin J et al. ACS Biomater Sci Eng. 2015;1(7). Rubenwolf P et al. Ped Case Rep. 2013;81(3). Abid H et al. Int J Case Rep Images. 2019;10. <sup>8</sup> Elzayat E et al. Int Urogynecol J. 2008;19. Nepple K et al. Urology. 2007;69(5).

# BULKING AGENTS. ТРЕБОВАНИЯ К ИМПЛАНТАТУ

## СТАБИЛЬНЫЙ ИМПЛАНТАТ – СТАБИЛЬНЫЙ БОЛЮС

- точность имплантации
- длительное сохранение фиксации устья мочеточника
- отсутствие набухания и минимальный риск обструкции
- безопасная интеграция в зоне введения без системных эффектов
- тонкая и надёжная капсула без изменений окружающих тканей <sup>1-3</sup>

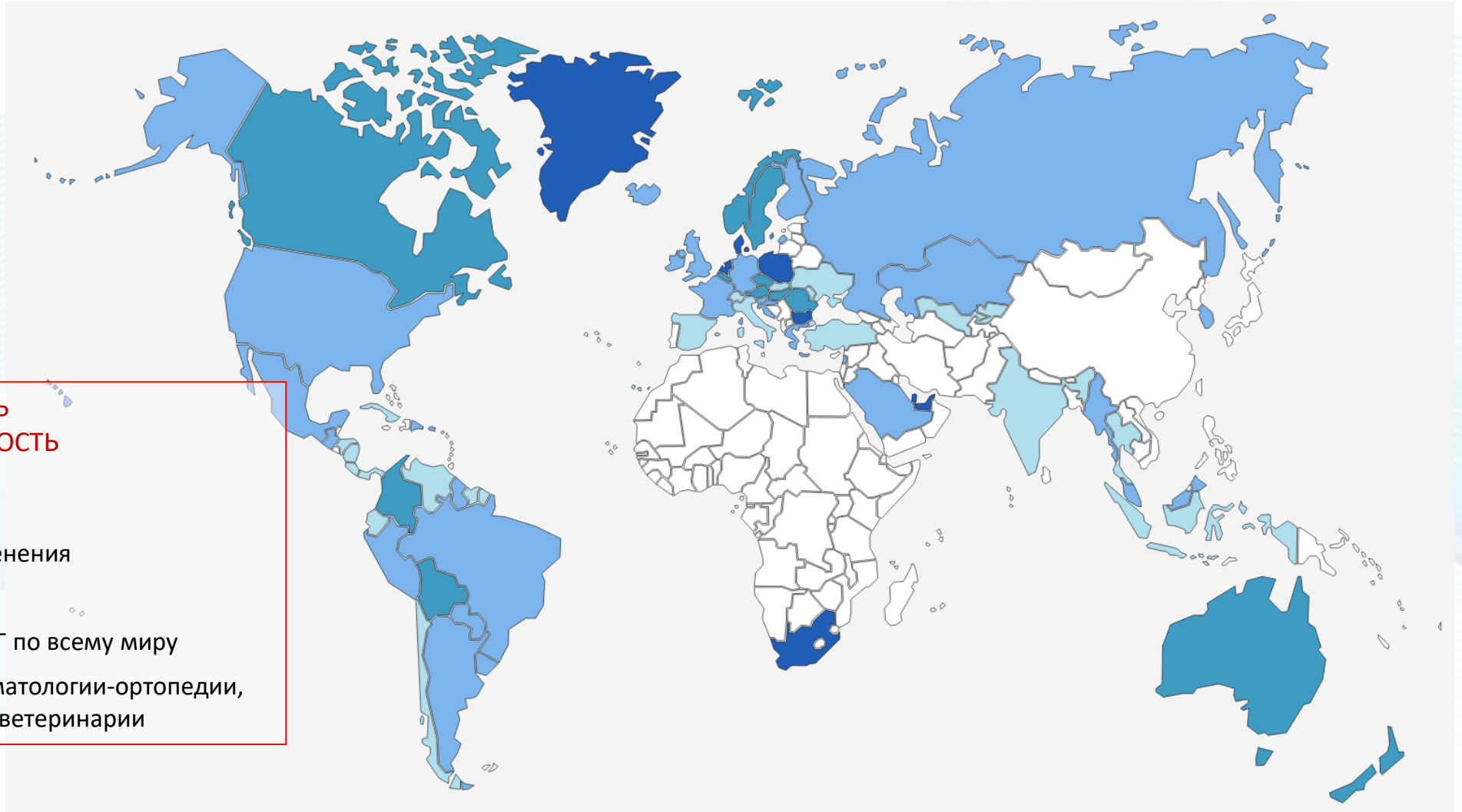
<sup>1</sup> Меновщикова ЛБ, Рудин ЮЭ и соавт. Клинические рекомендации по детской урологии-андрологии. 2015.

