

Безменко А.А., Шмидт А.А., Коваль А.А.

ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия
имени С.М. Кирова» МО РФ
КЛИНИКА АКУШЕРСТВА И ГИНЕКОЛОГИИ
194044, Санкт-Петербург, ул. Ак. Лебедева, д. 6, лит. В



ПРИМЕНЕНИЕ ER:YAG-ЛАЗЕРА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НЕДЕРЖАНИЯ МОЧИ ПРИ НАПРЯЖЕНИИ У ЖЕНЩИН

(Учебно-методическое пособие)

Санкт-Петербург
2014

УДК

ББК

Применение Er:YAG-лазера для лечения недержания мочи при напряжении у женщин / Учебно-методическое пособие // (По рекомендации Ученого совета Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, протокол № 2 от 27.10.2014г). - 2014. – с. 79 с илл.

ISBN

В подготовке учебно-методического пособия принимали участие специалисты кафедр акушерства и гинекологии, урологии, патологической анатомии, клинической биохимии и лабораторной диагностики, рентгенологии и радиологии с курсом ультразвуковой диагностики Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова МО РФ: д.м.н. профессор Долгов Г.В., д.м.н. Молчанов О.Л., к.м.н. Элькин Г.И., к.м.н. Глушаков Р.И., к.м.н. доцент Гайворонских Д.И., Сибирёв С.А., Ладонина С.В., Скиба М.О.

В издании с современных позиций представлен обзор консервативных методов лечения недержания мочи при напряжении у женщин, описаны основные положения лазеротерапии, механизм действия и особенности режима Fotona SMOOTH. Представлены результаты собственного опыта применения Er:YAG-лазера для лечения недержания мочи при напряжении у женщин и синдрома вагинальной релаксации. Определены показания и алгоритмы использования технологий IntimaLase и IncontiLase.

Пособие предназначено для слушателей факультетов последипломного и дополнительного образования и врачей акушеров-гинекологов, урологов.

СОДЕРЖАНИЕ

Список сокращений.....	4
Предисловие	5
Глава 1. Консервативные методы лечения недержания мочи при напряжении у женщин.....	7
Глава 2. Физические основы лазеротерапии	15
2.1 Общие положения.....	16
2.2 Воздействие лазерного излучения на биологические ткани...	19
Глава 3. Применение Er:YAG-лазера в гинекологии. Особенности режима SMOOTH	23
Глава 4. Лечение недержания мочи при напряжении у женщин Er:YAG- лазером Fotona XS Dynamis (технологии IntimaLase и IncontiLase). Порядок работы.....	27
Глава 5. Результаты и анализ собственных наблюдений.....	42
5.1 Характеристика пациенток.....	47
5.2 Оценка эффективности лечения.....	51
5.3 Результаты морфологических, биохимических и инструментальных методов исследования.....	54
5.4 Оценка качества жизни пациенток до и после лечения.....	61
Заключение	67
Приложения	69
Меры безопасности при работе с лазерным излучением	
Нормативные документы	
Требования к медицинскому персоналу при работе с лазерным излучением	
Литература	73

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АТФ – аденозинтрифосфорная кислота

БОС – биологическая обратная связь

МРТ – магнитно-резонансная томография

НМ – недержание мочи

НМПН – недержание мочи при напряжении

СФЖ – Сексуальная Функция Женщин, вопросник качества жизни пациентов

ТМТД – тренировка мышц тазового дна

ЭМГ – электромиография

ЭМС – электромиостимуляция

Er:YAG – эрбиевый лазер на иттрий-алюминиевом гранате

GA – G-set[©] (гинекологический набор) angular, угловой адаптер

GC – G-set[©] (гинекологический набор) circular, круговой адаптер

GS – G-set[©] (гинекологический набор), gynecological speculum (гинекологическое зеркало), лазерный рефлексор

I-QOL – Incontinence Quality Of Life, вопросник качества жизни пациентов с недержанием мочи

PFDI-20 – Pelvic Floor Distress Inventory, вопросник качества жизни пациентов с тазовыми дисфункциями

POP-Q – Pelvic Organ Prolapse Quantification, классификация пролапса органов малого таза

SF-36 – Health Status Survey, стандартизированный неспецифический вопросник качества жизни

ПРЕДИСЛОВИЕ

Недержание мочи (НМ) у женщин является не только медицинской, но и серьезной социальной, гигиенической и экономической проблемой. По данным международной статистики от 30 до 77 % женского населения страдает от данного заболевания [22,30,36,45]. Не представляя непосредственной угрозы жизни, это заболевание в некоторых развивающихся странах не привлекает внимания органов здравоохранения и правительства. Проблема остается ограниченной рамками семьи. В странах с высоким жизненным уровнем проблема НМ занимает особое место, поскольку сопровождается серьезными психоэмоциональными расстройствами, приводит к социальной дезадаптации вплоть до остракизма. По прогнозам большинства исследователей количество пациенток с НМ будет расти в связи с увеличением числа женщин старшей возрастной группы, что обусловлено увеличением жизненного уровня и общей продолжительности жизни населения Земли. В связи с повсеместно изменяющимся социальным статусом пациентки не хотят мириться даже с минимальными проявлениями НМ и подчас настаивают на немедленном устранении имеющегося у них дефекта. Трудно переоценить экономический ущерб, который наносит НМ. В США на решение проблемы инконтиненции тратится более 26 млрд. долларов в год. Годовая стоимость только гигиенических прокладок составляет до 103 USD на одну больную с недержанием мочи при напряжении (НМПН) [63].

Соответственно, интерес к данной проблеме специалистов в области урогинекологии остается стабильно высоким: на сайте библиотеки Кокрейна только за 2013 г. осуществлено 712 779 запросов по теме “stress urinary incontinence”, а количество ежегодных публикаций в системе PubMed за период с 2000 по 2013 год увеличилось почти вдвое.

Традиционно, приоритет в лечении НМПН у женщин остаётся за хирургическими методами как наиболее эффективными. В то же время хирургическое лечение показано не всем пациенткам, а существующие на сегодняшний день хирургические способы коррекции НМ, к сожалению, не лишены недостатков (нарушения сексуальной функции, создание избыточной обструкции нижних мочевых путей, неврит запирающего нерва, ограничения послеоперационного периода и др.), кроме того рецидивы НМ после хирургического лечения составляют от 5,7% до 30-40% [22,45,53,54,58,59].

Желание каждой пациентки избавиться от непроизвольных потерь мочи наименее травматичным и безопасным способом привело к разработке и внедрению в практику множества консервативных методов лечения НМ, которые традиционно широко используются и продолжают совершенствоваться. Этому способствует и появление новых медицинских технологий, в частности, использование лазерной энергии для коррекции НМПН.

Лазерные медицинские технологии обладают широкими возможностями воздействия на живую ткань (облучение, иссечение, испарение, коагуляция). Уникальные свойства лазерного излучения позволяют воздействовать на отдельные клетки, органы и организм в целом. Внедрение лазерных методов лечения в практику требует специальной подготовки врача.

Глава 1

Консервативные методы лечения недержания мочи при напряжении у женщин

Одним из наиболее простых методов, который многие женщины интуитивно используют еще до визита к врачу, является поведенческая (бихевиоральная – от англ. *behavior* «поведение») терапия. Этот метод подразумевает изменение образа жизни, отказ от курения, снижение массы тела у больных с ожирением (вес у большинства пациенток превышает норму на 30% и более), рациональное потребление жидкости, отказ от употребления алкоголя, кофе, регулярное опорожнение кишечника, лечение легочных заболеваний. Вместе с тем поведенческая терапия является лишь симптоматической и не оказывает влияния на этиопатогенез заболевания, что объясняет ее сравнительно низкую эффективность и бесперспективность изолированного использования [57].

Учитывая, что одним из основных звеньев патогенеза НМПН является ослабление мышечно-связочного аппарата тазового дна, разрабатывались разнообразные методики лечебной физкультуры, наибольшее признание из которых получила гимнастика, предложенная калифорнийским гинекологом Арнольдом Кегелем (1948). Утверждения специалистов по поводу ценности упражнений Кегеля абсолютно неоднозначны, и даже могут быть полярно противоположны. Некоторые исследования подобных методик показали повышение риска возникновения НМПН во время их использования, а также большую заболеваемость среди

физически активных женщин и спортсменок по сравнению с женщинами, избегавшими упражнений. Однако в группе женщин, прибегавших к умеренной физической активности, распространенность НМПН существенно ниже, чем в контрольных группах. Поэтому остается неясным, может ли лечебная физкультура предотвратить развитие НМПН [30,56]. Несмотря на это, упражнения для тренировки мышц тазового дна (ТМТД) всегда оставались наиболее часто рекомендуемым видом консервативного лечения НМПН, направленным на восстановление тонуса мышц тазового дна, улучшение кровообращения в органах малого таза и нормализацию психоэмоционального статуса пациенток. Во многих исследованиях доказано, что ТМТД эффективна при легкой и средней степени НМПН, но для поддержания достигнутых результатов необходимо проводить ТМТД не эпизодами, а систематически в течение ряда лет. Следует отметить тот факт, что возраст играет существенную роль при проведении ТМТД - чем моложе женщина, тем эффективнее этот метод. Из-за использования различных схем тренировок и оценки результатов невозможно получить объективную картину эффективности ТМТД [30,34,39,45].

Одним из факторов, влияющих на эффективность ТМТД, является неспособность от 40 до 60% пациентов изолированно сокращать мышцы тазового дна, особенно если учесть, что эти мышцы являются “анатомически скрытыми”. Вместо того, чтобы активизировать мышцы тазового дна, пациенты обычно сокращают мышцы-антагонисты – прямую мышцу живота, ягодичные, бедренные мышцы, еще больше повышая при этом внутрибрюшное давление. Очевидно, что такие упражнения оказываются не только неэффективными, но и способствуют усугублению НМ [52]. Более того, около 35% женщин не способны к волевому сокращению мышц тазового дна даже после тщательных индивидуальных тренировок [Цит. по 5].

Этим было обусловлено появление в конце 50-х годов XX века метода ТМТД в режиме биологической обратной связи (БОС), в зарубежной

литературе обозначаемой как «biofeedback». Клинический смысл этого метода заключается, во-первых, в постоянном взаимодействии больной и врача и, во-вторых, в количественном определении изменений тонуса мышц тазового дна на фоне упражнений с помощью различных приспособлений: баллонов для измерения ректального и влагалищного давления, зондовых и игольчатых электромиографов [4]. В практике зарубежного здравоохранения метод БОС начал с успехом применяться в гастроэнтерологии и урогинекологии [32]. Позднее были разработаны методики БОС для лечения глазных и нервных болезней, а также для реабилитации пациентов в ортопедической практике [6,18]. В настоящее время для тренировки мышц тазового дна используются современные компьютерные установки, в которых специальные влагалищные или ректальные датчики улавливают изменения тонуса работающих мышц тазового дна, трансформируют их в ЭМГ-сигналы, которые затем усиливаются и отображаются на мониторе в виде графических изображений. При этом пациентка может наблюдать за правильностью и эффективностью своей работы. Другими словами, БОС-интерфейс представляет для человека своего рода «физиологическое зеркало», в котором отражаются его внутренние процессы. При этом было отмечено, что женщины более мотивированно относились к ТМТД, успешно идентифицировали необходимые группы мышц, реже прекращали лечение. Метод безопасен и практически не имеет противопоказаний. Ограничения его использования связаны либо с физической, либо с психологической невозможностью выполнения пациентом поставленной перед ним задачи.

Пациенткам, не способным к самостоятельному проведению ТМТД, был предложен метод электромиостимуляции (ЭМС) мышц тазового дна. ЭМС стала активно использоваться современной медициной с 1970-х годов, главным образом, для реабилитации больных после травм, при заболеваниях центральной и периферической нервной системы. Затем - в лечении НМПН. ЭМС не только активизирует запирательную мускулатуру

мочевого пузыря, но и тормозит рефлекс сокращения детрузора. Положительные результаты получены в тех случаях, когда сохранена морфология нижних мочевых путей и не нарушены спинальные центры регуляции мочеиспускания. Имея тот же механизм действия, что и гимнастика мышц тазового дна, ЭМС не превосходит ее по эффективности и является одним из альтернативных методов лечения. Вместе с тем, все чаще появляются сообщения об ограничении применения ЭМС в связи с неудобством для пациенток и возникновением неприятных ощущений при использовании влагалищных электродов [5,36,45].

По некоторым данным эффективность метода БОС в режиме монотерпии составляет 53%, а в сочетании с ЭМС мышц тазового дна достигает 82% [26].

Вместе с тем в литературе представлено значительное количество наблюдений, в которых не обнаружено дополнительного эффекта от применения БОС [29,45,50].

Говоря о методах консервативной терапии НМ, нельзя не упомянуть об использовании большого количества различных механических устройств и приспособлений - влагалищных конусов, пессариев, уретральных obturаторов и т.д. Первые упоминания об их использовании появились около 3000 лет назад. Слово «пессарий» произошло от латинского pessarium или по-гречески pessos, буквально переводится как «овальный камень». В некоторых источниках указано, что в античное время использовали овальные камни для поддержки матки.

Современный гинекологический пессарий – сравнительно новое «изобретение», оно появилось во второй половине XX века, что связано с разработкой и активным использованием пластичных материалов, таких как силикон или гибкий пластик. После введения пессария восстанавливается нормальное топографо-анатомическое положение мочевого пузыря и уретры и создается дополнительная опора для органов малого таза, что способствует удержанию мочи.

Вагинальные конусы воздействуют преимущественно на мышцы влагалища, расположенные выше леваторов, и используются для ТМТД. По данным некоторых авторов после использования конусов было зафиксировано значительное повышение давления закрытия уретры и наступление субъективного улучшения, что часто позволяло избежать оперативного лечения [45]. В других исследованиях не найдено разницы между ТМТД с конусами и без них, и поэтому авторы их не рекомендуют [5, 31].

Уретральные obturatory относятся к окклюзирующим устройствам, применение которых направлено в первую очередь на улучшение качества жизни больных, страдающих НМ, в период ожидания операции или определения тактики лечения. Пациентка, предварительно обученная врачом, самостоятельно вводит в мочеиспускательный канал специальный клапан (obturator), чаще всего изготовленный из силикона. Перед мочеиспусканием больная самостоятельно удаляет obturator и, затем, производит его замену на новый. Использование уретральных obturatory позволило улучшить качество жизни 95,5% пациенток, при этом отсутствие какого-либо дискомфорта от него отмечали 64% больных [20].

Очевидно, что все перечисленные устройства скорее относятся к средствам паллиативной терапии НМПН. Необходимость приобретения пациентками специальных навыков по извлечению пессариев и obturatory перед мочеиспусканием, а затем обратной их установки, причиняет значительные неудобства больным, а образование в некоторых случаях пролежней ограничивает их широкое применение [5,45].

Еще одним дискуссионным вопросом до настоящего времени остается медикаментозная терапия НМПН. Если применительно к ургентной и смешанной инконтиненции использование медикаментозного лечения не только не вызывает сомнений, но и, в большинстве случаев, является методом выбора, то возможности фармакологического лечения женщин, страдающих НМПН, крайне ограничены. Для этих целей

используют: препараты заместительной гормональной терапии (эстрогены), α -адреномиметики, антихолинэстеразные препараты, ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина.

Установлено, что адекватное внутриуретральное давление обеспечивается нормальным физиологическим состоянием анатомических структур уретры и шейки мочевого пузыря, которое напрямую зависит в том числе и от уровня эндогенных эстрогенов. Так, к эстрогенам чувствительны все четыре слоя уретры: уротелий, подслизистая сосудистая сеть, соединительная ткань, мышцы. Поэтому использование эстрогенов является обязательным компонентом в комбинированной терапии расстройств мочеиспускания у женщин в постменопаузе и рекомендуется большинством ведущих специалистов [5,43,45].

В то же время имеются данные 33 рандомизированных контролируемых исследований, показавших ее неэффективность [33,37]. Другое четырехлетнее исследование показало, что только 20,9% пациенток отметили уменьшение симптомов НМ [36]. Не следует забывать, что эстрогенотерапия сопряжена с риском рака тела матки, рака молочной железы, венозным тромбозом.

Поскольку функциональный компонент уретрального сопротивления обусловлен возбуждением α_1 -адренорецепторов, приводящим к сокращению гладкой мускулатуры мочеиспускательного канала, логично было бы использование препаратов группы α -адреномиметиков для лечения НМПН. Однако их применение ограничено в силу наличия побочных явлений и недостаточной эффективности. Так проведено 22 рандомизированных контролируемых исследования, авторы которых пришли к выводу, что недостаточно доказательств преимущества использования агонистов α -адренорецепторов по сравнению с плацебо [45]. Побочными явлениями α -адреномиметиков являются головная боль и чувство холода в нижних конечностях. Неселективные агонисты α -адренорецепторов (например, фенилпропаноламин) не обладают

достаточной избирательностью к адренорецепторам гладкой мускулатуры нижних мочевых путей. Препараты этой группы могут быть также причиной расстройств сна, головной боли, тремора. Редко, но, тем не менее, описаны такие побочные явления со стороны сердечно-сосудистой системы как аритмия, гипертензия и даже внезапная смерть. В США Управлением по контролю за продуктами и лекарствами (FDA - Food and Drug Administration) препараты этой группы изъяты из обращения ввиду высокой вероятности развития геморрагического инсульта [43,45].

Увеличивают сократительную активность гладкой мускулатуры уретры также ингибиторы обратного захвата норадреналина и серотонина в адренергических нервных окончаниях, представителем этой группы является имипрамин. Однако рандомизированных исследований, доказывающих эффективность имипрамина в лечении больных с НМПН, не проводилось. Кроме того, имипрамин обладает рядом побочных явлений, вызывая сухость во рту, запоры, задержку мочи, ортостатический коллапс.

Дулоксетин - антидепрессант из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина, также слабо подавляет захват дофамина. Серотонин и норадреналин обеспечивают механизм удержания мочи за счет расслабления детрузора и повышения давления внутреннего сфинктера уретры. В ходе трех плацебо-контролируемых исследований с двойным слепым контролем показано, что дулоксетин снижает количество эпизодов недержания мочи практически вдвое по сравнению с группой, у которой применялось плацебо [48]. Однако необходимо большее количество исследований, подтверждающих эффективность и безопасность данного препарата.

Таким образом, большинство консервативных процедур, требующих длительного регулярного применения, эффективно только у части молодых пациенток с нормальным эстрогеновым статусом, отсутствием анатомических изменений тазовых органов и непродолжительным периодом существования симптомов НМ [29]. Консервативные методы

используются как терапия «первой линии» ввиду отсутствия или наличия минимальных рисков и побочных эффектов, низкой стоимости и сравнительно быстрого проявления эффекта. Результаты проводимых исследований зависят от комплаентности пациентов. К тому же, точкой приложения большинства вышеописанных методов является мышечная ткань, в то время как «анатомический каркас» влагалища и субуретральные структуры представлены, в основном, соединительной тканью, измененный метаболизм которой (в частности, пониженное содержание коллагена или его качественное изменение) ведет к функциональным и анатомическим изменениям и развитию НМПН.

С 2011 г. в литературе появились сообщения о применении энергии Er:YAG лазера (2940 нм) в неаблационном тепловом режиме для лечения НМПН у женщин [40,41,42,46,61]. Теоретическое обоснование такого метода лечения строится на мгновенной реакции сокращения коллагеновых волокон и стимуляции неоколлагеногенеза, обработанная зона постепенно «сокращается и сжимается», улучшая поддержку шейки мочевого пузыря и уретры, тем самым уменьшая симптомы НМПН.

Единичные клинические исследования в силу новизны данного метода, а также отсутствие в доступной литературе данных о фактических морфологических изменениях в обрабатываемых тканях и глубине истинного распространения лазерной энергии не позволяли оценить целесообразность его применения, и послужили поводом для более детального изучения данного вида консервативной терапии НМПН.

