

## ОСОБЛИВОСТІ ЛІКУВАННЯ НЕПРОТЯЖНИХ СТРИКТУР УРЕТРИ З ВИКОРИСТАННЯМ МІТОМІЦИНУ С

©Д. Р. Шеремета, Д. З. Воробець

*Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького*

**РЕЗЮМЕ.** Відновлення нормальної прохідності уретри є однією із найскладніших задач у хірургії цих станів. Для запобігання формуванню стриктур, зокрема, при ятрогенних втручаннях, іноді використовують цитостатики. Так, мітоміцин С застосовується для лікування чи запобігання формуванню рубцевих змін у постопераційний період.

**Мета роботи** – з'ясування ефективності дії мітоміцину С для запобігання формуванню стриктур при оптичній уретротомії.

**Матеріал і методи.** Обстежено та прооперовано 120 пацієнтів зі стриктурами уретри та клінічно-вираженим порушенням акту сечовипускання. Пацієнтів поділено на 2 групи: контрольну, в якій оптична уретротомія виконана без введення мітоміцину С (n=45), та дослідну – оптична уретротомія виконувалась із введенням мітоміцину С (n=75). Оптична уретротомія проводилась за стандартною методикою з використанням уретротому з «холодним» ножом. Мітоміцин С застосовували в концентрації 0,2 мг/мл і вводили в рубцеву тканину.

**Результати.** Стриктури ятрогенного генезу траплялися найчастіше і склали 55,0 %. На другому місці були посттравматичні стриктури (24,2 %). Приблизно однакова кількість пацієнтів мали стриктури уретри запального та ідіопатичного генезу, відповідно 10,0 та 10,8 %. Аналіз локалізації стриктур виявив, що у 6,7 % пацієнтів вони знаходилися в човноподібній ямці, у 17,1 % – у пенільному відділі уретри, у 55,8 % – у бульбарному відділі уретри та у 20,4 % – у двох і більше пошкоджених відділах уретри. Після проведення оптичної уретротомії через 12 місяців спостереження у контрольній групі ще у 4 пацієнтів спостерігались ознаки рецидиву стриктури. У дослідній групі явищ рецидиву не було виявлено у жодного пацієнта, порівняно з попереднім контрольним візитом у 3 місяці.

**Висновок.** Проведення оптичної уретротомії та проведення оптичної уретромії із введенням мітоміцину С найбільш ефективне при протяжності стриктур до 2 см. При більш протяжних стриктурах використання мітоміцину С менш ефективне.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** стриктура уретри; мітоміцин С; оптична уретротомія; шкала IPSS.

**Вступ.** В останні роки відмічається суттєвий ріст числа стриктур уретри у чоловіків [1–3]. Стриктура уретри – це хронічний фіброз і звуження просвіту уретри внаслідок травм таза та промежини, запальних процесів та ятрогенних втручань, включаючи трансуретральну резекцію, катетеризацію уретри та лікування раку простати [1–4]. Симптоми стриктур уретри є неспецифічними і можуть накладатися на інші загальні захворювання, пов'язані із нижніми сечовивідними шляхами та інфекціями сечовивідних шляхів, що перешкоджає своєчасній діагностиці [4].

Відновлення нормальної прохідності уретри є однією із найскладніших задач у хірургії цих станів [5–7]. Із появою нових методик, орієнтованих на максимальне збереження кровопостачання і мінімізації травми спонгіозного тіла зростає відсоток позитивних результатів у пацієнтів після оперативного лікування. Так, наприклад, у 93 % випадків протяжних стриктур бульбозного відділу уретри із використанням розширювальної пластики букальним трансплантантом вдається відновити прохідність уретри з позитивним функціональним результатом [4].

Для запобігання формуванню стриктур, зокрема при ятрогенних втручаннях, іноді використовують цитостатики. Так, мітоміцин С застосовується для лікування чи запобігання формуванню

рубцевих змін у постопераційний період у різних тканинах [8–10]. Залежно від локалізації оперативного поля його вводять внутрішньовенно, внутрішньоміхурово, внутрішньочеревно, а також місцево. Препарат мітоміцин С має виражені антифіброblastичні властивості та перешкоджає утворенню колагену у тканинах. Механізм його дії пов'язаний із утворенням поперечних зшивок ДНК-ДНК, що перешкоджає дії гелікази і, як наслідок, проліферації клітин [8, 11].