<sup>2</sup> Осипов ИБ и соавт. Отдалённые результаты эндоскопического лечения ПМР у детей. Педиатр. 2017;8.



<sup>3</sup> Chapple C et al. Res Rep Urology. 2019;11. Nakamura S et al. Res Rep Urology. 2020;12. Turk A et al. Int Braz J Urol. 2014;40.

# РАСПРОСТРАНЁННОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ПОЛИАКРИЛАМИДНЫХ ГЕЛЕЙ

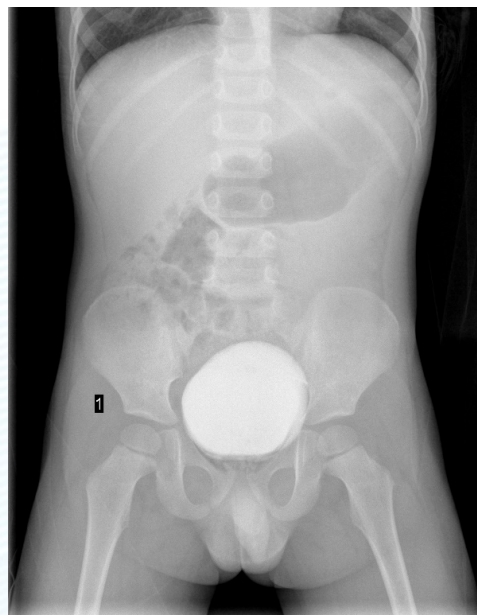


## ВЫСОКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ДОКАЗАННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ

- несколько производителей
- обширная территория применения
- около 40 лет применения
- более 10 млн инъекций ПААГ по всему миру
- гелевые импланты для травматологии-ортопедии, урологии, колопроктологии, ветеринарии



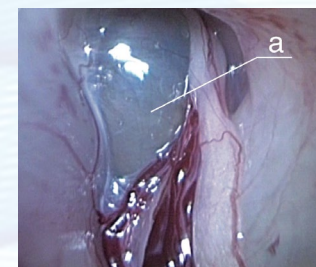
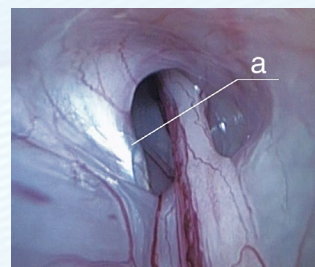
# БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ПОЛИАКРИЛАМИДНЫХ ГЕЛЕЙ В ДЕТСКОЙ УРОЛОГИИ