Глава 2

Физические основы лазеротерапии

Естественный свет состоит из электромагнитных волн, распространяющихся хаотично в разных направлениях. Обычные световые волны излучаются в широком диапазоне длин и быстро рассеиваются, теряя интенсивность по мере распространения в среде. Однако способность различных длин световых волн отдавать свою энергию в форме тепла при поглощении различными веществами побудило ученых разработать такие устройства, с помощью которых можно добиться высокой селективности поглощения в биологических тканях.

Лазер, или оптический квантовый генератор – это техническое устройство, испускающее электромагнитное излучение в виде сфокусированного пучка света в очень узком спектральном диапазоне (LASER – Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation).

Излучение лазера может быть непрерывным, с постоянной мощностью, или импульсным, достигающим предельно больших пиковых мощностей. В некоторых схемах рабочий элемент лазера используется в качестве оптического усилителя для излучения от другого источника. Существует большое количество видов лазеров, использующих в качестве рабочей среды все агрегатные состояния вещества. Некоторые типы лазеров, например лазеры на растворах красителей или полихроматические твердотельные лазеры, могут генерировать целый набор частот (мод оптического

резонатора) в широком спектральном диапазоне. Габариты лазеров разнятся от микроскопических для ряда полупроводниковых лазеров до размеров футбольного поля для некоторых лазеров на неодимовом стекле. Уникальные свойства излучения лазеров позволили использовать их в различных отраслях науки и техники, а также в быту, начиная с чтения и записи компакт-дисков и заканчивая исследованиями в области управляемого термоядерного синтеза.

Для медицинских целей доступен широкий диапазон лазеров: газовые (CO_2 , аргоновый, гелий-неоновый), твердотельные (эрбиевый, неодимовый и др.), жидкостные (на красителе) и диодные лазеры.

В настоящее время низкоинтенсивное лазерное излучение успешно применяется в различных областях медицины для эффективного лечения острых и хронических очагов инфекции, усиления кровотока в области патологических очагов, повышения притока к ним лекарственных средств. Высокоинтенсивное лазерное излучение в течение нескольких десятков лет используется в хирургической практике с целью рассечения, вапоризации или коагуляции мягких тканей [9].

2.1 Общие положения

Лазерное излучение обладает рядом уникальных свойств:

1) Монохроматичность излучения – в простейшем понимании генерация излучения в очень узком диапазоне длин волн (около 3-5 нм). Так как вся энергия излучения сосредоточена в очень узком спектральном диапазоне, лазеры оказывают избирательное действие на биоткани.

2) Когерентность излучения – синхронное протекание во времени нескольких волновых процессов, т.е. разность двух фаз испущенных активным веществом квантов света остается постоянной во времени и пространстве, что успешно применяется, например, для оптической томографии.

3) Высокая направленность и малая расходимость пучка (параллельность), где под расходимостью понимают увеличение поперечного сечения лазерного пучка при распространении в среде.

4) Высокая степень поляризации – сохранение в постоянстве направления вектора электрической напряженности в процессе распространения волны. Свойство важно в диагностических исследованиях структуры биологических молекул и тканей.

5) Возможность создать большую плотность энергии излучения в малом пятне, что позволяет использовать лазеры в хирургии.

Наиболее важными параметрами лазерного излучения для применения в медицинской практике являются:

Мощность излучения (Вт) – основной параметр источника лазерного излучения, обозначающий скорость, с которой лазер генерирует энергию.

Интенсивность излучения или плотность мощности лазерной энергии в импульсе определяет способность лазера коагулировать, испарять или рассекать ткани

(1)

$$\rho = \frac{P}{S}$$

Где ρ – плотность мощности, Вт/см²

P – мощность лазерного излучения, Вт

S – площадь лазерного воздействия, см²

Длина волны (нм) – физическое расстояние между пиками последовательных волн в лазерном луче (расстояние, проходимое волной за один период). Типичный спектр волн для медицинских лазеров – инфракрасный.

Частота (Гц) – количество пиков волн за единицу времени.

Длительность импульса (мкс или мс) – протяженность лазерного импульса во времени, то есть время, в течение которого лазер генерирует энергию.

Размер пятна (мм) – диаметр лазерного луча на целевом объекте. Изменяя размер пятна лазерного луча при сохранении постоянной энергии лазерного импульса, можно существенно изменить плотность потока энергии и повлиять на основной механизм воздействия лазера на ткани (нагревание, абляция, вапоризация).

Плотность потока энергии (Дж/см²) – величина мощности лазерного излучения, доставляемая на единицу площади облучаемой поверхности в течение определенного времени. (2)

$$D = \frac{P \times T}{S}$$

Где D – доза облучения или плотность потока энергии, Дж/см²

P – мощность лазерного излучения, Вт

T – время экспозиции, с

S – площадь лазерного воздействия, см²

Для Er:YAG-лазера плотность потока энергии 0 – 0,8 Дж/см² является субабляционной (происходит «нагрев» тканей), 0,8-2,5 Дж/см² достигается абляция и коагуляция тканей, 2,5 Дж/см² – порог для «холодной» абляции (испарения тканей).

Глубина оптического проникновения – способность каждой длины волны проникать в ткани на определенную глубину, это величина, обратная поглощению. Чем выше поглощение, тем меньше проникновение.

Кроме того, важным аспектом является время тепловой релаксации, TRT – время, за которое ткань-мишень рассеивает 63% тепловой энергии в окружающие ткани и структуры. При условии если контакт высокоэнергетического лазерного луча с тканью меньше времени тепловой релаксации, ткань-мишень может быть разрушена с минимальным повреждением окружающих тканей (рис.1).

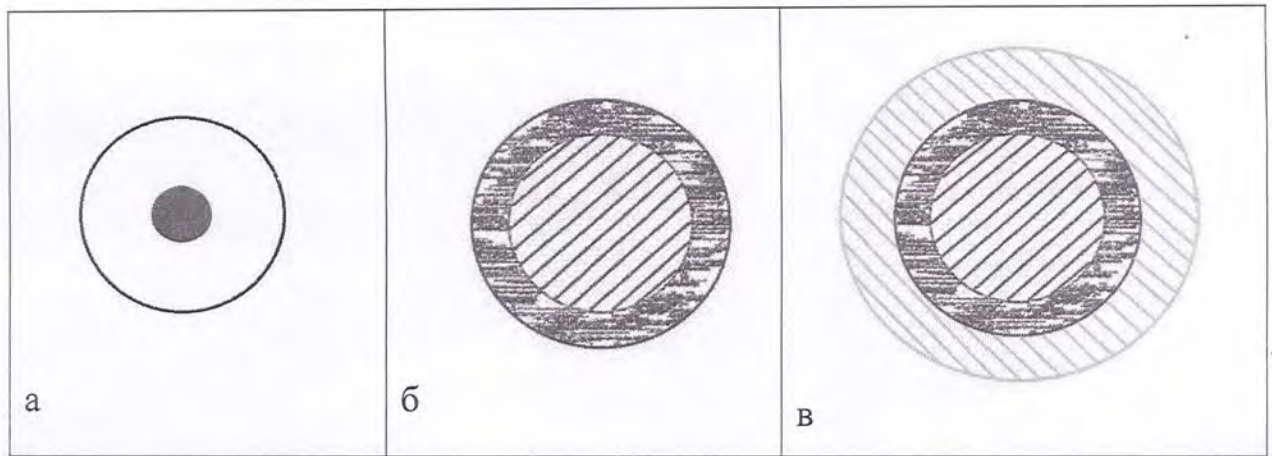


Рис. 1. Зависимость распространения лазерной энергии в тканях от длительности импульса и времени тепловой релаксации (TRT): а) длительность импульса $\ll$ TRT (энергия остается в ткани-мишени); б) длительность импульса = TR (энергия рассеивается на несколько мкм за пределы ткани-мишени); в) длительность импульса $\gg$ TRT (энергия рассеивается на несколько мм за пределы ткани-мишени).

2.2 Воздействие лазерного излучения на биологические ткани

Основные характеристики взаимодействия лазерного излучения с биологическими тканями определяются обычными оптическими эффектами: отражением, рассеиванием, поглощением. Соотношение этих взаимодействий определяется длиной волны лазерного излучения и оптическими характеристиками целевой ткани. Световой поток, падающий на поверхность, частично отражается (от 5 до 40% в зависимости от цвета и структуры ткани), причем отражение носит диффузный характер.

Биологические ткани в силу своей неоднородности являются интенсивно рассеивающими средами. Интенсивность рассеянного излучения (т.е. отклонившегося от первоначального направления) на тканевых структурах обратно пропорционально квадрату длины волны падающего на биологическую ткань излучения, поэтому инфракрасное излучение меньше рассеивается в биологических тканях, чем ультрафиолетовое, что является одной из причин более глубокого проникновения в ткань именно инфракрасных лазеров. Поглощенное излучение отличается от рассеянного тем, что электромагнитная энергия поглощенного излучения переходит в

другой вид энергии, например, в тепловую, а рассеянное излучение сохраняет свою природу энергии, т.е. просто изменяет направление распространения. Только поглощение лазерной энергии оказывает на ткани заметное воздействие. Эффект может быть результатом фотохимического, фототермического, фотомеханического и фотоэлектрического взаимодействия в зависимости от длины волны лазера, удельной мощности и времени воздействия лазерного луча на ткань. Скорость и эффективность лазерной процедуры определяются параметрами лазера, размером поверхности, подвергающейся воздействию, и скоростью, с которой врач продвигает луч по обрабатываемой ткани. Если в ткани есть молекулы, поглощающие энергию света с данной длиной волны (т.н. хромофоры), то интенсивность света, вышедшего из ткани, уменьшится не только за счет рассеяния, но и за счет поглощения света. Основными поглотителями в биологической ткани являются гемоглобин, меланин и вода [7].

Если в ткани присутствует биомолекула, которая может поглощать квант света с частотой, соответствующей частоте падающей на объект электромагнитной волны, то в результате этого резонансного поглощения она приходит в возбужденное состояние. Через некоторое время эта молекула отдает полученную энергию, возвращаясь в исходное состояние.

Только поглощение оказывает значимый эффект на ткань: оно может привести к фотохимическому, термическому и фотомеханическому взаимодействию луча с тканью. Скорость, с которой лазерный луч передвигается по ткани, также влияет на то, сколько энергии поглощается тканью. Более медленное передвижение луча по обрабатываемой области приведет к тому, что больше энергии будет доставлено.

Было установлено, что энергия эрбиевого лазера поглощается водой более эффективно, чем энергия углекислого лазера, что позволяет производить регулирование в большем диапазоне глубин коагуляции и, следовательно, обеспечивать более полный спектр процедур лечения (рис. 2) [25].

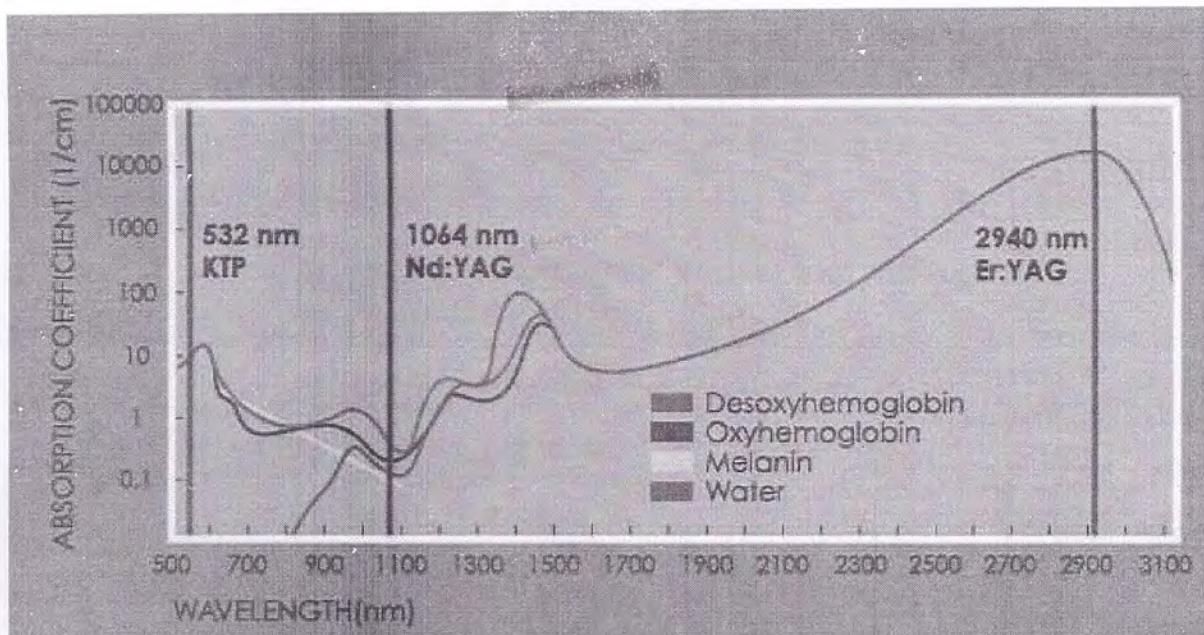


Рис. 2. Коэффициент поглощения лазерной энергии в зависимости от среды и сравнительная глубина распространения лазерной энергии в зависимости от вида лазера.

В большом числе публикаций, посвященных лазерному облучению, приведены данные о повышении активности ферментов и увеличении содержания в тканях АТФ, активации пролиферации, дифференцировки и секреторной активности клеток, увеличении в тканях напряжения кислорода и интенсивности его поглощения тканями. Выявлено положительное влияние лазерного излучения на кислородный баланс, активацию SH-зависимых ферментных систем и модулирующее влияние инфракрасного лазерного излучения на уровни адреналина и норадреналина.

При местном действии фотонов на патологический очаг происходит локальное повышение температуры клеточных мембран. Это приводит к возникновению градиента температур в околосмембранных пространствах, термодиффузному оттоку ионов натрия и калия от мембран и раскрытию белковых каналов, активации транспорта ионов и клеточных медиаторов, прежде всего гистамина и серотонина. Результатом всего этого является дополнительная активация микроциркуляции в области светового воздействия [14].

При малых дозах свет инфракрасного диапазона лазера действует сходным образом как биологический стимулятор, активирующий обменные процессы. Так, например, активация клеточных элементов системы мононуклеарных фагоцитов приводит к стимуляции процессов ангиогенеза, клеточной пролиферации и синтеза коллагена, что способствует быстрейшему наступлению пролиферативной и далее репаративной фаз течения воспалительной реакции.

Глава 3

Применение Er:YAG-лазера в гинекологии

Особенности режима SMOOTH

Er:YAG - твердотельный лазер. В качестве активной среды используется алюмо-иттриевый гранат («YAG», $Y_3Al_5O_{12}$), легированный ионами эрбия.

Его использование стало возможным благодаря особому режиму доставки лазерной энергии - Fotona SMOOTH, суть которого заключается в оптимальном разделении по времени коротких лазерных импульсов для того, чтобы избежать накопления тепла на поверхности и достичь однородного нагревания внутри слизистой оболочки влагалища. Слизистая оболочка обрабатывается неаблативным способом с точно контролируемым повышением температуры, что исключает опасность возникновения некроза ткани. Лазерная энергия доставляется к тканям в быстрой последовательности импульсов с низкой плотностью энергии (10 Дж/см^2), упакованных в общий супер длинный импульс длиной несколько сотен миллисекунд (рис.3).

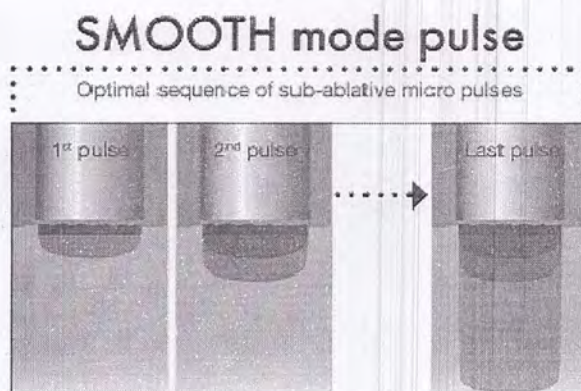


Рис. 3. Распространение энергии после воздействия очередного импульса.

Когда временное разделение между импульсами больше, чем время тепловой релаксации ткани, поверхность последней имеет достаточно времени, чтобы охладиться между импульсами путем рассеивания тепла в глубокие слои ткани. Одновременно, если лазерная энергия доставляется за период времени короче времени тепловой релаксации, то более глубоко расположенные структуры не успеют охладиться, а доставленная таким образом лазерная энергия приведет к общему неаблативному накоплению тепла и повышению температуры ткани до диапазона между 45° и 60° C (рис. 4). Что в свою очередь приводит к мгновенной контракции коллагеновых волокон, увеличению плотности соединительной ткани, так называемой «подтяжке» (рис. 5). Одновременно происходит активация клеточных элементов соединительной ткани – фибробластов, ускоряется неоколлагеногенез.

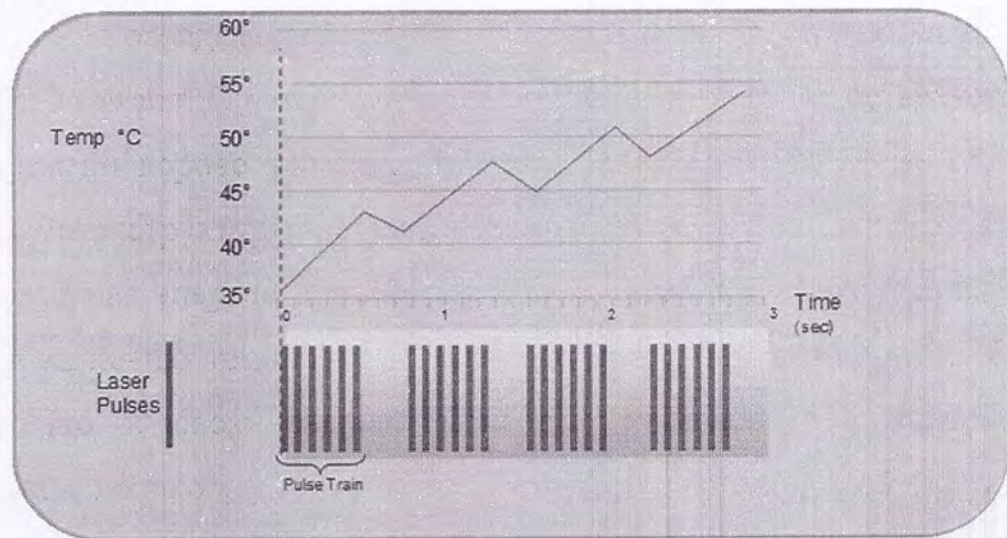


Рис. 4. Накопление тепла и повышение температуры в тканях с каждым последующим пакетом импульсов (Pulse train).

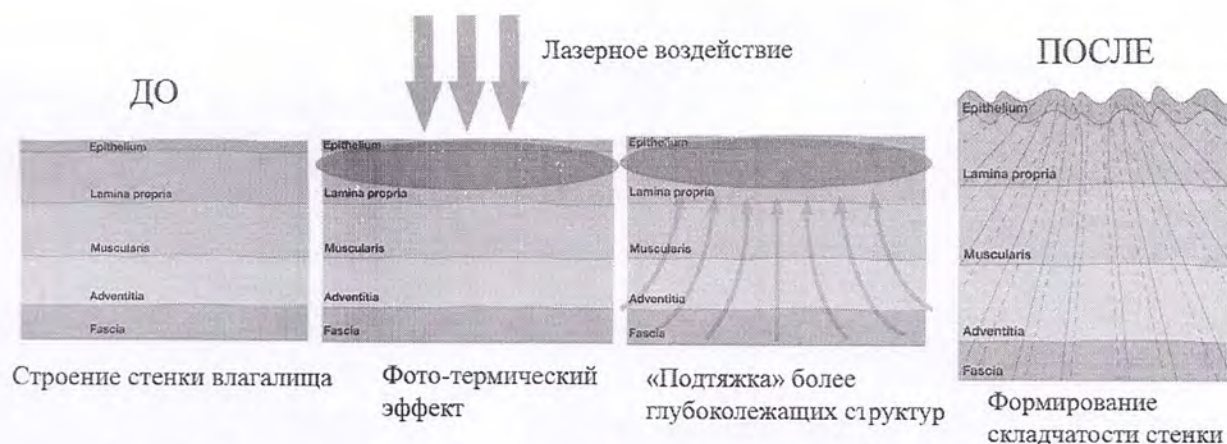


Рис. 5. Схема фототермического эффекта при воздействии Er:YAG лазером.