**Мета роботи** – з'ясування ефективності дії мітоміцину С для запобігання формуванню стриктур при оптичній уретротомії.

**Матеріал і методи дослідження.** Обстежено та прооперовано 120 пацієнтів зі стриктурами уретри та клінічно-вираженим порушенням акту сечовипускання. Усім пацієнтам проведено ультразвукові дослідження нирок, сечового міхура та простати з визначенням об'єму залишкової сечі, а також уретрографію, урофлоуметрію та анкетування за шкалою IPSS (міжнародний індекс сумарної оцінки захворювань передміхурової залози). Лабораторні дослідження включали загальний і біохімічний аналізи крові, коагулограму, загальний аналіз сечі та посів сечі на мікрофлору з визначенням чутливості до антибіотиків, групи крові та резус-фактора.

Критерії включення: наявність у пацієнтів стриктури уретри протяжністю до 2 см, вік старше

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення 18 років. Вік пацієнтів коливався від 18 до 78 років, із середнім показником 40 років. Критерії включення: наявність у пацієнтів стриктури уретри протяжністю понад 2 см, вік до 18 років, пацієнти з тяжкими коагулопатіями, з тяжким імунодефіцитом, запальним процесом в активній фазі, індивідуальною непереносимістю мітоміцину С.

Пацієнтів поділено на 2 групи: контрольну, в якій оптичну уретротомію виконано без введення мітоміцину С (n=45), та дослідну – оптична уретротомія виконувалась із введенням мітоміцину С (n=75).

Мітоміцин С застосовували в концентрації 0,2 мг/мл і вводили за допомогою ін'єкційної голки Williams для цистоскопії. Препарат вводили в рубцеву тканину радіально у 9 рівновіддалених секторів умовного циферблату, по 0,5–1,0 мл до моменту проведення інцизії.

Оптичну уретротомію проводили за стандартною методикою з використанням уретротома з «холодним» ножом до відновлення адекватного просвіту, що не чинить перешкоди для проведення інструменту.

Результати оцінювали через 7 днів (момент видалення уретрального катетера), а також через 3 та 12 місяців.

Для з'ясування ефективності лікування досліджували об'єм залишкової сечі, проводили анкетування пацієнта за шкалою IPSS, урофлоуметрію (на 3 та 12 місяці після операції).

**Результати й обговорення.** Основу дослідження складають результати ретроспективного

аналізу та проспективного дослідження 120 пацієнтів, у котрих була діагностована стриктура уретри, які перебували на обстеженні та лікуванні в урологічній клініці Львівської обласної клінічної лікарні в період 2019–2023 роки.

Стриктури ятрогенного генезу траплялись найчастіше і складали 55,0 % (табл. 1). Серед них ідентифікували пацієнтів, які раніше перенесли трансуретральні операції з приводу захворювань сечостатевої системи – 39,2 %, і пацієнтів, в анамнезі котрих були катетеризації сечового міхура – 15,8 %. На другому місці були посттравматичні стриктури (24,2 %). Приблизно однакова кількість пацієнтів була зі стриктурою уретри запального та ідіопатичного генезу, відповідно 10,0 та 10,8 %.

Таблиця 1. Розподіл пацієнтів за етіологічним фактором виникнення стриктури уретри

Етіологічний фактор	Кількість пацієнтів		
	абсолютна	відносна, %	
Травматичний	29	24,2	36,7
Запальний	12	10,0	7,4
Ідіопатичний	13	10,8	8,8
Ятрогенний зокрема в анамнезі:	66	55,0	47,1
– катетеризація	19	15,8	16,2
– трансуретральні операції	47	39,2	30,9
Всього	120	100	100,0

На рисунку 1 наведений розподіл пацієнтів за віком відповідно до класифікації ВООЗ. Серед них понад 40 % були працездатного віку.

