

Лихен склерозирующая болезнь мочеиспускательного канала

(обзор литературы с использованием материалов Pubmed
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>)

А.М. Любчак, М.А. Любчак

Больница скорой медицинской помощи «INTO-SANA», г. Одесса

Рассмотрены данные о возможных причинах развития лихен склероза. Приведены описания гистологических изменений кожи и мочеиспускательного канала при генитальном лихен склерозе с развитием стриктуры мочеиспускательного канала. Описаны литературные данные иммунологической защиты мочеиспускательного канала и роль нарушения клеточного и гуморального иммунного ответа в развитии патологических изменений белков и внеклеточного матрикса соединительной ткани. Отобрана роль фибробластов и обусловленных ими факторов воспалительного процесса в дезорганизации соединительной ткани. Указаны изменения внеклеточного матрикса при развитии иммунного ответа, влияние на них матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов. Приведены данные о регулирующей роли половых гормонов, роли нарушения фоллатного цикла с повышением уровня гомоцистеина на структуру белков и внеклеточного матрикса соединительной ткани кожи и мочеиспускательного канала. Отмечен фактор андрогенодефицита в развитии лихен склероза. Описан характер развития лихен склерозной стриктурной болезни мочеиспускательного канала. Дана характеристика методов заместительных уретропластик, используемых материалам при лечении стриктур.

Ключевые слова: лихен склероз, стриктура мочеиспускательного канала, андрогенодефицит, уретропластики, матриксные металлопротеиназы.

Лихен склерозирующий

Лихен склерозирующий (ЛС), описанный Hallopeau в 1887 г. как лишаи атрофический, в 1892 г. – назван Дарье как scléruх (133). У женщин склеротический лишаи (СЛ) и плоскоклеточная гиперплазия (ПГ) обуславливают хронические дистрофические заболевания вульвы (ХДЗВ) [21]. Поражение кожи половых органов у мужчин в 1928 г. А. Stuhmer обозначил как баланит ксеротический облитерирующий. В основе хронического заболевания лежит лимфоцитарная реакция, характеризуется длительным течением, постепенным обострением и склонностью к малигнизации [89, 109, 132, 133]. У мужчин болезнь диагностируют в возрасте от 2 до 30 лет, после 30 лет она встречается в два раза чаще [132, 136]. Отсутствие четких лабораторных маркеров ЛС свидетельствует о продолжающихся поисках причины заболевания.

Рассматривается полиэтиологический характер заболевания: бактериальная инфекция [33, 96]; вирусная инфекция (вирус папилломы человека, опоясывающий лишаи, вирус гепатита С) [31, 72, 73, 131]; локальная механическая травма, интрауретральные операции и манипуляции (бужирование, стенты уретры) [59, 94, 99]; химическая агрессия мочи, аутоиммунная дисрегуляция и гормональная дисфункция [79, 107].

Поражение кожи полового члена начинается с бесцветных или розово-красных (превращающихся со временем в серые и плотные) пятен по внутреннему листку крайней плоти, по поверхности головки. Рубцевание кожи плоти приводит к фимозу в виде серого кольца [79], а рубцевание головки со стенозом наружного отверстия мочеиспускательного канала является прогностическим фактором распространения болезни по мочеиспускательному каналу, вплоть до его бульбарного отдела [10, 40, 47, 59, 123, 125].

В гистологической картине поражения ЛС кожи и мочеиспускательного канала отмечают общие моменты. В коже наблюдается базальная атрофия и дегенерация клеток базального слоя эпидермиса, вакуоляризация и лимфоцитарная инфильтрация базального слоя эпидермиса и поверхностного слоя дермы, развивается гиперкератоз эпителия, склероз субэпителиального коллагена и лимфоцитарная инфильтрация дермы. Первоначально дерма гомогенизирована и отечна, а позже становится гиалинизированной и склеротичной [107]. Уменьшение содержания эластина и потеря фибронектина, обнаруженные в дермо-эпидермальном слое, свидетельствуют о ферментативных изменениях [66].

В мочеиспускательном канале гистологическая картина ЛС также проявляется базальной вакуоляризацией, атрофией, метаплазией цилиндрического эпителия в плоскоклеточный, его истончение с развитием гиперкератоза. Развивается субэпителиальный отек с гомогенизацией коллагена и диффузной периваскулярной лимфоцитарной инфильтрацией [59, 83]. Микротравмы метаплазированного эпителия при растяжении стенки мочеиспускательного канала во время мочеиспускания и фокальная субэпителиальная мочева экстравазация приводят к изменениям в губчатом теле мочеиспускательного канала. Усугубляется лимфоцитарная инфильтрация, деградация соединительной ткани и внеклеточного матрикса с уменьшением соотношения коллагена 3-го типа, склерозом субэпителиального коллагена, снижением содержания оксида азота, что приводит к прогрессирующему фиброзу с формированием стриктуры [36, 59, 94, 100, 109, 124]. Гиперкератоз мочеиспускательного канала может наблюдаться и при проводимой терапии эстрогенами [53].

Преимущественное поражение ЛС стволового и реже бульбарного отделов мочеиспускательного канала объясняется их различием по содержанию коллагена, гликозамингликанов, компонентов экстрацеллюлярного матрикса, высокой концентрацией гиалуроновой кислоты и снижением гепарин-сульфата [80]. Гистологические изменения, похожие на ЛС, нередко наблюдаются после повторных уретропластик бульбарного отдела, но при этом изменения не распространяются на проксимальный или дистальный отделы мочеиспускательного канала и ЛС невозможно подтвердить по гистологическому материалу, несмотря на картину протяженной стриктуры по данным уретрограмм [59, 83].

Иммунный фактор в развитии ЛС

Ряд исследований продемонстрировали иммунную дисрегуляцию при ЛС. У 67% больных ЛС выявлены аутоантитела к внеклеточному матриксу, обнаружена ассоциация с HLA подтипами (DQ-7) [32, 60, 74, 105, 114, 121]. Выявлены аутоантитела других типов (42%), а также связь с другими аутоиммунными болезнями, включая витилиго, алопецию и заболевание щитовидной железы у пациентов с ЛС [21, 37, 71].

Изучена гуморальная иммунная регуляция мочеиспускательного канала, осуществляемая малыми (дефензины и кателицидины) и большими (лизоцим) антимикробными белками, фосфолипазой А₂, плазматическими ингибиторами протеазы лейкоцитов, Toll-подобными рецепторами (TLR), IgA и IgM, IFN α и IFN β -позитивными клетками, находящимися в собственной пластинке, клетках цилиндрического эпителия и уретральных железах Литтре. Клеточный иммунитет представлен нейтрофильными гранулоцитами, макрофагами, Т-лимфоцитами супрессорами (CD8), преобладающими в эпителии и собственной пластинке, Т-лимфоцитами хелперами (CD4) и Т-лимфоцитами CD45RO/CD45RA собственной пластинки слизистой оболочки и эпителия, экспрессия которых рассматривается как показатель динамики и эффективности иммунного ответа [69]. Наблюдаемый дефицит Т-лимфоцитов, особенно хелперной субпопуляции в периферической крови, может быть связан с их выходом из кровяного русла в ткани [12].

Т-лимфоциты хелперы (CD4), подразделяющиеся на Th1 и Th2, расцениваются как самые плодородные производители цитокинов. Th1type цитокины, главным из которых является гамма-интерферон, осуществляют провоспалительные реакции. Нейтрализацию Th1 осуществляют Th2 цитокины, включающие интерлейкины (IL-4, IL-5, и IL-13), с которым ассоциировано продвижение IgE и эозинофилов к участку воспаления и IL-10, оказывающий противовоспалительную реакцию [22].

Макрофаги «презентуют» антигены нейтрофильным гранулоцитам, лимфоцитам. При их разрушении высвобождаются лизосомальные ферменты, протеазы, стимулирующие выработку цитокинов (фактора некроза опухоли – TNF- α и интерлейкинов). Цитокины подавляют Th2 лимфоциты-супрессоры и потенцируют секрецию Th1 лимфоцитами хелперами IFN- γ , TNF- α , IL-3, различных факторов роста (EGF – эпидермальный фактор роста, PDGF – тромбоцитарный фактор роста, TGF- α и - β – трансформирующие факторы роста), которые стимулируют миграцию макрофагов, хемотаксис, пролиферацию клеточного звена и фибробластов [4, 13].

