

DOI: 10.34921/amj.2020.2.008

UDC: 616.643-002-089.87

Arbuliyev M.H., Arbuliyev K.M., Osmanov M.H.**URETRA STRİKTURLARININ RESİDİVİNİN PROFİLAKTİKASI ÜÇÜN
SİTOSTATİKLƏRİN TƏTBİQİ**

*Rusiya Federasiyası Səhiyyə Nazirliyinin «Dağıstan Dövlət Tibb Universiteti»
Ali Təhsil Federal Dövlət büdcə maarif müəssisəsinin Urologiya kafedrası, Maxaçqala, Rusiya*

Xülasə. Məqalədə eksperimentdə sidik kanalının divarının regenerasiya proseslərinə sitostatiklərin təsirinin qiymətləndirilməsi, uretra daralmalarının endoskopik korreksiyasından sonra onun residivinin profilaktikası üçün klinikada sitostatiklərin effektivliyin öyrənilməsi məqsədilə aparılmış tədqiqatın nəticələri təqdim edilmişdir.

Uretranın epitel qışasında çapıqlaşmanın profilaktikası üçün laborator heyvanlarda onun travmatik zədələnməsindən sonra sitostatiklərin tətbiqi ilə eksperimental tədqiqat aparılmışdır; uretranın strikturu olan xəstələrdə residivlərin yaranması əleyhinə istifadə edilən metodlardan biri kimi daxili optik uretrotomiyadan sonra sistostatiklərin selikli qışaaltı yeridilməsinin effektivliyi qiymətləndirilmişdir.

Laborator heyvanların (şinşilla cinsli adadovşanları) uretrasının selikli qışasından alınmış preparatların morfoloji tədqiqi sitostatiklərin yeridilməsi zamanı uretranın selikli qışasında gedən regenerasiyaedici proseslərin daha mötədil (mülayim) xarakterini göstərmişdir. Sitostatiklərin klinik tətbiqi endoskopik müalicədən sonra uretra strikturlarının residiv tezliyini 1,5-2 dəfə azaltmışdır. Beləliklə, uretra strikturlarının kompleks müalicəsində sitostatik preparatların məqsədəuyğunluğu eksperimental və klinik cəhətdən sübut edilmişdir.

Açar sözlər: uretranın daralması, çapıq prosesi, mitomisin, endoskopik müalicə, uretra daralması residivinin profilaktikası

Ключевые слова: стриктура уретры, рубцовый процесс, митомизин, эндоскопическое лечение, профилактика рецидива стриктуры уретры

Key words: urethral stricture, cicatricial process, mitomycin, endoscopic treatment, prevention of recurrence of urethral stricture

Арбулиев М.Г., Арбулиев К.М., Османов М.Г.**ПРИМЕНЕНИЕ ЦИТОСТАТИКОВ
С ЦЕЛЬЮ ПРОФИЛАКТИКИ РЕЦИДИВА СТРИКТУРЫ УРЕТРЫ**

*Кафедра урологии Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Дагестанский государственный медицинский университет», Махачкала, Россия*

В статье приведены результаты исследования, проведенного с целью оценки влияния цитостатиков на процессы регенерации стенки мочеиспускательного канала в эксперименте, изучения эффективности цитостатиков в клинике для профилактики рецидива стриктуры уретры после ее эндоскопической коррекции.

Выполнено экспериментальное исследование с применением цитостатика для профилактики рубцового процесса в эпителии уретры, после травматического повреждения ее у лабораторных животных (кроликов породы шиншилла); оценена эффективность подслизистого введения цитостатика у больных со стриктурой уретры как одного из методов противорецидивной терапии после внутренней оптической уретротомии.

Морфологическое исследование препаратов слизистой уретры лабораторных животных показывает более щадящий характер регенерационных процессов в слизистой уретры при введении цитостатиков. Клиническое применение цитостатиков снизило частоту рецидивов стриктур уретры после эндоскопического лечения до 1,5-2 раз. Таким образом, экспериментально и клинически показана целесообразность применения цитостатических препаратов в комплексном лечении стриктуры уретры.

Тактика лечения пациентов со стриктурами уретры – один из спорных и неоднозначных вопросов современной урологии [1-4]. Актуальность проблемы обусловлена наличием двух принципиально разных подходов к лечению данного заболевания. Первый подход предполагает проведение эндоскопических операций для коррекции стриктур мочеиспускательного канала, второй – выполнение различных пластических операций на уретре [3-6]. Нет единства в вопросе определении показаний и противопоказаний для применения эндоскопических методов лечения. Разногласия касаются выбора метода лечения и техники его выполнения в зависимости от параметров стриктуры. Расхождения обусловлены как более высокой частотой рецидива после проведения эндоскопического лечения по сравнению с уретропластикой, так и возможными осложнениями, и недостатками уретропластики как более травматического вмешательства. Тем не менее, в большинстве случаев первичным методом лечения при коротких стриктурах уретры является внутренняя оптическая уретротомия [3]. Таким образом, в настоящее время стандарты лечения больных со стриктурами уретры и тактика их ведения остаются предметом острых дискуссий. На этом фоне, внутренняя оптическая уретротомия при определении четких показаний к ней и правильном подходе к ее осуществлению, имеет право занимать свою, весьма немаловажную, нишу в обширном списке оперативных вмешательств и методик лечения стриктуры уретры. Вопрос медика-

