

Результаты использования фибринового клея при оперативном лечении стриктур уретры

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

¹Кафедра урологии ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России;

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

Контакты: Магомед Рамазанович Багаудинов tagom.1985@mail.ru

Исследовано влияние фибринового клея на результаты хирургического лечения стриктур уретры в эксперименте у 32 крыс и в клинике у 65 мужчин. Использование клея привело к достоверному уменьшению времени операции, повышению герметичности анастомоза, сокращению сроков дренирования мочевого пузыря и снижению частоты рецидива стриктуры.

Ключевые слова: стриктура уретры, уретропластика, фибриновый клей

Results of use of fibrin glue for surgical treatment of urethral stricture

D. Yu. Pushkar¹, A. V. Zhivov^{1,2}, M. -R.M. Ismailov¹, M.R. Bagaudinov¹

¹Department of Urology, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry;

²ООО MEDEM International Clinic, Saint Petersburg

Influence of fibrin glue on results of surgical treatment of urethral stricture in experience with 32 rats and in clinic at 65 men is investigated. Glue use has led to significant reduction of operative time, tightness increase of an anastomotic seam, to reduction of catheterisation duration terms and to decrease in frequency of recurrence of urethral stricture.

Key words: urethral stricture, urethroplasty, fibrin glue

Введение

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 аблативными 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-уретроанастомоза хорошо васкуляризированных интактных краев иссеченной уретры. Однако в случае стриктур большой протяженности, когда требуется удаление большого сегмента мочеиспускательного канала, данный метод оказывается неприемлемым [2]. Выполнение заместительной аугментационной уретропластики с ис-

пользованием 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, фиксирующих перемещенный трансплантат как 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 мочевого 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 стрик-

тур 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 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 проводили под эфирным наркозом. Животные были разделены на 2 группы: группа 1 ($n = 16$), которой выполняли уретро-уретроанастомоз без использования клея; группа 2 ($n = 16$), которой выполняли уретро-уретроанастомоз с обработкой анастомоза клеем. В качестве шовного материала использовали нить Vicryl 6/0 с атравматичной иглой. Техника операции заключалась в следующем. Вначале мобилизовали половой член, после чего для определения просвета уретры в нее вводили мочеточниковый катетер 6 Ch, затем уретру пересекали в поперечном направлении и дефект уретры ушивали узловыми швами. Во 2-й группе анастомоз и прилежащую зону обрабатывали клеем. Катетер фиксировали швом к уретре и удаляли через 24 ч после операции. Животных выводили из эксперимента с использованием методов эвтаназии в соответствии с требованиями руководящих документов на 7, 14, 21-е и 28-е 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 гистологическое 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 г. в клинике урологии Московского государственного медико-стоматологического университета (МГМСУ) и в Международной клинике «MEDEM» 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 мочеиспускательного канала и других органов мочеполовой системы, восходящую и микционную уретрографию, обзорную и экскреторную урографию, уретроцистоскопию.

Все операции уретропластики выполнялись одним специалистом (А.В. Живов). 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 2 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 ВОУ 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 G. Barbagli [7]. Анастомотическую уретропластику по Хольцову и Turner-Warwick в модификации Webster выполняли при стриктурах (дистракционных дефектах) задней уретры по описанной авторами методике [8–10]. У пациентов 2-й 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-е и 28-е 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/с в сочетании со следующими факторами:

— наличие уретрографических или уретроскопических данных за сужение просвета мочеиспускательного канала до 10 и менее по Шарье;

– необходимость бужирования или повторных операций (БОУ, 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 ($Q_{25\%}$) и верхний ($Q_{75\%}$) квартили, минимальное (Min) и максимальное (Max) значения признаков, число пациентов (n). Сравнение групп больных по количественным признакам проводили с помощью критерия Манна–Уитни, по качественным признакам – методом 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-е сутки в обеих группах отмечали похожую картину: фокальный колликвационный некроз зоны анастомоза, выраженная воспалительная лейкоцитарная инфильтрация собственной пластинки и многослойного плоского эпителия слизистой оболочки уретры (в 1-й группе – преимущественно нейтрофильными гранулоцитами, во 2-й – нейтрофильными и эозинофильными гранулоцитами), воспалительная инфильтрация стенок отдельных сосудов (васкулиты). На 14-е сутки в 1-й группе сохранялась выраженная воспалительная лейкоцитарная инфильтрация с преобладанием нейтрофильных гранулоцитов с примесью лимфоцитов и гистиоцитов, отмечались микротромбозы сосудов. Во 2-й группе наблюдали другую ситуацию: воспалительный инфильтрат был представлен в основном лимфоцитами с формированием лимфоидных фолликулов и единичными эозинофилами, новообразование сосудов капиллярного типа в подслизистом слое. На 21-е сутки в 1-й группе отмечено новообразование сосудов капиллярного типа в подслизистом слое, диффузное фиброзирование (коллагенизация) стенки уретры. Во 2-й группе фиксировали фиброзирование стенки уретры в меньшей степени. На 28-е сутки в 1-й 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 2-й 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