Продукция макрофагами и лимфоцитами цитокинов – хемокинов лиганды-5 (RANTES), интерлейкина-4, трансформирующего фактора роста TGF- β и зависящего от него фактора роста соединительной ткани CTGF с соответствующими рецепторами, характеризуется сверхэкспрессией морфогенетического белка 2, внеклеточного матриксного белка 1 (ЕСМ-1), протеогликанов, матриксных металлопротеиназ ММП-1 и ММП-9, тканевого ингибитора металлопротеиназ (ТИМП-1), что влечет нарушение структуры соединительной ткани и развитие фиброза при хроническом ЛС [42, 48].

Матриксные металлопротеиназы (ММП), продуцируемые нейтрофильными гранулоцитами, моноцитами, макрофагами, фибробластами, остеокластами, хондроцитами, кератиноцитами, эндотелиальными и эпителиальными клетками, относятся к семейству Zn²⁺- и Ca²⁺-зависимых протеаз. Наиболее изучена тканевая коллагеназа и ее четыре изоформы, которые отвечают за деградацию коллагена 1, 2 и 3-го типов, расщепляют коллаген 4 и 5-го типов, белки внеклеточного матрикса (эластин, фибронектин, ламинин и желатин), ремоделируют соединительную ткань. Активность металлопротеиназ является одним из ведущих механизмов формирования дисплазий соединительной ткани, заживления ран и генеза рака [4, 13, 19, 40,

64]. При лихен склерозе вульвы количество клеток стромы, антиген-положительных в отношении ММП-2 и 9 и их ингибиторов – тканевых ингибиторов матричных металлопротеиназ (ТИМП-1 и ТИМП-2) отмечено больше, чем при норме, но ниже, чем при инвазивном раке вульвы. Накопление белков экстрацеллюлярного матрикса (ЕСМ) – протеогликанов, белка ЕСМ-1 и факторов роста (TGF- β и CTGF), активация фибробластов в результате чрезмерного производства внеклеточного матрикса, увеличение синтеза коллагена с деградацией ЕСМ является важным фактором кожного фиброгенеза, наблюдаемого при хроническом ЛС [23, 55, 98].

В условиях мутации ферментов фолатного цикла при снижении уровня фолиевой кислоты и витамина В12 повышается уровень гомоцистеина, снижающего активность эндотелиальной синтетазы оксида азота, участвующего в структурообразовании коллагена. Гомоцистеин способен активировать фактор (NF- β), который стимулирует пролиферацию и дифференцировку фибробластов, увеличивает продукцию хемоаттрактантов и белков адгезии, что вызывает воспалительную реакцию с последующей инфильтрацией интерстиция макрофагами и моноцитами [6]. Со снижением уровня фолиевой кислоты и активности ферментов метилтетрагидрофолат редуктазы и метионин синтазы и синтазы-редуктазы происходит угнетение образования глицина, который на треть составляет структуру коллагена [13]. Гомоцистеин вмешивается в модификацию коллагена путем ингибирования лизилоксидазы, мРНК и других генов, участвующих в сшивании коллагена. Гомоцистеин также отмечен как индуцирующий экспрессию ингибитора матричных металлопротеиназ ТИМП-1, что повышает активность ММП [19,62]. Порочный круг взаимовлияния лимфоидных и коллагенсинтезирующих клеток ведет к прогрессированию фиброзного процесса [8]. Усиление распада и ремоделирование коллагена происходит при аутоиммунных процессах в результате избыточного синтеза коллагена [4]. Это свидетельствует о роли аутоиммунных процессов в развитии ЛС, при котором коллаген, деградируя, приобретает антигенность.

Влияние гормонального статуса на соединительную ткань и развитие ЛС

Исследование пациентов с ЛС выявило у них липидемический синдром (повышенный индекс массы тела – ИМТ, ишемическую болезнь сердца, сахарный диабет), что указывает на системный характер болезни, а не на сугубо дерматологическую проблему [82]. У женщин с ХДЗВ, как проявления ЛС, выявлено снижение уровня эстрогенов, дигидротестостерона, андростендиона, тестостерона, и рецепторов андрогенов в половых органах и коже [21]. Следовательно, андрогенодефицит, лежащий в патогенезе липидемического синдрома, следует рассматривать как причину развития ЛС.

О связи гормонодефицита и развитии лихен склеротического поражения кожи полового члена и мочеиспускательного канала с развитием стриктурной болезни свидетельствуют общие признаки гистохимических изменений, наблюдаемые в коже и мочеиспускательном канале при этих состояниях. В коже андрогены регулируют дифференцировку и митотическую активность клеток эпидермиса, увеличивают синтез межклеточных липидов [14]. При гормонодефиците у женщин (эстрогенодефицит, менопауза), равно как и при андрогенодефиците у мужчин, нарушается развитие и дифференцировка кератиноцитов эпидермиса, что вызывает паракератоз. Развивается задержка формирования липидов между роговыми чешуйками в роговом слое (сфинголипидов рогового слоя – как основы керамидов), что влечет нарушение барьерной функции и трансэпидермальную потерю воды с развитием сухости кожи [2]. Синтез важной для внеклеточного матрикса гиалуроновой кислоты осуществляется на

внутренней поверхности плазматической мембраны фибробластов с помощью гиалуронатсинтаз [15]. Снижение концентрации кислых гликозаминогликанов (ГАГ), содержания гиалуроновой кислоты, гликопротеинов и других элементов внеклеточного матрикса приводит к уменьшению гидратации экстрацеллюлярной субстанции, нарушению соотношения между коллагеном 3-го типа и нерастворимым, не эластичным коллагеном 1-го типа в пользу последнего, что приводит к ремоделированию и склерозированию соединительной ткани дермы [7, 15, 16, 18]. Трансмембранный гликопротеин CD44, регулирующий пролиферацию кератиноцитов, отмечен как основной рецептор на клеточной поверхности для гликозаминогликанов и гиалуроновой кислоты.

Экспериментально установлено, что экспрессия CD44, гиалуроната и гиалуронатсинтазы (HAS) в эпидермисе мыши стимулируется ретиноидами. При этом пролиферативный ответ кератиноцитов с восстановлением толщины эпидермиса усиливается в присутствии эпидермального фактора роста (HB-EGFR) и металлопротеиназ (ММП) внеклеточного матрикса [130]. В фибробластах происходит внутриклеточная стадия синтеза тройной спирали коллагеновых волокон из соединяющихся аминокислот, главными из которых являются глицин и пролина/гидроксипролина. Во внеклеточной стадии организации коллагена ведущую роль играет – коллагеназа, относящаяся к матриксным металлопротеиназам (ММП) [4]. Процесс образования коллагена регулируется гормональными стимулами и уровнем половых гормонов, воздействующих на фибробласты через расположенные на их мембране эстрогеновые и андрогеновые рецепторы, обнаруженные на фибробластах дермы, стромы половых органов и в других тканях [7, 11].

Результаты изучения гормонального регулирования организации соединительной ткани на данный момент неоднозначны, так как изучаются различные типы тканей с видоспецифичными белками и ферментами, на которые гормоны влияют по-разному. Однако неоспоримыми фактами являются их гормониндуцированные изменения.

Женские половые гормоны (17-β эстрадиол и прогестерон) подавляют образование провоспалительных цитокинов (IL-1β, присутствующего в слезной жидкости), угнетают активацию ММП-1, ММП-2, ММП-3 и ММП-9, что препятствует IL-1β-индуцированной деградации фибробластами коллагена роговицы [64].

Экспериментально установлено, что коллагеназы (ММП-1, ММП-8 и ММП-13) являются ферментами, которые расщепляют спирали с денатурацией фибриллярных коллагенов, являющихся важными компонентами внутриматочного внеклеточного матрикса. Этот процесс циклической деградации и обновления эндометрия угнетается тестостероном, тормозящим секрецию и производство ММП-1 в эндометриодных стромальных клетках (ЭСК) через рецепторы к андрогену [48].

При повышении уровня дегидроэпиандростерона (ДГЭА) в эксперименте отмечен рост экспрессии лизилоксидазы, укрепляющей поперечные связи коллагена и эластина, и экспрессии матриксных металлопротеиназ (ММП) во внеклеточном матриксе, что приводило к укреплению структуры соединительной ткани в яичниках с развитием синдрома склерополикистозных яичников у крыс [86].