ментозной профилактики рецидива стриктуры уретры после оперативного лечения интенсивно обсуждается в последние десятилетия. Несмотря на это, единых методик и схем применения того или иного лекарственного препарата, предлагаемого для данных целей, нет. В российской и зарубежной литературе имеются сообщения об эндоеуретральном использовании для профилактики рецидива стриктуры уретры таких препаратов как: лонгидаза, лидаза, триамцинолон, галофугинон, митомицин, ингибиторов циклооксигеназы второго типа.

Целью исследования явилось изучение воздействия препарата «Митомицин» на рубцовый процесс в мочеиспускательном канале в эксперименте, его влияния на процессы регенерации слизистой оболочки мочеиспускательного канала после травматического повреждения, подтверждение предполагаемого положительного эффекта цитостатического препарата в профилактике рубцового процесса в уретре у лабораторных животных, с последующим применением изучаемого препарата в клинике урологии, для определения его возможностей в процессе метафилактики стриктур уретры после их эндоскопического рассечения.

Материал и методы исследования. Для изучения влияния препарата «Митомицин» на рубцовый процесс, его воздействия на эпителий слизистой оболочки, нами проведено экспериментальное исследование с моделированием травматического повреждения уретры и применением «Митомицина» для профилактики рубцового перерождения эпителия слизистой оболочки в процессе восстановления уретры у самцов кроликов породы Шиншилла (табл.):

Таблица. Общая характеристика экспериментального исследования

Количество животных	Характеристика проведенных вмешательств по группам
I группа 8 кроликов	Оперированные животные (травматическое повреждение уретры)
II группа 8 кроликов	Оперированные животные (травматическое повреждение уретры + подслизистое введение раствора препарата Митомицин в день операции)
III группа 8 кроликов	Оперированные животные (травматическое повреждение уретры + подслизистое введение раствора препарата Митомицин в день операции и через 5-7 суток)
IV группа 8 кроликов	Интактный контроль

Экспериментальное исследование проводилось с разрешения этического комитета ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет».

Производился забор биологического материала для морфологического исследования. Гистологические препараты фиксировались в 5% водном растворе нейтрального формалина с последующей импрегнацией азотнокислым серебром по стандартной методике изготовления пленочных препаратов (Куприянов В.В., 1956). Срезы окрашивались гематоксилин-эозином и изучались с помощью электронного микроскопа, подключенного к персональному компьютеру, при увеличении $\times 100$ и $\times 200$ с фотофиксацией. Микроскопическое исследование срезов уретры выявило, что механическая травма на клеточном уровне выражается дефектом покровного много-

слойного плоского эпителия (А), гиперемией капилляров (В), отеком собственного слоя (С) и умеренно выраженной воспалительной инфильтрацией с примесью нейтрофилов (D), что представлено на рис. 1 (контрольная группа животных, материал взят через 30 суток после травматического повреждения, митомицин не вводился).

Травма уретры с введением митомицина сразу после травматического повреждения представлена на рис. 2 и 3. Определяется участок уретры с микродефектом покровного переходного эпителия с начинающейся регенерацией резервных клеток в виде однослойной выстилки (А), по краям, в собственном слое, определяется слабо выраженная лимфоцитарная инфильтрация (В), без признаков пролиферации фибробластов.

