

На правах рукописи

СОКОЛОВА
Алина Александровна

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ТЕРАПИИ ГЕНИТАЛЬНОГО
СКЛЕРОАТРОФИЧЕСКОГО ЛИХЕНА У МУЖЧИН**

14.01.10— кожные и венерические болезни
14.03.02—патологическая анатомия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург - 2019

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном военном образовательном учреждении высшего образования «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации

Научные руководители:

Заслуженный деятель науки РФ,
доктор медицинских наук, профессор
доктор медицинских наук, доцент

Самцов Алексей Викторович
Катунина Оксана Рахимовна

Официальные оппоненты:

Смирнова Ирина Олеговна доктор медицинских наук, доцент ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет» Правительства Российской Федерации, кафедра инфекционных болезней, эпидемиологии и дерматовенерологии медицинского факультета, профессор кафедры

Смольяникова Вера Анатольевна доктор медицинских наук, профессор кафедры патологической анатомии им. академика А.И. Струкова ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

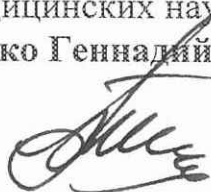
Ведущая организация: ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится 21 октября 2019 года в 10 часов на заседании совета по защите докторских и кандидатских диссертаций Д 215.002.01 на базе Федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации (194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6).

С диссертацией можно ознакомиться в фундаментальной библиотеке и на официальном сайте ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации

Автореферат разослан «__» _____ 2019 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук профессор
Пономаренко Геннадий Николаевич



ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Генитальный склероатрофический лихен (ГСАЛ) - важная медико-социальная проблема, характеризующаяся хроническим рецидивирующим течением заболевания, осложняющимся психоэмоциональными и дизурическими расстройствами, что негативно влияет на качество жизни пациента. За более чем 100-летнее существование склероатрофический лихен рассматривали как красный плоский лишай [H. Hallopeau, 1887, 1889], у мужчин, как крауроз полового члена [N. Delbanco, 1908], ксеротический облитерирующий баланопостит [A. Stühmer, 1928]. Большинство отечественных авторов [Трофимова Л. Я., Олисова М. О., Авербах Е.В., 1983; Волнухин В. А., 2002; Суздальцева И. В., Пантелеева Г. А., 2012] считает склероатрофический лихен одним из вариантов ограниченной склеродермии. По мнению других исследователей [S. Nishioka, 1997; Панкратов В. Г. и др., 2014; Bunker C. B., Shim T. N., 2015] этот дерматоз является самостоятельным заболеванием с четко очерченными клиническими и гистологическими признаками.

Оценить показатели заболеваемости и распространенности ГСАЛ из-за наблюдения различными специалистами - дерматологами, урологами, хирургами, педиатрами, затруднительно. Низкая обращаемость пациентов к врачам, трудности распознавания ГСАЛ приводят к поздней диагностике заболевания. [E. Edmonds et al., 2012].

ГСАЛ у мужчин отличается упорным рецидивирующим течением, сопровождающимся воспалительно-дистрофическими, фиброзно-склеротическими и атрофическими изменениями кожи гениталий, что обуславливает осложнения в виде рубцового фимоза, парафимоза, стеноза уретры. ГСАЛ служит причиной приобретенного фимоза в 80-90% случаев и 10-40% всех случаев фимозов, потребовавших хирургического лечения [Becker K., 2011].

Методы эффективного лечения ГСАЛ на сегодняшний день недостаточно разработаны, и в части случаев сопряжены с не всегда оправданным хирургическим лечением (циркумцизией) без проведения адекватной консервативной терапии. При лечении больных ГСАЛ врачи используют топические сильнодействующие глюкокортикостероиды (ГКС). Однако их эффективность обычно не превышает 50% при длительном периоде наблюдения [E. Edmonds et al., 2012]. В качестве альтернативной терапии ГСАЛ предложены местные ингибиторы кальциневрина. Однако долговременная эффективность и безопасность препаратов данной группы к настоящему времени не изучены [Bunker C. B., Neill S., Staughton R. C. D., 2004; Ormerod A. D., 2005; Pugliese J. M., Morey A. F., Peterson A. C., 2007].

Фиброзно-склеротические изменения в дерме - один из главных патогенетических механизмов ГСАЛ. Получены новые данные, свидетельствующие о роли в развитии фиброзных изменений в некоторых органах человека механизмов эпителиально-мезенхимальной трансформации (ЭМТ). Показано, что эпителиальные клетки могут претерпевать фенотипические изменения, приобретая свойства мезенхимальных клеток, участвующих в продукции экстрацеллюлярного матрикса [Василенко И. В.,

Кондратюк Р. Б., 2012; П. Галишон, А. Гертинг, 2013]. Исследований, посвященных изучению экспрессии маркеров ЭМТ в очагах пораженной кожи больных ГСАЛ, не проводилось. Сведения о роли ЭМТ в развитии фиброзно-склеротических изменений при ГСАЛ в научной литературе отсутствуют.