Применение дигидротестостерона (25 мг местно) и эстрогена (5 мкг/0,1 мл подкожно) восстановило уровень антиоксидантов и снизило уровни TNF-α и ММП-2, позволило восстановить потерю коллагена, эластина и гликозаминогликанов (ГАГ) с улучшением качества соединительной ткани у животных после овариэктомии в эксперименте. При этом отмечена эффективность эстрогена. Однако прогестерон способствовал повышению уровня коллагена в тканях [54].

Функция остеопоитина (OPN), представляющего собой гликопротеид, относящийся к классу матриксно-клеточных

белков, состоит во взаимодействии с ММП с ростом жировой (эстрогенозависимой) ткани, что влечет повышение эстрадиола с риском развития эстрогензависимых видов рака [3, 103].

Нарушения обмена внеклеточного коллагена чаще всего определяются не столько собственно первичным дефицитом или избытком ММП, сколько экспрессией регуляторов активности (РА) ММП, таких как остеопоитин (OPN), тенасцин-С, тенасцин-Х, остеоонектин, тромбоспондин-1 и тромбоспондин-2. Дефицит OPN сопровождается выраженной дезорганизацией внеклеточного матрикса и ассоциирован с нарушением синтеза коллагена 1-го типа [3].

Женские половые стероиды увеличивают содержание эластина. Отношение эластина/коллаген в 11 раз выше, в присутствии 17β-эстрадиола и прогестерона по сравнению с тестостероном. Тестостерон увеличивает экспрессию ММП-3 что может способствовать деструкции эластичных белков матрикса [118].

Снижение ММП-3, но без снижения соотношения комплекса ММП-1/тканевой ингибитор матричных протеиназ (ТИМП) на фоне применения глюкокортикоидов указывает на ингибирование воспалительных и разрушительных процессов в хряще [117].

Имеются данные об активации аналогами тестостерона матричных металлопротеиназ (ММП-2 и ММП-9), высвобождение гепаринсвязывающего эпидермального фактора роста (hbEGF), который активизирует рецептор эпидермального фактора роста (EGFR) и регулирует экспрессию рецептора инсулинового фактора роста (IGF-1R), влияющего на активность коллаген продуцирующих фибробластов [116].

Повышение уровня тестостерона до супрафизиологического в эксперименте привело к значительному увеличению ММП-9 и тканевого ингибитора металлопротеиназы-1 (ТИМП-1) со снижением активности цитокинов (интерлейкины ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-12 и ИЛ-13), повышенной при субфизиологическом уровне тестостерона [85].

При экспериментально созданном дефиците тестостерона фибробласты демонстрировали меньшую миграцию, пролиферацию, дифференцировку миофибробластов и производство коллагена в присутствии TGF-1. Обработка фибробластов тестостероном изменяет фосфорилирование, приводит к увеличению Е-связывающего белка-1 и ММП-2 в присутствии TGF [30].

Лептин индуцирует экспрессию активаторов ММП-2, а также экспрессию ММП-2, ММП-9 и ТИМП-1 в различных клетках человека. Однако у мужчин описана обратная связь между уровнями тестостерона и активностью ММП-2 [41].

Тестостерон указан как предиктор уровня ингибиторов матриксных металлопротеиназ ТИМП и соотношения ММП-9/ТИМП-1, что ослабляет деградацию коллагена и наблюдается у женщин с синдромом поликистозных яичников из-за избытка андрогенов [63].

У мужчин с более агрессивными видами рака предстательной железы, повышенная экспрессия ММП-2 связана с андрогенной стимуляцией ММП-2 через фосфатидилинозитол 3'-киназа-зависимый андрогенный рецептор. Это влечет деградацию соединительной ткани и прогресс опухолевой инвазии [29].

Ожирение снижает уровень тестостерона в плазме крови на 70%, что приводит к стромальной гиперплазии предстательной железы, о чем свидетельствует увеличение коллагеновых волокон [111]. Тестостерон индуцирует увеличение активности ММП-2, но не ММП-9 [96]. Роль андрогенодефицита также отмечена при стриктуре мочеиспускательного канала [9].

Таким образом, по результатам анализа литературы отмечено преимущественное влияние тестостерона на активность фибробластов, экспрессию ММП-2, ММП-3, ММП-9, тканевого ингибитора матриксных протеиназ ТИМП-1, увеличение эпидермального фактора роста (EGF-R) и экспрессию рецептора инсулинового фактора роста (IGF-1R). При этом тестостерон снижает активность цитокинов – интер-

лейкинов ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-12 и ИЛ-13. Указанное влияние подтверждается развитием ЛС у мужчин пожилого возраста при явлениях андрогенодефицита, нарушениях углеводного обмена.

Лихен склероз и структура мочеиспускательного канала

Показания к медикаментозной терапии в начале развития ЛС осуществляется по селективным критериям и ограничивается менее тяжелыми случаями. Хирургическое лечение является окончательным и восстанавливает нормальную анатомию и функцию полового члена, что позволяет пациенту восстановить сексуальную уверенность [113]. Наиболее распространенными местами поражения ЛС являются головка полового члена (66,2%), крайняя плоть (26,3%) и мочеиспускательный канал (5,8%) [46].

Прогрессирующий лихен склероз с поражением кожи полового члена неизбежно приводит к рубцеванию крайней плоти и подлежит хирургическому лечению [79]. В этом случае выполняется круговое иссечение крайней плоти. Некоторые исследования отмечают подтверждение ЛС в гистологических препаратах удаленной крайней плоти в 76% [78]. После операции назначается локальная или общая медикаментозная терапия [59, 89]. Уменьшение гиперкератоза при наружном лечении ЛС достигается при приеме препаратов группы ретиноидов – Acitretin [1]. Он вызывает нормализацию процессов регенерации, дифференциации и ороговения клеток кожи при псориазе и нарушениях ороговения [123].

Отмечен успех (89%) в лечении ЛС при наружном [73, 106, 107] и внутриуретральном (перед оперативным лечением) [65] применении препарата стероидной группы – клобетазола пропионата (Дермовейт) [5]. Воздействуя на клеточный и гуморальный иммунитет, он ингибирует активность фосфолипазы А2, тормозит миграцию макрофагов и предупреждает краевое скопление нейтрофильных гранулоцитов, угнетает образование лейкотриенов, лимфокинов, арахидоновой кислоты и простагландинов, подавляет продукцию цитокинов – (IL-1 β), стимулирующего синтез матриксных металлопротеиназ, что уменьшает экссудацию, инфильтрацию, снижает образования коллагена и грануляции [57]. Однако при использовании стероидных препаратов могут быть и побочные эффекты в виде истончения кожи и повреждения других структур [123]. Обнадёживающие результаты отмечены при использовании такролимуса – ингибитора кальциневрина [20], который подавляет формирование цитотоксических лимфоцитов, снижает Т-хелперную пролиферацию В-клеток, продукцию цитокинов (IL2, IL3 и гамма-интерферона), экспрессию рецептора IL2 [38, 40, 107]. Указаны положительные результаты от применения препарата Адалимумаб (хумира) [1], который снижает содержание молекул адгезии, вызывающих миграцию лейкоцитов, уменьшает и нейтрализует цитокины – IL-6, TNF- α за счет блокады поверхностных клеточных р55 и р75 рецепторов, снижает сывороточную активность MMP-1 и MMP-3, вызывающих ремоделирование тканей [40].

Развитие рубцового процесса головки полового члена распространяется на наружное отверстие мочеиспускательного канала. Стеноз наружного отверстия мочеиспускательного канала является сигнальным фактором начального поражения мочеиспускательного канала. Сужение наружного отверстия мочеиспускательного канала требует проведения вентральной или дорзальной меатотомии или меатоластики. Меатоластика, которую следует расценивать как уретропластику при дистальной стриктуре, может быть выполнена одно- или двухэтапно трансплантатами слизистой оболочки рта [49, 90, 91, 97, 107, 123, 129, 133] или одноэтапно тубуляризованным трансплантатом слизистой оболочки [112].

Лихен склероатрофический отмечается как этиологический фактор развития стриктур мочеиспускательного канала в 5,8–42% [46, 49, 87, 88, 120, 123]. При этом страдает не локальный участок, а весь мочеиспускательный канал, что приводит к развитию его стриктурной болезни.