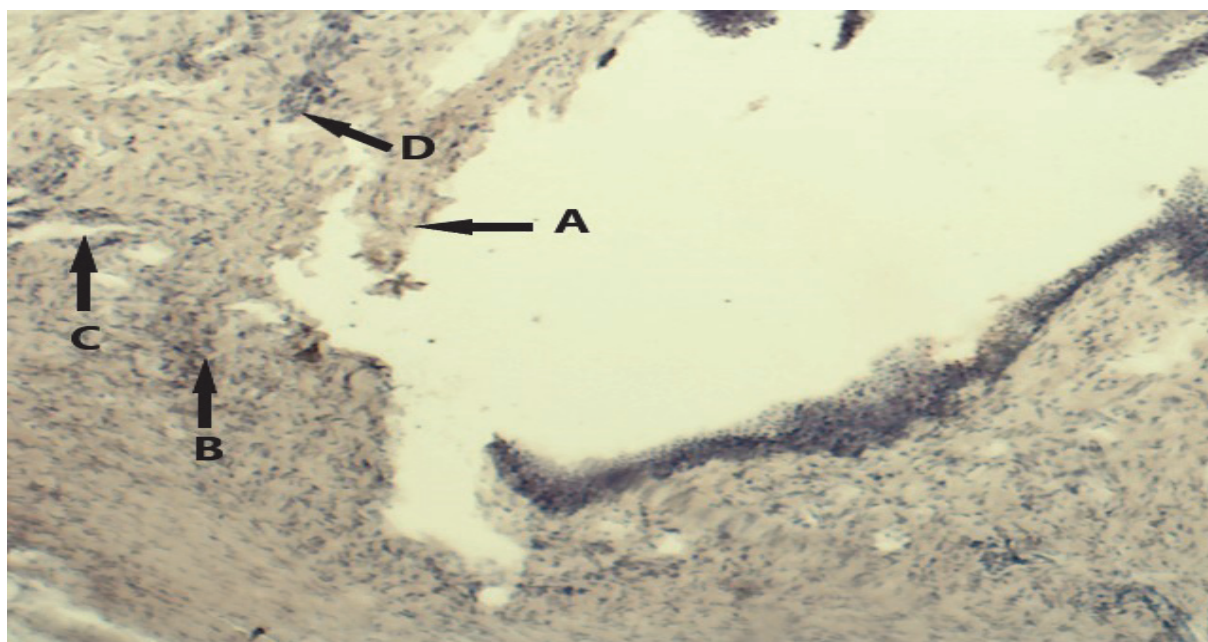


Рис. 1. Микроскопическая картина среза уретры после травматического повреждения (пояснение в тексте). $\times 100$.

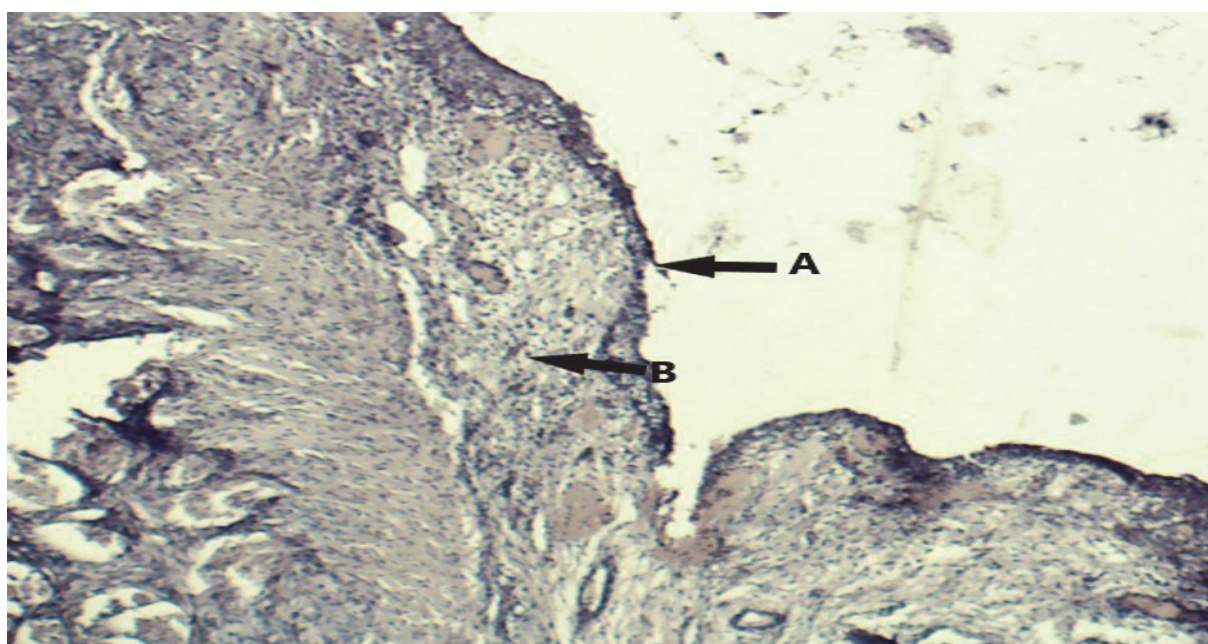


Рис. 2. Картина стенок уретры после травматического повреждения и введения препарата Митомицин (пояснение в тексте). $\times 100$.