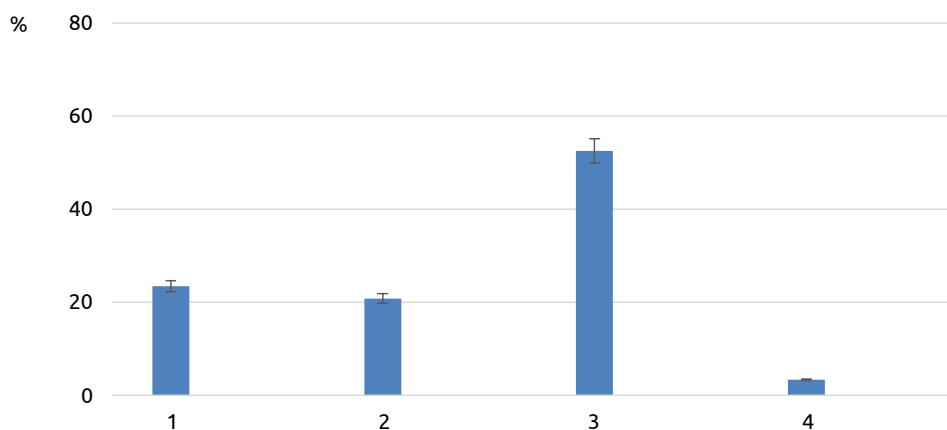


Рис. 1. Розподіл пацієнтів за віком (1 – до 45 років, 2 – 45–59 років, 3 – 60–74 роки, 4 – понад 75 років).

Аналіз локалізації стриктури виявив, що у 6,7 % пацієнтів вона знаходиться в човноподібній ямці, у 17,1 % – у пенільному відділі уретри, у 55,8 % – у бульбарному відділі уретри та у 20,4 % – у двох і більше пошкоджених відділах уретри (рис. 2).

За протяжністю стриктури уретри усіх 120 пацієнтів було поділено на 3 групи. До 1 см – 37 пацієнтів, 1 – 1,5 см – 59 пацієнтів і 1,5 – 2 см – 24 пацієнта (табл. 2).

ентів, 1 – 1,5 см – 59 пацієнтів і 1,5 – 2 см – 24 пацієнта (табл. 2).

Таблиця 2. Протяжність стриктури уретри у пацієнтів

Кількість пацієнтів, осіб	Протяжність стриктури, см
39	до 0,9
59	1–1,5
24	1,6–2,0

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення

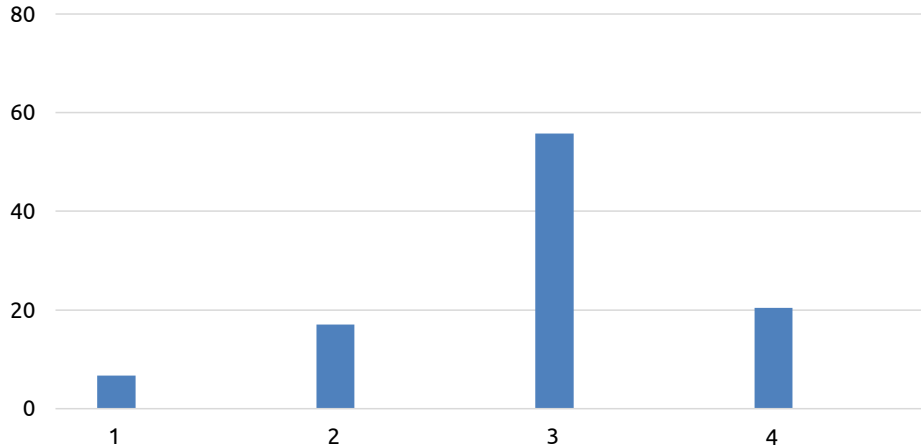


Рис. 2. Локалізація стриктури уретри у пацієнтів (1 – човноподібний відділ, 2 – пенільний відділ, 3 – бульбарний відділ, 4 – пошкодження двох і більше відділів).

Уретроскопію проводили у всіх випадках для підтвердження діагнозу та виключення новоутворень, дивертикулів і чужорідних тіл сечовидільного каналу. Дослідження проводилось уре-

троскопом виробництва Karl Storz 22 Fr.

На рисунку 3 наведений приклад виконання оптичної уретротомії стриктури бульбарного відділу уретри з використанням мітоміцину С.