На концепции неаблативного режима Fotona SMOOTH основаны методики IntimaLaseTM и IncontiLaseTM. В рамках методики IntimaLase лазерная энергия подается к обрабатываемой поверхности (радиально на все стенки влагалища) в полноформатном режиме (сплошь), тем самым заданная плотность потока энергии (10 Дж/см^2) распределяется равномерно по всей площади, и в каждой (любой произвольно выбранной) точке не превышает $0,6-0,8 \text{ Дж/см}^2$, что равно неаблативным параметрам (обеспечивает неаблативный режим). В рамках же методики IncontiLase производится обработка передней стенки влагалища направленным пучком лазерного луча (диаметр 7 мм) с помощью фракционной (шаблонной – подразумевается наличие необработанных участков) манипулы. С технологией такого пиксельного экрана полный луч разделяется на мелкие лучи, в результате плотность потока энергии каждого отдельного луча сопоставима с плотностью потока энергии оригинального изначального полного луча, и, опять же, в каждой (любой произвольно выбранной) точке не превышает $0,6-0,8 \text{ Дж/см}^2$.

Причиной такой необходимости является способность необработанных участков к более быстрой иммунной реакции, кроме того, такая методика более комфортна для пациента, что позволяет врачу использовать более высокие плотности потока энергии для облучения ткани. Дополнительным преимуществом технологии пиксельного экрана

является возможность генерации коллимированных лучей, которые не изменяют свой размер в зависимости от расстояния до обрабатываемой ткани. Это особенно важно, когда данная поверхность не является плоской (рис.6, 7).

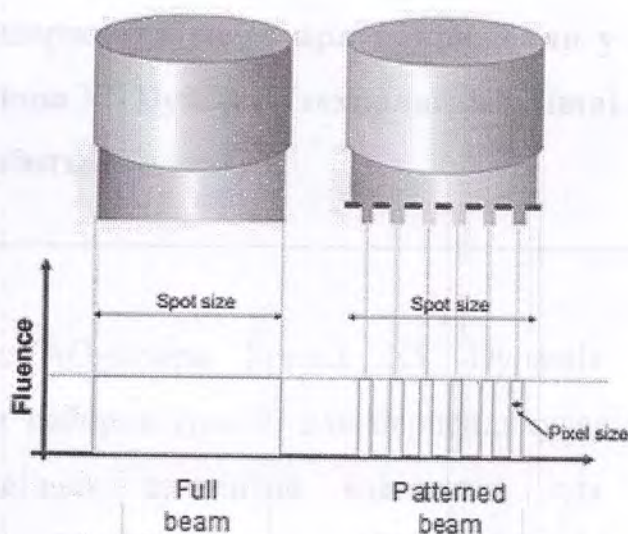


Рис. 6. Схемы полноформатной и шаблонной процедур.

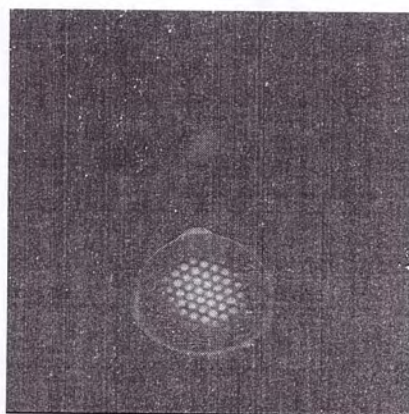


Рис. 7. Шаблонная процедура.

Глава 4

Лечение недержания мочи при напряжении у женщин Er:YAG-лазером Fotona XS Dynamis (технологии IntimaLase и IncontiLase)

Порядок работы

Модель Er:YAG-лазера Fotona XS Dynamis (рис.8) оснащена гинекологическим набором (рис.9) для перпендикулярного и радиального облучения выбранных сегментов влагалища для использования в комбинации с манипулами R11 (рис.10) и PS03 (рис.11). Технические характеристики данной модели приведены в таблице 1.



Рис. 8. Лазерная установка Fotona Er:YAG XS Dynamis.

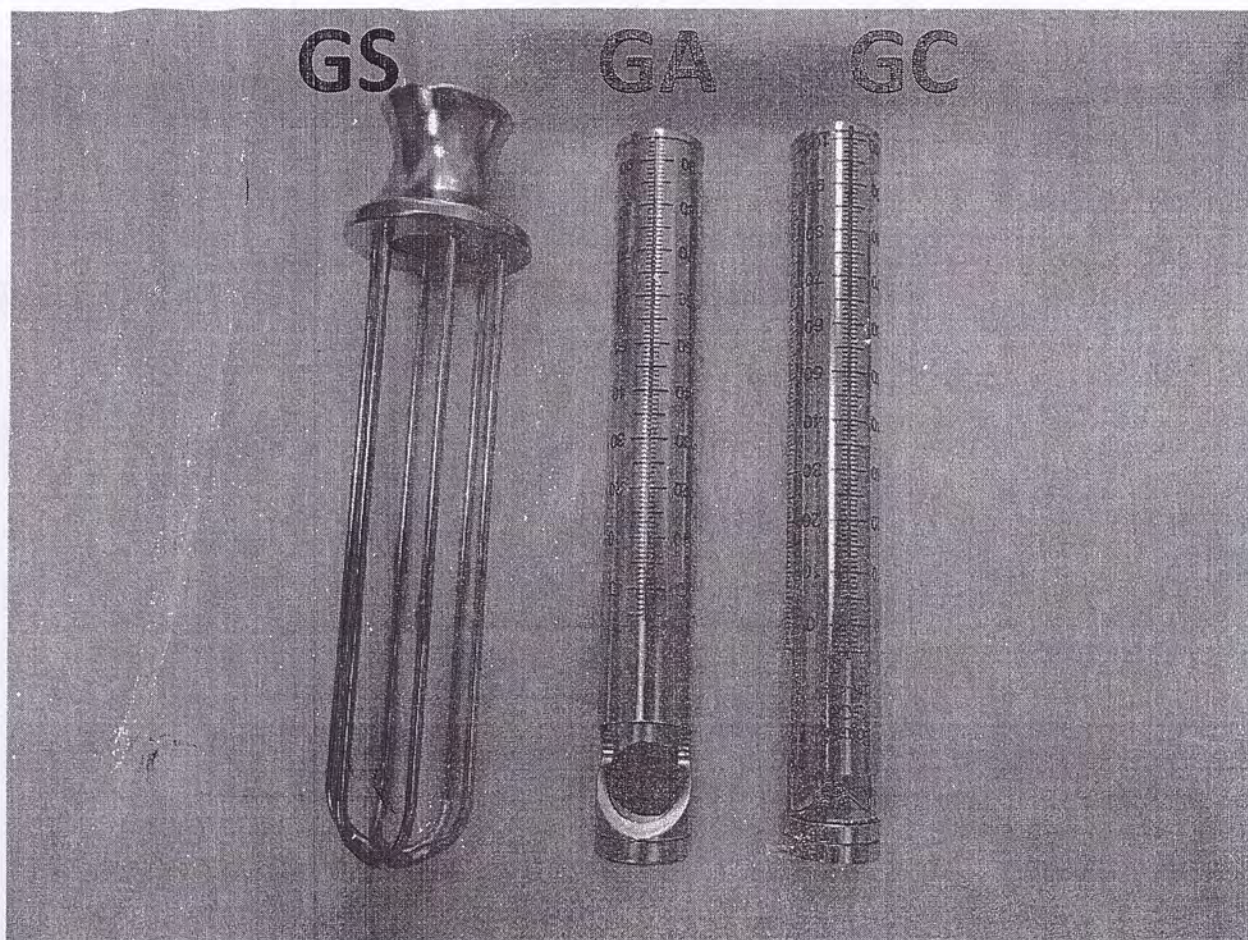


Рис. 9. Гинекологический набор состоит из лазерного рефлектора (GS), углового адаптера (GA), кругового адаптера (GC).



Рис. 10. А) Полноформатная манипула R11;
Б) Манипула в комбинации с круговым адаптером (GC).

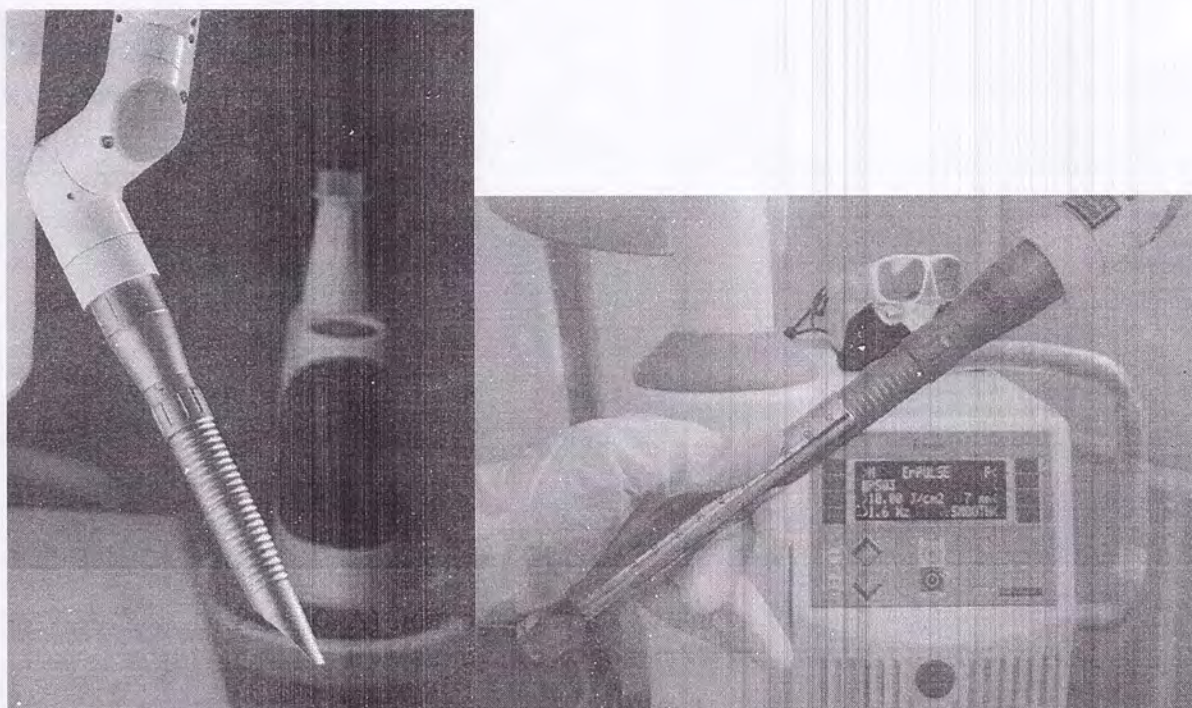


Рис. 11. А) Фракционная манипула PS03;
Б) Манипула в комбинации с угловым адаптером (GA)

Технические характеристики Fotona Er:YAG XS Dynamis

Длина волны	2940 нм
Плотность энергии	От 0,13 до 95 Дж/см ²
Длительность импульса	Ультракороткий импульс – 100 мкс; короткий импульс SP – 300 мкс; длинный импульс – 600 мкс; сверхдлинный импульс – 1000 мкс, 1500 мкс; SMOOTH режим – 0,25 с
Мощность	20 Вт
Частота	2-50 Гц
Размер пятна	2-7 мм
Подача энергии	Жесткая шарнирная система зеркал
Система охлаждения	Встроенная водно-воздушная
Габариты (ДхШхВ)	60х33х103 см
Вес	112 кг

Показания к применению

а) IncontiLase:

- 1) НМПН I типа легкой и средней степени тяжести;
- 2) НМПН II типа легкой и средней степени тяжести как терапия первой линии.

б) IntimaLase:

- 1) Синдром вагинальной релаксации;
- 2) Генитальный пролапс I стадии;
- 3) Генитальный пролапс II стадии в случае отказа пациентки от хирургического лечения.

Общие противопоказания

- а) Склонность к фотоаллергии, в том числе, прием фотосенсибилизирующих препаратов (диуретики, гипогликемические, антигистаминные, антипсихотические средства).

- б) Порфирия.
- в) Туберкулез в активной стадии.
- г) Повреждения слизистой оболочки влагалища.
- д) Инфекции мочевыводящих путей.
- е) Генитальный герпес в стадии обострения.
- ж) Воспалительные заболевания вульвы и влагалища.
- и) Беременность.
- к) Онкологические заболевания.

Мероприятия, проводимые непосредственно перед процедурой

- а) Пациент и весь персонал должны надеть защитные очки.
- б) Проверить исправность лазерной установки (тест запускается автоматически при включении прибора).
- в) Определить параметры воздействия.
- г) Использовать стерильный инструментарий (смотри техническое оснащение).
- д) Осмотр в зеркалах.
- е) Обработка влагалища раствором антисептика (например, хлоргексидином), тщательно высушить (в целях пожаробезопасности спиртосодержащие растворы использовать категорически запрещается).
- ж) Лечение не требует анестезии, приема каких-либо препаратов перед ним, однако, в ходе процедуры в зависимости от индивидуальной чувствительности пациентов возможно изменение параметров воздействия на более мягкие (снижение плотности потока энергии до 8 Дж/см²).

Технология IntimaLase

После включения лазерной установки следует выбрать на консоли лазерной системы оптимальные параметры воздействия (табл. 2, рис. 12).

Таблица 2

Параметры воздействия на консоли лазерной системы.

Режим интерфейса	Er:YAG PULSE
Манипула	R11 с адаптером GC
Размер пятна	7 мм
Длина импульса	SMOOTH
Частота	1,6 Гц
Плотность потока энергии	10 Дж/см ²

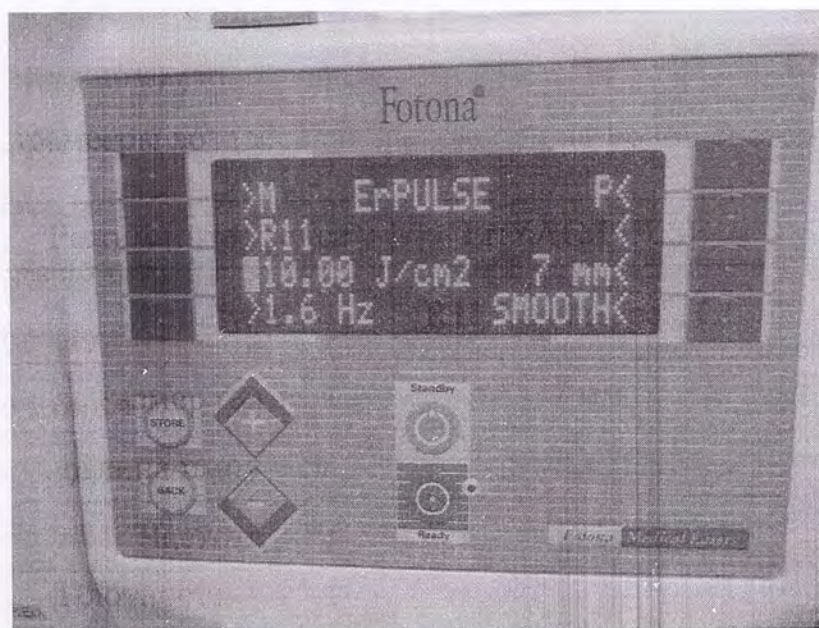


Рис.12. Параметры воздействия на консоли лазерной системы.

Протокол процедуры IntimaLase:

Лазерный рефлектор GS вводится во влагалище пациентки, поворачивается на 45⁰ так, чтобы круглая отметка заняла место на 12 часах условного циферблата (рис. 13, 14).

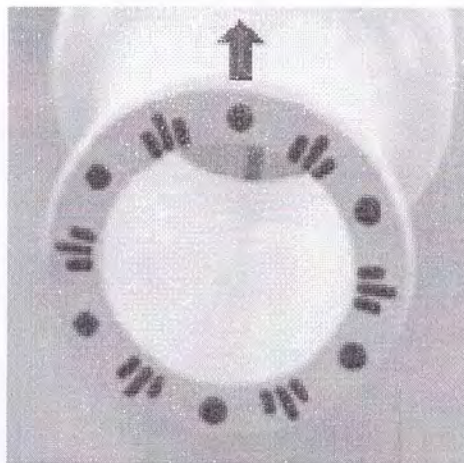


Рис.13. Начальное положение лазерного рефлектора GS.

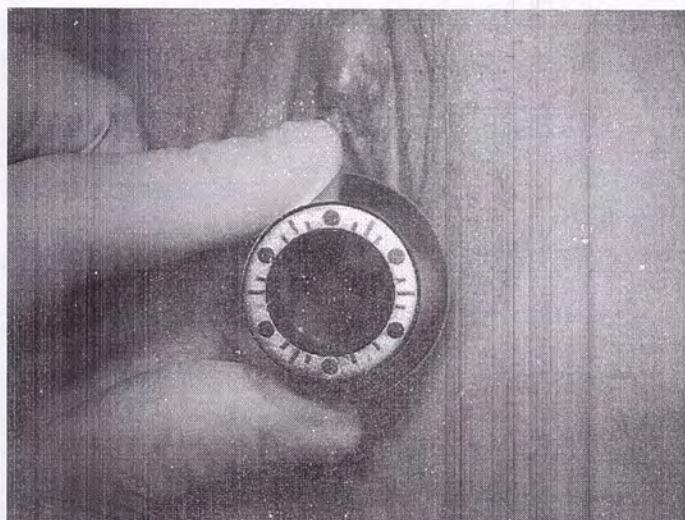


Рис.14. Начальное положение лазерного рефлектора GS.

Линия горизонтальной шкалы адаптера GS совмещается с центральной отметкой на лазерном рефлекторе, и адаптер вводится на всю длину (рис.15, 16).

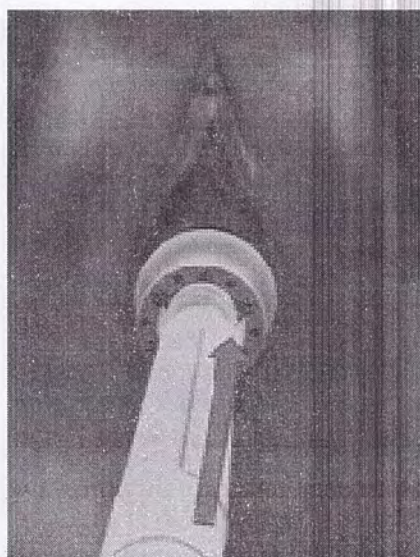


Рис. 15. Введение манипулы R11 с круговым адаптером GC.



Рис. 16. Введение манипулы R11 с круговым адаптером GC, совмещение горизонтальной шкалы с круглой отметкой на лазерном рефлекторе.

Лазерное облучение стенок влагалища начинается изнутри по направлению ко входу во влагалище. Нажимая на педаль, врач посылает лазерную энергию пакетами из четырех импульсов SMOOTH на каждый участок. После подачи каждого пакета импульсов адаптер извлекается наружу на 5 мм, согласно меткам на адаптере, затем подается следующий пакет импульсов (рис.17,18). Врач может считать импульсы на слух, ориентируясь на звук, издаваемый лазерной установкой.

