

Шибяев Андрей Николаевич, кандидат медицинских наук,
ведущий научный сотрудник урологического отделения
ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, г. Москва

Павлова Юлия Викторовна, кандидат медицинских наук,
научный сотрудник урологического отделения
ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, г. Москва

Базаев Владимир Викторович, доктор медицинских наук, профессор,
ведущий научный сотрудник урологического отделения
ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, г. Москва

ПРИМЕНЕНИЕ МИКРОГРАФТОВ БУККАЛЬНОЙ СЛИЗИСТОЙ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПРОТЯЖЕННЫХ СТРИКТУР МОЧЕИСПУСКАТЕЛЬНОГО КАНАЛА

Аннотация: актуальной проблемой реконструктивной урологии является дефицит пластического материала. Цель исследования: изучить возможность применения микрографтов слизистой полости рта для формирования уретральной площадки при многоэтапном лечении больных с протяженными стриктурами уретры.

Ключевые слова: стриктура уретры, пластика уретры, слизистая оболочка полости рта, микрографты.

Введение: В практике любого уретрального хирурга встречаются больные с, так называемыми, «сложными стриктурами», когда отсутствие в достаточном объеме доступных, здоровых, надежных местных тканей для реконструкции уретры делает невозможным выполнение одноэтапного оперативного лечения [1,2]. Это, как правило, наблюдается у пациентов с множественными неудачными реконструкциями в анамнезе, особенно после коррекции гипоспадии и при лихен-склерозе. Применение трансплантата слизистой полости рта в качестве материала для создания уретральной площадки в последнее время доминирует над другими методиками. Но запланированные двухэтапные пластики зачастую превращаются в многоэтапные с бесконечной чередой ревизионных или корректирующих операций. По данным Kozinn SI et al. до 26% больных со «сложными стриктурами» требуют проведения дополнительных корректирующих этапов [3]. Наиболее частой причиной этого является контрактура трансплантата слизистой полости рта (более 22%) [4].

После неоднократных операциях возможности повторного использования аутологичных трансплантатов ограничены. Это заставляет реконструктивных хирургов искать новые источники пластического материала. В последнее время в таких ситуациях все чаще пытаются использовать различные тканеинженерные конструкции [5,6]. В настоящее время применение тканеинженерных конструкций с использованием клеточных технологий в клинической практике ограничено законодательно [7], но основными факторами сдерживающими развитие внедрение в клиническую практику данного направления является трудоемкость и высокая стоимость технологий [5].

Альтернативную методику предложил Meek et al., который в 1958 году выдвинул теорию о краевой регенерации тканей, продемонстрировав возможность быстрого заживления обширных кожных поражений при использовании большого количество микротрансплантатов кожи (микрографтов) размером менее 1-2 мм², существенно меньшей



суммарной площади по сравнению с площадью раны. [8]. В настоящее время микрографты успешно применяются в комбустиологии, дерматологии, стоматологии, ортопедии, лечении хронических ран различной этиологии. В реконструктивной урологии данный подход к замещению дефектов нижних мочевыводящих путей опробован лишь в эксперименте [9-12]. Таким образом, **целью данного исследования** было изучить возможность применения микрографтов слизистой полости рта для формирования уретральной площадки при многоэтапном лечении больных с протяженными стриктурами уретры.

Материалы и методы: Исследование, одобренное локальным независимым комитетом по этике ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского состояло из 2 частей — экспериментальной и клинической. Результаты экспериментальной части опубликованы авторами ранее.

В клинической части исследования после подписания информированного согласия 4 пациентам с протяженными стриктурами уретры выполнены реконструктивные операции с формированием уретральной площадки с использованием микрографтов слизистой полости рта. У всех мужчин стриктуры локализовались в пенильном отделе и являлись рецидивными. Средняя протяженность стриктур составляла $7,5 \pm 1,2$ см. У одного из пациентов уретра была стенозирована на всем протяжении до меатуса. У трех из четырех были участки облитерации просвета, у одного протяженно выраженное сужение (менее 2 мм.) (рис. 1).



Рисунок 1. Пациент Т. Восходящая уретрография: протяженная стриктура пенильного отдела уретры.