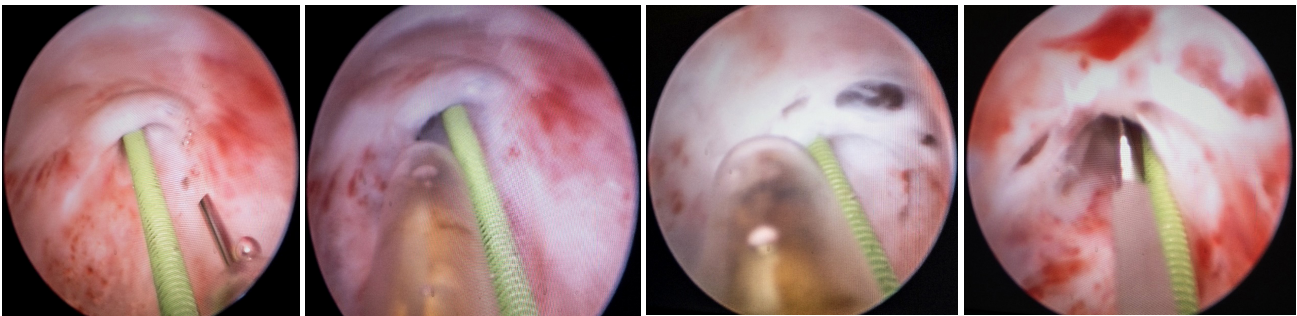


Рис. 3. Пацієнт Л., 68 років. Уретроскопія. Стриктура бульбарного відділу уретри. Процес циркулярного введення мітоміцину та виконання оптичної уретротомії за допомогою «холодного» ножа.

Діагноз: Стриктура бульбарного відділу уретри. Гостра затримка сечі. Епіцистостома. Скарги: на наявність епіцистостоми.

Анамнез хвороби: зі слів пацієнта, близько 3 тижнів тому почав відмічати утруднення акту сечовипускання, стоншення струменя сечі, що поступово наростали, аж до моменту, коли 8 вересня трапилась ГЗС. За місцем проживання спроба встановлення уретрального катетера, яка виявилась невдалою (перешкода, яку не вдалось подолати), встановлено епіцистостому. Дробстежений. Виконане стандартне передопераційне обстеження.

25.09.19 – операція. Оптична уретротомія. Введення р-ну мітоміцину С в рубцеву тканину з наступним розсіченням тканини «холодним ножом».

Післяопераційний період без ускладнень. Епіцистостому видалено. Отримував антибактеріальну, дезінтоксикаційну, протизапальну терапію. Виписаний у задовільному стані, із функціонуючим катетером Фолея на подальше амбулаторне лікування.

Після проведення оптичної уретротомії з використанням уретротома з «холодним» ножом і відновлення адекватного просвіту проводили спостереження за пацієнтами на 7 день, на 3-й та 12-й місяці.

Так, на 3-у місяці спостереження у контрольній групі (n=45) у 35 пацієнтів на контрольному УЗ-обстеженні з'явилась залишкова сеча. Середній бал за шкалою IPSS становив 19 балів, а щодо урофлуометрії, то середня  $Q_{max}$  сягала 8,8 мл/с.

У дослідній групі (n=75) у 14 пацієнтів виникла залишкова сеча. Середній бал за шкалою IPSS становив 7 балів, а щодо урофлуометрії, то середня  $Q_{max}$  сягала 14,8 мл/с.

Через 12 місяців спостереження у контрольній групі ще у 4 пацієнтів, згідно з вказаними показниками, спостерігались ознаки рецидиву стриктури. У дослідній групі 2 пацієнти не з'явилися на контрольний огляд, проте явищ рецидиву не було виявлено у жодного пацієнта, щодо попереднього контрольного візиту в 3 місяці.

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення

Отже, складна анатомія уретри, використання ригідного інструмента, невідповідність його діаметру просвіту уретри, тривала ішемія органа під час і після ендурологічних маніпуляцій – це фактори, що можуть призводити до ятрогенних пошкоджень. Також існують невиявлені ятрогенні пошкодження уретри при катетеризації сечового міхура, що виконується практично при будь-якій хірургічній операції. Так, протягом 6 місяців були виявлені значні пошкодження уретри при плановій катетеризації сечового міхура – 7,7 випадків на 1000 пацієнтів [12]. Упровадження трансуретральних методик, використання цитостатиків для запобігання формуванню стриктур, привело до зменшення частки використання відкритих оперативних втручань, однак сприяло зростанню складних протяжних звужень уретри.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Hampson L. A. Male urethral strictures and their management / L. A. Hampson, J. W. McAninch, B. N. Breyer // *Urology*. – 2014. – Vol. 11. – P. 43–50.
2. Canadian Urological Association guideline on male urethral stricture / K. F. Rourke, B. Welk, R. Kodama [et al.] // *Can. Urol. Assoc. J.* – 2020. – Vol. 14 (10). – P. 305–316. DOI: 10.5489/cuaj.6792.
3. Male urethral stricture: American Urological Association Guideline / H. Wessells, K. W. Angermeier, S. Sean Elliott [et al.] // *The J. of Urology*. – 2017. – Vol. 197 (1). – P. 182–193. DOI: 10.1016/j.juro.2016.07.087.
4. Treatment of male urethral strictures – possible reasons for the use of repeated dilatation or internal urethrotomy rather than urethroplasty / C. Heyns, J. Van der Merwe, J. Basson, A. Van der Merwe // *South African Journal of Surgery*. – 2012. – Vol. 50 (3). – P. 82–87. DOI: 10.7196/sajs.1081.
5. Simple urethral dilatation, endoscopic urethrotomy, and urethroplasty for urethral stricture disease in adult men / S. S. Wong, R. Narahari, A. O’Riordan [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2010. – Vol. 4. – P. CD006934.
6. Santucci R. Urethrotomy has a much lower success rate than previously reported / R. Santucci, L. Eisenberg // *J. Urol.* – 2010. – Vol. 183. – P. 1859–1862.