Таким образом, изложенные выше факты свидетельствуют об актуальности медико-социальной проблемы ГСАЛ, и указывают на целесообразность дальнейшего изучения и разработки патогенетически обоснованной терапии этого заболевания.

Степень разработанности темы исследования

В настоящее время отсутствует сложившееся мнение о принадлежности склероатрофического лишена к какой-либо нозологической форме. С номенклатурной неопределенностью ГСАЛ, отсутствием алгоритма кодирования заболевания согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра связывают гиподиагностику и отсутствие стандартизации в подходах к лечению. Большая часть исследований, представленных в современной литературе, касаются изучения проблемы ГСАЛ у девочек и женщин. ГСАЛ у мужчин изучен недостаточно, в связи с чем существует ложное представление о низкой заболеваемости ГСАЛ среди лиц мужского пола. Гендерное соотношение мужчин и женщин, больных ГСАЛ, приблизительно составляет 1:5 [A. Sadowska-Przytocka et al., 2012; Singh J. P. et al., 2015]

В настоящее время не разработана клиническая классификация болезни, существует также потребность разработки алгоритма ведения пациентов с данной патологией. Наиболее полно исследована тема ГСАЛ в научных работах: «Склероатрофический лишень вульвы у детей» [Бурова Е. А., 1989] и «Клиника, диагностика и лечение склероатрофического лишена вульвы у девочек» [Уколова И. Л., 2006]. Диссертационные исследования, посвященные изучению ГСАЛ у мужчин, в отечественной литературе отсутствуют. Имеющаяся в литературе информация не дает четкого представления о тактике динамического лечения ГСАЛ.

Отсутствуют данные отдаленного наблюдения за больными, получавшими различное лечение – хирургическое, локальную монотерапию топическими кортикостероидами, системную антибиотикотерапию и их комбинации.

В настоящее время не проведены исследования по изучению экспрессии виментина, бета-катенина, панцитокератина в очаге поражения у мужчин с ГСАЛ для поиска признаков ЭМТ и оценки ее роли в патогенезе этого заболевания.

Цель исследования.

Изучить клинико-морфологические особенности генитального склероатрофического лишена у мужчин и разработать патогенетически обоснованную терапию дерматоза.

Задачи исследования:

1. Определить клинические особенности ГСАЛ у мужчин и предложить клиническую рабочую классификацию дерматоза.
2. Провести сравнительный анализ патоморфологических изменений в очагах поражения у больных ГСАЛ и рубцовым фимозом.

3. Исследовать показатели эпителиально-мезенхимальной трансформации (ЭМТ): экспрессию виментина, бета-катенина, панцитокератина в очагах поражения у мужчин с ГСАЛ и рубцовым фимозом.
4. Провести сравнительный анализ эффективности, оценить отдаленные результаты монотерапии больных ГСАЛ клобетазола пропионатом и комбинации ее с применением пенициллина, пентоксифиллина и гиалуронидазы.

Научная новизна

У больных ГСАЛ и больных рубцовым фимозом в очаге поражения, выявлены нарушения дифференцировки кератиноцитов в базальных и супрабазальных слоях эпидермиса с частичной потерей признаков эпителиального фенотипа (снижение уровня экспрессии панцитокератина и бета-катенина) и приобретением свойств мезенхимального фенотипа (увеличение уровня экспрессии виментина).

У пациентов с ГСАЛ в 65,34% отмечено поражение крайней плоти, признаки поражения головки полового члена имели 18,81% пациентов, у 6,93% в патологический процесс вовлекается уретра. Выделены клинические варианты течения ГСАЛ у мужчин и предложена клиническая рабочая классификация дерматоза.

Эффективность (клиническое выздоровление) комплексной терапии (пенициллин, гиалуронидаза, пентоксифиллин, ультрафонофорез гиалуронидазы, топический кортикостероидный препарат клобетазола пропионат) по сравнению с монотерапией клобетазола пропионатом составила 95,6%, монотерапия клобетазола пропионатом - 21,7%. Достигнутые результаты сохранялись на протяжении 1-го года наблюдения.

Теоретическая и практическая значимость

Клинические особенности, хронический рецидивирующий характер течения ГСАЛ у мужчин, позволяют осуществлять своевременную диагностику заболевания при проведении диспансеризации врачами-дерматовенерологами, урологами, хирургами.

