



¹ Институт
повышения
квалификации

² Российская
медицинская
академия
последипломного
образования

³ Городская
клиническая
больница № 57,
Москва

Эндоскопическое лечение ятрогенных стриктур уретры: профилактика рецидивов с помощью препарата Лонгидаза

А.Г. Мартов^{1, 2, 3}, Д.В. Ергаков³

Адрес для переписки: Алексей Георгиевич Мартов, martovalex@mail.ru

Метафилактика рецидива стриктур является актуальной проблемой урологии. Авторы изучили возможности препарата Лонгидаза 3000 МЕ в снижении рецидивов ятрогенных непротяженных (до 1 см) стриктур бульбозного отдела уретры после их эндоскопической коррекции. Использование препарата Лонгидаза позволило снизить частоту рецидива стриктур с 15,5 до 7,5%. Аллергические реакции были отмечены у двух больных, в остальном профиль безопасности препарата был удовлетворительным. Сравнение субъективных (IPSS, QoL) и объективных показателей (объема остаточной мочи, максимальной объемной скорости мочеиспускания) подтвердило, что внутриспонгиозное введение Лонгидазы не оказывает негативного влияния на состояние пациентов без рецидива стриктуры. Результаты проведенного исследования позволяют рекомендовать рутинное использование препарата Лонгидаза для метафилактики стриктур уретры после оперативного лечения.

Ключевые слова: стриктура уретры, рецидив, внутренняя уретротомия, уретропластика, Лонгидаза

Введение

Выбор метода лечения пациентов со стриктурами уретры – один из самых спорных и неоднозначных вопросов современной урологии [1, 2]. Актуальность проблемы обусловлена наличием двух принципиально разных подходов к лечению данного заболевания. Первый подход подразумевает проведение эндоскопических операций для

коррекции стриктур мочеиспускательного канала, второй – выполнение различных пластических операций на мочеиспускательном канале [3, 4].

До настоящего времени урологи не могут достичь единства в определении показаний и противопоказаний для применения эндоскопических методов лечения. Разногласия касаются выбора ме-

тода лечения и техники его выполнения в зависимости от этиологии, локализации и протяженности стриктуры. Отсутствуют точные указания о количестве возможных повторных внутренних уретротомий. Кроме того, значительно разнятся рекомендации по размерам уретрального катетера и срокам его нахождения в мочевых путях в послеоперационном периоде. Обсуждается необходимость проведения противорецидивной терапии. Подобные расхождения обусловлены, с одной стороны, более высокой частотой рецидива после проведения эндоскопического лечения по сравнению с уретропластикой, а с другой – возможными осложнениями и недостатками уретропластики как более инвазивного вмешательства по сравнению с эндоскопическими методами лечения.

Тем не менее в большинстве случаев в качестве первичного метода лечения при коротких стриктурах задней уретры выполняется внутренняя оптическая уретротомия [3]. По данным литературы и исходя из собственного опыта лечения пациентов со стриктурами уретры, эндоскопические методы более эффективны при наличии послеоперационных (ятрогенных) стриктур бульбозного, мембранозного и простатического



отделов мочеиспускательного канала протяженностью не более 1 см [3–6].

Таким образом, в настоящее время стандарты лечения больных со стриктурами уретры окончательно не разработаны, а тактика ведения больных основывается либо на личном опыте известных врачей-урологов, либо на традициях, принятых в той или иной урологической клинике.

Цель исследования

Изучение возможностей препарата Лонгидаза для снижения рецидивов ятрогенных стриктур уретры после их эндоскопической коррекции.

Материал и методы исследования

С января 2011 г. по декабрь 2013 г. на базе городской урологической больницы № 47, а в последующем городской клинической больницы № 57 г. Москвы 105 пациентам проведено эндоскопическое лечение ятрогенных непротяженных (до 1 см) стриктур бульбозного отдела уретры. Все пациенты прошли комплексное клиничко-лабораторное обследование, включающее ультразвуковое исследование уретры, восходящую уретрографию и урофлоуметрию. Микционная цистоуретрография выполнена 18 больным, у которых диагноз стриктуры уретры по данным восходящей уретрографии поставить не удалось.