На момент начала лечения в урологическом отделении МОНИКИ у всех больных отсутствовало самостоятельное мочеиспускание, длительность стояния цистостомы от 6 до 12 месяцев. При оценке качества жизни при помощи опросника EQ-5D у всех пациентов отмечено выраженное снижение показателей до $0,64 \pm 0,05$ (максимальное значение данного показателя равно 1). Оценку симптомов с использованием опросника PROM-USS перед операцией не проводили в связи с отсутствием самостоятельного мочеиспускания.



У всех больных на первом этапе лечения формировали уретральную площадку с использованием микрографтов слизистой полости рта на основе методики разработанной в экспериментальной части исследования. Под общим обезболиванием выделяли пенильный отдел уретры на всем протяжении, просвет уретры вскрывали до неизменной стенки в обоих направлениях. После ревизии и иссечения измененной уретры со склерозированным спонгиозным телом формировали наружные отверстия уретростом (проксимального и дистального сегментов уретры). Кожу полового члена с фасцией Бака фиксировали отступя 1,5-2см от средней линии с каждой стороны, формируя таким образом границы ложа для трансплантации микрографтов слизистой полости рта. Забор трансплантата слизистой полости рта осуществляли по стандартной методике. Расчет его площади проводили на основании измерений сформированного ложа (в соотношении 1:4). Трансплантат промывали в растворе антибиотиков, содержащем Гентамицин 100мг/л и Ванкомицин 1г/л, очищали от подлежащего жира и механически измельчали в 1мл раствора антибиотиков до фрагментов <1мм² в стерильной чашке Петри (рис. 2). После измельчения избыток растворов удаляли. Полученные микрографты разделяли на две равные части и в разных пробирках смешивали с компонентами фибрин-тромбинового медицинского хирургического клея («Криофит», Плазма-ФТК, Россия) (рис. 3). Затем поочередно вносили компоненты клея со взвешенными в них микрографтами в рану (рис. 4).



Рисунок 2.

Микрографты слизистой полости рта.



Рисунок 3.

Микрографты слизистой полости рта с компонентами фибрин-тромбинового клея

В послеоперационном периоде поддерживали поверхность раны во влажном состоянии. Через 6 месяцев после оценки состояния площадки выполняли второй этап пластики уретры — тубуляризацию. При этом выполняли панч-биопсию уретральной площадки перфоратором Dermal Punch (Miltex, США) диаметром 1мм. с последующим гистологическим исследованием. При тубуляризации уретры, если ширина уретральной площадки составляла менее 2,5 см, по вентральной поверхности неоуретры делали дополнительную аугментирующую вентральную вставку из трансплантата слизистой полости рта по методике «on-lay». Результаты лечения оценивали каждые 3 месяца (УФМ,



УЗИ мочевого пузыря с определением остаточной мочи, уретрография, оценка симптомов при помощи опросника PROM-USS) после завершающего этапа оперативного лечения. Медиана наблюдения составила 9 месяцев. (3-18 мес.). Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ SPSS 26 (SPSS Inc., США). Для выявления различий значений показателей использовали непараметрический критерий Манна-Уитни. При проверке гипотез использован уровень значимости — $p < 0,05$.