#### REFERENCES

1. Hampson, L.A., McAninch, J.W., & Breyer, B.N. (2014). Male urethral strictures and their management. *Urology*, 11, 43-50.
2. Rourke, K.F., Welk, B., & Kodama, R. (2020). Canadian Urological Association guideline on male urethral stricture. *Can. Urol. Assoc. J.*, 14(10), 305-316. DOI: 10.5489/cuaj.6792.
3. Wessells, H., Angermeier, K.W., Sean Elliott, S., & Christopher M. Gonzalez, C.M. (2017). Male Urethral Stricture: American Urological Association Guideline.

Аналізуючи пацієнтів із рецидивом стриктури як у контрольній, так і дослідній групах, де пацієнти належали до підгрупи первинних стриктур (від 1,6 до 2 см) виявлено, що проведення оптичної уретромії та проведення оптичної уретромії з введенням мітоміцину С найменш ефективно при протяжних стриктурах. Його не варто пропонувати при лікуванні протяжних рубцевих процесів в уретрі. Найкращі показники урофлоуметрії та балу IPSS були у підгрупі з протяжністю стриктури від 0,5 до 1 см.

**Висновок.** Проведення оптичної уретротомії та проведення оптичної уретромії з введенням мітоміцину С найефективніше при протяжності стриктур до 2 см. При протяжніших стриктурах використання мітоміцину С менш ефективно.

7. Naudé A. M. What is the place of internal urethrotomy in the treatment of urethral stricture disease? / A. M. Naudé, C. F. Heyns // *Nature Clin. Pract. Urol.* – 2005. – Vol. 2 (11). – P. 538–545.
8. Park J. J. Mitomycin C in the treatment of anterior urethral strictures / J. J. Park, T. L. Kuo, C. R. Chapple // *Nature Reviews Urology*. – 2018. – Vol. 15. – P. 717–718. DOI: 10.1038/s41585-018-0102-1.
9. Effect of mitomycin - C and triamcinolone on preventing urethral strictures / O. Kurt, F. Gevher, C. M. Yazic [et al.] // *Int. Braz. J. Urol.* – 2017. – Vol. 43 (5). – P. 939–945. DOI: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2016.0191.
10. Intralesional injection of mitomycin C following internal urethrotomy of de novo bulbar urethral stricture: New experience using a novel adjustable-tip needle / Y. A. Noureldin, A. Abdallah Fathy, S. Ahmed [et al.] // *Arab Journal of Urology*. – 2021. – Vol. 19(4). – P. 473–479. DOI: 10.1080/2090598X.2021.1891688.
11. D. Jamieson, C. Mitomycin. In book: Encyclopedia of Cancer, 2014. – P. 2879–2883. DOI: 10.1007/978-3-662-46875-3\_3773.
12. Long-term outcomes of urethral catheterisation injuries: a prospective multi-institutional study / N. F. Davis, N. R. Bhatt, E. MacCraith [et al.] // *World J. Urol.* – 2020. – Vol. 38 (2). – P. 473–480. DOI: 10.1007/s00345-019-02775-x.

*The J. of Urology*, 197(1), 182-193. DOI: 10.1016/j.juro.2016.07.087.