Самой тяжелой формой облитерирующего ЛС процесса является пануретральная стриктура, чье определение было и остается предметом дискуссий. Протяженная площадь или мультифокальные поражения пенильной и передней бульбарной части мочеиспускательного канала более 8 см в длину, причиной которых является преимущественно лихен склеротический, определяются как протяженно-сегментная или «panurethral» стриктура [31, 59, 94, 101, 123, 125].

Реконструкция мочеиспускательного канала при лихен склерозе

При устранении стриктур уретры не ЛС генеза, преимущественно выполняется одноэтапная заместительная уретропластика с использованием кожного лоскута или трансплантата слизистой оболочки щеки, или их комбинация – дорзальное расположение трансплантата слизистой оболочки щеки и вентральное покрытие островковым лоскутом кожи полового члена в случае пануретральной стриктуры [35, 56, 115, 135]. Вентральное расположение трансплантата слизистой оболочки щеки наиболее оправдано при уретропластике нетравматических стриктур проксимального отдела бульбуса, где толстое губчатое тело обеспечивает отличную поддержку трансплантата [134]. Слизистую оболочку щеки для заместительной уретропластики предложил использовать К.М. Сапежко (1886) [17, 106]. Успех уретропластики с использованием слизистой оболочки рта отмечается до 89,9%, тогда как с применением островкового лоскута пенильной кожи – в 85,6%. Удовлетворенность операцией отмечена соответственно у 89% и 65% пациентов [51]. Кроме васкуляризованных лоскутов кожи полового члена в лечении пануретральных стриктур мочеиспускательного канала предложен метод использования островкового лоскута кожи мошонки после эпиляции и деэпителизации (Жиль-Верне, 1997). Отмечено хорошее кровоснабжение лоскута, меньшая склонность к развитию ЛС по сравнению с кожей полового члена. Он обозначен как оптимальный материал при фиброзных изменениях уретрального ложа после неудачно выполненных уретропластик. Существуют проблемы при его использовании в лечении пануретральной стриктуры, обусловленные недостаточной эпиляцией, склерозом кожи, развитием псевдодивертикулов, вентральным искривлением полового члена. Успех реконструкции был достигнут в 79% случаев [94].

В отличие от уретропластик без ЛС, при уретропластике на фоне ЛС **не может и не должна быть использована** ни одна из форм генитальной кожи, так как она склонна к поражению ЛС и, вследствие этого неизбежен рецидив болезни [27, 94, 123, 125, 128, 133].

В качестве основного стандартного материала в лечении ЛС стриктур мочеиспускательного канала используются трансплантаты внегенитальных тканей, среди которых наиболее широко используется слизистая оболочка полости рта – щеки, языка [108]. Из-за хорошей эластичности, толстого богатого эластином эпителия, стойкости к инфекции, гипоксии и ишемии, тонкой и богатой сосудами собственной пластинки, обеспечивающей скорую и надежную реваскуляризацию при фиксации к ложу, букальный трансплантат является оптимальным материалом, особенно если просвет пораженного мочеиспускательного канала менее 6 Fg в диаметре [28, 45, 123]. Он отмечается как наиболее надежный трансплантат (90,6%) для реконструкции мочеиспускательного канала у пациентов с ЛС даже при протяженных сужениях [110].

Наиболее эффективным методом для лечения стриктур мочеиспускательного канала при ЛС является одноэтапная уретропластика, с лучшими результатами, чем двухэтапная [94, 129]. В проведении одноэтапной операции могут быть использованы как трансплантаты слизистой оболочки щеки или языка, так и их сочетание [104]. Однако при сложных стриктурах, связанных с рубцовыми тканями, после ранее неудачных реконструкций мочеиспускательного канала, свищах, инфекции или полностью отсутствующей слизистой оболочки мочеиспускательного канала требуется проведение этапных операций с полным удалением пораженного мочеиспускательного канала. Для стриктур дистальной мочеиспускательного канала отдается предпочтение этапным операциям в модификации операций по Йогансону с использованием трансплантата слизистой оболочки рта [26]. При пануретральной стриктуре на первом этапе буккальный трансплантат используется для формирования уретральной пластины или уретрального места с одновременным созданием промежуточной уретростомы. Тубуляризация уретральной пластины осуществляется на втором этапе реконструкции [26, 28, 47, 75, 76, 79, 81, 94, 108, 125, 129]. Перинеостома позволяет подготовить дистальную мочеиспускательного канала к реконструкции в последующем [58]. Несмотря на сложность и тяжесть этапного лечения, успех двухэтапного лечения может наблюдаться от 30% до 90% случаев, и перинеостома является необходимой процедурой [34, 93]. Рядом авторов отмечен рецидив стриктуры в 12% случаев после одноэтапных операций, тогда как после двухэтапных он наблюдался у 28% пациентов [102]. Также отмечена ассоциация ЛС с выполненной перинеостомой [84].

Описанная Monseur (1969) операция, при которой рассеченный по дорзальной поверхности мочеиспускательный канал фиксировался по краям межкавернозной бороздки к белочной оболочке кавернозных тел, может быть и трансплантатом, сохраняет актуальность и результативность в случае невозможности реконструкции мочеиспускательного канала из-за необходимости в очень длинных трансплан-

татах для реконструкции пануретральной стриктуры или при отсутствии возможности получения трансплантатов слизистой оболочки рта [119, 126]. Ряд авторов пришли к выводу, что не только тип трансплантата, но и сторона его размещения определяет успех процедуры, указывая, что вентральное расположение трансплантата имеет больше недостатков [24, 67, 115].

Основываясь на концепции Monseur, G. Barbagli, S. Kulkarni и других авторов, были усовершенствованы принципы дорзального расположения трансплантата слизистой оболочки рта, при котором он получает богатое и предсказуемое кровоснабжение в ложе на поверхности кавернозных тел [50–52, 122]. При бульбарной уретропластике вентральное расположение трансплантата так же, как и дорзальное, является приемлемым [106]. В 2000 и 2009 году S.B. Kulkarni и G. Barbagli описали одноэтапное выделение мочеиспускательного канала от кавернозных тел вдоль одной из ее сторон с максимальным сохранением сосудисто-нервных структур – односторонняя передняя уретропластика (One-sided anterior urethroplasty). Восстановление мочеиспускательного канала с использованием трансплантатов слизистой оболочки рта выполняется из промежуточного доступа. При среднем сроке наблюдения 32,5 мес у 91% пациентов сохранялся высокий анатомо-функциональный и косметический результат операции [25, 81, 94, 102]. Используемая комбинация дорзального (по методу Azop) и вентрального расположения двух лоскутов при бульбарной уретропластике стриктуры длиной не более 4 см, не может быть использована в лечении пануретральной стриктуры [127]. Методом выбора при одноэтапном лечении пануретральной стриктуры, обусловленной ЛС, является односторонняя передняя уретропластика с дорзальным расположением трансплантатов слизистой оболочки рта [31, 35, 45, 52, 82, 92, 94, 123, 129, 137]. Однако сохраняется риск рецидива стриктуры при ЛС (до 35%) даже при использовании трансплантата слизистой оболочки, что указывает на необходимость дальнейшего изучения вопроса альтернативных материалов [39].

**Ліхен склерозуюча хвороба сечівника
(огляд літератури з використанням матеріалів
Pubmed <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>)
О.М. Любчак, М.О. Любчак**

Розглянуті дані про можливі причини розвитку ліхен склерозу. Приведені описи гістологічних змін шкіри і сечівника при генітальному ліхен склерозі з розвитком стриктури сечівника. Описані літературні дані імунологічного захисту сечівника та роль порушення клітинної і гуморальної імунної відповіді в розвитку патологічних змін білків і позаклітинного матриксу сполучної тканини. Відображена роль фібробластів та обумовлених ними факторів запального процесу в дезорганізації сполучної тканини. Вказані зміни позаклітинного матриксу під час розвитку імунної відповіді, вплив на них матриксних металопротеїназ та їхніх інгібіторів. Наведено дані про регулювальну роль статевих гормонів, роль порушення фолатного циклу з підвищенням рівня гомоцистеїну на структуру білків і позаклітинного матриксу сполучної тканини шкіри та сечівника. Відзначено чинник андрогенодефіциту в розвитку ліхен склерозу. Описаний характер розвитку ліхен склерозної стриктурної хвороби сечівника. Дана характеристика методів замісних уретропластик і матеріалам, що використовуються при лікуванні стриктур.