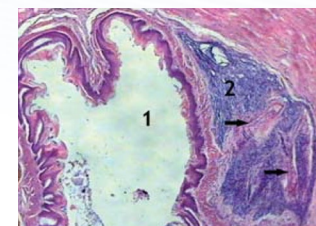
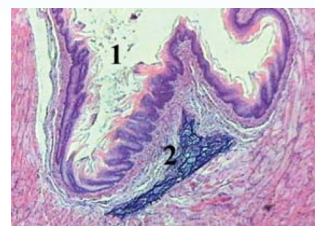
- Osipov I, Lebedev D et al. Our experience in endoscopic treatment of VUR in children. Arch Ital Urol Androl. 2005;77(3).
- Осипов ИБ и соавт. Отдалённые результаты ЭК ПМР у детей. Педиатр. 2017;8.
- Барсемян ЕР, Зоркин СН. Сравнительная оценка результативности применения различных полимеров при ЭК ПМР у детей. Дет Хирургия. 2014;5.
- Абдуллаев ФК, Николаев ВВ, Кулаев ВД. Эволюция эндоскопического метода лечения ПМР у детей. Дет Больница. 2013;1.
- Сизонов ВВ, Макаров АГ и соавт. 30 лет применения объёмобразующих препаратов в лечении ПМР (литобзор). Вестн Урол. 2013;1.
- Демидов АА, Млынчик ЕВ. Комбинированное применение стабильных имплантатов и хемоденервации при инконтиненции у детей с миелодисплазией. Дет Хирургия. 2014;5.

## ВЫСОКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ДОКАЗАННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ

- опыт применения > 20 лет
- выполнено > 20 000 успешных имплантаций
- безопасен в детском возрасте



- Kozlov Y et al. Laparoscopic Inguinal Preperitoneal Injection (LIPI) – Novel Experimental Technique for Inguinal Hernia Repair in Children. Chapter 5. Semantic Scholar. Published: June 4th 2014. DOI: 10.5772/57159



- Балаганский ДА и соавт. Применение ПААГ для инъекционной терапии ГЭРБ в эксперименте. Вопросы Реконст Пласт Хир. 2014;1(48).





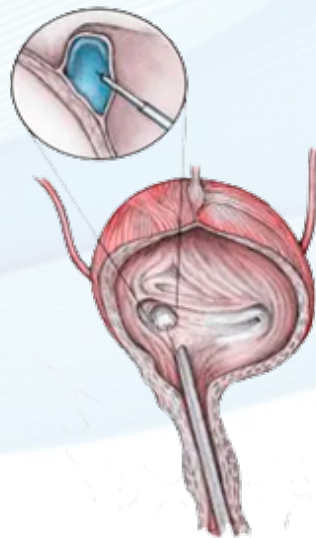
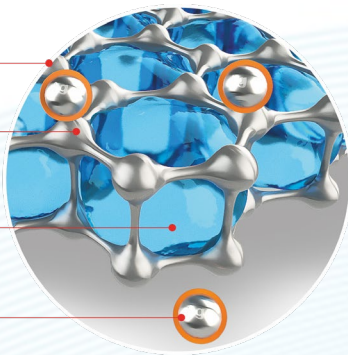
# REFLUXSYN®. ВЫСОКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ

## Молекула Рефлюксин

Трёхмерный полиакриламид  
4.0 ± 1.0 %

Стабилизирующий pH-буфер  
0.07 ± 0.005 %  
Вода для инъекций  
95.93 ± 1.0 %

Ионизированное серебро  
0.0003 ± 0.0002 %



## ЭФФЕКТИВЕН ПРИ I-IV СТЕПЕНИ ПМР

Подтверждённая эффективность по устранению рефлюкса до 96% <sup>1,2</sup>

## НЕМЕДЛЕННЫЙ И ДЛИТЕЛЬНЫЙ ЭФФЕКТ

Необходимая степень коррекции достигается непосредственно во время имплантации, что позволяет точно рассчитать количество геля <sup>3</sup>

Трёхмерная макромолекула 4,0% полиакриламидного геля обеспечивает контролируемое объёмобразование и стабильный болюс <sup>3</sup>

## МИНИМАЛЬНЫЙ РИСК РЕЦИДИВОВ ПРИ СОБЛЮДЕНИИ ПРОТОКОЛА ЛЕЧЕНИЯ

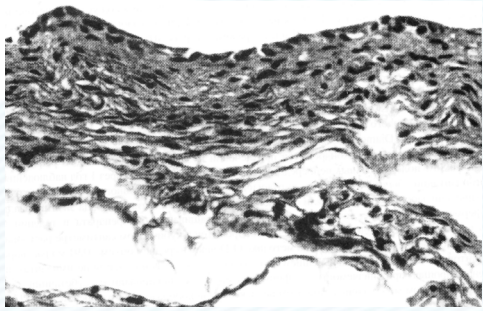
Включение пациентов с отсутствием противопоказаний → оценка особенностей уретерovesикального соустья → выбор методики введения «под пациента» → контроль состоятельности и функциональности <sup>4-7</sup>