Критерии включения в исследование:

- наличие самостоятельного мочеиспускания;
- сумма по международной шкале оценки симптомов заболеваний предстательной железы (International Prostate Symptom Score – IPSS) > 25 баллов;
- сумма по шкале оценки качества жизни (Quality of Life – QoL) > 4 баллов;
- емкость мочевого пузыря > 200 мл;
- максимальная объемная скорость мочеиспускания < 10 мл/с;
- протяженность стриктуры < 1 см;
- ятрогенная этиология стриктуры;

- локализация стриктуры в бульбозном отделе уретры;
- сохранность наружного сфинктера;
- отсутствие других причин инфравезикальной обструкции.

При наличии цистостомического дренажа, инсулинозависимого сахарного диабета тяжелого течения, онкологического заболевания органов малого таза, индивидуальной непереносимости Лонгидазы пациенты в исследование не включались. Все пациенты дали информированное согласие на участие, дизайн исследования был одобрен этическим комитетом.

В соответствии с дизайном исследования (рис. 1) и критериями исключения 10 больных были из исследования. Остальные пациенты были рандомизированы на две группы: основную (n = 44) и группу сравнения (n = 51). Всем пациентам была проведена внутренняя оптическая уретротомия по принятой в клинике методике [5, 6]. Пациентам основной группы сразу после уретротомии интраоперационно в спонгиозное тело вводилась Лонгидаза 3000 МЕ, рас-

веденная в 2–3 мл физиологического раствора в расчете 2–3 мл раствора на 0,5 см длины стриктуры, с последующим внутримышечным введением препарата в послеоперационном периоде: всего десять инъекций препарата Лонгидаза 3000 МЕ, одна инъекция в три дня, то есть последняя инъекция проводилась на 30-е сутки после операции. В группе сравнения препарат не вводился. Контрольное обследование (оценка жалоб по шкале IPSS, ультразвуковое исследование для оценки объема остаточной мочи, урофлоуметрия, фиброуретроцистоскопия при подозрении на рецидив) осуществлялось через один, три и шесть месяцев после операции.

За первичную конечную точку исследования было принято наступление рецидива после эндоскопического лечения стриктуры уретры. Вторичными конечными точками являлись оценка нежелательных явлений, связанных с применением препарата, анализ показателей IPSS, QoL, максимальной объемной скорости мочеиспускания и объема остаточной мочи.



Рис. 1. Дизайн исследования

Урология



Таблица. Причины развития стриктур

Причина	Количество больных
Катетеризация мочевого пузыря	39 (45%)
Трансуретральная резекция предстательной железы	35 (41%)
Контактная уретеролитотрипсия	11 (14%)
Всего	85 (100%)

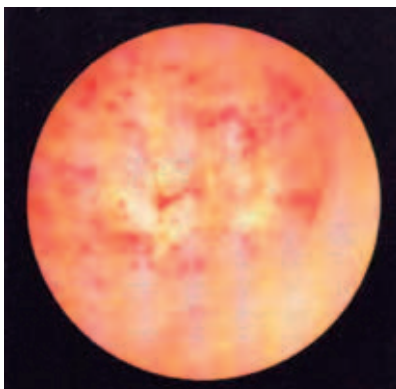


Рис. 2. Уретроскопия. Определяется стриктура мочеиспускательного канала

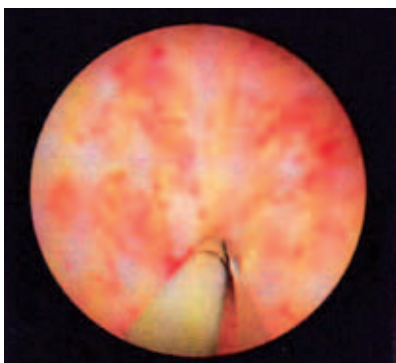


Рис. 3. Через суженное место проводится мочеточниковый катетер № 3F. Начало выполнения уретротомии «холодным» ножом

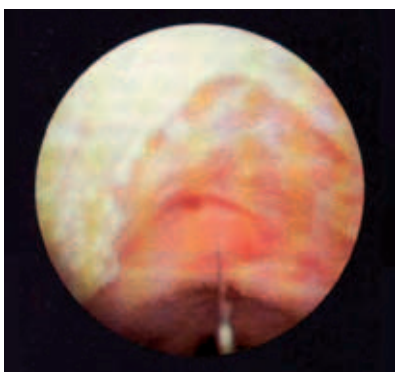


Рис. 4. Уретротомия «холодным» ножом, визуализированы неизменные ткани

В соответствии с протоколом окончательное наблюдение удалось осуществить у 40 пациентов основной и у 45 пациентов контрольной групп. Причиной развития стриктур у больных, включенных в исследование, послужили различные медицинские вмешательства (таблица).