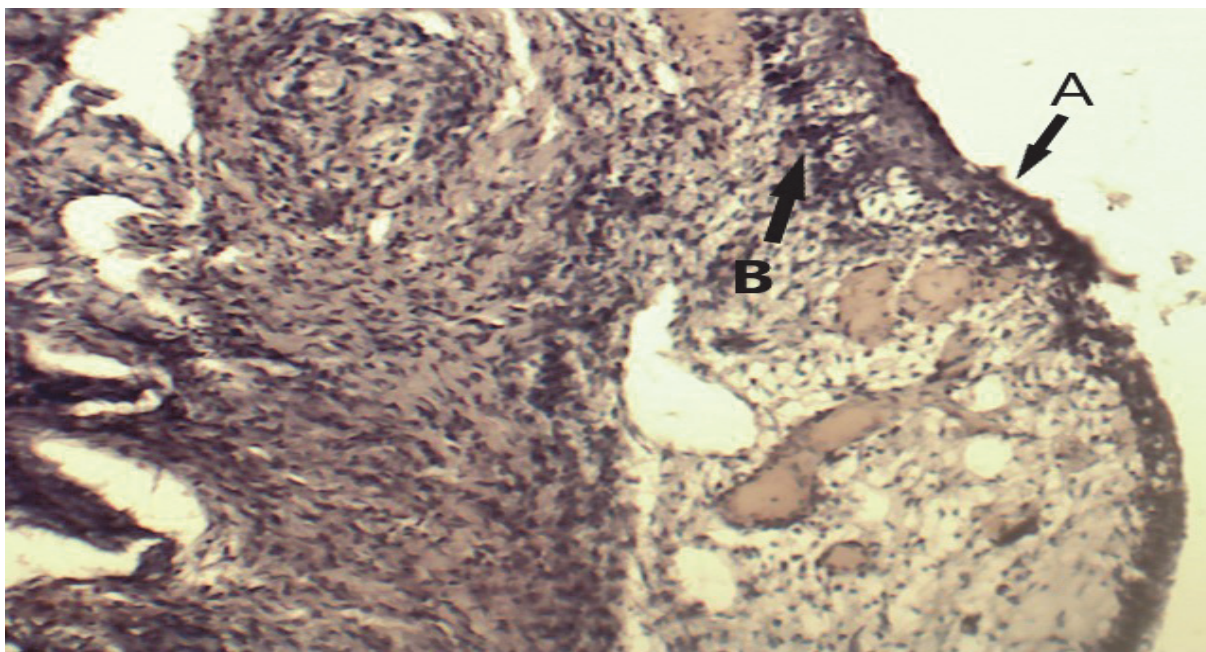


Рис. 3. Картина стенок уретры после травматического повреждения и введения препарата Митомидин (пояснение в тексте). x200.

Таким образом, у опытной серии животных с травмой уретры и инъектированием (двукратным) в стенку уретры митомидина, наблюдались морфологические признаки более активной регенерации эпителия слизистой оболочки (А), затихания воспалительной реакции со слабо выраженной очаговой лимфоцитарной инфильтрацией и ангиогенезом, без признаков фибропластической трансформации и стенозирования просвета (В) (рис. 4 а, б, 5).

Результаты исследования и их обсуждение. Микроскопическое исследование срезов уретры выявило, что механическая травма на клеточном уровне выражается дефектом покровного многослойного плоского эпителия, гиперемией капилляров, отеком собственного слоя и умеренно выраженной воспалительной инфильтрацией с примесью нейтрофилов. У животных опытной серии с травмой мочеиспускательного канала и 2-х кратным введением в стенку уретры митомидина наблюдались морфологические признаки более активной регенерации эпителия слизистой оболочки, затихания воспалительной реакции со слабо выраженной очаговой лимфоцитарной инфильтрацией и ангиогенезом, без признаков фибропластической трансформации и стенозирования просвета.

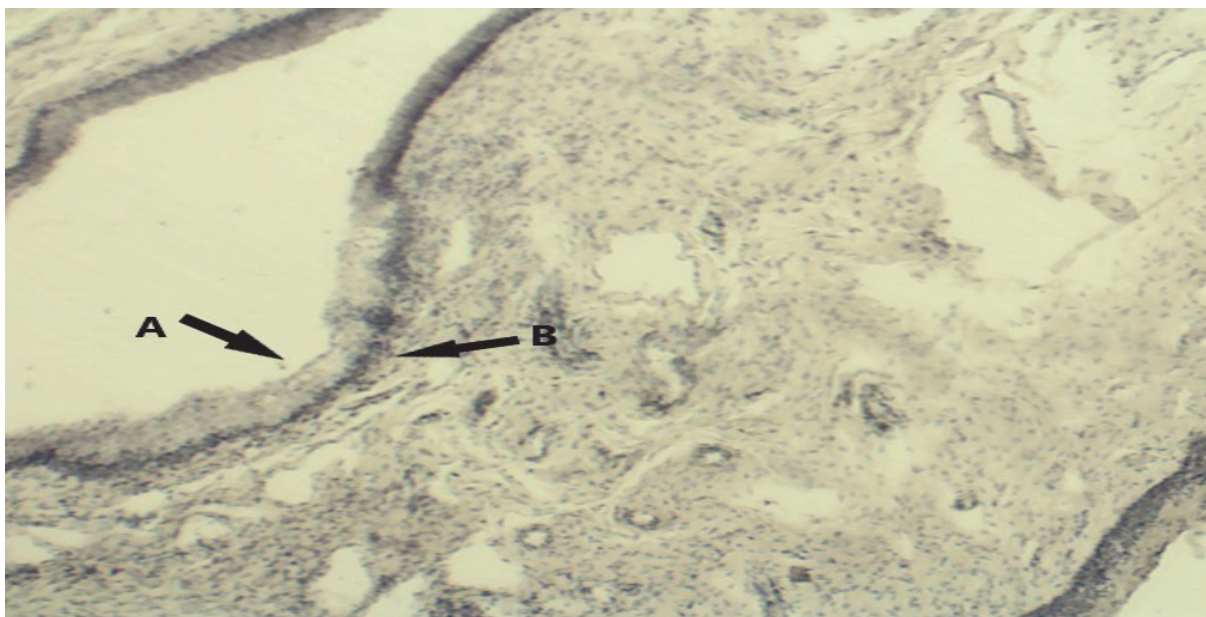
Следующим этапом нашего исследования стало практическое применение препарата «Митомидин» в процессе эндоскопического лечения непротяженных стриктур уретры. С

