

Результаты использования фибринового клея при оперативном лечении стриктур уретры

The results of the surgical treatment of urethral strictures using fibrin glue

D. Yu. Pushkar, A. V. Jivov, M.-R.M. Ismailov, M.R. Bagaudinov

Aim: to estimate the potential of fibrin glue "Biogluе-LAB" (Russia) to improve the results of the surgical treatment of urethral strictures in male patients.

Materials and methods: experimental part of investigation included 32 male rabbits of the *Shinshilla* genus: in 16 animals anastomosis was made using a fibrin glue and in 16 animals – without it. Clinical part of the investigation included 65 patients with urethral stricture who were operated using different techniques: augmentation urethroplasty using buccal graft for anterior urethral strictures, anastomotic urethroplasty using Turner-Warwick method in modification of Webster for bulbous and bulbous/membranous urethral strictures. Fibrin glue was used in 32 of these patients, in others (33 patients) the glue was avoided. All operations were performed by one surgeon.

Results: experimental part of investigation showed that implementation of the glue led to less scar formation and better neo-vascularization of the anastomosis region. Glue application during the clinical part of the investigation led to decreased operation time, better tightness of anastomosis, reduction of the bladder drainage time and reduction of the stricture recurrence rate.

Conclusion: fibrin glue "Biogluе-LAB" (Russia) shows promising results during urethroplasty and allows to achieve better results in male patients with urethral stricture disease. More prospective randomized trials are in need to show its efficacy.

Д.Ю. Пушкар¹, А.В. Живов^{1,2}, М.-Р.М. Исмаилов¹, М.Р. Багаудинов¹

¹*Кафедра урологии ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет»*

²*ООО «Международная клиника «МЕДЕМ», Санкт-Петербург»*

Повышенное внимание специалистов к проблеме стриктур уретры у мужчин обусловлено ростом частоты заболевания вследствие автомобильных, производственных и бытовых травм, а также ятрогенных повреждений уретры из-за значительного повышения активности в лечении онкологических заболеваний хирургическими, лучевыми и аблятивными методами. В последнее время изучение роли спонгиоза – ведущего патогенетического процесса в образовании стриктуры уретры – позволило не только объяснить причины неэффективности бужирования уретры, но и в корне изменило отношение к применению внутренней оптической уретротомии (ВОУ), при которой также не происходит радикального удаления патологически измененных тканей мочеиспускательного канала [1]. Таким образом, единственным патогенетически обоснованным методом лечения стриктур уретры является иссечение участка сужения в пределах здоровых тканей с формированием уретро-уретро анастомоза хорошо васкуляризованных интактных краев иссеченной уретры. Однако в случае стриктур большой протяженности, когда требуется удаление большого сегмента мочеиспускательного канала, данный метод оказывается неприемлемым [2].

Использование заместительной аугментационной уретропластики с использованием слизистой оболочки щеки или другой донорской ткани позволяет с высокой эффективностью решать проблему оперативной коррекции протяженных стриктур. Однако метод имеет ряд недостатков, к числу которых относится необходимость наложения большого количества швов, как фиксирующих перемещенный трансплантат к белочной оболочке кавернозных тел, так и к краям рассеченной уретры.

Совершенство современных монофиламентных шовных материалов и прецизионная хирургическая техника, дренирование мочевого пузыря не позволяют полностью исключить попадание мочи в зону анастомозов и формирование небольших мочевых затеков, значительно затрудняющих заживление зоны уретро-уретро и уретро-трансплантатных анастомозов. Эти обстоятельства могут привести к неудаче операции: к рецидиву стриктуры уретры и другим осложнениям операции. В связи с этим недавно была предложена методика фиксации трансплантата и усиления наложенных анастомотических швов с помощью фибринового клея, которая экспериментально изучалась и подвергалась первым клиническим апробациям в единичных исследованиях [3-6]. На основании такого небольшого опыта рано судить об

эффективности данной методики. С учетом того, что возможности использования фибринового клея в хирургическом лечении стриктур уретры мужчин изучены недостаточно, актуальным представлялось проведение собственного исследования по использованию в таких случаях клея отечественного производства «Биоклей-ЛАБ».