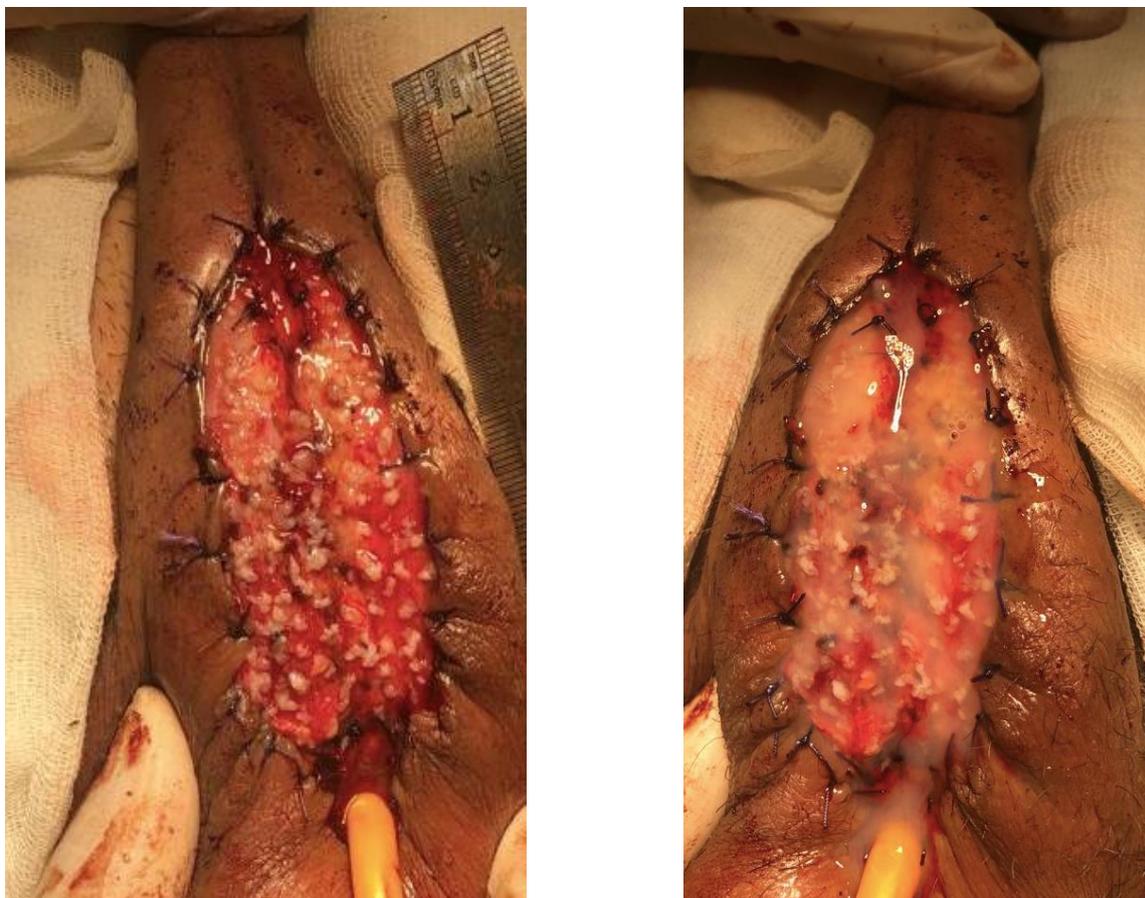


Рисунок 4. Пациент Т. 1 этап уретропластики:
формирование уретральной площадки.

Результаты: К 4-6 месяцу у всех мужчин сформировалась уретральная площадка без выраженных рубцовых изменений (рис. 5). По данным гистологического заключения определяется многослойный плоский неороговевающий эпителий с явлениями гиперпаракератоза и сформированной собственной пластинкой. Всем пациентам выполнена тубуляризация уретры. У двоих пациентов в связи с трудностями мобилизации краев площадки для тубуляризации использовали дополнительный трансплантат слизистой полости рта шириной 1 см, фиксированный к краям площадки вентрально. Дополнительно линия швов укрыта лоскутом tunica Dartos.

После удаления катетера (через 21 день после операции) у всех мужчин восстановилось самостоятельное мочеиспускание удовлетворительной струей. Максимальная скорость мочеиспускания составила $22,7 \pm 4,2$ мл/сек (через 9 мес. после операции, $n=3$) и далее на протяжении всего срока наблюдения существенно не изменялась. Средний объем остаточной мочи после операции составил $34,8 \pm 2,2$ мл., при дальнейшем наблюдении этот показатель варьировал в пределах от $26,5 \pm 5,3$ мл. до $43,8 \pm 4,2$ мл. ($p > 0,05$ между точками).