января 2014 г. по июль 2019 г. на базе Республиканского Урологического Центра 45 пациентам проведено эндоскопическое лечение непротяженных (до 1 см) стриктур различных отделов уретры. Все пациенты прошли комплексное клиничко-лабораторное обследование, включающее восходящую уретрографию и урофлоуметрию.

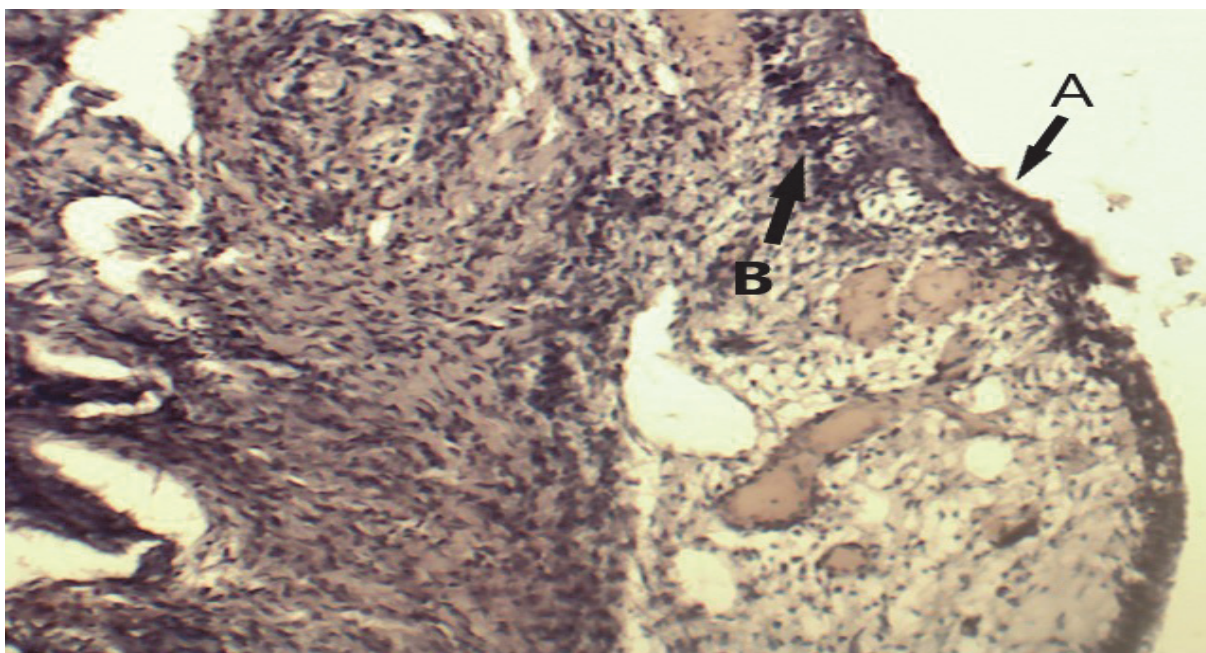
Критерии включения в исследование:

- наличие самостоятельного мочеиспускания;
- сумма по международной шкале оценки симптомов заболеваний предстательной железы (International Prostate Symptom Score – IPSS) > 25 баллов;
- максимальная объемная скорость мочеиспускания < 10 мл/с;
- протяженность стриктуры < 1 см;
- сохранность наружного сфинктера;
- отсутствие других причин инфравезикальной обструкции;
- информированное добровольное согласие пациента на участие в исследовании.

В соответствии с планом исследования пациенты были разделены на две группы: основную (n=20) и группу сравнения (n=25). Всем пациентам была проведена внутренняя оптическая уретротомия по принятой в клинике методике [5, 6]. Пациентам основной группы сразу после оптической



A



B

Рис. 4. Картина стенок уретры после травматического повреждения и введения препарата Митоминин (пояснение в тексте). А) $\times 100$; В) $\times 200$.