4. Heyns, C., Van der Merwe, J., Basson, J., & Van der Merwe, A. (2012). Treatment of male urethral strictures – possible reasons for the use of repeated dilatation or internal urethrotomy rather than urethroplasty. *South African Journal of Surgery*, 50(3), 82-87. DOI: 10.7196/sajs.1081.

5. Wong, S.S., Narahari, R., & O’Riordan, A. (2010). Simple urethral dilatation, endoscopic urethrotomy, and

- Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення
- urethroplasty for urethral stricture disease in adult men. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 4, CD006934.
6. Santucci, R., & Eisenberg, L. (2010). Urethrotomy has a much lower success rate than previously reported. *J. Urol.*, 183, 1859-1862.
7. Naudé, A.M., & Heyns, C.F. (2005). What is the place of internal urethrotomy in the treatment of urethral stricture disease? *Nature Clin. Pract. Urol.*, 2(11), 538-545.
8. Park, J.J., Kuo, T.L., & Chapple, C.R. (2018). Mitomycin C in the treatment of anterior urethral strictures. *Nature Reviews Urology*, 15, 717-718. DOI: 10.1038/s41585-018-0102-1.
9. Kurt, O., Gevher, F., & Yazic, C.M. (2017). Effect of mitomycin - C and triamcinolone on preventing urethral strictures. *Int. Braz. J. Urol.*, 43(5), 939-945. DOI: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2016.0191.
10. Noureldin, Y.A., Abdallah Fathy, A., & Ahmed, S. (2021). Intralesional injection of mitomycin C following internal urethrotomy of *de novo* bulbar urethral stricture: New experience using a novel adjustable-tip needle. *Arab Journal of Urology*, 19(4), 473-479. DOI: 10.1080/2090598X.2021.1891688.
11. Jamieson, D. & Mitimicyn, C. (2014). *Encyclopedia of Cancer*, 2879-2883. DOI: 10.1007/978-3-662-46875-3\_3773.
12. Davis, N.F., Bhatt, N.R., MacCraith, E., Flood, H.D., Mooney, R., Leonard, G., & Walsh, M.T. (2020). Long-term outcomes of urethral catheterisation injuries: a prospective multi-institutional study. *World J. Urol.*, 38(2), 473-480. DOI: 10.1007/s00345-019-02775-x.

## FEATURES OF THE TREATMENT OF NON-CONTINUOUS URETHRAL STRICTURE USING MITOMYCIN C

©D. R. Sheremeta, D. Z. Vorobets

*Danylo Halytsky Lviv National Medical University*

**SUMMARY.** Restoration of normal urethral patency is one of the most difficult tasks in surgery for these conditions. Cytostatics are sometimes used to prevent the formation of strictures, in particular during iatrogenic interventions. Mitomycin C is used to treat or prevent the formation of scar changes in the postoperative period.

**The aim** – to find out the effectiveness of mitomycin C to prevent the formation of strictures during optical urethrotomy.

**Material and Methods.** 120 patients with urethral strictures and clinically pronounced urinary incontinence were examined and operated on. Patients were divided into 2 groups: control – optical urethrotomy was performed without the introduction of mitomycin C (n=45) and experimental – optical urethrotomy was performed with the introduction of mitomycin C (n=75). Optical urethrotomy was performed according to the standard technique using a urethrotome with a "cold" knife. Mitomycin C was used at a concentration of 0.2 mg/ml and injected into scar tissue.

**Results.** Strictures of iatrogenic genesis were most common and accounted for 55.0 %. In second place were post-traumatic strictures (24.2 %). Approximately the same number of patients had urethral stricture of inflammatory and idiopathic origin, respectively 10.0 and 10.8 %. The analysis of the localization of the stricture revealed that in 6.7 % of patients it is located in the navicular fossa, in 17.1 % – in the penile part of the urethra, in 55.8 % – in the bulbar part of the urethra, and in 20.4 % – in two or more damaged parts of the urethra. After optical urethrotomy, after 12 months of observation in the control group, 4 more patients showed signs of stricture recurrence. In the experimental group, no relapse was detected in any patient in relation to the previous control visit in 3 months.

**Conclusion.** Optical urethrotomy and optical urethrotomy with the introduction of mitomycin C are most effective for strictures up to 2 cm in length. For longer strictures, the use of mitomycin C is less effective.

**KEY WORDS:** urethral stricture; mitomycin C; optical urethrotomy; IPSS scale.

Отримано 20.10.2023

Електронна адреса для листування: dv@ukr.net