Ключові слова: ліхен склероз, стриктура сечівника, андрогенодефіцит, уретропластика, матриксні металопротеїнази.

**Lichen sclerosis of urethra
(literature review using PUBMED sources
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>)
A.M. Liubchak, M.A. Liubchak**

The review analyses data on possible causes of lichen sclerosis development, lists the histologic reports on changes in skin and urethra in genital lichen sclerosis with urethra strictures. The description of immunological barriers of urethra and the role of cell and humoral immunity disruption in development of pathological protein and extracellular matrix of connective tissue is provided. The review also lists the role of fibroblasts and fibroblast-mediated factors of inflammation in disruption of connective tissue and outlines the changes of extracellular matrix during immune response along with the influence of matrix metalloproteinases and their inhibitors. The data on regulating role of sex hormones, role of folate cycle disorders and related increase of homocysteine blood levels on the protein structure and extracellular matrix of skin and urethra connective tissue is provided. A role of androgen deficiency in development of lichen sclerosis is listed. Finally the review describes the natural course of lichen sclerosis development and lists the methods of substitutive urethroplasties along with the materials used for urethra stricture treatment.

Key words: lichen sclerosis, androgenic deficiency, urethroplasty, matrix metalloproteinases.

Сведения об авторах

Любчак Александр Михайлович – Больница скорой медицинской помощи «INTO-SANA», 65000, г. Одесса, ул. Варненская, 2

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Адалимубаб – ХУМИРА® (HUMIRA®) <http://medi.ru/doc/x1433.htm>
Ацитретин (Acitretin) – Неотигазон http://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_2537.htm
2. Аравийская Е.Р., Соколовский Е.В. Сухость кожи. Причины возникновения. Принципы коррекции // Журнал дерматовенерологии и косметологии, 2002. – № 2. – С. 10–14.
3. Березин А.Е., Панасенко Т.А., Корецкая Е.Ю. Остеопонтин как новый биологический маркер сердечно-сосудистого ремоделирования / Украинский кардіологічний журнал, 2010. – № 4. – С. 98–102.
4. Биохимия: Учеб. для вузов / Под ред. Е.С. Северина. – 2003. – 779 с. Коллаген (Часть 1). (БИОХИМИЯ СЕВЕРИН РАЗД. 15. – С. 688, 689, 691, 692, 693, 694, 699, 698, 700, 703, 704, 710–712.
5. Дермоветт <http://pda.compendium.com.ua/info/2466/g laxosmithkline-export/dermovejt>
6. Дзгоева Ф.У., Кутырина И.М., Мусселиус С.Г., Салбиев К.Д., Филатов А.А. Дисфункция эндотелия при тяжелых формах острой почечной недостаточности. Новые подходы к терапии. Тер. арх. – 2005; 6: 35–39.
7. Изменение экспрессии рецепторов стероидных гормонов при развитии частичного возрастного андрогенного дефицита (PADAM) / Печерский А.В., Семглазов В.Ф., Комяков Б.К. и др. // Цитология, 2005; 47 (4): 311–317.
8. Изучение клеточного иммунного ответа на коллаген I типа у больных системной склеродермией Владимировцев В.А. и соавт. // Вопр. ревмат. – 1982. – № 1.
9. Коган М.И., Ибишев Х.С. Вторичный гипогонадизм у больных с повреждением мочеиспускательного канала CONSILIUM-MEDICUM. – 2007. – Т. 09, № 4.
10. Ксеротический облитерирующий баланопостит как причина стриктуры уретры. Клиническое наблюдение / Щеплев П.А., Ипатенков В.В., Гарин Н.Н., Гвасалия Б.Р., Алиев А.Г., Меньшиков К.А. // Андрология и генитальная хирургия. – 2005. – № 3. – С. 43–46.
11. Коррекция возрастного андрогенного дефицита и ее влияние на функциональное состояние мужского организма /Аляев Ю.Г., Чалый М.Е., Пронин В.С., Смыкова О.В / Андрология и генитальная хирургия, 2006. – № 2. – С. 8–15.
12. Корсунская И.М., Резникова М.М. Псориаз. Стратегия терапии псориатической болезни //Consilium medicum. – 2004. – Т. 06, № 3.
13. Курс лекций по биохимии: пособие для студентов лечебного и педиатрического факультетов / В.В. Лелевич [и др.]. – Гродно: ГрГМУ, 2009. – 316 с.
14. Масюкова С.А., Ахтямов С.Н. Актине: проблема и решение // Consilium Medicum. – 2002. – № 4 (5). – С. 217–223.
15. Место гиалуроновой кислоты в проблеме старения кожи /Л.Д. Калюжная; С.И. Шармазан, Е.В. Моисеева; И.Н. Бондаренко // MEDIX ANTI-AGING, 2009. – № 4 (10).
16. Некоторые аспекты процесса генерации, осуществляемой посредством мультипотентных стволовых клеток / А.В. Печерский, В.И. Печерский, М.В. Асеев, А.В. Дробленков, В.Ф. Семглазов //Цитология, 2008. – Т. 50, № 6. – С. 512.
17. Опыт заместительной уретропластики с использованием трансплантата слизистой щęki у больных со стриктурой уретры /Щеплев П.А., Зайцев Н.В., Ипатенков В.В., Аль-Газо А., Гарин Н.Н. // Андрология и генитальная хирургия. – 2004. – № 4. – С. 44–47.
18. Патологическая физиология [Учебник для студентов мед. вузов] /Н.Н. Зайко, Ю.В. Быць, А.В. Атаман и др. разд. /Патологическая физиология соединительной ткани. Нарушения волокнистых структур соединительной ткани. Коллаген. – К.: Логос, 1996.
19. Потеряева О.Н. Матриксные металлопротеиназы: строение, регуляция, роль в развитии патологических состояний (обзор литературы) // Медицина и образование в Сибири. – 2010. – № 5.
20. Такролимус – протолик (Protopic®) <http://pda.compendium.com.ua/info/171335/astellas-pharma-europe/protopik>
21. Хронические дистрофические заболевания вульвы: вопросы этиологии, патогенеза и лечения /Манухин И.Б., Крапошина Т.П., Стамболиева А.В. //Журнал РОАГ. – 2007. – № 3. – С. 6–10.
22. Abi Berger. Science commentary: Th1 and Th2 responses: what are they? BMJ VOLUME 321 12 AUGUST. – 2000. – P. 424.
23. A comparative study of MMP-2 in vulvar neoplasms. Bovo AC1, da Silva ID / Takita LC, Fochi J, Stávale JN, Marks G, de Lima GR. //Gynecol Oncol. – 2004 – May; 93 (2):454–7.