<sup>1</sup> Lemire F, Blais AS et al. Use of Polyacrylamide Hydrogel for VUR Treatment, a Review. J Nephrol Sci.2019;1(1). <sup>2</sup> Осипов ИБ и соавт. Отдалённые результаты эндоскопического лечения ПМР у детей. Педиатр. 2017;8. <sup>3</sup> Lopatin V, Askadskii V. Polymer News. 2003. Lopatin V, Askadskii V. High-molecular connections. 2005.

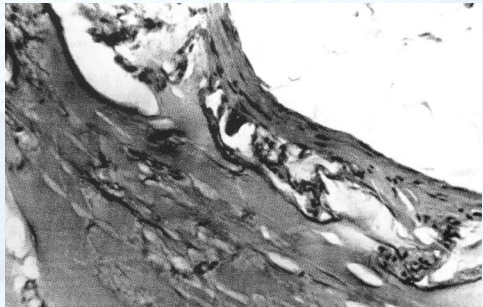
<sup>4</sup> Меновщикова ЛБ, Рудин ЮЭ и соавт. Клинические рекомендации по детской урологии-андрологии. 2015. <sup>5</sup> Álvarez GN et al. Impact of using an evidence-based clinical guideline for the management of primary VUR in children. Arch Argent Pediatr. 2017;115(6). <sup>6</sup> Peters CA, Skoog SJ et al. AUA Guideline on Management and Screening of Primary VUR in Children. 2017. <sup>7</sup> Rensing A et al. Open Urol Nephrol J. 2015;8(3).

# REFLUXSYN®. ФАКТОРЫ УСПЕШНОЙ КОРРЕКЦИИ

ПААГ инертен при имплантации и обладает стабильным составом и длительным сроком объёмообразования



Тканевая реакция на 30 сутки после имплантации ПААГ крысе



Тканевая реакция на 9 месяцев после имплантации ПААГ собаке

- **ПРЕЦИЗИОННАЯ ИМПЛАНТАЦИЯ**

Благодаря высокой эластичности Рефлюксин легко вводится через тонкую иглу

За счёт высокой упругости позволяет формировать требуемый объём болюса <sup>1</sup>

- **СТАБИЛЬНЫЙ ИМПЛАНТАТ ОБЕСПЕЧИВАЕТ СТАБИЛЬНЫЙ БОЛЮС**

Длительное сохранение объёма болюса вследствие биодegradации 10 лет <sup>2</sup>

Отсутствие миграции болюса за счёт высокой молекулярной массы биополимера  $15 \pm 3$  млн Да <sup>2</sup>

- **КОНТРОЛИРУЕМОЕ ОБЪЁМООБРАЗОВАНИЕ**

Биополимер со стабильным составом не набухает в мягких тканях, минимизируя риск острой и отсроченной обструкции <sup>2</sup>

Отсутствие избыточного коллагеногенеза вокруг болюса также позволяет избежать отсроченной обструкции <sup>2</sup>

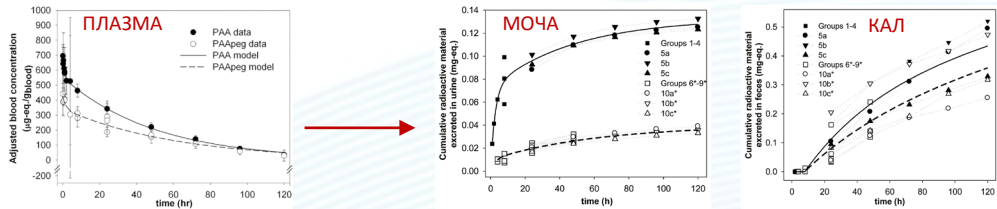
<sup>1</sup> Lopatin V, Askadskii V. Polymer News. 2003. Lopatin V, Askadskii V. High-molecular connections. 2005.