уретромиии «холодным» ножом строго на 12 часах условного циферблата, интраоперационно, в область рассечения стриктуры, на 10 и 14 часах условного циферблата, эндоскопической иглой – инъектором вводился раствор препарата «Митоминин» (40 мг вещества + 40 мл 0,9% раствора хлорида натрия) из расчета 1 мл раствора на 0,5 см длины стриктуры. Длина стриктуры оценивалась с помощью мочеточникового катетера. После завершения введения препарата мочевого пузыря дренировался силиконовым

уретральным катетером № 16-18F на 10–14 дней. В группе сравнения препарат не вводился. Контрольное обследование (оценка жалоб по шкале IPSS, ультразвуковое исследование для оценки объема остаточной мочи, урофлоуметрия, уретроцистоскопия при подозрении на рецидив) осуществлялось через один, три и шесть месяцев после операции.

Статистическая обработка клинических и экспериментальных результатов исследований проводилась с вычислением средних

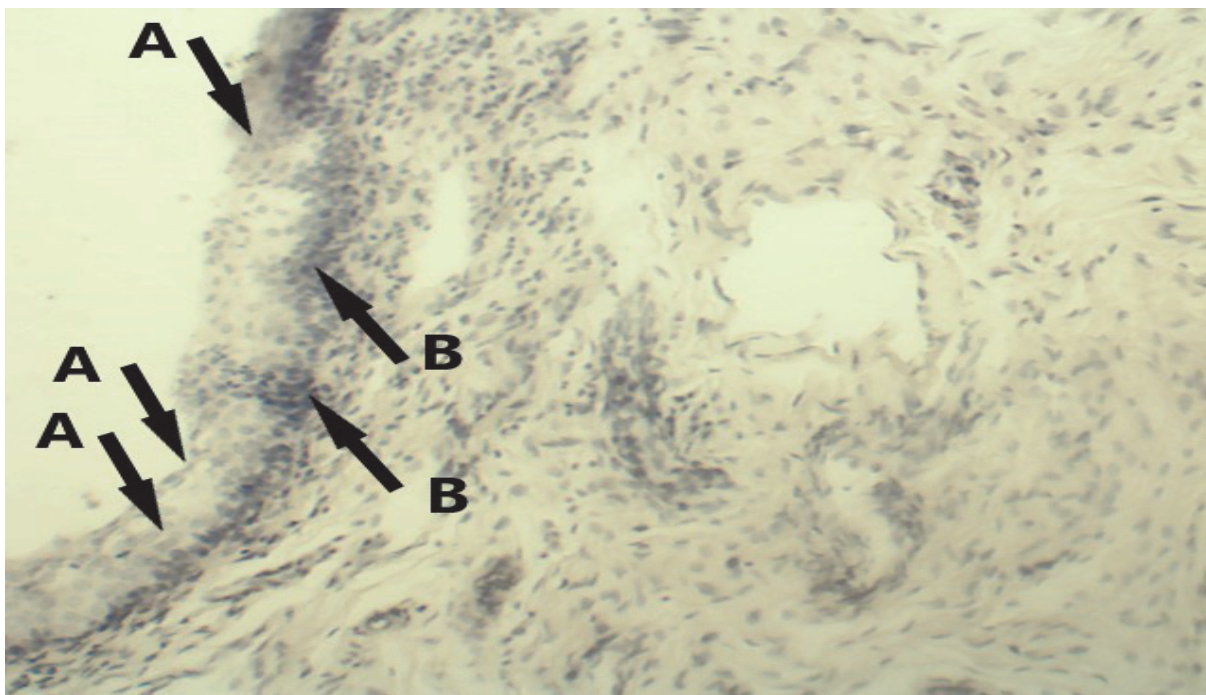


Рис. 5. Картина стенок уретры после травматического повреждения и двукратного введения препарата Митомицин (пояснение в тексте). x200.

величин (M), определением их ошибок ($\pm m$), среднего квадратичного отклонения (с), оценки достоверности различий по критерию Стьюдента (t) с использованием ПК и прикладных компьютерных программ «Statistica 6,0», «EXCEL 2003».

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 уретроцистоскопии. В основной группе рецидив наблюдался в трех (15%) случаях из 20, в группе сравнения – в семи (28%) случаях из 25. Оценка межгрупповых различий подтвердила, что подслизистое введение препарата «Митомицин» ($p < 0,05$) снижает вероятность наступления рецидива в два раза при эндоскопической коррекции непротяженных (менее 1 см) стриктур уретры. По времени все рецидивы возникли через 15–20 недель после проведенной операции. Следующим важным показателем оценки качества лечения является переносимость препарата. В основной группе пациентов отмечена хорошая переносимость препарата, при контроле лабораторных данных отклонений в общем и биохимическом анализах крови не об-

наружено, также не было изменений в электрокардиограмме. В целом можно констатировать удовлетворительный профиль безопасности препарата «Митомицин».