24. Analysis of short-term results of monsieur's tunica albuginea urethroplasty as a definitive procedure for pan-anterior urethral stricture / Sharma A.K., Ratkal C.S., Shivlingaiah M., Girish G.N., Sanjay R.P., Venkatesh G.K. // Urology Annals. – 2013; 5 (4):228–231.
25. A new technique for urethroplasty for balanitis xerotica obliterans / Kulkarni S.B., Kulkarni J.S., Kirpker D.V. // The Journal of Urology. – 2000; 163, article 352(abstract V 31).
26. Andrich DE, Mundy AR. What is the best technique for urethroplasty? Eur Urol. 2008 Nov;54(5):1031–41.
27. Andrich D.E., Mundy A.R. Surgical treatment of urethral stricture disease // Contemporary Urology. – 2001; 13:32–44.
28. Andrich D.E., Mundy A.R. Substitution urethroplasty with buccal mucosal-free grafts //Journal of Urology. – 2001; 165(4):1131–1133.
29. Androgen stimulates matrix metalloproteinase-2 expression in human prostate cancer. Liao X, Thrasher JB, Pelling J, Holzbeierlein J, Sang QX, Li B //Endocrinology. – 2003 May; 144 (5): 1656–63.
30. Androgen attenuates cardiac fibroblasts activations through modulations of transforming growth factor-β and angiotensin II signaling / Chung CC, Hsu RC, Kao YH, Liou JP, Lu YY, Chen YJ. Int J Cardiol. – 2014. – Sep 20; 176(2): 386–93.
31. A multi-institutional evaluation of the management and outcomes of long-segment urethral strictures /Warner J.N., Malkawi I., Dhradkeh M. et al. // Urology. – 2015;85(6):1483–1488.
32. Autoantibodies to extracellular matrix protein 1 in lichen sclerosis / Oyama N, Chan I, Neill SM, et al. // Lancet. – 2003;362:118–23.
33. Balanitis xerotica obliterans and urinary obstruction /Bainbridge DR, Whitaker RH, Shephard BG // Br J Urol. – 1971;43:487–91.
34. Barbagli G, De Angelis M, Romano G, Lazzeri M. Clinical outcome and quality of life assessment in patients treated with perineal urethrostomy for anterior urethral stricture disease // J Urol. – 2009 Aug;182 (2):548–57.
35. Berglund R.K., Angermeier K.W. Combined buccal mucosa graft and genital skin flap for reconstruction of extensive anterior urethral strictures // Urology. 2006;68(4):707–710.
36. Biochemical characterization and quantitation of the collagenous components of urethral stricture tissue / Baskin L.S., Constantinescu S.C., Howard P.S. et al. // Journal of Urology. – 1993; 150 (2): 642–647.
37. Bjekic M, Sipetic S, Marinkovic J. Risk factors for genital lichen sclerosis in men // Br J Dermatol, 2011;164:325–9.
38. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of lichen sclerosis 2010. Neill SM, Lewis FM, Tatnall FM, Cox NH. British Association of Dermatologists. Br J Dermatol. 2010; 163:672–82.
39. Buccal mucosal graft urethroplasty in long segment anterior urethral stricture – is it gold standard? /Kumar S, Bansal P, Vijay MK, Dutta A, Tiwari P, Sharma PK, Goel A, Bera MK, Kundu AK, Hazra A. Saudi J Kidney Dis Transpl. – 2013 Jan;24(1):115–20.
40. Chronic Lichen Sclerosis Successfully Treated With Intralesional Adalimumab. Feig JL, Gribetz ME, Lebwohl MG. // Br J Dermatol. 2015 Oct 5. doi: 10.1111/bjd.14212(PubMed).
41. Circulating and adipose tissue matrix metalloproteinases in cardiometabolic risk environments: pathophysiological aspects /Berg G, Schreier L, Miksztowicz V. Horm Mol Biol Clin Investig. – 2014 Feb;17(2):79–87.
42. Congenital phimosis in patients with and without lichen sclerosis: distinct expression patterns of tissue remodeling associated genes /Pilatz A, Altinkilic B, Schormann E, Maegel L, Izykowski N, Becker J, Weidner W, Kreipe H, Jonigk D. // J Urol. – 2013 Jan;189(1):268–74.
43. Contemporary urethral stricture characteristics in the developed world Palminteri E., Berdondini E., Verze P., De Nunzio C., Vitarelli A., Carmignani L. //Urology. – 2013;81(1):191–197.
44. Cross-sectional relations of multiple biomarkers representing distinct biological pathways to plasma markers of collagen metabolism in the community Jacob Joseph, Michael J. Pencina, Thomas J. Wang, Laura Hayes, Geoffrey H. Toffler, Paul Jacques, Jacob Selhub, Daniel Levy, Ralph B. D'Agostino, Sr, Emelia J. Benjamin, Ramachandran S. Vasan // J Hypertens. 2009 June; 27(6): 1317–1324.
45. Current Controversies in Recon-structive Surgery of the Anterior Urethra: a Clinical Overview Guido Barbagli, Salvatore Sansalone, Rados Djinic, Giuseppe Romano, Massimo Lazzeri Int Braz J Urol. 2012; 38 (3): 307–16.
46. Current Practice Patterns among Members of the American Urological Association for Male Genitourinary Lichen Sclerosis / Osterberg EC, Gaither TW, Awad MA, Alwaal A, Erickson BA, McAninch JW, Breyer BN. // Urology. – 2016 Mar 3. pii: S0090-4295(16)00221-1. doi: 10.1016/j.urology.2016.02.033. [Epub ahead of print]
47. Dantas S, Tunuguntla HS. Balanitis xerotica obliterans-a review. World J Urol 2000;18:382–7.
48. Differential expression of connective tissue growth factor and extracellular matrix proteins in lichen sclerosis / Gambichler T, Skrygan M, Czempiel V, Tigges C, Kobus S, Meier JJ, Köhler CU, Scola N, Stücker M, Altmeyer P, Kreuter A. /J Eur Acad Dermatol Venerol. – 2012 Feb;26(2):207–12.
49. Distal urethroplasty for isolated fossa navicularis and meatal strictures /Meeks JJ, Barbagli G, Mehdiratta N, et al. BJU Int 2012;109:616–9.
50. Dorsal onlay graft urethroplasty using penile skin or buccal mucosa in adult bulbourethral strictures / Barbagli G., Palminteri E., Rizzo M. Journal of Urology. 1998;160(4):1307–1309.
51. Dorsal onlay buccal mucosa versus penile skin flap urethroplasty for anterior urethral strictures: results from a randomized prospective trial / Dubey D, Vijayan V, Kapoor R, et al. /J Urol 2007; 178:2466–9.