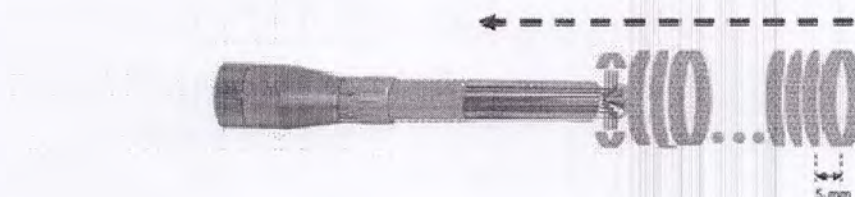


Рис.17. Схема подачи лазерной энергии в пульсовом режиме с помощью кругового адаптера GC.

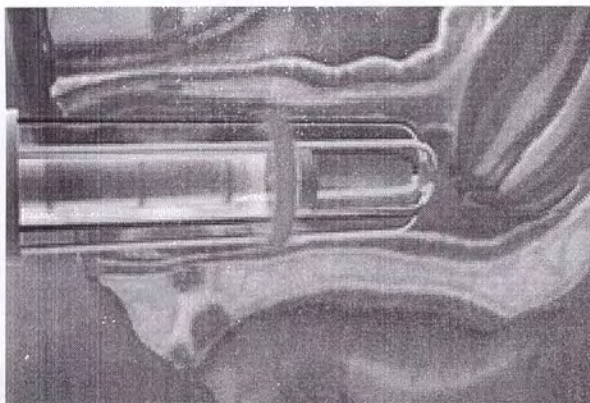


Рис.18. Схема подачи лазерной энергии в пульсовом режиме с помощью кругового адаптера GC.

После завершения первого прохода лазерный рефлектор поворачивается так, чтобы три маркировочные полосы были направлены на 12 часов условного циферблата (рис.19, 20). Вновь вводится адаптер GC на всю длину, выполняется второй проход аналогично первому. При выраженной вагинальной релаксации возможно проведение третьего прохода.



Рис.19. Поворот лазерного рефлектора GS.



Рис. 20. Положение лазерного рефлектора GS перед вторым проходом.

Сразу после окончания процедуры возможно приступить к процедуре IncontiLase, для чего следует заменить манипулу R11 на PS03 с соответствующим отражением на консоли лазерной системы (смотри раздел «Технология IncontiLase»).

Курс лечения состоит из двух процедур, проводимых с интервалом 21-30 дней, с возможным увеличением количества процедур при необходимости.

Технология IncontiLase

После включения лазерной установки, либо после проведения процедуры IntimaLase и замены манипулы R11 на PS03, на консоли лазерной системы следует выбрать оптимальные параметры воздействия (табл. 3).

Таблица 3

Параметры воздействия на консоли лазерной системы.

Режим интерфейса	Er:YAG PULSE
Манипула	PS03 с адаптером GA
Размер пятна	7 мм
Длина импульса	SMOOTH
Частота	1,6 Гц
Плотность потока энергии	10 Дж/см ²

Протокол процедуры IncontiLase:

Лазерный рефлектор GS вводится во влагалище пациентки, поворачивается на 45⁰ так, чтобы три маркировочные полосы были направлены на 12 часов условного циферблата (рис. 21).

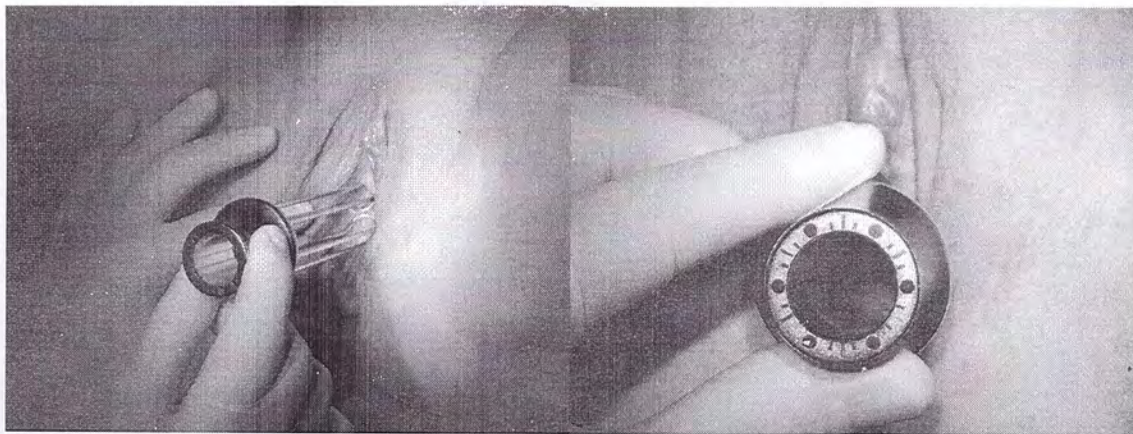


Рис. 21. Положение лазерного рефлектора GS перед началом процедуры IncontiLase.

Линия горизонтальной шкалы адаптера GA совмещается с центральной отметкой на лазерном рефлекторе и адаптер вводится на всю длину (рис. 22, 23).

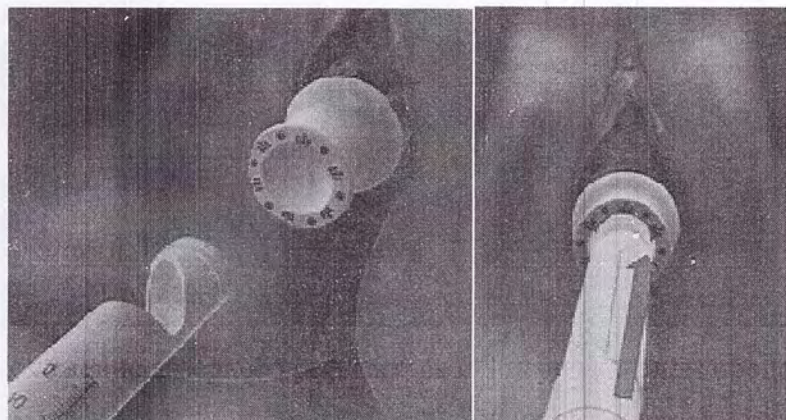


Рис. 22. Введение манипулы PS03 с угловым адаптером GA.



Рис. 23. Введение манипулы PS03 с угловым адаптером GA, совмещение горизонтальной шкалы с центральной отметкой на лазерном рефлексоре.

Лазерное облучение передней стенки влагалища начинается изнутри по направлению ко входу во влагалище. Нажимая на педаль, врач посылает лазерную энергию пакетами из четырех импульсов SMOOTH на каждый участок. После подачи каждого пакета импульсов адаптер извлекается наружу на 5 мм, согласно меткам на адаптере, затем подается следующий пакет импульсов (рис.24). Врач может считать импульсы на слух, ориентируясь на звук, издаваемый лазерной установкой.

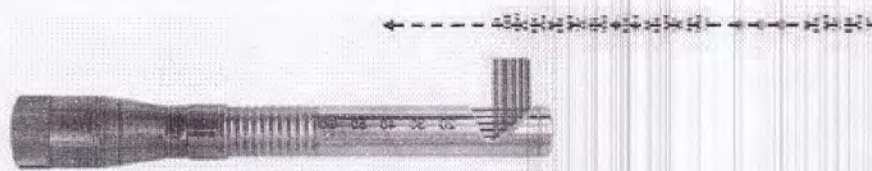


Рис. 24. Схема подачи лазерной энергии в пульсовом режиме с помощью углового адаптера GA.

После завершения первого прохода лазерный рефлексор поворачивается так, чтобы круглая отметка заняла место на 12 часах условного циферблата. Вновь вводится адаптер GA на всю длину, совмещается его горизонтальная маркировочная линия с короткой латеральной, либо короткой медиальной отметкой на рефлексоре (рис.25, 26).

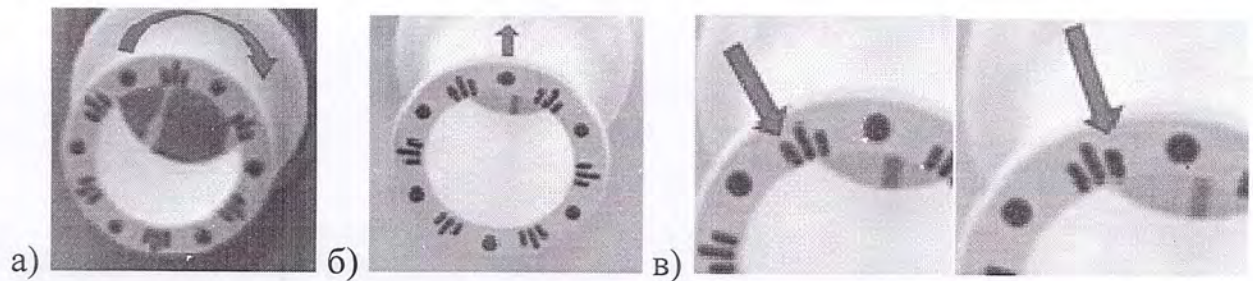


Рис. 25. Поворот лазерного рефлектора (а), положение его перед началом второго прохода (б), короткие латеральная и медиальная отметки на лазерном рефлекторе (в).

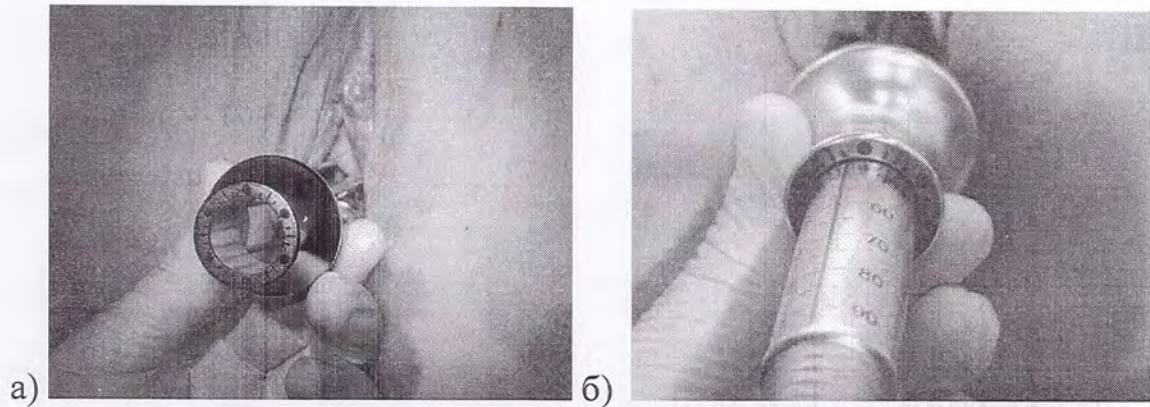


Рис.26. Положение лазерного рефлектора перед началом второго прохода (а), введение манипулы PS03 с угловым адаптером GA, совмещение горизонтальной шкалы с короткой медиальной отметкой на лазерном рефлекторе (б).

Облучение передней стенки влагалища выполняется в шахматном порядке (меняя каждые 5 мм латеральную и медиальную отметки рефлектора) также по 4 импульса в каждой точке. Затем аналогично облучают вторую сторону (рис.27).

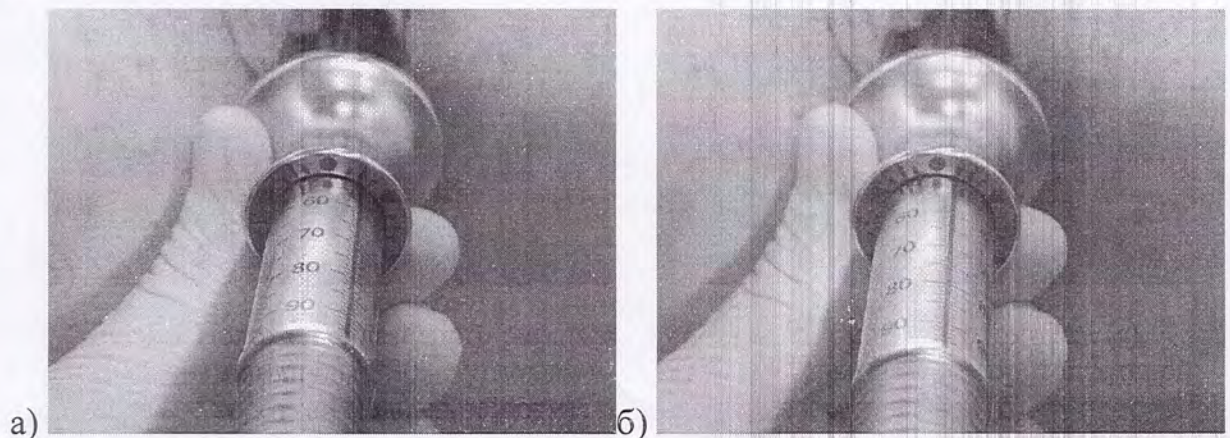


Рис. 27. Совмещение горизонтальной шкалы углового адаптера с латеральной (а) и медиальной (б) короткими отметками рефлектора при выполнении третьего прохода.

Для следующего этапа заменяют угловой адаптер GA на стандартный прямой адаптер и, выпуская по 2-3 импульса в каждой точке, облучают все преддверие влагалища, включая периуретральную зону. Стоит учитывать, что данная зона весьма чувствительна, и может потребоваться внесение изменения параметров воздействия для каждой конкретной пациентки (снижение плотности потока энергии до 8 Дж/см²) (рис. 28, 29).

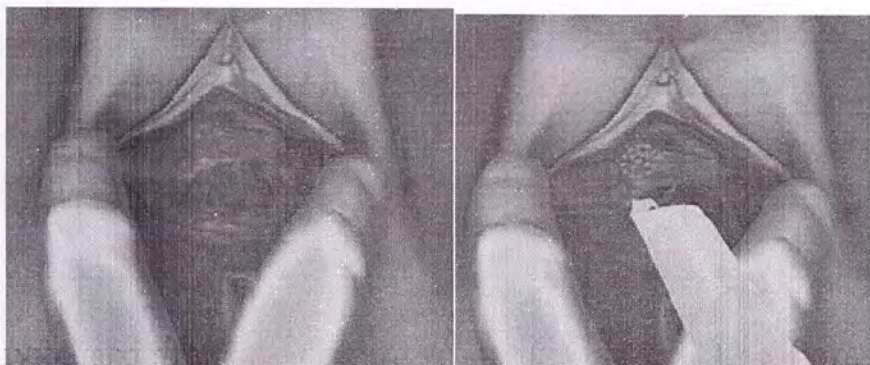


Рис. 28. Облучение преддверия влагалища.



Рис. 29. Облучение преддверия влагалища.

Курс лечения состоит из двух процедур, проводимых с интервалом 21-30 дней. При необходимости (недостаточном эффекте) возможно проведение последующих процедур спустя те же временные промежутки до момента достижения желаемого результата.

Рекомендации пациентам после процедуры:

После проведенных процедур пациенткам разрешается соблюдать обычную диету, заниматься спортом/плаванием со следующего дня, сидеть сразу после процедуры, соблюдать гигиену с использованием обычных

средств. Рекомендуется воздержаться от спринцевания антисептиками и половой жизни в течение 5-7 дней.

мочеиспусканию, количество потребляемой жидкости. Заполнение дневника мочеиспусканий осуществлялось пациентками в течение трех суток.

При гинекологическом осмотре оценивали состояние кожи промежности, слизистой оболочки влагалища, шейки матки, патологию матки и придатков, стадию пролапса тазовых органов (по классификации POP-Q (ICS, 1996)), наличие цисто-, ректоцеле, состояние мышц тазового дна.

Для подтверждения факта недержания мочи и его связи с физической нагрузкой проводили функциональные пробы: кашлевой тест, проба Valsalva, проба с постукиванием пятками и др.

Лабораторные методы исследования проводились по общепринятой методике в амбулаторных условиях и включали цитологическое исследование шейки матки, бактериоскопическое исследование отделяемого из цервикального канала, заднего свода влагалища и уретры, клинический анализ крови и мочи.

Для уточнения анатомических изменений нижних мочевыводящих путей всем пациенткам проводилось промежностное сканирование мочевого пузыря и уретры на ультразвуковом аппарате Siemens с использованием линейного датчика с диапазоном частоты 5,0-7,0 МГц.

Промежностное исследование позволило получить информацию о состоянии мочеиспускательного канала, положении дна мочевого пузыря относительно лонного сочленения.

Поперечное и продольное ультразвуковое сканирование над лонем позволили получить скрининговую информацию о состоянии нижних отделов мочевой системы, оценить объем и наличие деформации мочевого пузыря и уретры, объем остаточной мочи у пациенток со стрессовой инконтиненцией после проведенного лечения.

Проводилось анкетирование пациенток путем заполнения ими специфических и неспецифических вопросников качества жизни SF-36

Глава 5

Результаты и анализ собственных наблюдений

С апреля по июль 2013 г. на базе кафедры акушерства и гинекологии Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова проведено обследование и лечение 105 пациенток с НМПН в возрасте от 23 до 76 лет (средний возраст $49,8 \pm 11,6$ лет). Все больные дали информированное согласие на участие в исследовании, которое проводилось с привлечением материалов и трудовых ресурсов кафедр урологии, патологической анатомии, клинической биохимии и лабораторной диагностики, рентгенологии и радиологии с курсом ультразвуковой диагностики Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, ФГБУ "Российского научного центра радиологии и хирургических технологий" Минздрава России.

Были изучены анамнестические и катamnестические данные, жалобы больных, результаты осмотра (общий и гинекологический статус).

Анамнестические данные включали в себя информацию о менструальной функции, длительности заболевания, количестве и особенностях течения родов, наличии травм промежности в родах, массе детей при рождении, перенесенных гинекологических и урологических заболеваниях, связи заболевания с постменопаузой, тяжелым физическим трудом, проведенных ранее оперативных вмешательств.

Проводился анализ дневников мочеиспускания, в которых пациентки отражали частоту мочеиспускания, количество выделяемой мочи, количество эпизодов непроизвольной потери мочи, связь последних с позывами к

(Health Status Survey), I-QOL (Incontinence Quality Of Life), PFDI-20 (Pelvic Floor Distress Inventory), СФЖ (Сексуальная Функция Женщин).

С целью оценки структурных изменений соединительной ткани 39 пациенткам, средний возраст которых составил $50,1 \pm 9,3$ лет, до и после лечения была выполнена пункционная биопсия задней и передней стенок влагалища в средней трети вне проекции крупных сосудов и нервов полуавтоматической иглой «SteryLab Spring Cut 18G» на глубину 1 см с последующим гистологическим исследованием полученного материала.

Гистологическая обработка препаратов проводилась по стандартизированной методике (фиксация в 10% растворе нейтрального формалина 2 суток, проводка в изопропиловом спирте, заливка в парафин и изготовление парафиновых блоков, изготовление гистологических срезов толщиной 4-5 мкм, гистологическая окраска гематоксилином и эозином). Изучение микропрепаратов и фоторегистрация проводилась с использованием светооптического микроскопа «Leika DMLA», цифровой фотокамеры «Leika DC-500», увеличение в 100, 200 и 400 раз. Параметры оценки включали в себя: глубину биопсии, состояние слизистой и подслизистой оболочек, сосудов подслизистой оболочки, количество слоев эпителиоцитов, наличие и степень фиброза подслизистой оболочки до и после воздействия, неоангиогенез, наличие и качественное состояние грануляционной ткани.

Отражением накопления коллагена в рубцовой ткани является преобладание синтеза коллагена над его элиминацией [2]. Патобиохимические процессы, которые нарушают всю систему соединительной ткани в целом, сопровождаются значительными изменениями в метаболизме коллагена, а также гликозаминогликанов. Наиболее объективными клиническими индикаторами метаболических изменений в соединительной ткани, которые обращают на себя внимание в последние годы, стали гидроксипролин, гидроксизин, а также гликозаминогликаны, определяющие биомеханические и физиологические

свойства соединительной ткани. Известно, что гидроксипролин и гидроксизин находятся в организме только в составе фибриллярных белков соединительной ткани, главным образом, коллагена, поэтому именно они имеют метаболическое отношение к этим белкам [8].