Отмечено, что морфологическая картина в очагах поражения у пациентов, с клиническими изменениями, диагностированными до гистологического исследования как рубцовый фимоз, соответствовала морфологическим изменениям, характерным для ГСАЛ (поздние стадии заболевания), что свидетельствует о едином патологическом процессе, степень выраженности которых зависит от длительности заболевания.

Обоснована целесообразность комплексного лечения мужчин, больных ГСАЛ, направленного на стабилизацию и регресс кожного патологического процесса, а также предупреждение развития осложнений.

Своевременная диагностика и адекватная терапия позволяет добиться выраженного терапевтического эффекта и избежать хирургического вмешательства.

Обоснована целесообразность проведения гистологического исследования при оперативном лечении пациентов с рубцовым фимозом для поиска признаков ГСАЛ.

Методология и методы исследования

Работа выполнена в дизайне сравнительного открытого исследования с использованием клинических, лабораторных, патоморфологических, статистических методов. Объектом исследования явились больные ГСАЛ и больные рубцовым фимозом. Предметом исследования были клинические и морфологические особенности ГСАЛ. Работа выполнена с соблюдением требований национального стандарта Российской Федерации «Надлежащая клиническая практика» ГОСТ Р 52379-2005.

Положения, выносимые на защиту

1. Морфологическая картина в очагах поражения у больных рубцовым фимозом соответствует изменениям, характерным для ГСАЛ, что свидетельствует о едином патологическом процессе данных состояний, степень выраженности которых зависит от длительности заболевания.
2. В пораженной коже больных ГСАЛ выявлены изменения, характеризующиеся нарушением процесса дифференцировки кератиноцитов в базальных и супрабазальных слоях эпидермиса с частичной потерей признаков эпителиального фенотипа и приобретением свойств мезенхимального фенотипа. Полученные результаты свидетельствуют об участии в патогенезе заболевания механизмов эпителиально-мезенхимальной трансформации.
3. Комплексная терапия больных ГСАЛ, включающая системную, наружную терапию и физиотерапевтическое лечение в отличие от монотерапии наружными препаратами приводит к регрессу основных клинических проявлений заболевания и достижению клинического эффекта у 95,6% пациентов.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов проведенных исследований подтверждена достаточным количеством наблюдений тематических больных в соответствии с разработанным дизайном исследования, строгим соблюдением принципа включения/исключения пациентов, большим объемом проанализированного материала, использованием высокоинформативных методов исследования. Патоморфологическое исследование биопсийного материала проводилось на сертифицированном оборудовании. Полученные данные обработаны с помощью современных методов статистического анализа.

Материалы диссертационного исследования доложены и обсуждены на VII Международном форуме дерматовенерологов и косметологов IFDC (Москва, 2014), заседании Московского общества дерматовенерологов и косметологов им. А. И. Поспелова № 1085 (Москва, 2014), ежегодной научно-практической конференции ФГКУ «Поликлиника №2» (Москва, 2014), ежегодной научно-практической конференции ФГКУ «Поликлиника №2» (Москва, 2015), научно-практической урологической конференции ФГКУ «Центральная поликлиника» (Москва, 2015), ежегодной научно-практической конференции ФГКУ «Поликлиника №2» (Москва, 2016), V Съезде Российского общества патологоанатомов с международным участием (Челябинск, 2017), XVII Всероссийском Съезде дерматовенерологов и косметологов (Москва, 2017); ежегодной научно-практической конференции ФГКУ «Поликлиника №2»

(Москва, 2017), 30-м Европейском конгрессе патологов (ЕСР 2018) (Бильбао, Испания, 2018).

По теме диссертации опубликовано 9 научных работ, из них 3 в журналах, входящих в перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК при Министерстве образования и науки Российской Федерации.

Материалы исследования внедрены в учебную, научно-исследовательскую и клиничко-диагностическую работу кафедры кожных и венерических болезней ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, ФГКУ «Поликлиника №2», ФГКУ «Главный клинический военный госпиталь»; ФГКУ «Центральный клинический военный госпиталь».

Личное участие автора в получении результатов

Автором подготовлен обзор данных отечественных и зарубежных литературных источников по теме исследования, разработан дизайн исследования. Проведен анализ результатов гистологического и иммунологического исследования биопсийного материала. Осуществлена статистическая обработка полученных материалов. Дана интерпретация полученных данных, сформулированы выводы и практические рекомендации. По теме диссертации подготовлены и опубликованы оригинальные научные работы, сделаны доклады.

Объем и структура диссертации

Работа изложена на 112 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описание материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Список литературы содержит 154 источника, в том числе 36 отечественных и 118 зарубежных. Диссертация иллюстрирована 31 рисунком и 15 таблицами.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Под нашим наблюдением находился 101 больной мужского пола с диагнозом ГСАЛ. Средний возраст пациентов составил от 18 до 70 лет (в среднем 36.8 ± 12.7 лет). Исследование проводилось в ФГКУ «Поликлиника №2» со стационаром дневного пребывания, ФГКУ «Главный клинический военный госпиталь» (дерматовенерологическое, урологическое, физиотерапевтическое, патологоанатомическое отделения) и ФГКУ «Центральный клинический военный госпиталь» (урологическое и патологоанатомическое отделения).