52. Dorsolateral onlay urethroplasty for anterior urethral strictures by a unilateral urethral mobilization approach / Singh BP, Pathak HR, Andankar MG *Indian J Urol* 2009;25:211–4.
53. Epithelial abnormalities and precancerous lesions of anterior urethra in patients with penile carcinoma: a report of 89 cases Elsa F Velazquez, Ana Soskin, Adelaida Bock, Ricardo Codas, Guoping Cai1, Jose E Barreto and Antonio L Cubilla *Modern Pathology* (2005) 18, 917–923.
54. Estrogen and testosterone attenuate extracellular matrix loss in collagen-induced arthritis in rats. Ganesan K, Tiwari M, Balachandran C, Manohar BM, Puvanakrishnan R. // *Calcif Tissue Int.* – 2008 Nov;83(5):354–64.
55. Fibrosing connective tissue disorders of the skin: molecular similarities and distinctions/ Canady J, Karrer S, Fleck M, Bosserhoff AK. // *J Dermatol Sci.* – 2013 Jun;70(3):151–8.
56. Gelman J, Sohn W. 1-stage repair of obliterative distal urethral strictures with buccal graft urethral plate reconstruction and simultaneous onlay penile skin flap // *J Urol* 2011;186:935–8.
57. Glucocorticoid receptor mediated inhibition of interleukin-1 stimulated neutral metalloprotease synthesis in normal human chondrocytes / DiBattista JA, Martel-Pelletier J, Wosu LO, Sandor T, Antakly T, Pelletier JP // *J Clin Endocrinol Metab.* – 1991 Feb;72(2):316–26.
58. Heroic measures may not always be justified in extensive urethral stricture due to lichen sclerosis (balanitis xerotica obliterans) / Peterson AC, Palminteri E, Lazzeri M, Guanzoni G, Barbagli G, Webster GD // *Urology.* – 2004. – Sep;64(3):565–8.
59. Histological Evidence of Urethral Involvement in Male Patients With Genital Lichen Sclerosis: A Preliminary Report Guido Barbagli, Francesco Mirri, Michele Gallucci, Salvatore Sansalone, Giuseppe Romano and Massimo Lazzeri *THE JOURNAL OF UROLOGY* June 2011. – Vol. 185, 2171–2176.
60. HLA markers in familial Lichen sclerosis // Aslanian FM, Marques MT, Matos HJ et al. // *J Dtsch Dermatol Ges.* – 2006;4:842–7.
61. Human papillomavirus is present in some cases of childhood penile lichen sclerosis: an in situ hybridization and SP-PCR study / Drut RM, Gómez MA, Drut R, et al. // *Pediatr Dermatol* 1998;15:85–90.
62. Homocysteine Suppresses the Expression of the Collagen Cross-linker Lysyl Oxidase Involving IL-6, Fli1, and Epigenetic DNA Methylation Roman Thaler, Marlies Agsten, Silvia Spitzer, Eleftherios P. Paschalis, Heidrun Karlic, Klaus Klaushofer, Franz Varga / *J Biol Chem.* 2011 February 18; 286(7): 5578–5588.
63. Imbalanced circulating matrix metalloproteinases in polycystic ovary syndrome / Gomes VA, Vieira CS, Jacob-Ferreira AL, // *Orv Hetil.* – 2006 Nov 5;147(44):2125–9.
64. Inhibition by female sex hormones of collagen degradation by corneal fibroblasts Hongyan Zhou, Kazuhiro Kimura, Tomoko Orita, Teruo Nishida, Koh-Hei Sonoda *Molecular Vision.* – 2011; 17: 3415–3422.
65. Intraurethral Steroids are a Safe and Effective Treatment for Stricture Disease in Patients with Biopsy-Proven Lichen Sclerosis / Potts BA, Belsante MJ, Peterson AC // *J Urol.* – 2015 Dec 17. pii: S0022-5347(15)05442-7. doi: 10.1016/j.juro.2015.12.067. (Epub ahead of print)
66. Investigation of intercellular matrix macromolecules involved in lichen sclerosis / Frances C, Wechsler J, Meimon G, Labat-Robert J, Grimaud JA, Hewitt J. // *Acta Derm Venereol.* – 1983;63(6):483–90.
67. Iselin C.E., Webster G.D. Dorsal onlay graft urethroplasty for repair of bulbar urethral stricture // *Journal of Urology.* – 1999;161(3):815–818.
68. Ishikawa T, Harada T, Kubota T, Aso T. Testosterone inhibits matrix metalloproteinase-1 production in human endometrial stroma cells in vitro // *Reproduction.* – 2007. – Vol. 133, N 6. – P. 1233–1239.
69. Jeffrey Pudney, Deborah Anderson Innate and acquired immunity in the human penile urethra. *J Reprod Immunol.* 2011 March; 88 (2): 219–227.
70. Laymon CW. Lichen sclerosis et atrophicus and related disorders // *AMA Arch Derm Syphilol.* – 1951;64:620–7.
71. Lichen sclerosis et atrophicus and autoimmunity—a study of 350 women Meyrick /Thomas RH, Ridley CM, McGibbon DH, et al. // *Br J Dermatol.* – 1988;118:41–6.
72. Lichen sclerosis, invasive squamous cell carcinoma, and human papillomavirus /Neill SM, Lessana-Leibowitch M, Pelisse M, Moyal-Barracco M. // *Am J Obstet Gynecol.* 1990;162:1633–4.
73. Lichen sclerosis /Meffert JJ, Davis BM, Grimwood RE. // *J Am Acad Dermatol.* – 1995;32:393–416.
74. Lichen sclerosis in adult men: a study of HLA associations and susceptibility to autoimmune disease / Azurdia RM, Luzzi GA, Byren I, et al. // *Br J Dermatol.* – 1999;140:79–83.
75. Lichen sclerosis of male genitalia involving anterior urethra / Barbagli G., Lazzeri M., Palminteri E., Turini D. // *The Lancet.* – 1999;354(9176):p. 429.
76. Lichen sclerosis of male genitalia / Barbagli G., Palminteri E., Lazzeri M. // *Contemporary Urology.* – 2001; 13:47–58.
77. Lichen sclerosis /Yesudian PD, Sugunendran H, Bates CM, O’Mahony C. // *Int J STD AIDS.* – 2005;16:465–73.
78. Lichen sclerosis in urological practice /Nyirády P, Borka K, Bánfi G, Kelemen Z // *Orv Hetil.* – 2006 Nov 5;147(44):2125–9.
79. Lichen sclerosis: Review of the literature and current recommendations for management /Pugliese JM, Morey AF, Peterson AC. // *J Urol.* – 2007;178:2268–76.
80. Lichen sclerosis полового члена и стриктуры уретры Enzo Palminteri, Guido Barbagli, Elisa Berdondini // *Андрология и генитальная хирургия.* – 2007. – №2. – С. 21–24.
81. Lichen sclerosis of the male genitalia and urethra: surgical options and results in a multicenter international experience with 215 patients / Kulkarni S, Barbagli G, Kirpekar D et al. // *Eur Urol.* – 2009;55:945–54.
82. Lichen sclerosis in men is associated with elevated body mass index, diabetes mellitus, coronary artery disease and smoking / Hofer MD, Meeks JJ, Mehdiratta N, Granieri MA, Cashy J, Gonzalez CM. // *World J Urol.* – 2014 Feb;32(1):105–8.
83. Lichen sclerosis and isolated bulbar urethral stricture disease / Liu JS, Walker K, Stein D, Prabhu S, Hofer MD, Han J, Yang XJ, Gonzalez CM. // *J Urol.* – 2014 Sep;192(3):775–9.
84. Lichen sclerosis associated with perineal urethrostomy / Shim TN, Andrich DE, Mundy AR, Bunker CB. // *Br J Dermatol.* – 2014 Jan;170(1):222–3.
85. Low testosterone elevates interleukin family cytokines in a rodent model: a possible mechanism for the potentiation of vascular disease in androgen-deficient males / Freeman BM, Mountain DJ, Brock TC, Chapman JR, Kirkpatrick SS, Freeman MB, Klein FA, Grandas OH. // *J Surg Res.* – 2014 Jul;190(1):319–27.
86. Lysyl oxidase and MMP-2 expression in dehydroepiandrosterone-induced polycystic ovary in rats / Henmi H, Endo T, Nagasawa K, Hayashi T, Chida M, Akutagawa N, Iwasaki M, Kitajima Y, Kiya T, Nishikawa A, Manase K, Kudo R. // *Biol Reprod.* – 2001 Jan;64(1):157–62.
87. Long-term follow-up for reconstruction of strictures of the fossa navicularis with a single technique / Virasoro R, Etahawy EA, Jordan GH. // *BJU Int* 2007;100:1143–5.
88. Long-term efficacy of distal penile circular fasciocutaneous flaps for single stage reconstruction of complex anterior urethral stricture disease / Whitson JM, McAninch JW, Elliott SP, et al. // *J Urol* 2008;179:2259–64.
89. Lü J, Huang XD. Current diagnosis and treatment of male genital lichen sclerosis *Zhonghua Nan Ke Xue.* – 2014 Jul;20(7):579–85.
90. Malone P. A new technique for meatal stenosis in patients with lichen sclerosis // *J Urol.* 2004 Sep;172(3):949–52.
91. Management of the stricture of fossa navicularis and pendulous urethral strictures / Singh SK, Agrawal SK, Mavuduru RS. *Indian J Urol.* – 2011 Jul;27(3):371–7.
92. Management of panurethral stricture disease in India / Kulkarni S.B., Joshi P.M., Venkatesan K // *Journal of Urology.* – 2012;188(3):824–830.
93. Management of complex anterior urethral strictures with multistage buccal mucosa graft reconstruction / Kozinn SI, Harty NJ, Zinman L, Buckley JC // *Urology.* – 2013 Sep;82(3):718–22.
94. Management of Long-Segment and Panurethral Stricture Disease Francisco E. Martins, Sanjay B. Kulkarni, Pankaj Joshi, Jonathan Warner, Natalia Martins. *Adv. Urol.* 2015; 853914. Published online 2015 Dec 8. doi: 10.1155/2015/853914 PMID: PMC4686630 (PubMed)
95. Mathur R.K., Sharma A. Tunica albuginea urethroplasty for panurethral strictures // *Urology Journal.* 2010; 7(2): 120–124.
96. Matrix metalloproteinase (MMP)-2 and MMP-9 activity and localization during ventral prostate atrophy and regrowth / Justulin LA Jr, Della-Coleta HH, Taboga SR, Felisbino SL // *Int J Androl.* – 2010 Oct 1;33(5):696–708.
97. Meatoplasty using double buccal mucosal graft technique / Goel A, Goel A, Dalela D, Sankhwar SN. // *Int Urol Nephrol.* – 2009 Dec;41(4):885–7.
98. Metalloproteinases 2 and 9 and their tissue inhibitors 1 and 2 are increased in vulvar lichen sclerosis / de Oliveira GA, de Almeida MP, Soares FA, de Almeida Filho GL, Takiya CM, Otazu IB, Nasciutti LE. // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* – 2012 Mar;161(1):96–101.
99. Miller RA. The Koebner phenomenon // *Int J Dermatol.* – 1982;21:192–7.
100. Mundy AR, Andrich DE. Urethral strictures. *BJU Int.* 2011;107:6–26.
101. Nelson DM, Peterson AC. Lichen sclerosis: epidemiological distribution in an equal access health care system // *J Urol.* – 2011;185:522–5.
102. One-sided anterior urethroplasty: a new dorsal onlay graft technique / Kulkarni S, Barbagli G, Sansalone S, et al. // *BJU Int* 2009;104:1150–55.
103. Osteopontin promotes aromatase expression and estradiol production in human adipocytes / Leitner L, Jürets A, Itariu BK, Keck M, Prager G, Langer F, Grablowitz V, Zeyda M, Stulnig TM // *Breast Cancer Res Treat.* – 2015 Nov;154(1):63–9.
104. Outcome of 1-stage urethroplasty using oral mucosal grafts for the treatment of urethral strictures associated with genital lichen sclerosis / Xu YM, Feng C, Sa YL, Fu Q, Zhang J, Xie H // *Urology.* – 2014 Jan;83(1):232–6.
105. Oxidative stress is implicated in the pathogenesis of lichen sclerosis / Sander CS, Ali I, Dean D, et al. // *Br J Dermatol.* – 2004;151:627–35.
106. Peterson Andrew C., Webster George D Management of urethral stric-