Для оценки интенсивности процесса распада коллагена используются биохимические методы, включающие определение белковосвязанного и свободного оксипролина, оксизина, галактозилоксизина, пиридинолина и дезоксипиридинолина, концевых про- и телопептидов в сыворотке крови и суточной моче. Увеличение количества связанных и, соответственно, снижение уровня свободных аминокислот может косвенно свидетельствовать об ускорении синтеза коллагена. Вместе с тем, применение вышеописанных методов (для определения скорости метаболизма соединительной ткани стенки влагалища) ограничено в использовании, так как показатели, определяемые в сыворотке крови и моче, не имеют типовой специфичности и зависят от ряда факторов, в частности, количества коллагена, содержащегося в употребляемой пище, функционального состояния почек пациента, уровня физической активности и т.д. [27]

С целью исключения погрешностей и обеспечения чистоты эксперимента было решено проводить исследование показателей метаболизма непосредственно в тканях, подвергшихся воздействию Er:YAG-лазера.

Биохимическое (хроматографическое) исследование тканей стенки влагалища выполнено 26 пациенткам до и после лечения, всего 52 образца. Пробоподготовку проводили путем суспендирования исходного материала в 5 мл метанола с последующим добавлением 1 мл трифторуксусного ангидрида при нагревании до 50⁰С в течение 10 минут. Полученные метиловые эфиры N-фторацетилпроизводных аминокислот определяли методом газожидкостной хроматографии с использованием капиллярной хроматографической колонки HP-WAX (60м x0,53мм x1,0мкм) на газовом

хроматографе HP-6890 с пламенно-ионизационным детектором при программировании температуры от 100⁰ до 185⁰С (4 град/мин).

Повторный забор материала и оценка результатов проводились спустя 21-30 дней после второй процедуры, что является оптимальным сроком для регистрации возможных изменений в соединительной ткани.

Магнитно-резонансная томография органов малого таза проводилась на высокопольном МР-томографе (1,5 Тл) Magnetom Symphony (Siemens) с использованием поверхностной катушки для живота и таза в положении лежа на спине. Сбор данных осуществлялся в строгом соответствии со стандартизированным протоколом, который предполагал T1-ВИ и T2-ВИ в последовательности spin echo, а также программы с подавлением сигнала от жировой ткани в трех стандартных плоскостях с ориентацией срезов продольно и поперечно поддерживающим структурам органов малого таза. Далее проводили исследование в сагиттальной и фронтальной плоскостях в покое и при повышении внутрибрюшного давления (проба Вальсальвы). Оценивались состояние мышечно-связочного аппарата тазового дна, толщина стенок влагалища, степень атрофии и повреждения мышц-леваторов.

С целью оценки функционального состояния нижних мочевыводящих путей выполнялось комплексное уродинамическое исследование. Данный способ диагностики позволяет дифференцировать различные формы недержания мочи и правильно определить тактику лечения обследованных пациентов [1].

Уродинамическое исследование проводилось на аппарате Delphis IP с использованием специальных катетеров (CAT307). Измерялись функциональная длина уретры, максимальное внутриуретральное давление, максимальное давление закрытия уретры.

Полученные данные были обработаны с помощью пакета статистических программ Statistica 10.0 (StatSoft inc.). Среднее значение оценивали с использованием медианы – Me, 25-й и 75-й перцентилей. Форму

распределения определяли при помощи критериев Колмогорова-Смирнова, Лиллиефорса, Шапиро-Уилка. В случае близости распределения значений признаков к закону Гаусса использовали параметрические методы анализа – t-критерий Стьюдента для определения значимости различий биохимического, уродинамического исследования, вопросников PFDI-20 и СФЖ. В случае распределения, отличного от нормального, использовали непараметрические методы анализа - критерий Уилкоксона-Манна-Уитни для определения результатов МРТ-исследования, вопросников SF-36 и I-QOL, тесноту взаимосвязей признаков акушерского анамнеза оценивали при помощи коэффициента ранговой корреляции Спирмена (Егорова О.Ю., 2002). Критический уровень значимости «нулевой» статистической гипотезы H_0 принимали равным 0,05.

5.1 Характеристика пациенток

Все 105 обследованных женщин находились в возрасте от 23 до 76 лет (средний возраст $49,8 \pm 11,6$ лет). I тип НМПН выявлен у 80 (76,2%) пациенток, II тип — у 25 (23,8%) (по классификации J.G. Blaivas, E.J. McGuire, 1988) [28]. В репродуктивном возрасте находились 47 (44,8%), в пери- и постменопаузальном – 58 (55,2%) пациентки. Легкая степень НМ была диагностирована у 69 (65,7%) пациенток, средняя у - 36 (34,3%). Степень тяжести инконтиненции оценивалась по необходимому количеству прокладок в день (легкая степень соответствует 1-2 прокладкам в день, средняя – 3-4, тяжелая – 5 и более). Тяжелая степень являлась критерием исключения из дальнейшего обследования.

Наиболее частыми жалобами в группе обследованных женщин были подтекание мочи при физической нагрузке, ходьбе, чихании, кашле, сухость во влагалище.

Пациентки были разделены на основную и контрольную группы, составившие 77 и 28 человек соответственно, в произвольном порядке. Больные в обеих группах были сопоставимы по клиническому течению,

характеру основного и сопутствующих гинекологических и соматических заболеваний. Краткая характеристика пациенток приведена в таблице 4.

Таблица 4

Характеристика обследованных пациенток

	Основная группа, n=77		Контрольная группа, n=28	
	I тип НМПН n=58 (75%)	II тип НМПН n=19 (25%)	I тип НМПН n=22 (79%)	II тип НМПН n=6 (21%)
Средний ИМТ, M±s	24,97±2,97	27,36±5,37	25,67±2,29	26,41±3,56
Ожирение, абс.(%)	I - 5 (8,6)	I - 1(5) II - 3 (15,7)	I - 2 (9,09)	I - 3 (50)
Паритет, ЕРП/КС	1 - 41%, 2 - 50%, 3 - 9% 91%/ 9%	1 - 42%, 2 - 37%, 3 - 21% 84%/16%	1 - 45,5%, 2 - 50%, 3 - 4,5% 86,4%/ 13,6%	1 - 50% 2 - 50% 83,3%/ 16,7%
Длительность заболевания, M±s	4,7±3,4 лет	9,5±7,7 лет	3,5±2,4 лет	7,4±3,8 лет
Симптомы дисплазии соединительно й ткани, абс.(%)	8 (13,8)	3 (15,7)	4 (18,8)	0
Хирургическое лечение	1 (TVT-secur) 4 (ГЭ)	2 (ПлСтВл) 1 (ГЭ)	1 (ПлСтВл)	1 (ГЭ)

Примечания:

- 1.ИМТ – индекс массы тела,
- 2.ЕРП – роды через естественные родовые пути,
- 3.КС – роды путем операции кесарева сечения,
- 4.ГЭ – гистерэктомия,
- 5.ПлСтВл – пластика стенок влагалища,
- 6.Распространенность симптомов дисплазии соединительной ткани соответствует общепопуляционному уровню – 9-26%.

Особенностей в становлении менструальной функции в исследуемых группах нами не отмечено.

Наличие в анамнезе родов крупным плодом (масса более 4000,0 граммов) у 14 (13,3%) пациенток, быстрых и стремительных родов у 31 (29,5%) пациенток. Средняя масса рожденных детей в группе с I типом НМПН - 3613±375 г, в группе со II типом НМПН - 3510,5±366 г. Травма промежности (разрывы промежности, эпизиотомия, перинеотомия), акушерские щипцы, вакуум-экстракция плода были у 64 (61%) пациенток, среди которых имели место случаи разрывов промежности III степени (1) и

наложения вторичных швов на промежность (2). Значимых различий в группах по количеству и исходу родов не выявлено ($p=0,13$).

Нами проведена оценка частоты и характера сопутствующей экстрагенитальной патологии у пациенток с НМПН. Данные о частоте и характере перенесенных заболеваний у пациенток представлены в таблице 5.

Таблица 5

Характер экстрагенитальной патологии

	Основная группа, n=77		Контрольная группа, n=28	
	I тип НМПН n=58 (75%)	II тип НМПН n=19 (25%)	I тип НМПН n=22 (79%)	II тип НМПН n=6 (21%)
Гипертоническая болезнь, абс. (%)	5 (8,6)	8 (42)	2 (9,1)	3 (50)
Ишемическая болезнь сердца, абс. (%)	7 (12)	4 (21)	3 (13,6)	1 (16,7)
Варикозная болезнь, абс. (%)	21 (36,2)	10 (52)	9 (40,9)	4 (66,7)
ХОБЛ, абс. (%)	0	2 (10,2)	0	0
Бронхиальная астма, абс. (%)	0	2 (10,2)	1 (4,5)	1 (16,7)
Сахарный диабет, абс.	1	1	1	1
Остеохондроз, абс. (%)	18 (31)	5 (26)	5 (22,7)	2 (33,4)
Хронические заболевания мочевыделительной системы, абс. (%)	10 (17,2)	7 (36,8)	4 (18,2)	2 (33,4)

При изучении наследственности у обследованных больных обращала на себя внимание частота пролапса гениталий и недержания мочи у родственников пациенток по женской линии, составившая 20,9% (22 женщины), что косвенно свидетельствовало о наследственной предрасположенности к системной несостоятельности соединительно-тканых структур.

Были обобщены возможные причины развития стрессовой инконтиненции, изученные на основании опроса пациенток и анамнеза. Большая часть пациенток связывала развитие заболевания с осложненными родами и тяжелым физическим трудом, меньшая - с наступлением

климактерия и предшествующими оперативными вмешательствами на органах малого таза.

При выявлении воспалительных и дисбиотических заболеваний влагалища проводилась соответствующая терапия. Последние, на наш взгляд, заслуживают более детального рассмотрения. В настоящее время установлено, что в основе формирования бактериального вагиноза лежит существенное некомпенсированное изменение физиологических констант микроэкосистемы влагалища, приводящее к соответствующему изменению состава микрофлоры, проявляющееся увеличением числа видов различных микроорганизмов с преобладанием строгих анаэробных бактерий.

Данные микроорганизмы продуцируют ряд специфических метаболитов оптимизирующих среду обитания. Подобный комплекс включает жирные кислоты, биогенные амины, протеолитические ферменты такие как пролинаминопептидаза, сиалаза и муциназа. Активность этих ферментов направлена на деградацию белков слизи влагалища и цервикальной пробки, а также макромолекул коллагена, определяющих полноценность стромальных соединительнотканых структур нижнего отдела половых путей женщины.

Таким образом, длительно текущие дисбиотические процессы способны приводить к деградации макромолекул стромальных белков (коллагена) и, что особенно важно, могут нарушать процессы синтеза коллагена *de novo* на органном уровне, в связи с чем восстановление микроэкосистемы влагалища являлось важным подготовительным этапом перед началом курса лечения.

В качестве средства для коррекции дисбиотических состояний использовали местный антибактериальный препарат Неопенотран-форте в течение 7 дней. Вторым этапом проводили коррекцию кислотности влагалищной среды путем использования свечей Фемилекс, содержащих молочную кислоту в дозе 100 мг. После чего выполняли трансплантацию эубиотической ацидофильной микрофлоры соответствующими препаратами.

Наличие атрофического вагинита не являлось критерием исключения из исследования.

ВКЛАДКА

В клинических анализах крови после лечения не было зафиксировано каких-либо изменений.

Процедура лечения также выполнялась вне обострения хронических заболеваний мочевыделительной системы (на основании клинической симптоматики и общего анализа мочи).

Процедура лечения заключалась в последовательном выполнении кругового облучения каждые 5 мм влагалища четырьмя импульсами SMOOTH с размером пятна 7 мм, частотой 1,6 Гц и плотностью потока энергии 10 Дж/см^2 с помощью полноформатной манипулы R11 в количестве трех проходов (IntimaLase) и облучения каждые 5 мм передней стенки влагалища в шахматном порядке фракционной манипулой PS03 с теми же параметрами (IncontiLase), а также облучения преддверия влагалища. Курс лечения состоял из двух процедур с интервалом 21 день.

Другие методы консервативной терапии НМ (ТМТД, эстрогенотерапия и проч.) одновременно с Er:YAG-лазером не применялись.

В контрольной группе женщины получали плацебо (проводилась установка манипул и лазерного рефлектора без подачи энергии). Согласно рекомендациям Комитета по этике после окончания исследования (2 месяца) пациенткам контрольной группы выполнено лечение по оригинальной методике с использованием Er:YAG-лазера, на которое они давали свое информированное согласие, но в основную группу данные пациентки уже не вошли.

5.2 Оценка эффективности лечения

Результаты лечения прослежены в сроки наблюдения до одного года. Эффект от лечения расценивался как положительный в случае полного отсутствия жалоб у пролеченных пациенток и как частично положительный при наличии единичных редких эпизодов инконтиненции, не оказывавших по мнению самих пациенток влияния на качество жизни.

Положительный (полный) эффект достигнут у 67,2% пациенток с I типом НМПН (абсолютно «сухие» пациентки) и у 15,8% со II типом НМ при напряжении. При этом отмечено, что у пациенток репродуктивного возраста (n=34) эффект от лечения оказался выше и составил 86,6% у пациенток с I типом НМПН и 50% у пациенток со II типом НМПН. Напротив, у пациенток в пери- и постменопаузе (n=43) положительный эффект был ниже и составил 46,4% у пациенток с I типом НМПН и 6,6% у пациенток со II типом НМПН.

Среди пациенток контрольной группы достигнут кратковременный положительный эффект до 1 месяца в 8,2 % случаев – у двух пациенток.

Клинические результаты приведены в таблицах 6, 7, 8, 9.

Таблица 6

Клинические результаты относительно срока наблюдения и типа НМПН

			1 месяц	3 месяца	6 месяцев	1 год
Основная группа, n=77	I тип НМПН, n=58	Общий	41 (70,7%)	41 (70,7%)	41 (70,7%)	41 (70,7%)
		Полный	39 (67,2%)	39 (67,2%)	39 (67,2%)	39 (67,2%)*
	II тип НМПН, n=19	Общий	9 (47%)	9 (47%)	6 (31,6%)	5 (26,3%)
		Полный	3 (15,8%)	3 (15,8%)	3 (15,8%)	3 (15,8%)**
Контрольная группа, n=28		Общий	2 (8,2%)	0	0	0

Примечание – * 95% Доверительный интервал 54,4-78,8

** 95% ДИ 3,2-35,5

Таблица 7

Клинические результаты относительно типа и степени тяжести НМПН

Эффект	I тип НМПН, n=58				II тип НМПН, n=19		
	Полный	Частичный	Нет		Полный	Частичный	Нет
Легкая степень n=37	26 (70,2%) ¹	2 (5,4%)	9 (24,4%)	Легкая степень n=10	2 (20%) ³	3 (30%)	5 (50%)
Средняя степень	13 (61,9%) ²	0	8 (38,1%)	Средняя степень	1 (11,1%) ⁴	0	8 (88,9%)

n=21				n=9			
------	--	--	--	-----	--	--	--

Примечание – 1. ¹ 95% Доверительный интервал 54,3-83,9
2. ² 95% ДИ 40,3-81,3
3. ³ 95% ДИ 2,2-49,4
4. ⁴ 95% ДИ 0-38,9

Таблица 8

Клинические результаты относительно типа НМПН и возраста

Эффект		Репродуктивный возраст		Пери- и пост-менопауза
Общий	I тип НМПН, n=30	29 (96,6%)	I тип НМПН, n=28	19 (67,8%)
Полный		26 (86,6%)*		13 (46,4%)*
Общий	II тип НМПН, n=4	3 (75%)	II тип НМПН, n=15	2 (13,3%)
Полный		2 (50%)*		1 (6,6%)*
	Общий – 94,1% Полный – 82,3% (28 от 34)		Общий – 48,8% Полный – 32,5% (14 от 43)	

Примечание – * 95% Доверительный интервал 72,0-96,4
** 95% ДИ 7,9-92,1
*** 95% ДИ 28,3-65,1
**** 95% ДИ 0-24,5

Таблица 9

Клинические результаты у пациенток с I типом НМПН репродуктивного возраста в зависимости от степени тяжести заболевания

Репродуктивный возраст		Эффект	
		Общий	Полный
I тип НМПН, n=30	Легкая, n=15	15 (100%)	12 (80%)*
	Средняя, n=15	9 (60%)	6 (40%)*

Примечание – * 95% Доверительный интервал 56,3-95,8

Все вышеперечисленные данные позволяют сформулировать идеальную модель пациента для данного способа лечения - женщина репродуктивного возраста с I типом НМПН легкой степени тяжести (95% ДИ 56,3-95,8). Также метод можно использовать как первую линию терапии у пациенток со II типом НМПН в случае их отказа от хирургического лечения либо при наличии противопоказаний к хирургическому лечению.

В ходе выполнения процедур, а также после окончания лечения не было отмечено ни одного случая осложнений или побочных реакций.

5.3 Результаты морфологических, биохимических, инструментальных методов исследования

5.3.1. Гистологическое исследование

Всего получено 78 флаконов с образцами, из них: в 4 случаях нет материала, в 5 - материал неинформативен, морфологически оценено 69 образцов.

При анализе морфологической картины во всех случаях после лечения выявлено увеличение количества и активности фибробластов, повышение плотности соединительной ткани (рис. 30, 31).

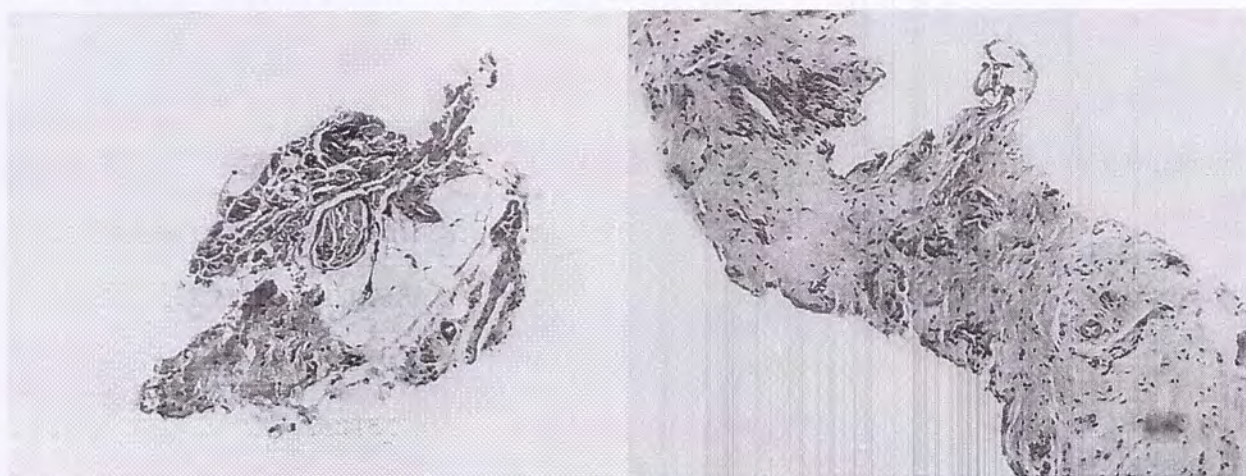


Рис. 30. Пациентка А., 46 лет, а/к 544/11, до и после лечения: увеличение количества и активности фибробластов, появление сосудистых «почек» (гематоксилин/эозин, увеличение 10×10 и 20×10).