Исследование состояло из трех этапов: отбора больных в исследование, периода терапии в течение 12 месяцев, и периода последующего наблюдения продолжительностью не менее 2-х лет. Их клинический мониторинг проводился 2 раза в год

Для исследования были сформированы четыре группы больных:

Группа терапии	Диагноз	Терапия	Продолжительность лечения
Группа I (n = 23)	больные ГСАЛ неосложненным	Системная, наружная терапия, физиотерапевтическое лечение.	2-3 курса терапии
Группа II (n = 28)	больные ГСАЛ, осложненным рубцовым фимозом	Системная, наружная терапия, физиотерапевтическое лечение.	3-4 курса терапии в зависимости от тяжести заболевания с интервалом между ними в 3 месяца.
Группа III (n = 27)	больные ГСАЛ после циркумизии по поводу рубцового фимоза	Системная, наружная терапия, физиотерапевтическое лечение.	3-4 курса терапии в зависимости от тяжести заболевания с интервалом между ними в 3 месяца.
Группа IV (группа сравнения) (n = 23)	больные ГСАЛ неосложненным	Наружная терапия: крем 0,05% клобетазола пропионат 2 раза в день в виде аппликаций на очаги поражения в течение 4 недель.	3 курса терапии с интервалом между ними 3 месяца.

Системная терапия включала внутримышечные инъекции бензилпенициллина натриевой соли, 1 млн ЕД 4 раза в сутки, 10 дней, на курс 40 млн ЕД, гиалуронидазы по 64 УЕ 1 раз в сутки ежедневно или через день, на курс 10–15 инъекций и пероральный прием пентоксифиллина по 400 мг внутрь 1–2 раза в сутки в течение 4 недель.

Наружная терапия включала топический глюкокортикостероидный препарат: 0,05% клобетазола пропионата в форме крема 2 раза в сутки в виде аппликаций на очаги поражения в течение 3 недель, депротеинизированный гемодериват из крови телят, в виде аппликаций 5% мази наружно 2 раза в сутки в течение 1 месяца.

Физиотерапевтическое лечение включало введение гиалуронидазы в очаги поражения путем ультрафонофореза. Методика: 64 УЕ гиалуронидазы растворяли в 1мл 1% раствора новокаина, наносили на очаги поражения пипеткой и втирали, затем покрывали контактной средой (вазелиновым маслом или гелем) и проводили озвучивание на аппарате УЗТ-1.01Ф с частотой колебаний 880 кГц, интенсивностью 0,4–0,8 Вт/см², экспозицией 5–10 мин на поле по лабильной методике в непрерывном режиме.

Анализ клинических проявлений в очагах у больных ГСАЛ до и после лечения проводили по следующим показателям:

1. ширина склеротического кольца в (мм). Данный показатель оценивали по следующим параметрам: легкая стянутость («песочные часы») до 7 мм, что соответствовало 1 баллу для статистической обработки; средняя стянутость от 7 до 15 мм – 2 баллам; сильная стянутость – свыше 15мм – 3 баллам; отсутствие стянутости – 0 баллов.
2. интенсивность индукции кожи оценивали в баллах: 0 баллов соответствовал отсутствию клинического признака; 1 балл – минимальная выраженность признака; 2 балла – средняя степень выраженности признака; 3 балла – максимальная степень выраженности признака.

Для определения терапевтической эффективности у каждого больного рассчитывали процент уменьшения клинических симптомов заболевания: интенсивности индукции и ширины склеротического кольца, после чего вычисляли процент уменьшения поражения кожи. За клиническое выздоровление принимали уменьшение поражения на 95% и более; значительное улучшение – 51–94%; улучшение – 25–50%; незначительное улучшение – менее чем на 25%.

При статистической обработке результаты терапии выражали в виде баллов эффективности лечения: 3 балла соответствовало клиническому выздоровлению, 2 – значительному улучшению, 1 – улучшению, 0 – отсутствию эффекта.

В ходе выполнения настоящей работы применяли следующие методы исследования: сбор анамнеза, физикальное обследование, гистологическое и иммуногистохимическое исследования образцов кожи.