В проведенном исследовании изучалось влияние препарата Митомицин на процесс рецидивирования коротких стриктур уретры после их эндоскопического лечения. Применение препарата Митомицин уменьшило частоту рецидива стриктур с 28 до 15% у данной категории больных. Субъективные и объективные клинические показатели в обеих группах были сравнимы и статистически не отличались.

Заключение. Использование в противорецидивной терапии препарата «Митомицин» показало свою эффективность в процессе экспериментального исследования и подтвердило его на практике, при этом не отмечалось побочных эффектов, как местного, так и системного характера. На основании проведенного исследования можно сделать вывод о хорошем соотношении эффективности и безопасности препарата в профилактике рецидива стриктур уретры после их эндоскопического лечения, что позволяет применять его в клинической практике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Коган М.И., Красулин В.В., Митусов В.В., Глухов В.П., Шангичев А.В., Наранов С.В. Оперативное лечение стриктур и облитераций уретры // Урология, 2015, № 2, с. 17-23.
2. Живов А.В., Мазуренко Д.А., Тедеев Р.Л., Пушкарь Д.Ю. Стриктура уретры: современные терминологические, этиопатогенетические, эпидемиологические характеристики // Московский Уролог, 2015, № 5,6, с. 14-15, 12-13.
3. Мартов А.Г., Ергаков Д.В., Салюков Р.В. и др. Отдаленные результаты эндоскопического лечения стриктур уретры // Урология, 2007, № 5, с. 27-32.
4. Фахретдинов Г.А. Отдаленные результаты эндоскопического лечения стриктур мочеиспускательного канала: дисс. ... канд. мед. наук. Москва, 2011, 156 с.
5. Котов С.В. Стриктуры уретры у мужчин. Выбор метода уретропластики. Москва: АБВ-пресс, 2018, 184 с.
6. Mundy A.R. Adjuncts to visual internal urethrotomy to reduce the recurrence rate of anterior urethral strictures // Eur. Urol., 2007, vol. 51, No 6, pp. 1467-1468.
7. Мартов А.Г., Фахреддинов, Г.А., Максимов, В.А., Корниенко, С.И., Ергаков Д.В. Осложнения и неудачи трансуретральных операций на мочеиспускательном канале // Вестник РНЦПР МЗ РФ, 2011, № 11, с. 17-22.
8. Коган М.И., Митусов В.В., Шангичев А.В., Глухов В.П., Аметов Р.Э., Наранов С.В. Сравнение результатов уретропластики оральной слизистой и влагалищной оболочки яичка при передних стриктурах мочеиспускательного канала / Материалы XIII конгресса Российского общества урологов. Москва, 2013, с. 154.
9. Коган М.И. Стриктуры уретры у мужчин. Реконструктивно-восстановительная хирургия. Иллюстрированное руководство. Москва: Практическая медицина, 2010, 145 с.
10. Гвасалия Б.Р., Щеплев П.А., Гринев А.В. Послеоперационные осложнения реконструктивной уретропластики // Андрология и генитальная хирургия, 2012, №1, с. 62-70.
11. Пушкарь Д.Ю., Живов А.В., Багаудинов М.Р., Исмаилов М.-Р.М. Качество жизни мужчин после различных операций по поводу стриктуры уретры // Андрология и генитальная хирургия, 2013, №2, с. 26-31.
12. Давыдов Д.С., Цариченко Д.Г., Безруков Е.А., Суханов Р.Б., Винаров А.З., Сорокин Н.И., и др. Осложнения гольмиевой лазерной энуклеации гиперплазии предстательной железы // Урология, 2018, №1, с.42-47.