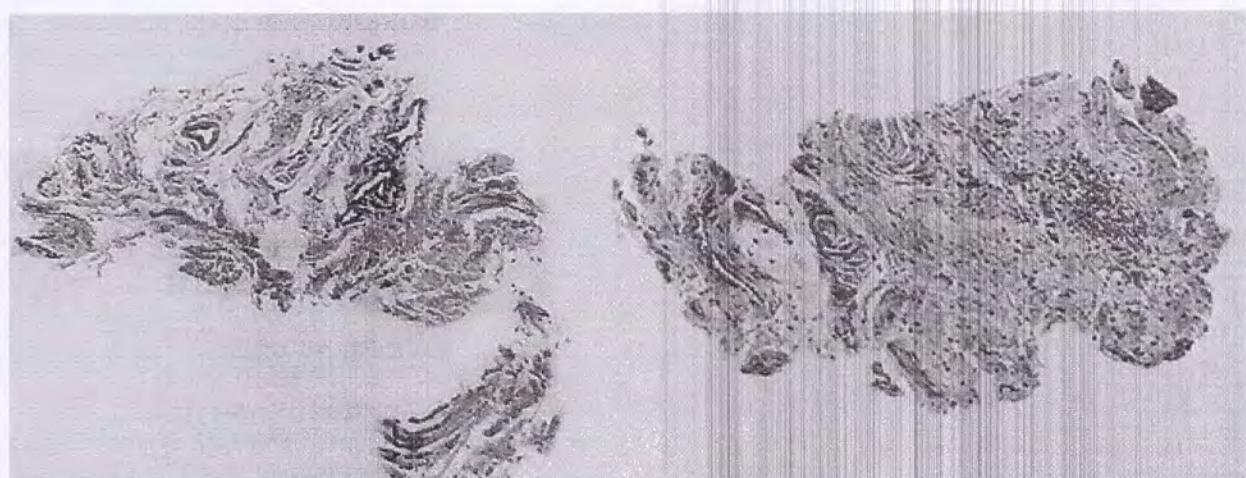


Рис. 31. Пациентка К., 52 лет, а/к 456/11, до и после лечения: увеличение плотности соединительной ткани (гематоксилин/эозин, увеличение 10×10).

Обнаружена высокая эозинофильность основного вещества соединительной ткани как проявление изменения химизма фибробластов при формировании рубца. В части препаратов отмечено появление сосудистых «почек» как этап неоангиогенеза в ответ на альтерацию тканей в месте воздействия Er:YAG лазером (рис. 32, 33).

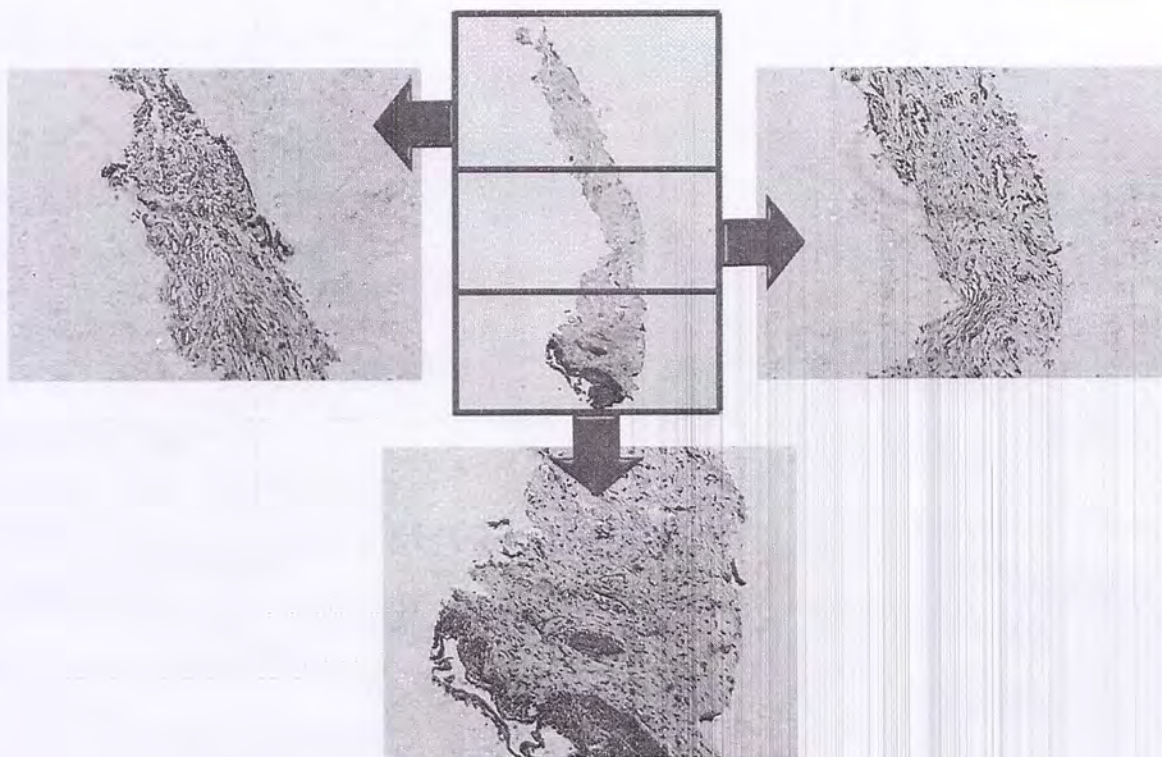


Рис. 32. Пациентка Ш., 54 лет, а/к 678/12, после лечения: глубина распространения изменений (гематоксилин/эозин, увеличение $2,5\times 10$ и 20×10).

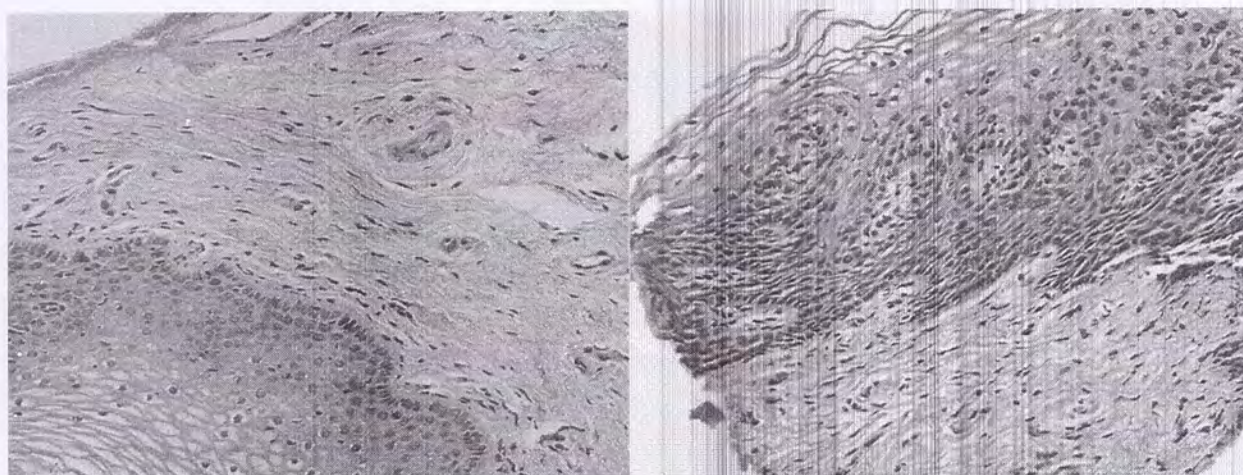


Рис. 33. Пациентка И., 37 лет, а/к 938/11, в/сл, до и после лечения: реактивные изменения эпителия (акантоз, увеличение клеточности) (гематоксилин/эозин, увеличение 40×10).

Наиболее дискуссионным остается вопрос глубины проникновения энергии лазера, а точнее глубины распространения морфологических изменений в тканях после лазерного воздействия, которая оказалась неодинаковой в полученных образцах. Так в ряде из них отмеченные изменения регистрировались на всю глубину забора материала (7-10 мм) (рис.32), в других лишь на 3-4 мм. Образцы материала с наиболее выраженными изменениями принадлежали пациенткам репродуктивного возраста, процедура лечения которым выполнялась в перiovуляторном периоде. Можно предположить, что глубина воздействия лазерной энергии на ткани зависит от эстрогеновой насыщенности и, как следствие, степени гидратации тканей, что подтверждается клиническими результатами лечения.

Судить о максимальной глубине изменений в тканях после воздействия на них Er:YAG-лазером не представлялось возможным, так как забор материала свыше 10 мм не производился.

В основе воздействия лазера лежат процессы альтерации с последующим воспалением асептического типа. Наиболее активно процесс протекает на участках тканей с массивным венозно-интерстициально-лимфатическим застоем.

Ответ тканей протекает однотипно, его интенсивность определяется местом воздействия, состоянием индивидуальной реактивности как на местном, так и на организменном уровне.

Первичная альтерация структур мягких тканей запускает последовательный каскад изменений микроциркуляторного русла и стромальных элементов, который направлен на активацию регенерационно-репаративных процессов и реализуется через повышение сосудистой проницаемости и образование новых клеточно-мезенхимальных элементов. Это приводит к усилению размножения фибробластов и активации коллагенообразования [16].

Главными клеточными элементами репаративной стадии воспаления являются фибробласты и гладкомышечные клетки сосудистой стенки. Эти

клетки специализированы на синтезе коллагена и эластина, коллаген-ассоциированных белков и протеогликанов.

Основным неклеточным участником репарации является коллаген, его метаболизм проявляется в разнонаправленных процессах: синтезе нового коллагена и усилении деградации остатков старого межклеточного вещества. Накопление коллагена в рубцовой ткани отражает преобладание синтеза коллагена над его элиминацией.

Механизмы репарации, включающие пролиферацию клеток, накопление компонентов межклеточного вещества, моделирование микроархитектуры ткани на основе самосборки путем межклеточных взаимодействий и взаимовлияний клеток с интрацеллюлярным матриксом, обеспечивают восстановление целостности тканей после повреждения [17]

5.3.2 Хроматографическое исследование

Хроматографическое (биохимическое) исследование по определению оксипролина и оксилизина в тканях стенки влагалища выполнено 26 пациенткам до и после лечения, всего 52 образца.

Содержание свободных оксипролина и оксилизина до лечения составило $8,4 \pm 0,4$ мкмоль/г ткани и $5,4 \pm 0,3$ мкмоль/г ткани, после лечения выявлено уменьшение их количества: $5,3 \pm 0,5$ мкмоль/г ткани и $3,7 \pm 0,6$ мкмоль/г ткани соответственно (различия статистически значимые, $p < 0,05$), что показывает снижение скорости распада коллагена и свидетельствует о его стабилизации в соединительной ткани (рис. 34).

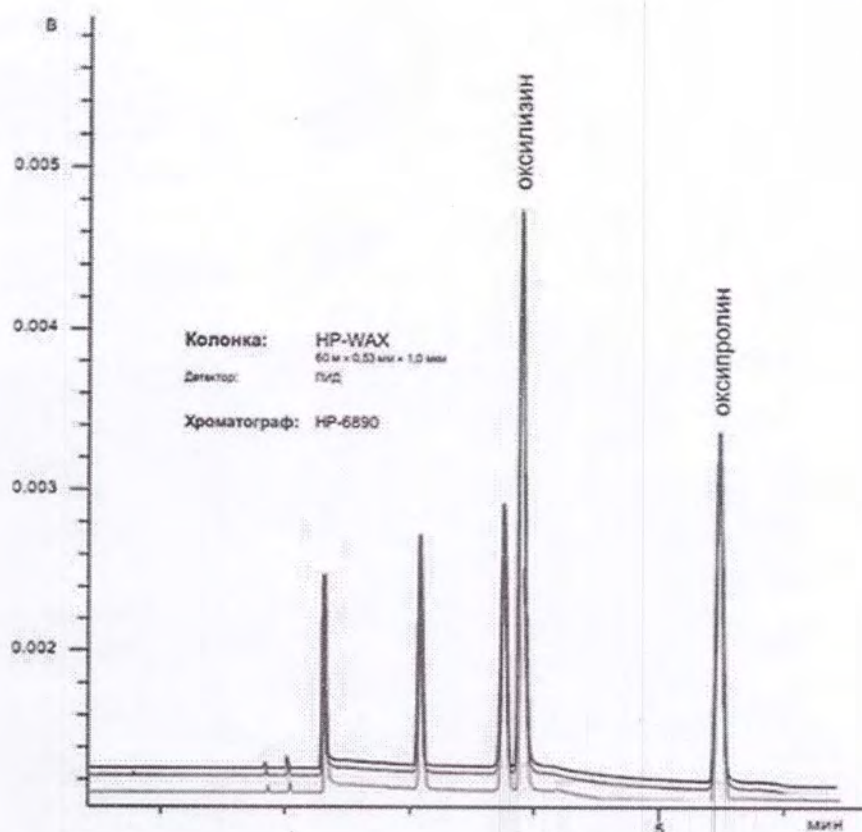


Рис. 34. Динамика содержания свободных оксипролина и оксизина при хроматографическом исследовании биоптатов стенки влагалища.

- до лечения
- внутренний стандарт
- после лечения

Полученные данные биохимического (хроматографического) исследования являются отражением изменений, зафиксированных после лечения при гистологическом исследовании биоптатов стенок влагалища.

5.3.3 МРТ-исследование

Отличительной особенностью являлось увеличение толщины стенки влагалища (в среднем на 2-3 мм), что было выявлено у 41 (70,7%) пациентки с I типом НМПН (рис. 35, 36, 37).

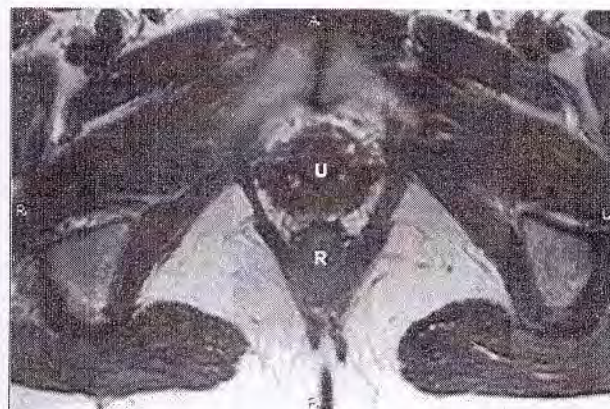


Рис. 35. Пациентка К., 54 лет, а/к 1315/12, аксиальные срезы, до и после лечения. Зафиксировано увеличение толщины стенок влагалища.

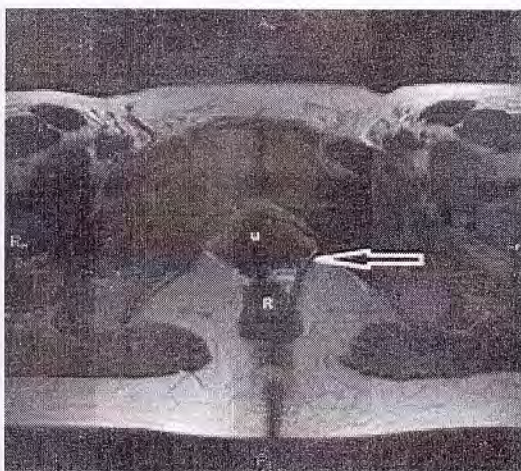
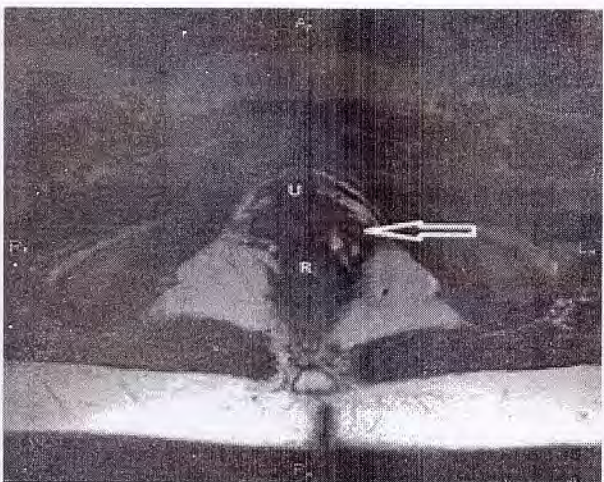


Рис. 36. Пациентка Л., 32 года, а/к 1345/13, аксиальные срезы, до и после лечения. Зафиксировано уменьшение ширины половой щели.

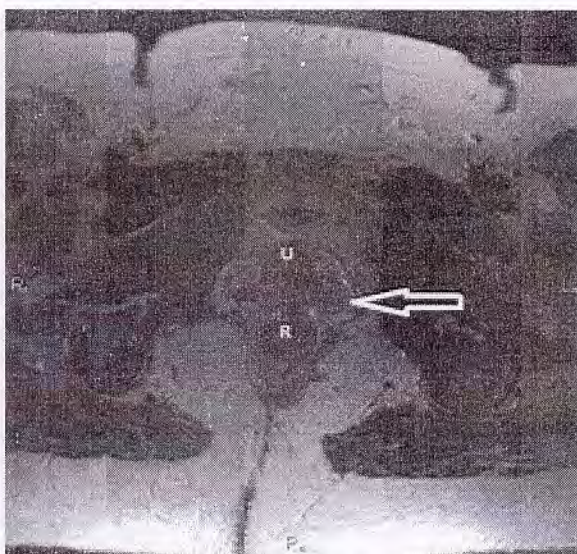
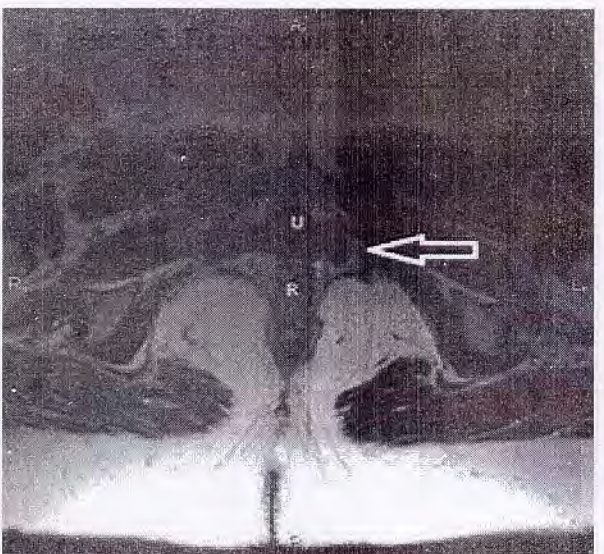


Рис. 37. Пациентка А., 54 лет, а/к 147/11, аксиальные срезы, до и после лечения. Зафиксировано увеличение толщины стенок влагалища, уменьшение ширины половой щели.

Среди пациенток со II типом НМПН утолщение стенок влагалища получено у 4 (21%). Уменьшения степени опущения органов малого таза не

выявлено ни в одном из случаев. У 6 (7,7%) пациенток с НМПН выявлено улучшение состояния без утолщения стенки влагалища.

Таблица 10

Результаты МРТ-исследования до и после лечения, Ме [Q1;Q3]

	До лечения	После лечения
Угол инклинации уретры, град.	15,0 [13,0;18,0] **	12,0 [10,0;14,0] **
Задний пузырно-уретральный угол, град.	137,0 [134,0;151,0] **	106,0 [96,0;114,0] **
Расстояние от симфиза до мочевого пузыря, см	2,0 [1,7;2,1] **	2,0 [1,6;2,1] **
Ширина половой щели, см	6,8 [6,3;7,4] **	6,0 [5,8;6,5] **
Аноректальный угол, град.	95,0 [90,0;105,0]	95,0 [90,0;100,0]
Аноректальный угол при пробе Вальсальвы, град.	116,0 [90,0;130,0] *	106,0 [91,0;113,0] *
Толщина стенок влагалища, мм	2,5 [2,0;3,2] **	3,8 [3,4;4,3] **

Примечание – *статистически значимые различия, $p < 0,05$ (критерий Уилкоксона-Манна-Уитни); **статистически высокосignимые различия, $p < 0,01$ (критерий Уилкоксона-Манна-Уитни).

При этом чувствительность, специфичность и диагностическая точность МРТ составляет 93,3%, 81,2% и 88,3%, соответственно; прогностичность положительного результата – 93,3%, отрицательного – 81,2%. МР-данные сопоставлены с данными гистологического и биохимического исследования биоптатов стенки влагалища.

5.3.4 Уродинамическое исследование

По данным уродинамического исследования отмечено увеличение максимального внутриуретрального давления, давления закрытия уретры и функциональной длины уретры. Результаты исследования профиля внутриуретрального давления представлены в таблице 11.