Исследуемый материал фиксировали 10% раствором забуференного нейтрального формалина. Гистологическую проводку осуществляли в автоматизированном тканевом процессоре карусельного типа «Leica TP1020» («Leica Microsystems», Германия) с использованием стандартной схемы. Уплотненные образцы заливали в парафиновую среду при помощи аппарата «Leica EG1160» («Leica Microsystems», Германия). После получения парафиновых блоков на микротоме из них были приготовлены срезы толщиной 4 мкм, часть которых была окрашена гематоксилином-эозином и по методу Вейгерта-Ван-Гизона и подвергнута гистологическому исследованию. Морфологические изменения в тканях исследованы в световом микроскопе «Leica DM2500» («Leica Microsystems», Германия).

Часть срезов была подготовлена для иммуногистохимического исследования. Постановку иммуногистохимических реакций осуществляли по стандартной методике с использованием моноклональных антител к виментину (клон V9, DAKO), панцитокератину (клон AE1/AE3, CellMarque), бета-катенину (клон 14, Cell Marque). Для выявления реакции была использована полимерная система визуализации Envision (Dako, Дания), в качестве хромогена применялся диаминобензидин (ДАБ) (Dako, Швеция).

Гистологическое исследование операционного материала пораженной кожи было проведено у 35 пациентов. Пациенты были разделены на 3 группы: I-я группа – больные ГСАЛ (n = 15); II-я группа – больные с клиническими изменениями, диагностированными до гистологического исследования как рубцовый фимоз (n = 10); III-ю группу (контрольную) составили здоровые мужчины, материал у которых был получен после хирургического лечения синехий крайней плоти и пластики уздечки полового члена (n = 10).

Иммуногистохимическое исследование кожи было проведено у 10 больных ГСАЛ, 10 больных с клиническими изменениями, диагностированными до гистологического исследования как рубцовый фимоз и 10 здоровых мужчин.

Фотодокументирование препаратов осуществляли с помощью цифровой камеры Nikon DS-Ri2 при увеличении 200 в трех полях зрения, размером 720 на 530 мкм, выбранных случайным образом. Морфометрический анализ изображений проводился при помощи специально разработанного ПО «Morf.

Js» на основе цветовой модели HSV. Проводилась фильтрация и категоризация цветовых точек: «коричневый цвет» (зоны экспрессии исследуемых маркеров) использовался для выделения точек изображения, участвующих в расчете; «синий цвет» (отсутствие экспрессии) использовался для выделения пространства, которое исключалось при расчете; подсчет площади экспрессии проводился путем деления площади значимых пикселей на общую выделенную площадь, при этом площадь экспрессии выражали в условных единицах.

Статистическую обработку данных выполняли с использованием пакетов программ Microsoft Excel 2013 программного обеспечения Statistica 8. Проверка на нормальность распределения осуществлялась с помощью критерия Шапиро–Уилкса. Описательная статистика количественных признаков представлена в виде медиан, в скобках приведены границы интерквартильных отрезков (в формате Me [Q1÷Q3]). При сравнении групп друг с другом по количественным признакам использовали U-тест Манна–Уитни. Различия считали статистически значимыми при значении уровня достоверности ниже 0,05 ($p < 0,05$).

Результаты исследования и их обсуждение

Данные клинического обследования

При анализе полученных данных болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ были выявлены у 27 (26,73%) больных, болезни мочеполовой системы – у 19 (18,81%) пациентов. При этом на долю аутоиммунных заболеваний (аутоиммунный тиреоидит) приходилось только 1,98%, что свидетельствует о низкой связи ГСАЛ с аутоиммунной патологией в приведенном анализе.

При анкетировании, 69 пациентов (68,31%) затруднились назвать причину развития заболевания. 23 пациента (22,77%) связали развитие болезни с переохлаждением; подтекание мочи как этиологический фактор отметили 3 (2,97%) пациента, 5 (4,95%) пациентов, начало возникновения ГСАЛ связали с травмой полового члена и уздечки полового члена при коитусах.

Данные по длительности заболевания представлены на рисунке 1.

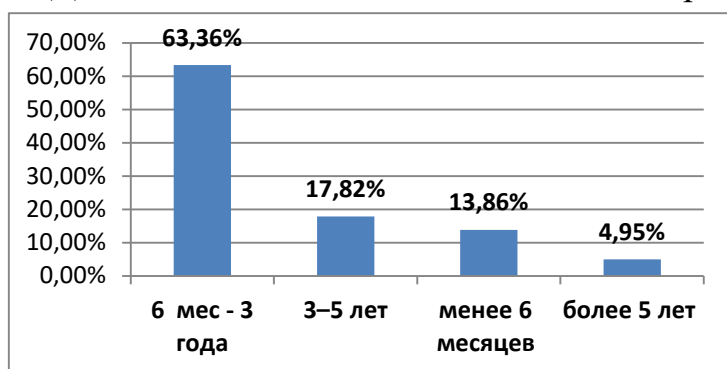


Рисунок 1. Распределение пациентов по длительности заболевания

Данные по предшествующей терапии представлены на Рисунке 2.