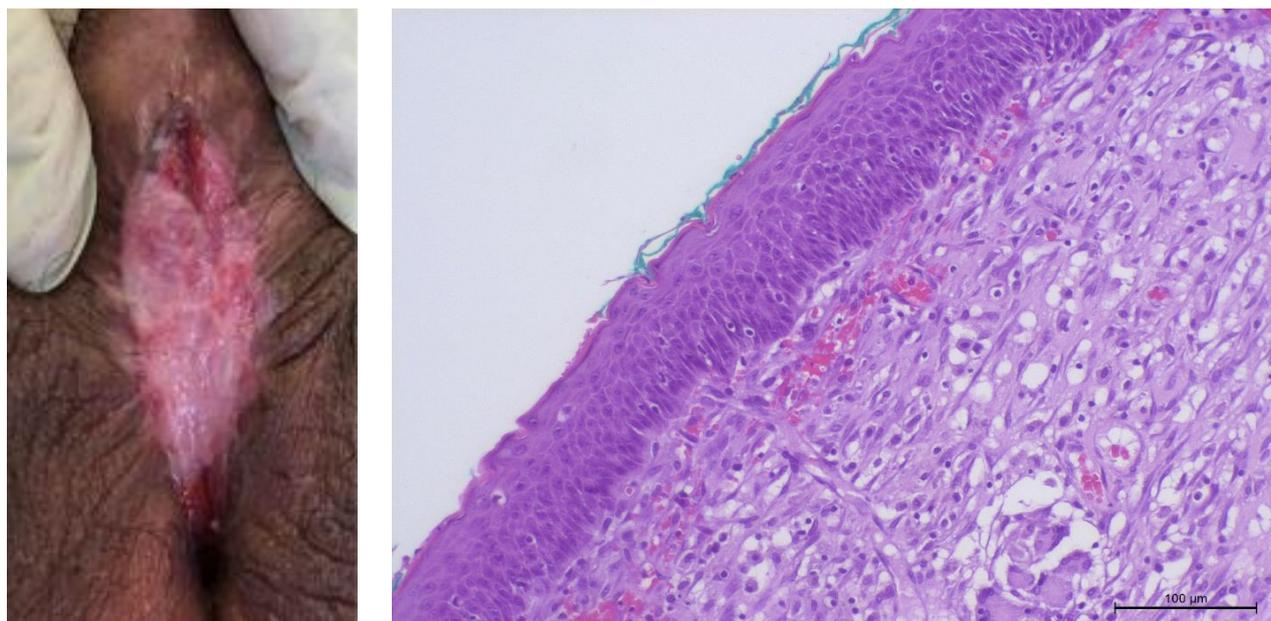


Рисунок 5. Пациент Т. 6 месяцев после 1 этапа пластики уретры: а. сформированная уретральная площадка; в. гистологический препарат: окраска гематоксилином и эозином. Многослойный плоский неороговевающий эпителий.

У всех больных по данным уретрографии сохраняется адекватный просвет уретры (рис. 6).



Рисунок 6. Пациент Т. Восходящая уретрография через 6 месяцев после тубуляризации неоуретры

При анализе результатов анкетирования мужчин опросником PROM-USS через 6 месяцев после оперативного лечения суммарный балл оценки симптомов составил $7,4 \pm 1,2$. При оценке качества жизни опросником EQ-5D выявлено значительное увеличение данных показателей с $0,64 \pm 0,0$ до $0,79 \pm 0,2$ ($p < 0,05$). Все пациенты отметили высокую удовлетворенность результатами лечения.

Обсуждение: Проблема дефицита пластического материала не нова для реконструктивных хирургов различных специальностей. Одним из решений данной проблемы является использование микрографтов, применение которых значительно снижает потребность в донорском материале и сокращает сроки эпителизации раны [8].



В данном исследовании приведены 4 первых в клинической практике случая применения микрографтов слизистой полости рта с фибрин-тромбиновым клеем для формирования уретральной площадки при многоэтапном лечении таких больных. В этой пилотной серии получены весьма обнадеживающие результаты. К 6 месяцу формируется зрелая уретральная площадка без выраженных рубцовых деформаций и необходимых размеров, достаточных для последующей тубуляризации неоуретры. В настоящее время еще рано говорить об эффективности представленной методики ввиду малой выборки пациентов и коротких сроков наблюдения. Среди возможных ее преимуществ необходимо отметить бережливое использование слизистой полости рта при реконструктивных операциях на уретре, сокращение количества этапов лечения в связи отсутствием выраженной рубцовой деформации эпителиальной площадки и неоуретры. Все это должно привести к большей удовлетворенности пациента и врача результатами лечения.