Таблица 1. Сравнение групп пациентов по предоперационным данным

Показатель	Группа 1 ($n = 33$)	Группа 2 ($n = 32$)	p
	Me [Q25 %; Q75 %], 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:	Число пациентов (%)		0,215
пенильный отдел	5 (15,2)	4 (12,5)	
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:	Число пациентов (%)		0,179
умеренная степень (просвет сужен до 75 %)	2 (6,1)	1 (3,1)	
тяжелая степень (просвет сужен > 75 %)	12 (36,4)	13 (40,6)	
облитерация (просвет отсутствует)	19 (57,5)	18 (56,3)	
Этиология стриктуры:	Число пациентов (%)		0,098
инструментальные методы диагностики/лечения	5 (15,2)	4 (12,5)	
уретральный катетер	2 (6,1)	2 (6,2)	
инфекционно-воспалительные заболевания уретры, в том числе Лихен склероз	7 (21,2)	6 (18,8)	
травма	16 (48,4)	17 (53,1)	
идиопатическая	3 (9,1)	3 (9,4)	

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, повышается 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-е сутки, примерно 1/3 пациентов – на 21-е и только двум пациентам из каждой группы – на 28-е сутки. У тех пациентов, которым выполняли восходящую уретрографию на 28-е сутки, уретральный катетер к этому времени был удален и была оставлена либо установлена эпицистостома. В дальнейшем затеки самостоятельно закрылись в среднем через 2 мес после операции, после чего эпицистостома была ликвидирована.

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 составляли от 3 до 42 мес при медиане 22 мес, группы 2 – от 2 до 39 мес при медиане 20 мес. За время наблюдения в группе 1 рецидив стриктуры отмечен в 3 (9,1 %) случаях, в группе 2 – в 1 (3,1 %) случае. Такая разница в частоте рецидива между группами оказалась статистически значимой ($p = 0,018$). То обстоятельство, что применение фибринового клея в уретропластике снижает вероятность возникновения рецидива стриктуры уретры, получило подтверждение в работе G. Varbagli 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 мес.

Других поздних послеоперационных осложнений, таких как мочевые свищи, недержание мочи, укорочение полового члена и т. д., в обеих сравниваемых группах не наблюдали. Сопоставление групп пациентов по динамике показателей шкалы IPSS/QoL, урофлоумет-

Таблица 2. Сравнение групп по периоперационным результатам

Показатель	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, сут	21 [19; 21] 18–22	17 [16; 18] 15–21	0,049
Общий койко-день, сут	15 [13; 17] 7–21	12 [10; 14] 7–19	0,042
Послеоперационный койко-день, сут	12 [10; 13] 5–17	11 [7; 11] 4–15	0,118*
Частота затека контраста при восходящей уретрографии:	Число пациентов (%)		
на 14-е сутки после операции	11 (33,3)	7 (21,9)	0,047
на 21-е сутки после операции	2 (6,1)	1 (3,1)	0,023
на 28-е сутки после операции	1 (3)	0	0,007

* – статистически незначимое различие между группами.

рии 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 по улучшению результатов хирургического лечения 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 широкого клинического применения можно делать только после дальнейших крупных проспективных рандомизированных исследований в этой области.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. McAninch J.W. Urethral reconstruction: a continuing challenge. *J Urol* 2005;173(1):7.
2. Morey A.F., Pace P.C., McAninch J.W. Failed anterior urethroplasty: guidelines for reconstruction. *J Urol* 1997;158(4):1383–7.
3. Hick E.J., Morey A.F. Initial experience with fibrin sealant in pendulous urethral reconstruction. Is early catheter removal possible? *J Urol* 2004;171(4):1547–9.
4. Barbagli G., De Stefani S., Sighinolfi M.C. et al. Bulbar urethroplasty with dorsal onlay buccal mucosal graft and fibrin glue. *Eur Urol* 2006;50(3):467–74.
5. Barbagli G., De Stefani S., Sighinolfi M.C. Experience with fibrin glue in bulbar urethral reconstruction using dorsal buccal mucosa graft. *Urology* 2006;67(4):830–2.
6. Казихируров Р.А. Оптимизация результатов хирургического лечения протяженных стриктур уретры. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2009. 147 с.
7. Barbagli G., Guazzoni G., Lazzeri M. One-stage bulbar urethroplasty: retrospective analysis of the results in 375 patients. *Eur Urol* 2008;53(4):828–33.
8. Хольцов Б.Н. Руководство по урологии. Том 1, вып. 2: Оперативная урология. Л.: Госиздат, 1924. С. 271–354.
9. Turner-Warwick R. Urethral stricture surgery. *Current operative surgery* (Edited by A.R. Mundy). London: Balliere Tindall, 1988. P. 160–218.
10. Webster G.D., Ramon J. Repair of pelvic fracture posterior urethral defects using an elaborated perineal approach: experience with 74 cases. *J Urol* 1991;145(4):744–8.