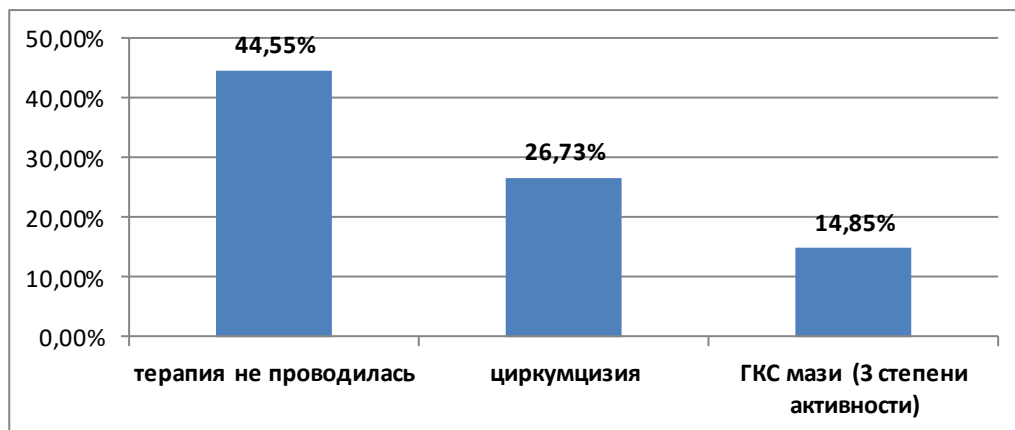


Рисунок 2. Данные по предшествующей терапии

При первичном осмотре только 71 (70, 29%) пациент активно предъявлял жалобы. У 30 (29,70%) ГСАЛ был установлен при прохождении диспансеризации.

Условно все жалобы были разделены на 3 группы: дерматологические, половые и урологические (рисунок 3).



Рисунок 3. Наиболее распространенные жалобы пациентов.

При осмотре обращали на себя внимание следующие клинические признаки ГСАЛ (таблица 1).

Таблица 1. Клинические признаки больных ГСАЛ.

Клинические признаки ГСАЛ	КОЛ-ВО пациентов всего N=101	
	абс.	%
Стенозирующий склеротический постит, в виде сужения крайней плоти различной степени стянутости	46	45,54%
Трещины крайней плоти, линейные белесоватые рубцы	30	29,70%
Фимоз, не позволяющий обнажить головку полового члена	28	27,72%
Белесовато-синеватые бляшки на головке полового члена	16	15,84%
Белесовато-синеватые бляшки и/или очаги атрофии на головке полового члена с телеангиэктазиями/петехиями на поверхности	9	8,91%

Парафимоз	8	7,92%
Выраженное сужение отверстия уретры	7	6,93%
Белесовато-синеватые бляшки и/или очаги атрофии на головке полового члена с переходом на губки уретры; телеангиэктазии/петехии на поверхности бляшек	4	3,96%
Белесовато-синеватые бляшки и/или очаги атрофии на головке полового члена	4	3,96%
Белесовато-синеватые бляшки на головке полового члена и/или вокруг уретры	3	2,97%
Эрозии на внутреннем листке крайней плоти	2	1,98%

Данные по локализации поражения представлены в таблице 2.

Таблица 2. Локализация поражений при ГСАЛ

Локализация поражения при ГСАЛ	кол-во пациентов Всего N=101	
	абс.	%
Крайняя плоть	66	65,34%
Головка полового члена	19	18,81%
Головка полового члена + уретра	7	6,93%
Головка полового члена + крайняя плоть	6	5,94%
Головка полового члена + крайняя плоть + уретра	2	1,98%
Головка полового члена + средняя треть ствола полового члена + уздечка	1	0,99%
Крайняя плоть	66	65,34%

В приведенном анализе следует отметить выраженный полиморфизм клинических проявлений заболевания, что позволяет считать целесообразным выделение нескольких клинических вариантов ГСАЛ у мужчин, используемых при диагностике и лечении пациентов и подготовить клиническую рабочую классификацию больных ГСАЛ.

Клиническая рабочая классификация ГСАЛ у мужчин:

1. ГСАЛ неосложненный.
 - 1.1. с локализацией на головке полового члена;
 - 1.2. без вовлечения в процесс головки полового члена;
2. ГСАЛ, осложненный рубцовым фимозом.
 - 2.1. головка полового члена скрыта из-за фимоза;
3. ГСАЛ, состояние после циркумцизии.
 - 3.1. с поражением головки полового члена и/или губок уретры;
 - 3.2. без поражения головки полового члена и/или губок уретры.

Обобщены особенности клинических проявлений для различных форм ГСАЛ у мужчин (таблица 3).