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа состояла из экспериментальной и клинической частей изучения результатов использования клея отечественного производства «Биоклей-ЛАБ». Для экспериментальной части использованы 32 кролика - самцы рода Шиншилла весом 2100-2650 г. Животных до и после операции содержали в условиях вивария на свободном пищевом режиме. Оперативные вмешательства выполняли с соблюдением общепринятых правил асептики и антисептики под барбитуровым и калипсоловым наркозом, наиболее болезненные процедуры - под эфирным наркозом.

Животные были разделены на 2 группы: группа 1 (n=16), которой выполняли уретро-уретро анастомоз без использования клея; группа 2 (n=16), которой выполняли уретро-уретро анастомоз с обработкой анастомоза клеем. В качестве шовного материала использовали нить Vicryl 6/0 с атравматичной иглой.

Техника операции заключалась в следующем. Вначале мобилизовывали половой член, после чего для определения просвета уретры в нее вводили мочеточниковый катетер №6 Ch, затем уретру рассекали в поперечном направлении и дефект уретры ушивали узловыми швами. Во второй группе анастомоз и прилежащую зону обрабатывали клеем. Катетер фиксировали швом к уретре и удаляли через 24 часа после операции. Животных выводили из эксперимента с использованием методов эвтаназии в соответствии с требованиями руководящих документов на 7, 14, 21 и 28 сутки по 4 кролика в каждой группе. Летальных исходов в группах не отмечено. В указанные сроки проводили визуальную макроскопическую оценку области швов (наложения фибрина, отек тканей), ее световую и электронную микроскопию, бактериологическое и гистоло-

гическое исследование материала, взятого из области шва.

Клиническая часть работы основана на материалах обследования и лечения 65 мужчин со стриктурой уретры, которым с 2008 по 2012 гг. в клинике урологии Московского государственного медико-стоматологического университета (МГМСУ) и в Международной клинике «МЕДЕМ» были выполнены различные виды уретропластики: заместительная уретропластика с использованием слизистой щеки при стриктурах передней уретры; анастомотическая уретропластика по Хольцову и Turner-Warwick в модификации Webster при стриктурах (дистракционных дефектах) бульбозной и бульбомембранозной уретры. Возраст пациентов варьировал от 19 до 69 лет при его медиане 37 лет. Пациенты были разделены на 2 группы: группа 1 (n=33) - без использования клея при операции; группа 2 (n=32) - с использованием клея.

На предоперационном этапе проводили стандартное обследование, которое включало изучение жалоб, анамнеза и физикальное обследование больных, в том числе использование международной системы суммарной оценки симптомов заболеваний нижних мочевых путей (IPSS) с определением индекса качества жизни (QoL), лабораторные исследования, урофлоуметрию, ультразвуковые исследования (УЗИ) мочеиспускательного канала и других органов мочеполовой системы, восходящую и микционную уретрографию, обзорную и экскреторную урографию, уретроцистоскопию.

Все операции уретропластики выполнялись одним специалистом (Живов А.В.). Показаниями для заместительной уретропластики с использованием буккальной слизистой служили рецидивные или длинные стриктуры бульбозного, бульбомембранозного (≥ 4 см) и пенильного ($> 0,5$ см) отделов уретры.

Мы выполняли два вида пластических операций: дорсальную и вентральную пластику уретры свободным трансплантатом (графтом) слизистой щеки. Основным критерием при выборе той или иной реконструкции были локализация стриктуры и характер спонгиозного процесса. Показанием к вентральной пластике переднего отдела уретры являлось наличие следующих факторов: локализация

стриктуры в бульбозном отделе уретры, отсутствие массивного спонгиоза. Относительными показаниями к вентральной пластике считались необходимость выполнения операции из минимального доступа и минимизация времени операции, наличие в анамнезе ранее выполненных множественных BOY на двенадцати часах условного циферблата. Показанием к выполнению дорсальной пластики являлось наличие выраженного спонгиоза при стриктурах бульбозного и бульбомембранозного отделов уретры, а также любые стриктуры пенильной уретры длиной более 0,5 см. Забор трансплантата слизистой щеки и сама дорсальная уретропластика выполнялись по описанной ранее методике Barbagli [7]. Анастомотическую уретропластику по Хольцову и Turner-Warwick в модификации Webster выполняли при стриктурах (дистракционных дефектах) задней уретры по описанной авторами методике [8, 9, 10]. У пациентов второй группы зоны уретро-уретро и уретро-трансплантатных анастомозов обрабатывали клеем с целью герметизации анастомоза и уменьшения количества накладываемых швов.