Предлагаемая технология с использованием микрографтов по своей сути является аналогом такой тканеинженерной конструкции, созданной без применения клеточных технологий, а значит и без присущих им недостатков (дороговизна реактивов и оборудования для культивирования *in vitro*, законодательное ограничение клинического применения и т.д.).

Таким образом, новый подход к применению слизистой полости рта в реконструктивной хирургии уретры с использованием микрографтов является перспективным для клинического применения, отличается относительной простотой и возможностью осуществления в условиях стандартной операционной. Окончательные выводы об эффективности данного подхода делать рано. Ее еще предстоит оценить на достаточном материале, длительных сроках наблюдения и в различных клинических ситуациях.

Список литературы:

- 1 Barbagli G, De Angelis M, Palminteri E, Lazzeri M. Failed hypospadias repair presenting in adults. *Eur Urol.* 2006;49:887-894. DOI:10.1016/j.eururo.2006.01.027
- 2 Joshi, P M , Barbagli G, Batra V et al. A novel composite two-stage urethroplasty for complex penile strictures: A multicenter experience. *Indian J Urol,* 2017;33(2):155-158. DOI: 10.4103/0970-1591.203426.
- 3 Kozinn SI, Harty NJ, Zinman L, Buckley JC. Management of complex anterior urethral strictures with multistage buccal mucosa graft reconstruction. *Urology.* 2013 Sep;82(3):718-22. DOI: 10.1016/j.urology.2013.03.081
- 4 Myers JB, McAninch JW, Erickson BA, Breyer BN. Treatment of adults with complications from previous hypospadias surgery. *J Urol.* 2012;188 (2):459-463. DOI:10.1016/j.juro.2012.04.007
- 5 Rashidbenam Z, Jasman M H, Hafez P et al. Overview of Urethral Reconstruction by Tissue Engineering: Current Strategies, Clinical Status and Future Direction. *Tissue Eng Regen Med.* 2019 Aug; 16(4): 365–384. DOI: 10.1007/s13770-019-00193-z
- 6 Osman NI, Hillary C, Bullock AJ, MacNeil S, Chapple CR. Tissue engineered buccal mucosa for urethroplasty: progress and future directions. *Adv Drug Deliv Rev.* 2015 Mar;82-83:69-76. DOI:10.1016/j.addr.2014.10.006
- 7 Федеральный закон от 23 июня 2016 г. N 180-ФЗ "О биомедицинских клеточных продуктах". <https://base.garant.ru/71427992>
- 8 Meek CP. Successful microdermagrafting using the Meek-Wall microdermatome. *Am J Surg.* 1958;96:557–558. DOI: 10.1016/0002-9610(58)90975-9



9 Ajalloueian F, Zeiai S, Rojas R, Fossum M, Hilborn J. One-stage tissue engineering of bladder wall patches for an easy-to-use approach at the surgical table. *Tissue Engineering. Part C, Methods*. 2013;19, 688-696, doi:10.1089/ten.TEC.2012.0633.

10 Nikolavsky D, Manwaring J, Bratslavsky G et. Novel Concept and Method of Endoscopic Urethral Stricture Treatment Using Liquid Buccal Mucosal Graft. *J Urol*. 2016 Dec;196(6):1788-1795. DOI: 10.1016/j.juro.2016.05.028

11 Engberg GR, Chamorro CI, Nordenskjöld A, Fossum M. Expansion of Submucosal Bladder Wall Tissue In Vitro and In Vivo. *Biomed Res Int*. 2016;2016:5415012. DOI: 10.1155/2016/5415012

12 Chamorro CI, Zeiai S, Engberg GR, Fossum M. Minced Tissue in Compressed Collagen: A Cell-containing Biotransplant for Single-staged Reconstructive Repair. *J. Vis. Exp*. 2016; 108, e53061, DOI:10.3791/53061.