Таблица 3. Особенности клинических проявлений ГСАЛ у мужчин

Формы ГСАЛ	Клинические проявления
ГСАЛ неосложненный	• трещины на крайней плоти, линейные белесоватые рубцы; • стенозирующий склеротический постит в виде сужения крайней плоти различной степени стянутости («песочные часы», парафимоз), представленный кольцевидной склеротической бляшкой, белесовато-синеватого цвета на внутреннем листке крайней плоти; • белесовато-синеватые бляшки на головке полового члена.
ГСАЛ, осложненный рубцовым фимозом	• фимоз, не позволяющий обнажить головку полового члена и представляющий собой кольцевидную склеротическую бляшку, белесовато-синюшного цвета, захватывающую наружный и внутренний листки крайней плоти.
ГСАЛ после циркумцизии	• белесовато-синюшные бляшки и/или очаги атрофии на головке полового члена; • белесовато-синюшные бляшки и/или очаги атрофии на головке полового члена с телеангиэктазиями/петехиями на поверхности; • белесовато-синюшные бляшки и/или очаги атрофии на головке полового члена с переходом на губки уретры; телеангиэктазии/петехии на поверхности бляшек; • выраженное сужение наружного отверстия уретры.

Гистологическое исследование кожи больных ГСАЛ и больных рубцовым фимозом.

Морфологические изменения в очагах поражения у больных ГСАЛ характеризовались: уменьшением толщины эпидермиса, наличием сглаженных эпидермальных отростков, гиперкератозом с разрыхлением рогового слоя. Зернистый слой состоял из 1—2 рядов клеток с выраженной зернистостью. Отмечался экзоцитоз лимфоцитов. В различной степени в шиповатом слое был выражен межклеточный отек. На отдельных участках выявлена вакуольная дистрофия базальных клеток. Определялось умеренное содержание пигмента в базальном слое, местами с признаками его выпадения. Под эпидермисом определялась зона отека, нередко занимающая всю верхнюю половину дермы.

В зависимости от длительности существования очагов поражения, гистологические проявления имели некоторые особенности. В образцах кожи крайней плоти у 6 пациентов с длительностью заболевания менее 1 года (ранние стадии процесса) атрофия эпидермиса не наблюдалась. Напротив, был обнаружен неравномерный акантоз эпидермиса, выраженная вакуольная дистрофия клеток базального слоя. Экзоцитоз лимфоцитов в эпидермис был более интенсивным. Отмечалась сглаженность дермальных сосочков. Отек под эпидермисом был выражен в значительно меньшей степени. Определялся густой лимфоидный воспалительный инфильтрат, который располагался более поверхностно и содержал умеренное количество меланофагов. В образцах кожи у 9 пациентов с длительностью заболевания более 3 лет (поздние стадии патологического процесса) отмечалась атрофия эпидермиса почти на всем протяжении препарата, вакуольная дистрофия базальных клеток, широкая зона отека под эпидермисом, под зоной отека выявлялся клеточный воспалительный инфильтрат, состоящий из лимфоцитов, гистиоцитов с примесью

фибробластов, единичных плазматических клеток, эластические волокна в зоне отека были разрушены, отмечались фиброзные изменения в сетчатом слое дермы.

Сравнительный анализ гистологических препаратов в пораженной коже больных ГСАЛ и больных рубцовым фимозом выявил аналогичные морфологические изменения у всех обследованных пациентов; морфологические проявления в пораженной коже больных рубцовым фимозом соответствовали изменениям, характерным для поздней стадии ГСАЛ. Полученные данные свидетельствуют о едином патологическом процессе, степень выраженности которых зависит от длительности заболевания.

Иммуногистохимические исследования кожи больных ГСАЛ и больных рубцовым фимозом.

Экспрессия панцитокератина. В образцах кожи здоровых мужчин панцитокератин равномерно экспрессировался во всех слоях эпидермиса за исключением рогового. У больных ГСАЛ на уровне базального слоя эпидермиса выявлялись отдельно лежащие клетки и их группы, в которых наблюдалась утрата экспрессии панцитокератина. У больных рубцовым фимозом наряду с утратой экспрессии панцитокератина отдельными клетками эпидермиса в дерме среди клеток воспалительного инфильтрата присутствовали «отшнуровавшиеся» пласты и отдельно лежащие клетки с фенотипом эпителиоцитов; кроме того обращало на себя внимание появление расширенных межклеточных промежутков в шиповатом слое эпидермиса, что может быть связано с возможной потерей межклеточных контактов за счет уменьшения экспрессии панцитокератина.

При сравнительном анализе морфометрических показателей экспрессии панцитокератина установлено достоверное снижение уровня ($p < 0,05$) экспрессии панцитокератина в очагах поражения у больных ГСАЛ и больных рубцовым фимозом по сравнению со здоровыми мужчинами. (таблица 4). Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что у больных ГСАЛ и больных рубцовым фимозом, характерна утрата экспрессии панцитокератина клетками базального слоя эпидермиса.