<sup>2</sup> Отчёт "Полиакриламидные гели и их биодеструкция". 2017.



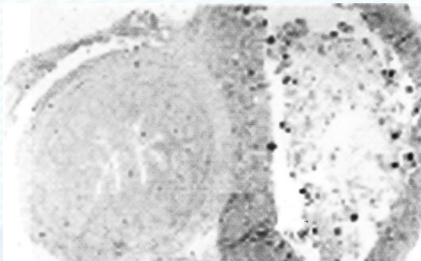
# REFLUXSYN®. ДОКАЗАННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ

## Биотрансформация и выведения продуктов биodeградации



Динамика биодоступности после в/в введения микросфер из ПААГ, меченных изотопами

ПААГ окружён капсулой из тонкой рыхлой капсулы толщиной 50-90 µm



Инертен при имплантации, лимфо-макрофагальная инфильтрация, нейтрофилы и эозинофилы отсутствуют

Ag<sup>+</sup> оказывают бактериостатическое действие



Staph. aureus, Ps. aeruginosa, E. Coli, Candida albicans, Aspergillus brasiliensis

## • ИНЕРТНЫЙ И БИОСОВМЕСТИМЫЙ МАТЕРИАЛ

Биополимер неживотного происхождения проявляет ареактогенность при имплантации <sup>1</sup>

Рефлюксин биodeградирует до безопасных олигомеров и выводится из организма <sup>2</sup>

## • ЗАЩИЩЁННОСТЬ ЗОНЫ ИМПЛАНТАЦИИ

Материал содержит 0.0003 ± 0.0002% ионизированного серебра, что сохраняет его стерильность в тканях

Биополимер не вызывает аллергические и воспалительные реакции, что обеспечивает оптимальное формирование капсулы болюса

<sup>1</sup> Осипов ИБ и соавт. Пособие. 2006. <sup>2</sup> Wenger Y, Schneider RJ, Reddy GR et al.. Toxicol Appl Pharmacol. 2011; 251(3).



# REFLUXSYN®

**BIONOLTRA**  
SWISS PRODUCT

Стабильный имплантат – стабильный болюс



Контролируемое объёмобразование при  
эндоскопической коррекции ПМР у детей

**ВЫСОКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ**  
**ФАКТОРЫ УСПЕШНОЙ КОРРЕКЦИИ**  
**ДОКАЗАННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ**



# REFLUXSYN®

**BIONOLTRA**  
SWISS PRODUCT

Стабильный имплантат – стабильный болюс

Швейцарская компания BIONOLTRA SA участвует в научно-исследовательской деятельности и разработках медицинских изделий с 2008 года.

ИННОВАЦИИ. КАЧЕСТВО. БЕЗОПАСНОСТЬ.

ОФИЦИАЛЬНОЕ ПРЕДСТАВИТЕЛЬСТВО  
BIONOLTRA SA В РОССИИ:  
Филиал акционерного общества  
«Бионолтра АО»

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ: BIONOLTRA SA  
6, PLACE DES EAUX-VIVES, 1207 GENEVE,  
SWITZERLAND

КОНТАКТЫ:  
+7 499 394 51 82  
info@bionoltra.com

РУ РЗН 2018/6717



BULKING AGENT



1 ×  1,0 ml

# **REFLUXSYN<sup>®</sup>**

**BIONOLTRA**  
SWISS PRODUCT

Стабильный имплантат – стабильный болюс

## **БЛАГОДАРИМ ЗА ВНИМАНИЕ!**

### **ACKNOWLEDGMENTS**

Благодарим за консультативную поддержку при подготовке материала:

- научных сотрудников ФГБУН Институт Синтетических Полимерных Материалов им. Н.С. Ениколопова РАН

**BULKING AGENT**



1 ×  1,0 ml