REFERENCES

1. Kogan M.I., Krasulin V.V., Mitusov V.V., Glukhov V.P., Shangichev A.V., Naranov S.V. Operativnoye lecheniye striktur i oblitteratsiy uretry [Surgical treatment of strictures or obliterations of urethra] // Urologiia [Urology], 2015, vol. 2, pp. 17-23.
2. Zhivov A.V., Mazurenko D.A., Tedeyev R.L., Pushkar' D.YU. Striktura uretry: sovremennyye terminologicheskiye, etiopatogeneticheskiye, epidemiologicheskiye kharakteristiki [Urethral stricture: modern terminological, etiopathogenetic, epidemiological characteristics] // Moskovskiy Urolog [Moscow Urologist], 2015, vol. 5,6, pp. 14-15, 12-13.
3. Martov A.G., Yergakov D.V., Salyukov R.V. i dr. Otdalennyye rezul'taty endoskopicheskogo lecheniya striktur uretry [Long-term results of endoscopic treatment of urethral strictures] // Urologiia [Urology], 2007, vol. 5, pp. 27-32.
4. Fakhretdinov G.A. Otdalennyye rezul'taty endoskopicheskogo lecheniya striktur mocheispushkatel'nogo kanala: dis. ... kand. med. nauk [Long-term results of endoscopic treatment of urethral strictures: PhD thesis]. Moscow , 2011, 156 p.
5. Kotov S.V. Strikтуры uretry u muzhchin. Vybora metoda uretrophlastiki [Urethral strictures in men. The choice of urethroplasty.]. Moscow: ABV-press, 2018, 184 p.
6. Mundy A.R. Adjuncts to visual internal urethrotomy to reduce the recurrence rate of anterior urethral strictures // Eur. Urol., 2007, vol. 51, No 6, pp. 1467-1468.
7. Martov A.G., Fakhredinov, G.A., Maksimov, V.A., Korniyenko, S.I., Yergakov D.V. Oslozhneniya i neudachi transuretral'nykh operatsiy na mocheispushkatel'nom kanale [Complications and failures of transurethral operations on the urethra] // Vestnik RNTSRR MZ RF [Bulletin of the Russian Science and Technology Center of the Ministry of Health of the Russian Federation], 2011, vol. 11, pp. 17-22.
8. Kogan M.I., Mitusov V.V., Shangichev A.V., Glukhov V.P., Ametov R.E., Naranov S.V. Sravneniye rezul'tatov uretrophlastiki oral'noy slizistoy i vlagalishchnoy obolochkoy yaichka pri perednikh strikturakh mocheispushkatel'nogo kanala [Comparison of the results of urethroplasty of the oral mucosa and vaginal membrane of the testicle with anterior strictures of the urinary tract] / Materialy XIII kongressa Rossiyskogo obshchestva urologov [Materials of the XIII Congress of the Russian Society of Urology], Moscow, 2013, p. 154.
9. Kogan M.I. Strikтуры uretry u muzhchin. Rekonstruktivno-vosstanovitel'naya khirurgiya. Illyustrirovannoye rukovodstvo [Urethral strictures in men. Reconstructive surgery. Illustrated Guide]. Moscow: Prakticheskaya meditsina [Practical Medicine], 2010, 145 p.
10. Gvasaliya B.R., Shcheplev P.A., Grinev A.V. Posleoperatsionnyye oslozhneniya rekonstruktivnoy uretrophlastiki [Postoperative complications of reconstructive urethroplasty] // Andrologiya i genital'naya khirurgiya [Andrology and Genital Surgery], 2012, vol. 1, pp. 62-70.
11. Pushkar' D.YU., Zhivov A.V., Bagaudinov M.R., Ismailov M.-R.M. Kachestvo zhizni muzhchin posle razlichnykh operatsiy po povodu striktury uretry [Quality of life of men after various methods of operative treatment for

- urethral stricture] // Andrologiya i genital'naya khirurgiya [Andrology and Genital Surgery], 2013, vol. 2, pp. 26-31.
12. Davydov D.S., Tsarichenko D.G., Bezrukov Ye.A., Sukhanov R.B., Vinarov A.Z., Sorokin N.I., i dr. Oslozhneniya gol'miyevoe lazernoy enukleatsii giperplazii predstatel'noy zhelezy [Complications of the holmium laser enucleation of prostate for benign prostatic hyperplasia] // Urologiya [Urology], 2018, vol. 1, pp. 42-47.

Arbuliyev M.G., Arbuliyev K.M., Osmanov M.G.

APPLICATION OF CYTOSTATICS PURPOSE OF PREVENTION OF RECURRENCE OF URETHRAL STRICTURE

*Department of Urology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education
"Dagestan State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation,
Makhachkala, Russia*

Summary. The article presents the results of a study conducted to assess the effect of cytostatics on the regeneration of the urethra wall in an experiment, to study the effectiveness of cytostatics in a clinic for the prevention of recurrence of urethral stricture after its endoscopic correction.

An experimental study was carried out using cytostatics for the prevention of cicatricial process in the epithelium of the urethra, after traumatic damage to it, in laboratory animals (Chinchilla rabbits); The effectiveness of submucosal administration of cytostatic in patients with urethral stricture as one of the methods of anti-relapse therapy after internal optical urethrotomy was evaluated.

A morphological study of the mucosal preparations of the urter of laboratory animals shows a more gentle character of the regenerative processes in the urethral mucosa with the introduction of cytostatics. The clinical use of cytostatics has reduced the frequency of recurrence of urethral strictures after endoscopic treatment to 1.5-2 times. Thus, experimentally and clinically shown the feasibility of using cytostatic drugs in the complex treatment of urethral stricture.

Авторы для корреспонденции:

Арбулиев Камиль Магомедович – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой урологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Дагестанский государственный медицинский университет», Махачкала, Россия

E-mail: kamil-dok@mail.ru

Османов Магомед Гаджимурадович – аспирант кафедры урологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Дагестанский государственный медицинский университет», Махачкала, Россия

E-mail: mr.osmanov22@mail.ru

Rəyçi: tibb e.d., prof. M.X.Əliyev