Послеоперационный мониторинг пациентов включал перикатетерную уретрографию на 7, 14, 21 и 28 сутки после вмешательства, урофлоуметрию, уретроцистоскопию и анкетирование по шкале IPSS/QoL.

Критериями развития рецидива стриктуры уретры считали возобновление симптомов обструктивного мочеиспускания и уменьшение максимальной скорости мочеиспускания менее 12 мл/сек в сочетании со следующими факторами:

- наличие уретрографических или уретроскопических данных за сужение просвета мочеиспускательного канала до 10 и менее по Ch;
- необходимость бужирования или повторных операций (BOY, пластика уретры) для восстановления нормального мочеиспускания.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета прикладных программ «Statistica v. 17.0» («StatSoft», USA). Так как распределение исследуемых количественных признаков с помощью критерия Шапиро-Уилка отличалось от нормального типа, для их описания использованы медиана (Me), нижний (Q25%) и верхний (Q75%) квартили, ■

Таблица 1. Сравнение групп пациентов по предоперационным данным

ПОКАЗАТЕЛЬ	ГРУППА 1 (n=33)	ГРУППА 2 (n=32)	p
	Me [Q _{25%} ; Q _{75%}], Min-Max		
Возраст, годы	38 [33; 44], 19-69	36 [32; 43], 21-66	0,475
IPSS, баллы	20 [18; 23], 15-30	19 [17; 23], 15-30	0,512
QoL, баллы	5 [4; 5], 4-6	5 [4; 5], 4-6	0,979
Объем остаточной мочи, мл	120 [90; 130], 0-220	110 [80; 130], 0-210	0,632
Максимальная скорость мочеиспускания, мл/с	6,8 [5,6; 8,5], 2,2-11,4	7,0 [5,8; 8,6], 2,3-11,5	0,498
Средняя скорость мочеиспускания, мл/с	4,6 [4,1; 5,1], 1,1-6,9	4,7 [4,2; 5,2], 1,2-7,0	0,778
Протяженность стриктуры уретры, см	3,7 [3,2; 4,2], 0,9-6,6	3,6 [3,2; 4,1], 1,3-6,5	0,611
Локализация стриктуры:	Количество (%) пациентов		
Пенильный отдел	5 (15,2%)	4 (12,5%)	0,215
Бульбозный отдел	9 (27,2%)	9 (28,1%)	
Пенильный+бульбозный отделы	6 (18,2%)	7 (21,8%)	
Бульбозный+мембранозный отделы	7 (21,2%)	6 (18,8%)	
Мембранозный отдел	6 (18,2%)	6 (18,8%)	
Степень сужения просвета уретры:			
Умеренная степень (просвет сужен до 75%)	2 (6,1%)	1 (3,1%)	0,179
Тяжелая степень (просвет сужен > 75%)	12 (36,4%)	13 (40,6%)	
Облитерация (просвет отсутствует)	19 (57,5%)	18 (56,3%)	
Этиология стриктуры:			
Инструментальные методы диагностики/ лечения	5 (15,2%)	4 (12,5%)	0,098
Уретральный катетер	2 (6,1%)	2 (6,2%)	
Инфекционно-воспалительные заболевания уретры, в т.ч. Лихен-склероз	7 (21,2%)	6 (18,8%)	
Травма	16 (48,4%)	17 (53,1%)	
Идиопатическая	3 (9,1%)	3 (9,4%)	

минимальное (Min) и максимальное (Max) значения признаков, количество пациентов (n). Сравнение групп больных по количественным признакам проводили с помощью критерия Манна-Уитни, по качественным - метода Пирсона. Статистически значимой считали разницу между ними при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Изучение характера морфологических изменений у экспериментальных животных в зоне анастомоза в различные сроки после операции показало следующую картину. На 7 сутки в обеих группах отмечали похожую картину: фокальный колликвационный некроз зоны анастомоза, выраженная воспалительная лейкоцитарная ин-

фильтрация собственной пластинки и многослойного плоского эпителия слизистой оболочки уретры (в первой группе - преимущественно нейтрофильными гранулоцитами, во второй - нейтрофильными и эозинофильными гранулоцитами), воспалительная инфильтрация стенок отдельных сосудов (васкулиты).