Статистический анализ был проведен с использованием программы Statistica 6.0, статистическую обработку проводили критерием Стьюдента.

Методика операции с введением препарата Лонгидаза

Первоначально выполнялась диагностическая уретроскопия, при которой производился осмотр пенильной части мочеиспускательного канала. При невозможности проведения инструмента в пенильный отдел уретры осуществлялось бужирование уретры специальными проводниковыми и непроводниковыми коническими бужами. После эндоскопического осмотра пенильной уретры и визуализации стриктуры (рис. 2) через суженное место проводилась струна-проводник либо мочеточниковый катетер № 3F (рис. 3). Далее осуществлялась оптическая уретротомия «холодным» ножом или гольмиевым лазером. Рассечение выполнялось строго на 12 часах условного циферблата до появления неизменных тканей (рис. 3, 4), после чего инструмент проводился до мочевого пузыря, выполнялся его осмотр, а также осмотр простатической части мочеиспускательного канала, оценивалась состоятельность наружного сфинктера. На следующем этапе операции рубцовые ткани подвергались абляции гольмиевым лазером (рис. 5). После рассечения стриктуры и абляции рубцовых тканей с целью интраоперационной внутриуретральной профилак-

тики рецидива стриктуры уретры внутриспонгиозно вводился препарат Лонгидаза 3000 МЕ, разведенный в 2–3 мл физиологического раствора из расчета 2–3 мл раствора на 0,5 см длины стриктуры (рис. 6, 7). Длина стриктуры оценивалась с помощью мочеточникового катетера. Для введения препарата использовался эндоскопический инъектор. После завершения введения препарата мочевой пузырь дренировался силиконовым уретральным катетером № 16F на 10–12 дней.

Результаты исследования

Через шесть месяцев после уретротомии проведена оценка эффективности эндоскопического лечения стриктур уретры. Развитие рецидива стриктуры подтверждалось не только с помощью уродинамического исследования, но и выполнением фиброуретроцистоскопии. В основной группе рецидив наблюдался в трех (7,5%) случаях из 40, в группе сравнения – в семи (15,5%) случаях из 45.

Оценка межгрупповых различий подтвердила, что внутриспонгиозное введение препарата Лонгидаза с последующей системной терапией достоверно ($p < 0,05$) снижает вероятность наступления рецидива в два раза при эндоскопической коррекции первичных непротяженных (менее 1 см) стриктур бульбозного отдела уретры, развившихся после эндоскопических операций. По времени все рецидивы возникли через 10–18 недель после проведенной операции. Результаты проведенного исследования позволяют рекомендовать проведение повторных курсов рассасывающей терапии.

Следующим важным показателем оценки качества лечения является переносимость препарата. В основной группе у двух пациентов препарат был отменен из-за развития аллергической реакции. В одном случае на восьмой инъекции препарата возникла кожная зудящая сыпь. Препарат был отменен, реакция купирована назначением антигистаминных препаратов второго поколения и проведением инфузионной терапии. Во втором



случае поводом для отмены проводимого лечения послужила локальная боль в месте внутримышечного введения препарата. У остальных пациентов отмечена хорошая переносимость препарата, при контроле лабораторных данных отклонения показателей в общем и биохимическом анализе крови не обнаружено, также не было изменений в электрокардиограмме. В целом можно констатировать удовлетворительный профиль безопасности препарата Лонгидаза.