- ture disease: developing options for surgical intervention., BJU International Volume 94, Issue 7, pages 971–976, November 2004.
107. Penile lichen sclerosis: An urologist's nightmare! – A single center experience Jitendra Pratap Singh, Vinod Priyadarshi, Hemant Kumar Goel, Mukesh Kumar Vijay, Dilip Kumar Pal, Sudip Chakraborty, Anup Kumar Kundu/ Urology Annals. 2015 Jul-Sep; 7(3): 303–308.
108. Penile urethral reconstruction: concepts and concerns / Barbagli G, Palminteri E, Bracka A, Caparrós Sario J. Arch Esp Urol. – 2003 Jun;56(5):549–56.
109. Powell JJ, Wojnarowska F. Lichen sclerosis // Lancet. 1999;353:1777–83.
110. Primary dorsal buccal mucosa graft urethroplasty for anterior urethral strictures in patients with lichen sclerosis / Acimovic M, Milojevic B, Milosavljevic M, Skrodzka M, Radovanovic M, Rafailovic D, Dzamic Z, Djokic JH, Djinic R // Int Urol Nephrol. – 2016 Jan 11. (Epub ahead of print).
111. Prostate hyperplasia caused by long-term obesity is characterized by high deposition of extracellular matrix and increased content of MMP-9 and VEGF / Silva SA, Gobbo MG, Pinto-Fochi ME, Rafacho A, Taboga SR, Almeida EA, Góes RM, Ribeiro DL // Int J Exp Pathol. – 2015 Feb;96(1):21–30.
112. Reconstruction of distal urethral strictures confined to the glans with circular buccal mucosa graft / Onol SY, Onol FF, Gümüş E, Topaktas R, Erdem MR // Urology. – 2012 May;79(5):1158–62.
113. Reconstructive surgery of the sulcus of glans penis for balanopreputial adhesion due to lichen sclerosis. Our experience and medicolegal implications / Alei G, Letizia P, Alei L, Massoni F, Ricci S // Ann Ital Chir. – 2014 Mar-Apr;85(2):195–200.
114. Regauer S. Immune dysregulation in lichen sclerosis // Eur J Cell Biol. – 2005;84:273–7.
115. Retrospective outcome analysis of one-stage penile urethroplasty using a flap or graft in a homogeneous series of patients / Barbagli G., Morgia G., Lazzeri M. // BJU International. – 2008;102(7):853–860.
116. Role of G protein-coupled receptors (GPCR), matrix metalloproteinases 2 and 9 (MMP2 and MMP9), heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor (hbEGF), epidermal growth factor receptor (EGFR), erbB2, and insulin-like growth factor 1 receptor (IGF-1R) in trenbolone acetate-stimulated bovine satellite cell proliferation / Thornton KJ, Kamange-Sollo E, White ME, Dayton WR. // J Anim Sci. – 2015 Sep;93(9):4291–301.
117. Serum levels of sex steroid hormones and matrix metalloproteinases after intra-articular glucocorticoid treatment in female patients with rheumatoid arthritis/ Weitoft T, Larsson A, Runnblom L // Ann Rheum Dis. – 2008 Mar; 67(3): 422–4. Epub 2007 Sep 18.
118. Sex steroids modulate human aortic smooth muscle cell matrix protein deposition / Natoli AK, Medley TL, Ahimastos AA, Drew BG, Thearle DJ, Dilley RJ, Kingwell BA. // Hypertension. – 2005 Nov;46(5):1129–34.
119. Technique of anterior urethra urethroplasty using tunica albuginea of corpora cavernosa /Mathur R.K., Himanshu A., Sudarshan O. International Journal of Urology. – 2007;14(3):209–213.
120. Tonkin JB, Jordan GH. Management of distal anterior urethral strictures // Nat Rev Urol. – 2009;6:533–8.
121. The association between lichen sclerosis and antigens of the HLA system /Marren P, Yell J, Charnock FM, et al. //Br J Dermatol. – 1995;132:197–203.
122. The Barbagli procedure gives the best results for patch urethroplasty of the bulbar urethra / Andrich D.E., Leach C.J., Mundy A. // R.BJU International. – 2001;88(4):385–389.
123. The contemporary management of urethral strictures in men resulting from lichen sclerosis Michael J. Belsante J. Patrick Selph, and Andrew C. // Peterson Translational Androl Urol. – 2015 Feb; 4(1): 22–28.
124. The distribution of neuronal and inducible nitric oxide synthase in urethral stricture formation // Cavalcanti A.G., Yucel S., Deng D.Y., McAninch J.W., Baskin L.S. // Journal of Urology. – 2004;171(5):1943–1947.
125. The treatment of balanitis xerotica obliterans Depasquale I., Park A.J., Bracka A. //BJU International. – 2000;86(4):459–465.
126. Tunica albuginea urethroplasty for anterior urethral strictures: a urethroscopic analysis / Mathur R.K., Sharma A.K., Odiya S. International Journal of Urology. – 2009;16(9):751–755.
127. Two-sided dorsal plus ventral oral graft bulbar urethroplasty: long-term results and predictive factors / Palminteri E., Lumen N., Berdondini E., et al // Urology. 2015;85 (4):942–947.
128. SIU/ICUD Consultation on Urethral Strictures: Anterior urethra-lichen sclerosis /Stewart L, McCammon K, Metro M, Virasoro R // Urology. – 2014 Mar;83(3 Suppl):S27–30.
129. Urethral reconstruction in lichen sclerosis / Palminteri E, Brandes SB, Djordjevic M. //Curr Opin Urol. – 2012 Nov;22(6):478–83.
130. UVA and UVB decrease the expression of CD44 and hyaluronate in mouse epidermis, which is counteracted by topical retinoids / Calikoglu E, Sorg O, Tran C, Grand D, Carraux P, Saurat JH, Kaya G. //Photochem Photobiol. – 2006 Sep-Oct;82(5):1342–7.
131. UVA1 phototherapy for genital lichen sclerosis / Beattie PE, Dawe RS, Ferguson J, Ibbotson SH. //Clin Exp Dermatol. – 2006;31:343–7.
132. Val I, Almeida G. An overview of lichen sclerosis //Clin Obstet Gynecol. – 2005;48:808–17.
133. Venn SN, Mundy AR. Urethroplasty for balanitis xerotica obliterans // Br J Urol. – 1998;81:735–7.
134. Ventral oral mucosal onlay graft urethroplasty in nontraumatic bulbar urethral strictures: surgical technique and multi-variable analysis of results in 214 patients / Barbagli G, Montorsi F, Guazzoni G, Larcher A, Fossati N, Sansalone S, Romano G, Buffi N, Lazzeri M // Eur Urol. – 2013 Sep; 64(3): 440–7.
135. Wessells H., Morey A.F., McAninch J.W. Single stage reconstruction of complex anterior urethral strictures: combined tissue transfer techniques. Journal of Urology. 1997; 157 (4): 1271–1274.
136. Yesudian PD, Sugunendran H, Bates CM, O'Mahony C. Lichen sclerosis // Int J STD AIDS. – 2005; 16:465–73.
137. Zimmerman W.B., Santucci R.A. Buccal mucosa urethroplasty for adult urethral strictures // Indian Journal of Urology. – 2011;27(3):364–370.

Статья поступила в редакцию 28.03.2016