На 14 сутки в первой группе сохранялась выраженная воспалительная лейкоцитарная инфильтрация с преобладанием нейтрофильных гранулоцитов с примесью лимфоцитов и гистиоцитов, отмечались микротромбозы сосудов. Во второй группе наблюдали другую ситуацию: воспалительный инфильтрат был представлен в основном лимфоцитами с формированием лимфоидных фолликулов и единичными эозинофилами, ново-

образование сосудов капиллярного типа в подслизистом слое.

На 21 сутки в первой группе отмечено новообразование сосудов капиллярного типа в подслизистом слое, диффузное фиброзирование (коллагенизация) стенки уретры. Во второй группе фиксировали фиброзирование стенки уретры в меньшей степени.

На 28 сутки в первой группе выявляли значительный фиброз: зона анастомоза была представлена коллагеновыми волокнами соединительной ткани, отмечался фиброз стенок сосудов с сужением их просвета и нарушением микроциркуляции с присутствием организованных тромбов в просвете части сосудов. Во второй группе изменения были выражены в меньшей степени: зона анастомоза состояла из оформленной соединительной ткани, в подслизистом слое находили в достаточно большом количестве новообразованные сосуды капиллярного типа, отмечали незначительный отек подслизистого слоя уретры.

Таким образом, на основании экспериментальной части работы можно утверждать, что использование фибринового клея в уретропластике приводит к уменьшению проявлений фиброза в зоне анастомозов и лучшей неоваскуляризации области вмешательства после операции. Эти обстоятельства, в свою очередь, способствуют снижению вероятности неудачи проведенного хирургического лечения.

Сопоставление групп пациентов по предоперационным показателям выявило, что между ними не существовало достоверных различий по сравниваемым характеристикам (табл. 1). Следовательно, это повышает достоверность полученных нами результатов.

Результаты сравнения групп пациентов по периоперационным (интраоперационным и ранним послеоперационным) параметрам продемонстрировали, что при использовании фибринового клея у группы 2 можно добиться улучшения этих показателей (табл. 2).

Восходящую уретрографию после оперативного вмешательства выполняли всем пациентам обеих групп на 14 сутки, примерно 1/3 пациентов - на 21 сутки и только двум пациентам из каждой группы - на 28 сутки. У тех пациентов, которым выполняли восходящую уретрографию

Таблица 2. Сравнение групп пациентов по периоперационным результатам

ПАРАМЕТР	ГРУППА 1 (n=33)	ГРУППА 2 (n=32)	p
	Me [Q _{25%} ; Q _{75%}], Min-Max		
Операционное время (мин)	110 [105; 120] 100-155	96 [90; 102] 86-145	0,035
Интраоперационная кровопотеря (мл)	120 [110; 130] 50-160	110 [100; 115] 50-140	0,096*
Срок нахождения уретрального катетера (сутки)	21 [19; 21] 18-22	17 [16; 18] 15-21	0,049
Общий койко-день (сутки)	15 [13; 17] 7-21	12 [10; 14] 7-19	0,042
Послеоперационный койко-день (сутки)	12 [10; 13] 5-17	11 [7; 11] 4-15	0,118*
	Количество (%) пациентов		p
Частота затека контраста при восходящей уретрографии:			
на 14 сутки после операции	11 (33,3%)	7 (21,9%)	0,047
на 21 сутки после операции	2 (6,1%)	1 (3,1%)	0,023
на 28 сутки после операции	1 (3%)	0	0,007

на 28 сутки, уретральный катетер к этому времени был удален, и была оставлена либо установлена эпицистостома. В дальнейшем у них затеки самостоятельно ликвидировались в среднем через 2 месяца после операции, после чего эпицистостома была удалена.

Результаты сравнения групп по вышеуказанным показателям продемонстрировали, что использование фибринового клея позволяет существенно сократить время оперативного вмешательства, повышает герметичность анастомоза и снижает сроки дренирования мочевого пузыря. Эти обстоятельства оказали благоприятное влияние на отдаленные результаты хирургического лечения стриктур уретры.