Вторичной конечной точкой исследования являлась сравнительная оценка межгрупповых отличий в показателях IPSS, QoL, максимальной объемной скорости мочеиспускания и объема остаточной мочи в сроки один, три и шесть месяцев после операции. Результаты исследований представлены на рисунках 8–11. Анализ полученных результатов свидетельствует, с одной стороны, об эффективности эндоскопических методов коррекции в данной когорте пациентов, а с другой – о том, что внутриспонгиозное введение не ухудшает результаты внутренней уретротомии.

Обсуждение результатов исследования

Возникновение рецидива стриктуры уретры после ее оперативной коррекции открытым или эндоскопическим способом – актуальная проблема урологии. В литературе давно обсуждается вопрос о возможности фармакологической профилактики развития рецидива стриктур после эндоскопической операции или открытой уретропластики, однако до сих пор нет единого общепринятого протокола в отношении конкретного препарата, режимов лечения, нет данных об эффективности проводимого лечения [7].

До конца не изучены вопросы патофизиологии заживления мочеиспускательного канала после операции на уретре. В 2002 г. Da Silva и соавт. опубликовали работу о значении изменения межклеточных взаимодействий в процессе возникновения и рецидивирования стриктур уретры [8].

Согласно фундаментальным сведениям о течении раневого процесса, после стадии альтерации наступает стадия воспаления, переходящая в стадию пролиферации соединительной ткани с преобладанием соединительной ткани, богатой коллагеном. Экспериментальные и последующие клинические исследования показали повышенную экспрессию факторов роста соединительной ткани у пациентов с наличием стриктур мочеиспускательного канала [9]. В работе A.R. Mundy и D.E. Andrich указано, что решающим фактором в возникновении рецидива стриктур уретры является временное соотношение между процессами эпителизации раневой поверхности и скоростью сужения просвета мочеиспускательного канала в результате избыточной экспрессии факторов роста фибробластов [4]. Это свидетельствует о том, что своевременное восстановление слизистой в области послеоперационной раны крайне важно для профилактики возникновения стриктур мочеиспускательного канала.

В настоящее время существует три возможных подхода к метафилактике развития рецидива стриктур мочеиспускательного канала после оперативного лечения. Первый заключается в медикаментозном влиянии на процессы пролиферации, второй – в разработке методов, ускоряющих процессы эпителизации и третий направлен на устранение гипоксических факторов в послеоперационной ране, так как известно, что тканевая гипоксия служит одним из самых мощных индукторов процесса активации фибробластов.

Необходимо отметить, что попытки метафилактики образования рубцовых тканей после операций на уретре предпринимались неоднократно. Длительное шинирование уретры силиконовым катетером, специальное покрытие катетера, повторные аутокатетеризации, повязывание уретры, эндоуретральное облучение (так называемая брахитерапия), эндоуретральное введение митомицина, триамцинолона, использование

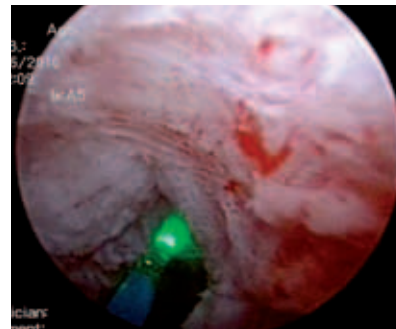


Рис. 5. Гольмиевая лазерная абляция рубцовых тканей после уретротомии «холодным» ножом



Рис. 6. В шприце – препарат Лонгидаза, готовый для внутриспонгиозного введения



Рис. 7. Внутриспонгиозное введение препарата Лонгидаза через эндоскопический инъектор

каптоприлового геля, ингибиторов циклооксигеназы второго типа, галофугинона, гиалуроновой кислоты с карбоксиметилцеллюлозой, лидазы описаны в литературе в качестве метафилактических мер после оперативного лечения стриктур уретры [10–23]. Обилие различных медикаментозных агентов свидетельствует прежде всего об отсутствии идеального способа и служит основанием для поиска других методов.