Таблица 11

Результаты профилометрии уретры до и после лечения, $M \pm s$

	До лечения	После лечения
Максимальное внутриуретральное давление, мм вод.ст.	16,8±17,9	26,6±21,1**
Давление закрытия уретры, мм вод.ст.	15,3±13,2	25,8±18,3**
Функциональная длина уретры, см	2,0±0,3	3,0±0,4*

Примечание – *статистически значимые различия, $p < 0,05$ (t-критерий Стьюдента); **статистически высокосignимые различия, $p < 0,01$ (t-критерий Стьюдента).

5.4 Оценка качества жизни пациенток до и после лечения

Качество жизни – это интегральная характеристика физического, психологического, социального и эмоционального состояния пациента, оцениваемая исходя из его субъективного восприятия [15].

Для оценки качества жизни мы использовали неспецифические (SF-36, СФЖ) и специфические (PFDI-20, I-QOL) вопросники для оценки влияния различных симптомов, связанных с НМПН на качество жизни (цифры после аббревиатуры указывают количество вопросов). При этом оценивалась субъективная тяжесть симптомов, влияние их на функциональную, психологическую и социальную составляющие качества жизни.

Специфические вопросники могут быть использованы для определения тяжести расстройств мочеиспускания, функции нижних отделов желудочно-кишечного тракта, а также симптомов, вызванных пролапсом гениталий.

Вопросник PFDI-20 подразделяется на три составляющие: Pelvic Organ Prolapse Distress Inventory 6 (POPDI-6) – субъективная оценка тяжести симптомов, вызванных пролапсом, Colorectal-Anal Distress Inventory 8 (CARDI-8) – субъективная оценка тяжести симптомов дисфункции нижних отделов желудочно-кишечного тракта и Urinary Distress Inventory (UDI-6) – субъективная оценка тяжести симптомов расстройства мочеиспускания. PFDI-20 является интегральным показателем всех трех вышеперечисленных вопросников.

Вопросник SF-36 (англ. The Short Form-36) — это неспецифический опросник для оценки качества жизни пациента, широко используемый при проведении исследований качества жизни в странах Европы и в США, отражает общее благополучие и степень удовлетворенности теми сторонами жизнедеятельности человека, на которые влияет состояние здоровья. Вопросы сгруппированы в восемь шкал:

- а) Физическое функционирование (PF).
- б) Роль (физическое) функционирование (RP).
- в) Боль (P).
- г) Общее здоровье (GH).
- д) Жизнеспособность (VT).
- е) Социальное функционирование (SF).
- ж) Эмоциональное функционирование (RE).
- и) Психологическое здоровье (MH).

Результаты анкетирования показали, что пациенты с урологической патологией весьма низко оценивают состояние своего здоровья в целом: подавляющее большинство считают его посредственным или плохим.

При анализе результатов вопросника SF-36 у пациенток основной группы после лечения зафиксировано достоверное улучшение по всем шкалам оценки качества жизни, наиболее выраженная положительная динамика отмечена по шкалам физического (RP), социального (SF), эмоционального функционирования (RE) и психологического здоровья (MH). Сравнительные результаты оценки качества жизни пациенток до и после лечения по данным вопросника SF-36 представлены в таблице 12 и на диаграмме (рис. 38).

Таблица 12

Качество жизни пациенток по результатам вопросника SF-36, Me [Q1;Q3]

	Основная группа, n=77		Контрольная группа, n=25	
	До лечения	После лечения	До применения плацебо	После применения плацебо

PF	70,0 [55,0; 80,0]	95,0 [92,5; 100,0]*	70,5 [55,5; 82,5]	71,5[56,0;83,0]
RP	50,0 [25,0; 87,5]	100,0[100,0;100,0]*	50,0 [25,0; 87,5]	49,0[25,5;85,5]
BP	74,0[46,0;100,0]	100,0[100,0;100,0]*	72,0[44,0;98,0]	72,0[44,0;98,0]
GH	62,0 [52,0; 72,0]	92,0 [82,0; 97,0]*	61,0 [51,0; 71,5]	61,0[51,0;71,5]
VT	45,0 [40,0; 60,0]	80,0 [70,0; 85,0]*	48,5 [43,5; 63,5]	47,5[42,5;62,5]
SF	62,5 [50,0; 75,0]	100,0 [87,5; 100,0]*	64,6 [54,2; 74,9]	61,5[50,5;70,5]
RE	33,3 [0,0; 66,7]	100,0[100,0;100,0]*	33,3 [0,0; 66,9]	33,5 [0,0; 66,7]
MH	56,0 [40,0; 64,0]	84,0 [72,0; 88,0]*	57,0 [42,5; 62,0]	57,5[42,8;61,9]
PH	58,5 [49,1; 72,1]	91,4 [88,9; 95,4]*	57,5 [49,8; 71,8]	59,5[50,1;72,8]
MH	50,5 [42,2; 61,1]	89,9 [80,8; 93,4]*	51,5 [40,4; 63,1]	50,5[42,2;61,1]
Интегральная оценка КЖ	58,3 [42,7; 65,0]	90,5 [84,9; 94,0]*	57,6 [41,5; 69,0]	59,5[43,0;68,0]

Примечание – * $p < 0,05$ (критерий Уилкоксона-Манна-Уитни).

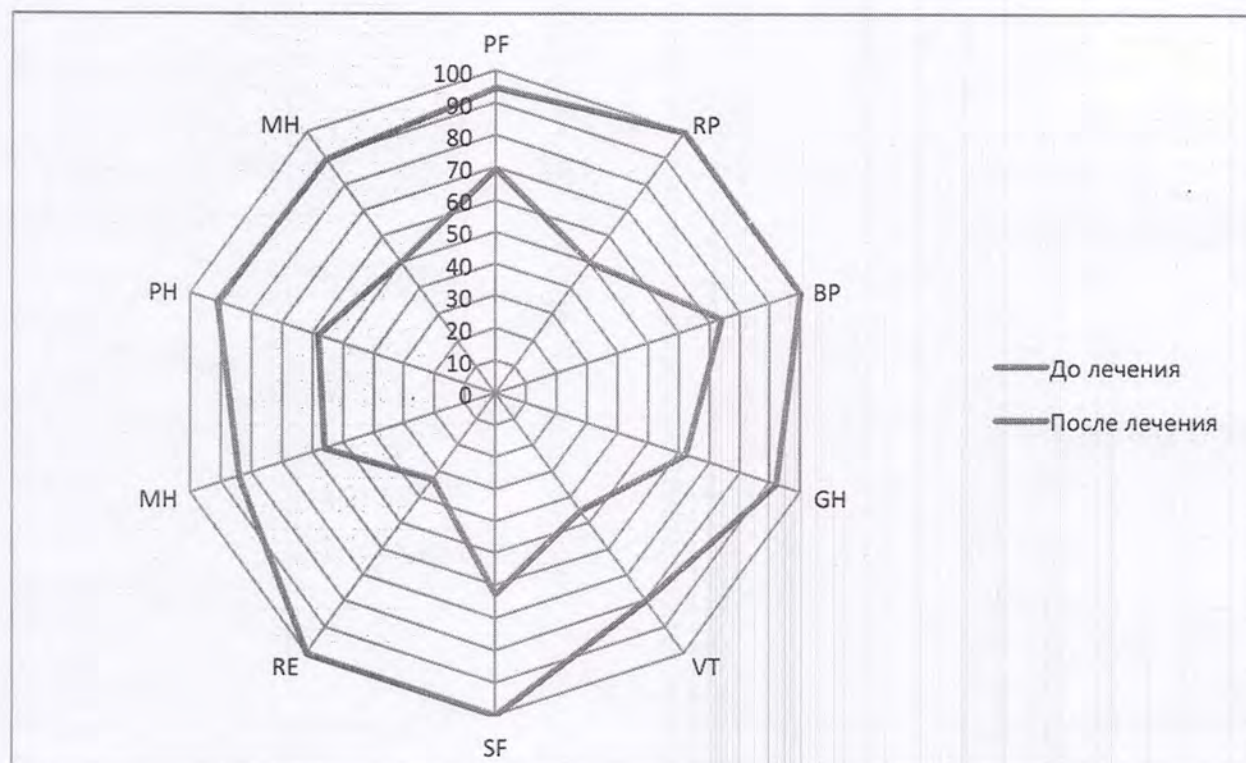


Рис. 38. Качество жизни пациенток по результатам вопросника SF-36, до и после лечения.

При расшифровке вопросника PFDI-20 также отмечено улучшение качества жизни, особенно за счет снижения тяжести симптомов расстройства мочеиспускания (табл.13, рис.39, 40).

Таблица 13

Качество жизни пациенток по результатам вопросника PFDI-20, Ме [Q1;Q3]

	Основная группа, n=77		Контрольная группа, n=25	
	До лечения	После лечения	До применения плацебо	После применения плацебо
POPDI-6	125 [0; 150]	50 [0; 75]*	125 [0; 150]	120 [0; 140]
CARDI-8	0 [0; 50]	0 [0; 0]*	0 [0; 50]	0 [0; 50]
UDI-6	175 [75; 200]	70 [0;100]*	175 [75; 200]	185 [75; 225]
PFDI-20	325[300; 375]	175[125;200]*	325 [300; 375]	320 [300; 355]

Примечание - * $p < 0,05$ (критерий Уилкоксона-Манна-Уитни).

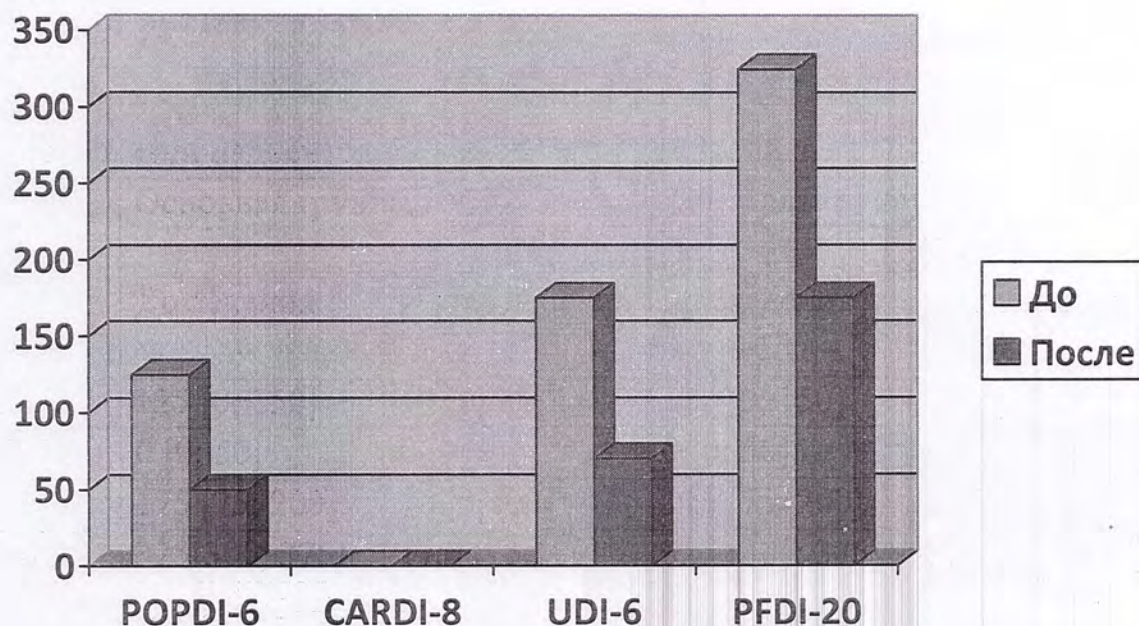


Рис.39. Качество жизни пациенток основной группы по результатам вопросника PFDI-20, Ме [Q1;Q3].

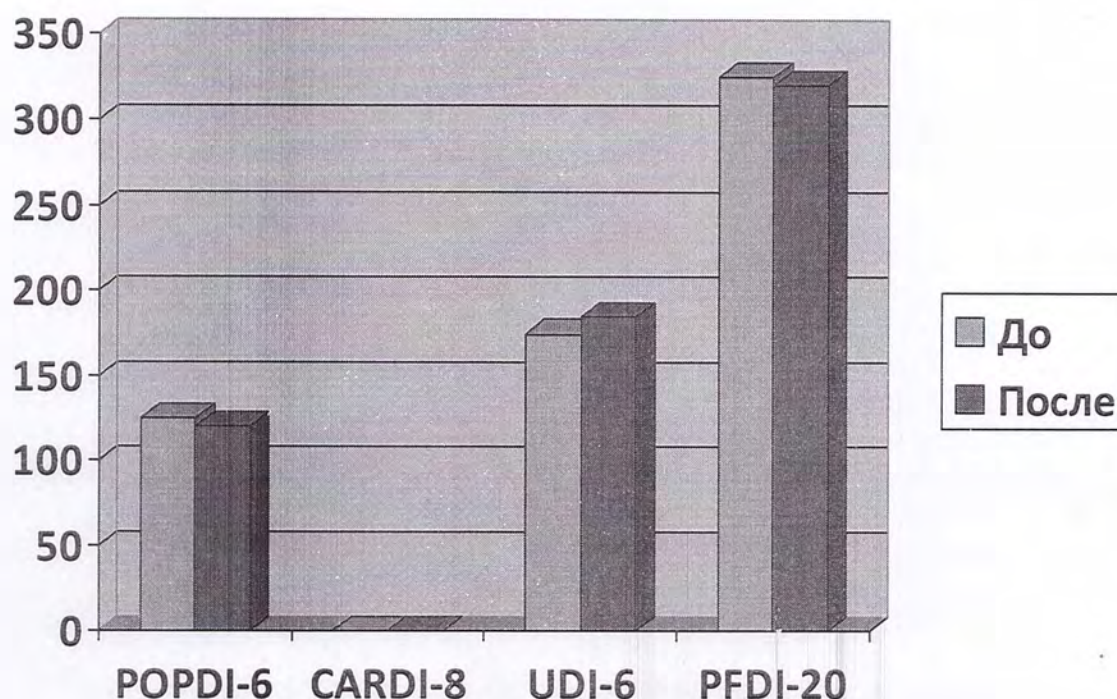


Рис.40. Качество жизни пациенток контрольной группы по результатам вопросника PFDI-20, Me [Q1;Q3]

При анализе данных вопросника I-QOL выявлено достоверное улучшение качества жизни по сравнению с исходным его уровнем в 2 раза (рис.41).

После проведенного лечения зафиксированы также значимые улучшения в оценке пациентками уровня своего здоровья, не только за счет увеличения качества жизни в целом, но и за счет изменения качества сексуальной жизни: по данным вопросника СФЖ ($M \pm s$) до лечения $14,0 \pm 2,8$ (уровень - ниже среднего), после лечения $22,5 \pm 5,3$ (уровень нормальный) ($p < 0,05$) (рис.41).

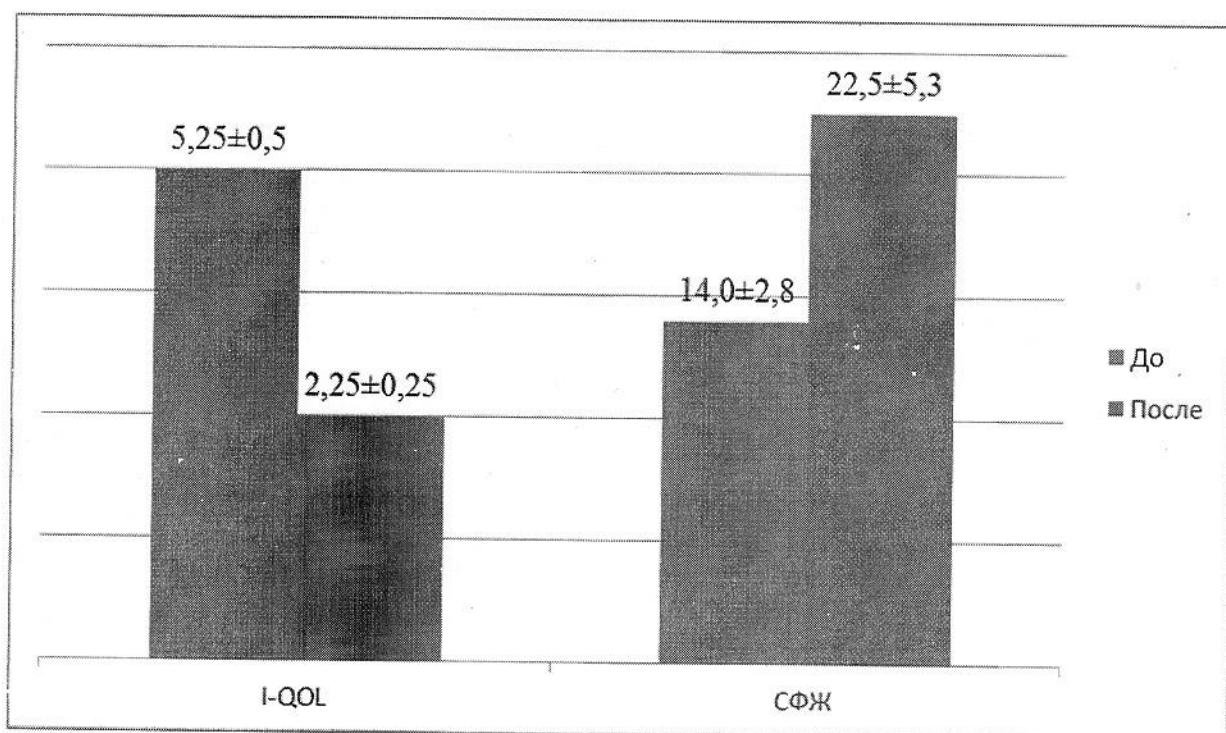


Рис.41. Качество жизни пациенток до и после лечения по результатам вопросников I-QOL и СФЖ, $M \pm s$ ($p < 0,05$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В современной медицине отчетливо прослеживается тенденция к минимизации инвазивных вмешательств и поиску новых неинвазивных методов лечения, которые позволяли бы достигать приемлемых результатов, а применительно к лечению НМПН добиваться скорейшей социальной адаптации пациенток.

Объективной реальностью сегодня является применение Er:YAG-лазера для лечения НМПН у женщин при условии правильного подбора пациенток и соблюдении техники выполнения процедуры. Полученные результаты лечения являются весьма обнадеживающими и позволяют избежать хирургического вмешательства у большинства пациенток с I типом НМПН лёгкой и средней степени тяжести. В нашем исследовании положительный эффект достигнут у 67,2% пациенток (абсолютно «сухие» пациентки) с I типом НМПН и лишь у 15,8% со II типом НМПН легкой и средней степени тяжести. Идеальной моделью пациента для данной технологии, на наш взгляд, является женщина репродуктивного возраста с I типом НМПН легкой степени тяжести, эффективность лечения в этой группе составила 80% (абсолютно «сухие» пациентки) и практически у 100% отмечено улучшение. Метод можно использовать как первую линию терапии у пациенток со II типом НМПН, а также в случае отказа от хирургического лечения либо при наличии противопоказаний к хирургическому лечению.

При воздействии на стенку влагалища Er:YAG-лазером происходит ее утолщение, улучшение трофики за счет образования новых клеточно-мезенхимальных элементов - размножения фибробластов и активации коллагенообразования и неоангиогенеза, что подтверждается не только гистологическими, но и биохимическими исследованиями.

Качество жизни пациенток после лечения, оцененное с помощью специализированных вопросников, улучшалось в среднем на 30 %.

К бесспорным преимуществам технологии относятся простота её выполнения, практическое отсутствие противопоказаний и осложнений, незначительная продолжительность (время выполнения процедуры 10-15 минут), проведение лечения в амбулаторных условиях, неинвазивность (слизистая оболочка обрабатывается неаблативным способом с точно контролируемым повышением температуры, что исключает опасность возникновения некроза ткани). Немаловажным аспектом является сохранение в перспективе возможности проведения хирургического вмешательства в случае неэффективности лечения.