Сроки послеоперационного наблюдения пациентов группы 1 составили от 3 до 42 месяцев при медиане

22 месяца, группы 2 - от 2 до 39 месяцев при медиане 20 месяцев. За время наблюдения в группе 1 рецидив стриктуры отмечен в 3-х (9,1%) случаях, в группе 2 - в одном (3,1%) случае. Такая разница в частоте рецидива оказалась между группами статистически значимой ($p=0,018$). То обстоятельство, что применение фибринового клея при уретропластике снижает вероятность возникновения рецидива стриктуры уретры, получило подтверждение в работе G.Barbagli et al. [4]. Авторы сообщили, что среди 6 пациентов со средней длиной стриктуры уретры 4,5 см после буккальной уретропластики с использованием фибринового клея ни одного случая рецидива стриктуры уретры не получено при медиане наблюдения 16 месяцев.

Другие поздние послеоперационные осложнения, такие как мочевые свищи, недержание мочи,

укорочение полового члена и т.д., в обеих сравниваемых группах не наблюдались. Сопоставление групп пациентов по динамике показателей шкалы IPSS/QoL, урофлоуметрии и объема остаточной мочи в различные сроки после операции показало, что в обеих группах происходило достоверное улучшение этих параметров по сравнению с предоперационными данными. При этом группы не имели существенных различий между собой по степени изменения показателей.

Таким образом, первый опыт использования фибринового клея показал его преимущества при хирургическом лечении стриктур уретры, что не противоречит другим опубликованным в мировой литературе данным [3-6].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данные как экспериментальной, так и клинической частей настоящего исследования позволяют говорить о возможности улучшения результатов хирургического лечения стриктур уретры при использовании фибринового клея. Его применение привело к достоверному улучшению периоперационных параметров и снижению частоты рецидива стриктуры уретры. Однако этой проблеме посвящены лишь единичные работы, основанные на небольшой выборке пациентов. Поэтому окончательные выводы о пользе метода и целесообразности его широкого клинического применения можно делать только после дальнейших крупных проспективных рандомизированных исследований в этой области. ■

Ключевые слова: стриктура уретры, уретропластика, фибриновый клей.

Key words: urethral stricture, urethroplasty, fibrin glue.

ЛИТЕРАТУРА

- McAninch JW. Urethral reconstruction: a continuing challenge // J Urol. 2005. Vol. 173, N 1. P. 7.
- Morey AF, Pace PC, McAninch JW. Failed anterior urethroplasty: guidelines for reconstruction // J Urol. 1997. Vol. 158, N 4. P. 1383-1387.
- Hick EJ, Morey AF. Initial experience with fibrin sealant in pendulous urethral reconstruction. Is early catheter removal possible? // J Urol. 2004. Vol. 171, N. P. 1547-1549.
- Barbagli G, De Stefani S, Sighinolfi MC, Annino F, Micali S, Bianchi G. Bulbar urethroplasty with dorsal onlaybuccal mucosal graft and fibrin glue // Eur Urol. 2006. Vol. 50, N 3. P. 467-474.
- Barbagli G, De Stefani S, Sighinolfi MC, Pollastri CA, Annino F, Micali S, Bianchi G. Experience with fibrin glue in bulbar urethral reconstruction using dorsal buccal mucosa graft // Urol. 2006. Vol. 67, N 4. P. 830-832.
- Казихинов Р.А. Оптимизация результатов хирургического лечения протяженных стриктур уретры: Дис. ... канд. мед. наук. М., 2009. 147 с.
- Barbagli G, Guazzoni G, Lazzeri M. One-stage bulbar urethroplasty: retrospective analysis of the results in 375 patients // Eur Urol. 2008. Vol. 53, N 4. P. 828-833.
- Хольцов Б.Н. Руководство по урологии. Том 1, вып. 2: Оперативная урология. Л.: Госиздат, 1924. С. 271-354.
- Turner-Warwick R. Urethral stricture surgery // Current operative surgery [Edited by A.R. Mundy]. London: BalliereTindall. 1988. P. 160-218.
- Webster GD, Ramon J. Repair of pelvic fracture posterior urethral defects using an elaborated perineal approach: experience with 74 cases // J Urol. 1991. Vol. 145, N 4. P. 744-748.