Ранее препараты гиалуронидазы также использовались для профилактики рецидивирования стриктур уретры, однако ферментные средства на основе гиалуронидазы

урология

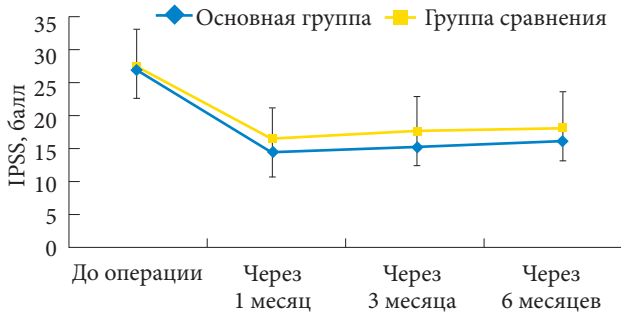


Рис. 8. Изменение показателей шкалы IPSS в обеих группах до и после операции

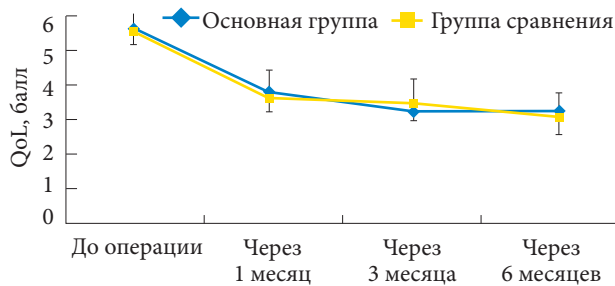


Рис. 9. Изменение показателей шкалы QoL в обеих группах до и после операции

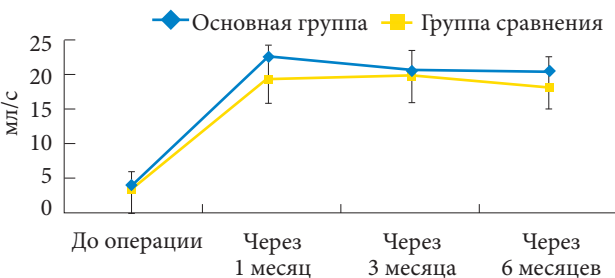


Рис. 10. Изменение показателя максимальной объемной скорости мочеиспускания в обеих группах до и после операции

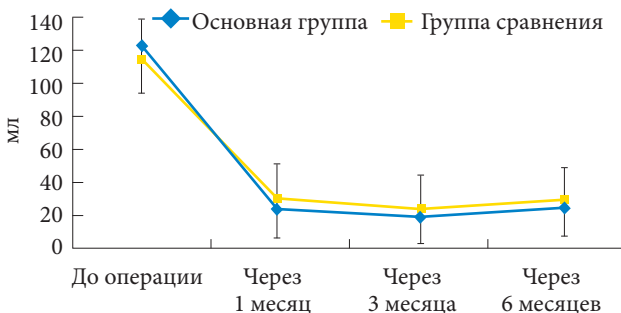


Рис. 11. Изменение показателя объема остаточной мочи в обеих группах до и после операции

показали ограниченную эффективность из-за наличия в организме большого числа ингибиторов, блокирующих активность фермента. Кроме того, они противопоказаны в острую фазу воспалительного процесса. При их применении часто отмечались нежелательные явления в виде непереносимости препарата.

С целью преодоления указанных недостатков был создан новый ферментный препарат Лонгидаза. Препарат получен путем конъюгации фермента гиалуронидазы с сополимером N-оксида 1,4-этиленпиперазина и (N-карбоксиметил)-1,4-этиленпиперазиний бромида. Основной точкой его приложения является нормализация соединительнотканых процессов в области послеоперационной раны. Благодаря удачной комбинации значительно увеличилась устойчивость гиалуронидазы к действию ингибиторов (гепарина, двухвалентного железа), было достигнуто пролонгированное действие препарата (введение необходимо один раз в три – десять дней), снижались его сенсibiliзирующие свойства. Препарат Лонгидаза относится к полифункциональным ферментным препаратам, предназначенным для лечения заболеваний, сопровождающихся гиперплазией соединительной ткани. По механизму действия Лонгидаза существенно отличается от всех препаратов, имеющих в своей основе гиалуронидазу. Препарат оказывает двойное действие: подавляет гиперплазию соединительной ткани и ингибирует воспалительный процесс – причину гиперплазии. К основным терапевтическим эффектам препарата относятся: уменьшение способности связывать воду и вязкость экстрацеллюлярного матрикса соединительной ткани, снижение отека тканей, улучшение микроциркуляции, усиление обмена веществ в тканях, облегчение движения жидкости в межклеточном пространстве, рассасывание воспалительных экссудатов, гематом, инфильтратов, элиминация возбудителей из очага воспаления, увеличение эффектив-

ности противовоспалительной терапии, увеличение биодоступности антибиотиков и других лекарственных средств.