Следует сказать, что метод практически не требует экономических затрат на эксплуатацию оборудования, учитывая что срок службы Er:YAG – лазера измеряется десятилетиями, то себестоимость процедуры лечения практически будет определяться расходами на стерилизацию инструментов.

В то же время необходимо детальное дальнейшее изучение метода для получения дополнительных данных о его безопасности, продолжительности положительного эффекта, влиянии на свойства тканей, особенности их заживления в случае хирургического вмешательства и т.д. Для этих целей, а также с целью оптимизации лечения женщин страдающих НМ и оказания им высококвалифицированной медицинской помощи, необходимо создание специализированных урогинекологических центров, поскольку проблема НМ у женщин носит междисциплинарный характер и находится в сфере деятельности как гинекологов, так и урологов.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Меры безопасности при работе с источниками лазерного излучения:

Вопросы безопасности очень важны для медицинского персонала, использующего в своей работе лазерные генераторы. При работе с лазерами в закрытых помещениях персоналу чаще всего приходится сталкиваться с отраженным и рассеянным излучением всех оптических элементов, служащих для формирования выходного излучения. Отраженные от зеркальных поверхностей (стены, стекла) лучи так же опасны, как и прямые лучи. Даже при относительно малой мощности лазерное излучение может повредить сетчатку глаза – причем независимо от того, является это излучение видимым или нет. Мерой защиты от лазерного излучения являются очки (рис. 39).



Рис. 42. Защитные очки с зеленым фильтром.

Основные методы предосторожности:

1. Никогда не направляйте лазерное излучение на окружающих.
2. Не смотрите на прямое лазерное излучение, даже через очки.
3. Не располагайте на пути следования луча посторонние предметы (блестящие и светоотражающие).

4. Не направляйте лазерное излучение на сухие ватные тампоны, если необходимо их использование, то они должны быть смочены в любом невоспламеняющемся растворе.

Основными нормативными документами, регламентирующими работу с лазерными аппаратами, являются:

- санитарно-эпидемиологические требования к организациям, осуществляющим медицинскую деятельность САНПИН 2.1.3.2630-10.
- ГОСТ Р-50723-94. Лазерная безопасность. Общие требования безопасности при разработке и эксплуатации лазерных изделий.
- санитарные нормы и правила устройства и эксплуатации лазеров №5804-91.
- *ОСТ 42-21-16-86. Система стандартов безопасности труда, отделения, кабинета физиотерапии. Общие требования безопасности.*
- типовая инструкция по охране труда при проведении работ с лазерными аппаратами (инструкцию разрабатывает заведующий отделением лазерной медицины на основе Типовой инструкции по охране труда № 06-14/20 с учетом особенностей данного медицинского учреждения)
- МУ 287-113-00. Методические указания по дезинфекции, предстерилизационной очистке и стерилизации изделий медицинского назначения.

К работам с лазерами 2-4 класса опасности допускаются лица:

1. Достигшие 18-летнего возраста
2. Прошедшие предварительный медосмотр и не имеющие медицинских противопоказаний
3. Прошедшие курс специального обучения и проверку знаний на рабочем месте по лазерной безопасности, ознакомленные с установкой
4. Получившие инструктаж по безопасности и гигиене труда с лазером и обязательный внеочередной инструктаж при значительном изменении параметров лазерного изделия или характера выполняемых работ

5. Изучившие стандарты и инструкции по охране труда, разработанные пользователем по видам работ
6. Ознакомленные с установленным режимом работы (перерывами и снятием утомления)
7. Ознакомленные с законодательством (нормативными документами) о предоставлении компенсаций за работу во вредных условиях труда

Противопоказания для работы с лазерным излучением:

Общие медицинские противопоказания к допуску к работам с лазерным излучением указаны в приказе №90 от 14.03.96г. «О порядке проведения предварительных и периодических медицинских осмотров работников и медицинских регламентах допуска к профессии» Минздравмедпрома РФ. Помимо общих, существуют и специфические противопоказания, к которым относятся:

- хронические рецидивирующие заболевания кожи
- заболевания сетчатки глаз и хроническое заболевание переднего отдела глаз, катаракта (врожденная, приобретенная), глаукома
- беременность и период лактации
- нарушения со стороны ЦНС.

Требования к помещению, предназначенному для размещения лазеров:

1. Помещения, в которых предполагается разместить лазеры 2-4 классов, должны быть оборудованы техническими коммуникациями: водой, воздухом, газом, а также средствами отопления. Допускается использование естественного или искусственного освещения. Обязательно наличие средств пожаротушения (углекислотные огнетушители), аптечки, средств индивидуальной защиты от лазерного излучения.
2. Входная дверь на лазерный участок с лазерами 3,4 классов опасности должна быть оборудована специальным замком и световым табло,

соединенными блокировочной кнопкой пульта управления лазером. Двери должны свободно открываться изнутри по ходу эвакуации.

3. Поверхности внутренних стен, потолка, конструкций и оборудования, информационных стендов, досок, расположенных на стенах, должны быть матовыми, светлыми, не глянцевыми. Блескость стеклоблоков и стен с применением стекла рекомендуется снижать при помощи водорастворимых красок и сплошного озеленения растениями.

4. Для защиты от солнечных лучей рекомендуются неблестящие и негорючие светлые шторы, жалюзи.

5. В помещении с лазерами запрещается использование установок искусственного ультрафиолетового облучения.

6. Полы должны быть выполнены из негорючего поглощающего лазерное излучение и электроизолирующего материала. Полы не должны создавать цветовой контраст со стенами. При этом не должны быть скользкими, блестящими, огнеопасными.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акопян И.Г. Урофлоуметрия как метод уродинамического тестирования // Лечащий врач. - 2005. - №10. - С. 9-13.
2. Афанасьев, Ю.И. Гистология: учебник / Ю.И. Афанасьев, Н.А. Юрина - М.: Медицина, 2001. - 206 с.
3. Балан В.Е. Урогенитальные расстройства в климатерии (клиника, диагностика, заместительная гормонотерапия) : дисс. ... д-ра мед. наук / В.Е. Балан. – М.,1998. – 76 с.
4. Богданов, О. В. Эффективность различных форм сигналов обратной связи в ходе лечебных сеансов ФБУ / О.В. Богданов, Д.Ю. Пинчук, Е.Л. Михайленок // Физиология человека. - 1990. - Т.16, № 1. - С.13–17.
5. Железнякова, А.И. Возможности консервативного лечения женщин со стрессовым недержанием мочи / А.И. Железнякова, И.А. Аполихина, И.С. Ибинаева // Акушерство и гинекология. - 2010. - №2. - С. 17-20.
6. Ивановский, Ю. В. Морфо-функциональные обоснования применения метода биологической обратной связи в урологии и проктологии / Ю. В. Ивановский, М. А. Смирнов // Биологическая обратная связь, 2000. - № 2. - С. 2–9.
7. Использование сочетанных лазерных технологий при лечении доброкачественных предраковых заболеваний шейки матки, влагалища и вульвы: учебное пособие для слушателей факультетов последипломного и дополнительного образования (по рекомендации ученого совета Санкт-Петербургской Военно-медицинской академии им. С.М.Кирова, протокол №6 от 26.12.11) / Иванова Л.В., Гайворонских Д.И., Савинов И.П., Федина Е.В., Гришаева Т.Г. - СПб: Спецкнига, 2012. - 61с. с илл.
8. Кадурина, Т.И. Дисплазия соединительной ткани. Руководство для врачей / Т.И. Кадурина, В.Н. Горбунова - СПб: Элби, 2009. - 722 с.
9. Ковалев, М.И. Низкоинтенсивное и высокоэнергетическое излучение в акушерстве и гинекологии / М.И. Ковалев - М.: ТОО фирма «ТЕХНИКА», 2000. - 256 с.

10. Корж, И.В. Биохимические маркеры метаболизма соединительной ткани у больных остеоартрозом с артериальной гипертензией и ожирением // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. - 2013. - Т. 22. - №11. - С. 9-13.
11. Краснопольский, В.И. Патология влагалища и шейки матки / В.И. Краснопольский. - М.: Медицина, 1997. – 67 с.
12. Краснопольский, В.И. Диагностика типов недержания мочи у женщин при пролапсе гениталий / В.И. Краснопольский, С.Н. Буянова, В.Д. Петрова, В.И. Балашов // Вестник Российской Ассоциации Акушеров-Гинекологов. – 1999. - № 3. – С.15-24.
13. Кремлинг Х., Лутцайер В., Хайнтц Р. Гинекологическая урология и нефрология: Пер. с нем. М.: Медицина; 1985.
14. Минкевич, К.В. Применение полупроводникового лазера в гинекологии: Практическое руководство для врачей / К.В.Минкевич – СПб, 2010. - 103 с. с илл.
15. Новик А. А., Ионова Т. И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. 2-е издание / под ред. акад. РАМН Ю. Л. Шевченко/ М.:ЗАО «ОЛМА Медиа Групп», 2007.— 320с.
16. Омеляненко Н.П., Слуцкий Л.И. Соединительная ткань (гистофизиология и биохимия) / под ред. С.П. Миронова/ Москва: Известия, 2009. Т1. С. 112-128.
17. Пальцев, М.А. Межклеточные взаимодействия / М.А. Пальцев, А.А. Иванов. - М.: Медицина, 1995. – 79 с.
18. Пинчук, Д. Ю. Биологическая обратная связь по электромиограмме в неврологии и ортопедии / Д. Ю.Пинчук, М. Г.Дудин. - СПб.: Человек, 2002. - 120 с.
19. Плетнев, С.Д. Лазеры в клинической медицине: Руководство для врачей / С.Д. Плетнев. – М.: Медицина, 1996. – 432 с. с илл.

20. Пушкарь, Д.Ю. Диагностика и лечение сложных и комбинированных форм недержания мочи у женщин: автореф. дисс. ... д-ра мед. наук/ Д.Ю. Пушкарь. – М.,1996. – 52 с.
21. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. - М.:МедиаСфера, 2002. – 312 с.
22. Свободная синтетическая петля: предварительный анализ Российского опыта 2002-2012гг. / М.Ю. Гвоздев, А.А. Попов, В.Ф. Беженарь, Э.В. Комличенко // Экспериментальная и клиническая урология. - 2012. - №4. – С.32-38.
23. Серов, В.В. Воспаление: руководство для врачей / В.В. Серов, В.С. Паукова. - М.: Медицина, 1995. – 187 с.
24. Сивков, А.В. Применение метода биологической обратной связи при стрессовом недержании мочи у женщин /А.В Сивков, В.В. Ромих, Л.Ю. Кукушкина // Экспериментальная и клиническая урология. - 2010. - № 4. - С. 50-53.
25. Спокойный, Л.Б. Новые фракционные процедуры с использованием эрбиевых лазеров / Л.Б. Спокойный, Л.Н. Смирнов // Kosmetik international magazine. – 2009. - №4. – С.9-15.
26. Струков, А.И. Патологическая анатомия: учебник / А.И. Струков, В.В. Серов. - М.: Медицина, 1995. – 456 с.
27. Эверт, Л.С. Диагностика дисплазии соединительной ткани с использованием биомаркеров / Л.С. Эверт, С.В. Бороздун, Е.И. Боброва, Е.С. Паничева и др.// Журнал Сибирского федерального университета. Химия. - 2009. – №2. – С.385-390.
28. Blaivas, J.G. Stress incontinence: classification and surgical approach / J.G. Blaivas, C.A. Ollson // J. Urol. - 1988. - Vol.139.- P.727.
29. Bo, K. Pelvic floor muscle exercise for the treatment of female stress urinary incontinence: II. Validity of vaginal pressure measurements of pelvic floor muscle strength and the necessity of supplementary methods for control of correct

- contraction/ K.Bo, B.Kvarstein, R.Hagen, S. Larsen // *Neurourol. Urodyn.* - 1990. - Vol. 9. - P. 479-487.
30. Bo, K. Are former female elite athletes more likely to experience urinary incontinence later in life than non-athletes? / K.Bo, J.Sundgot-Borgen // *Scand.J. Med.Sci.Sports.* - 2010. - Vol. 20, №1.- P.100-104.
31. Cammu, H. Pelvic floor muscle exercises versus vaginal weight cones in genuine stress incontinence / H.Cammu, M.Van-Nylen // *Eur. J. Obstet. Gyn. Reprod. Biol.* - 1998. - Vol. 77, №1. - P.89-93.
32. Cardozo, L.D. Idiopathic bladder instability treated by biofeedback/ L. D.Cardozo, P.H.Abrams, S.L.Stanton, R.C. Feneley // *Br. J. Urol.* - 1978. - Vol.50. -P.521-523.
33. Cardozo, L.D. Pharmacological treatment of women awaiting surgery for stress urinary incontinence/ L.Cardozo, H.P.Drutz, S.K.Baygani//*Obstet. Gynecol.*- 2004. - Vol.104. - P.511.
34. Controlled trial of pelvic exercises in the treatment of urinary stress incontinence in general practice / T.L.M.Lagro-Janssen, F.M.J.Debruyne, A.J.A.Smits, C.Van Weel // *Br. J. Gen. Pract.* - 1991. - Vol.41. - P. 445-449.
35. Das, S. Overcoming disease-induced growth factor resistance in therapeutic angiogenesis using recombinant co-receptors delivered by a liposomal system / S. Das, G. Singh, A.B. Baker // *Biomaterials.* - 2014. - Vol.35. - P.196-205.
36. Davila, G.W. Nonsurgical outpatients therapies for the management of female stress urinary incontinence: long-term effectiveness and durability/ G.W.Davila // *Advances in Urology.* - 2011.
37. Englesbe, M.J. Concomitant blockade of platelet-derived growth factor receptors alpha and beta induces intimal atrophy in baboon PTFE grafts / M.J. Englesbe, S.M Hawkins., P.C. Hsieh, G. Daum et al. // *J. Vasc. Surg.* - 2004. - Vol.39, №2. -P.440-446.
38. Fantl, J.A. Estrogen therapy in the management of urinary incontinence in postmenopausal women: a meta-analysis. First report of the Hormones and

- Urogenital Therapy Committee/ J.A.Fantl, L.D.Cardozo, D.K.McClish//Obstet. Gynaecol. - 1996. – Vol.83,№12. – P.83-89.
39. Ferreira, M. Pelvic floor muscle training programmes: a systematic review/ M.Ferreira, P.Santos //Act.Med.Port.- 2011.- Vol. 24, №2.- P. 309-18.
40. Fistonic, I. Minimally invasive laser procedure for early stages of stress urinary incontinence (SUI) / I. Fistonic, S. Findri-Gustek, N. Fistonic // Journal of the Laser and Health Academy. – 2012. - №1. – P.67-74.
41. Fistonic, I. Laser vaginal tightening for sexual dysfunction / I. Fistonic, M. Manestar, D. Perovic, I. Sorta-Bilajac Turina et al.// Climacteric. – 2011. - №14. – P.80-85.
42. Gaviria, P. Laser Vaginal Tightening (LVT) – evaluation of a novel noninvasive laser treatment for vaginal relaxation syndrome / P. Gaviria, L. Lanz // Journal of the Laser and Health Academy. – 2012. - №1. –P.59-66.
43. Guidelines on Urinary Incontinence / M.G. Lucas, D. Bedretdinova, J.L.H.R. Bosch et al. // European Association of Urology. - 2012. – Vol. 62,№6. - P. 1118-1129.
44. Heo, J.C. Indatraline inhibits Rho- and calcium-mediated glioblastoma cell motility and angiogenesis / J.C. Heo, T.H. Jung, D.Y. Jung et al.// Biochemical and biophysical research communications. – 2014. – Vol.44, №3. – P.749-755.
45. Incontinence: 4th International Consultation on Incontinence / P. Abrams, L. Cardozo, S. Khoury, A.Wein // Paris, France: Health Publications, 2009. – 1820 p.
46. Jorge, E. Laser vaginal tightening (LVT) – evaluation of a novel noninvasive laser treatment for vaginal relaxation syndrome / E. Jorge, P. Gaviria, A. Jose, L. Lanz // Journal of the Laser and Health Academy. – 2012. - №1. –P.32-39.
47. Kegel, A.H. Stress incontinence and genital relaxation // Ciba clin. Sympos. - 1952. – №2. - P. 35-51.
48. Mariappan, P. Serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors (SNRI) for stress urinary incontinence in adults (review)/ P. Mariappan, Z. Ballantyne, J.M.O. N'Dow et al.// Cochrane Database of Systemic Reviews 2005.- Issue 3.

49. Morita, S. VEGF-dependent continuous angiogenesis in the median eminence of adult mice / S. Morita, S. Ukai, S. Miyata // *Eur. J. Neurosci.* – 2013. – Vol.37, №4. – P.508-518.
50. Morkved, S. Is there any additional effect off adding biofeedback to pelvic floor muscle training? A single-blind randomized controlled trial / S.Morkved, K. Bo, T. Fjortoft // *Obstet. Gynecol.* - 2002. - Vol. 100, №4. - P. 730-739.
51. Oestrogen therapy for urinary incontinence in post-menopausal women / J.D. Cody, K. Richardson, B. Moehrer et al.// Editorial Group: Cochrane Incontinence Group, 2011.
52. Perry, J. D. The role of home trainers in Kegel's Exercise Program for the treatment of incontinence / J.D. Perry, L.T. Hullet // *Ostomy / Wound Management.* - 1990. – Vol.30. – P. 51.
53. Petros, P.E.P. The TFS mini-sling for uterine/vault prolapse repair: a three-year follow-up review / P.E.P. Petros, P.A. Richardson // *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynecology.* - 2009. – Vol.49, №4. - P. 439–440.
54. Rogers, R.G. Urinary stress incontinence in women // *The New England Journal of Medicine.* - 2008. – Vol. 358, №10. – P. 990–1029.
55. Shen, J. PDGFR- β as a positive regulator of tissue repair in a mouse model of focal cerebral ischemia / J. Shen, Y. Ishii, G. Xu et al.// *J. Cereb. Blood Flow Metab.* – 2012. – Vol.32, №2. – P.353-367.
56. Systematic review and economic modelling of the effectiveness and cost-effectiveness of non-surgical treatments for women with stress urinary incontinence / M. Imamura, P.Abrams, C. Bain et al. // *Health Technol. Assess.* - 2010. – Vol.14, №40. – P.1-18.
57. Townsend, M.K. Caffeine intake and risk of urinary incontinence progression among women / M.K. Townsend, N.M. Resnick, F. Grodstein // *Obstetrics.Gynecol.* - 2012. – Vol. 119, №5. - P.950.
58. Ulmsten, U. Intravaginal slingplasty (IVS): an ambulatory surgical procedure for treatment of stress urinary incontinence / U. Ulmsten, P. Petros // *Scand.J.Urol. Nephrol.* - 1995. – Vol. 29, №1. - P.75-82.

59. Updated systematic review and meta-analysis of the comparative data on colposuspensions, pubovaginal slings, and midurethral tapes in the surgical treatment of female stress urinary incontinence / G. Novara, W. Artibani, M.D. Barber et al. // Eur. Urol. - 2010. - Vol. 58, №2. - P. 218-238.
60. Uterine leiomyosarcoma management, outcome and associated molecular biomarkers: a single institutions experience / K. Lusby, K.B. Savannah, E.G. Demicco et al. // Ann. Surg. Oncol. - 2013. - Vol.20. - P.2364-2372.
61. Visintin, Z. Novel minimally invasive VSP Er:YAG laser treatments in gynecology/ Z. Visintin, M. Rivera, I. Fistonc, F. Saracoglu // Journal of the Laser and Health Academy. - 2012. - №1. - P.46-58.
62. Wildmolders, S. Mesenchymal stem cells secreted platelet-derived growth factor exerts a pro-migratory effect on resident Cardiac Atrial appendage Stem Cells / S. Wildmolders, A. De Boeck, R. Koninckx et al. // J. Mol. Cell Cardiol. - 2014. - Vol.66. -P.177-188.
63. Wyman, J.E. The costs of Urinary Incontinence // Eur.Urol. - 1997.- №32. - P.13-19.