В проведенном исследовании изучалось влияние препарата Лонгидаза на процесс рецидивирования ятрогенных коротких стриктур бульбозного отдела уретры после их эндоскопического рассечения с последующей лазерной аблацией рубцовых тканей. Применение препарата Лонгидаза уменьшило частоту рецидива стриктур с 15,5 до 7,5% у данной категории больных. Субъективные и объективные клинические показатели в обеих группах были сравнимы и статистически не отличались. За исключением двух случаев отмены препарата в связи с гиперчувствительностью, не было зарегистрировано нежелательных явлений, связанных с приемом препарата. Пациенты отмечали удобство применения препарата в связи с его длительным периодом действия.

Заключение

Применение препарата Лонгидаза следует начинать с интраоперационного периода и продолжать его в течение всего срока заживления послеоперационной раны. Назначение препарата в ранние сроки раневого процесса обуславливает лучшие результаты эндоскопического лечения стриктур уретры по сравнению с традиционной методикой. Пролонгированное действие препарата определяет хорошую комплаентность при длительном приеме препарата. Кроме того, трехдневный интервал между введениями Лонгидазы позволяет снизить частоту развития нежелательных явлений, связанных с сенсibiliзацией к препарату. На основании проведенного исследования можно сделать вывод о хорошем соотношении эффективности и безопасности препарата в метафилактике рецидива стриктур уретры после их эндоскопической коррекции, что позволяет рекомендовать его для рутинного использования в клинической практике. ☺



Литература

1. Lumen N., Hoebeke P., Willemsen P. *et al.* Etiology of urethral stricture disease in the 21st century // *J. Urol.* 2009. Vol. 182. № 3. P. 983–987.
2. Santucci R.A., Joyce G.F., Wise M. Male urethral stricture disease // *J. Urol.* 2007. Vol. 177. № 5. P. 1667–1674.
3. Barbagli G., Lazzeri M. Urethral reconstruction // *Curr. Opin. Urol.* 2006. Vol. 16. № 6. P. 391–395.
4. Mundy A.R., Andrich D.E. Urethral strictures // *BJU Int.* 2011. Vol. 107. № 1. P. 6–26.
5. Мартов А.Г., Ераков Д.В., Салюков Р.В. и др. Отдаленные результаты эндоскопического лечения стриктур уретры // *Урология.* 2007. № 5. С. 27–32.
6. Фахретдинов Г.А. Отдаленные результаты эндоскопического лечения стриктур мочеиспускательного канала: дис. ... канд. мед. наук. М., 2011.
7. Pansadoro V., Emiliozzi P. Internal urethrotomy in the management of anterior urethral strictures: long-term follow-up // *J. Urol.* 1996. Vol. 156. № 1. P. 73–75.
8. Da-Silva E.A., Sampaio F.J., Dornas M.C. *et al.* Extracellular matrix changes in urethral stricture disease // *J. Urol.* 2002. Vol. 168. № 2. P. 805–807.
9. Zhang P., Shi M., Wei Q. *et al.* Increased expression of connective tissue growth factor in patients with urethral stricture // *Tohoku J. Exp. Med.* 2008. Vol. 215. № 3. P. 199–206.
10. Gücük A., Tuygun C., Burgu B. *et al.* The short-term efficacy of dilatation therapy combined with steroid after internal urethrotomy in the management of urethral stenoses // *J. Endourol.* 2010. Vol. 24. № 6. P. 1017–1021.
11. Rouanet A., Gagnat A., Puichaud A. *et al.* Efficiency and tolerance of intermittent self-dilatation after internal urethrotomy for urethral strictures // *Prog. Urol.* 2011. Vol. 21. № 13. P. 955–960.
12. Lubahn J.D., Zhao L.C., Scott J.F. *et al.* Poor quality of life in urethral stricture patients treated with intermittent self-dilatation // *J. Urol.* 2013. Vol. 191. № 1. P. 143–147.
13. Olschewski T., Kröpfl D., Seegenschmiedt M.H. Endourethral brachytherapy for prevention of recurrent urethral stricture following internal urethrotomy: first clinical experiences and results // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2003. Vol. 57. № 5. P. 1400–1404.
14. Ma C.G., Guo H., Du C. *et al.* ¹⁹²Ir intraluminal brachytherapy for prevention of urethral re-stricture // *Chin. J. Radiat. Oncol.* 2008. Vol. 17. № 5. P. 361–363.
15. Ayildiz A., Nuhoglu B., Gulerkaya B. *et al.* Effect of intraurethral Mitomycin-C on healing and fibrosis in rats with experimentally induced urethral stricture // *Int. J. Urol.* 2004. Vol. 11. № 12. P. 1122–1126.
16. Mazdak H., Meshki I., Ghassami F. Effect of mitomycin C on anterior urethral stricture recurrence after internal urethrotomy // *Eur. Urol.* 2007. Vol. 51. № 4. P. 1089–1092.
17. Mundy A.R. Adjuncts to visual internal urethrotomy to reduce the recurrence rate of anterior urethral strictures // *Eur. Urol.* 2007. Vol. 51. № 6. P. 1467–1468.
18. Vanni A.J., Zinman L.N., Buckley J.C. Radial urethrotomy and intralesional mitomycin C for the management of recurrent bladder neck contractures // *J. Urol.* 2011. Vol. 186. № 1. P. 156–160.
19. Kumar S., Kapoor A., Ganesamoni R. *et al.* Efficacy of holmium laser urethrotomy in combination with intralesional triamcinolone in the treatment of anterior urethral stricture // *Korean J. Urol.* 2012. Vol. 53. № 9. P. 614–618.
20. Shirazi M., Khezri A., Samani S.M. *et al.* Effect of intraurethral captopril gel on the recurrence of urethral stricture after direct vision internal urethrotomy. Phase II clinical trial // *Int. J. Urol.* 2007. Vol. 14. № 3. P. 203–208.
21. Sciarra A., Salciccia S., Albanesi L. *et al.* Use of cyclooxygenase-2 inhibitor for prevention of urethral strictures secondary to transurethral resection of the prostate // *Urology.* 2005. Vol. 66. № 6. P. 1218–1222.
22. Krane L.S., Gorbachinsky I., Sirintrapun J. *et al.* Halofuginone coated urethral catheters prevent periurethral spongiositis in a rat model of urethral injury // *J. Endourol.* 2011. Vol. 25. № 1. P. 107–112.
23. Chung J.H., Kang D.H., Choi H.Y. *et al.* The effects of hyaluronic acid and carboxymethyl cellulose in preventing recurrence of urethral stricture after endoscopic internal urethrotomy: a multicenter, randomized controlled, single-blinded study // *J. Endourol.* 2013. Vol. 27. № 6. P. 756–762.

Endoscopic Treatment of Iatrogenic Urethral Stricture: Relapse Prevention with Longidaza

A.G. Martov^{1,2,3}, D.V. Yergakov³¹ Institution of Advanced Training² Russian Medical Academy of Postgraduate Education³ Municipal Clinical Hospital № 57, Moscow

Contact person: Aleksey Georgiyevich Martov, martovalex@mail.ru

Metaphylaxis of stricture relapse represents a topical issue in urology. Here, a possibility of using Longidaza 3000 ME for reducing incidence rate of iatrogenic unextended (up to 1 cm) bulbar urethral strictures developed after endoscopic correction was examined. Administration of Longidaza allowed reducing incidence rate of the diseases from 15.5 down to 7.5%. Allergic reactions were noted in 2 patients; otherwise, safety profile was satisfactory. Comparison of subjective (IPSS, QoL) and objective parameters (residual urine volume, maximum volumetric velocity of urination) confirmed that intra-spongiosus administration of Longidaza had no negative effects on condition of patients without stricture. Thus, results of conducted study let to recommend Longidaza in routine use for metaphylaxis of urethral stricture after surgical treatment.

Key words: urethral stricture, relapse of disease, internal urethrotomy, urethroplasty, Longidaza