Экспрессия бета-катенина. В образцах кожи здоровых мужчин бета-катенин равномерно экспрессировался на поверхности кератиноцитов во всех слоях эпидермиса, выполняя функцию по обеспечению межклеточных контактов. У больных ГСАЛ и больных рубцовым фимозом наблюдалась утрата экспрессии бета-катенина на поверхности кератиноцитов базального и супрабазальных слоев эпидермиса. При сравнительном анализе морфометрических показателей экспрессии бета-катенина установлено достоверное снижение ($p < 0,05$) уровня экспрессии бета-катенина у больных ГСАЛ и больных рубцовым фимозом по сравнению со здоровыми мужчинами. (таблица 4).

Экспрессия виментина. В образцах кожи здоровых мужчин виментин экспрессировался на отростчатых клетках, локализованных в эпидермисе (клетки Лангерганса и меланоциты), на эндотелии сосудов. По сравнению с кожей здоровых мужчин, у больных ГСАЛ в эпидермисе отмечено увеличение количества отростчатых клеток, экспрессирующих виментин, наблюдалась также экспрессия виментина на клетках воспалительного инфильтрата. У больных рубцовым фимозом наряду с указанными изменениями выявлялась

очаговая экспрессия виментина кератиноцитами базального и супрабазального слоев эпидермиса. При сравнительном анализе морфометрических показателей экспрессии виментина установлено достоверное ($p < 0,05$) увеличение уровня экспрессии виментина у больных ГСАЛ и больных рубцовым фимозом по сравнению со здоровыми мужчинами. (таблица 4).

Сводные данные морфометрических показателей экспрессии панцитокератина, бета-катенина и виментина представлена в таблице 4.

Таблица 4. Морфометрические показатели экспрессии панцитокератина, бета-катенина и виментина в коже

(медианы значений, в скобках границы интерквартильных отрезков)

Показатель	Группа 1 больные ГСАЛ (n=10)	Группа 2 больные рубцовым фимозом (n=10)	Группа 3 здоровые мужчины (n=10)	P ₁ (Группа 1-3)	P ₂ (Группа 2-3)	P ₃ (Группа 1-3)
Панцитокератин	0,46[0,28÷0,66] ²	0,52[0,34÷0,69] ²	0,66[0,51÷0,76] ²	0,002	0,009	0,27
Бета-катенин	0,36[0,17÷0,50] ²	0,26[0,26÷0,07] ²	0,48[0,43÷0,59] ²	0,01	0,0001	0,08
Виментин	201,3[107,3÷506,3] ²	155,3[76,0÷330,6] ²	70,1[58,0÷129,6] ²	0,0003	0,002	0,14

В нашей работе установлено, что в пораженной коже больных ГСАЛ и больных рубцовым фимозом выявлены изменения, характеризующиеся нарушением процесса дифференцировки кератиноцитов с частичной потерей эпителиального фенотипа и приобретением мезенхимального фенотипа в базальных и супрабазальных слоях эпидермиса. Полученные результаты свидетельствуют об участии механизмов эпителиально-мезенхимальной трансформации в патогенезе ГСАЛ.

Результаты лечения больных генитальным склероатрофическим лихеном.

Нами проведено сравнительное исследование эффективности комплексной терапии (основная группа n=23) и монотерапии (группа сравнения n=23) у больных ГСАЛ. Сравнительная характеристика клинических показателей больных основной группы и группы сравнения представлены в таблице 5.

При сравнении исходных значений клинических показателей в группах больных по возрасту, длительности и интенсивности индукции и по ширине склеротического кольца статистических различий обнаружено не было ($p > 0,05$) (таблица 5).

Таблица 5. Клиническая характеристика больных основной группы и группы сравнения

(медианы значений, в скобках границы интерквартильных отрезков)

Клинические показатели	Основная группа n=23	Группа сравнения n=23	P
Возраст (лет)	31.0 [25.0÷39.0]	31.0 [25.0÷39.0]	0,43
Длительность заболевания (мес.)	12.0 [7.0÷24.0]	18.0 [7.0÷24.0]	0,81
Форма ГСАЛ (без вовлечения головки полового члена /с локализацией на головке полового члена)	20/3	21/2	0,8
Интенсивность индукции (баллы)	2.0 [2.0÷3.0]	3.0 [2.0÷3.0]	0,8
Ширина склеротического кольца (мм)	7.0 [6.0÷9.0]	7.0 [6.0÷9.0]	0,98

Данные по эффективности проводимой терапии после 1 –го курса лечения в основной группе и группе сравнения представлены на Рисунке 4.

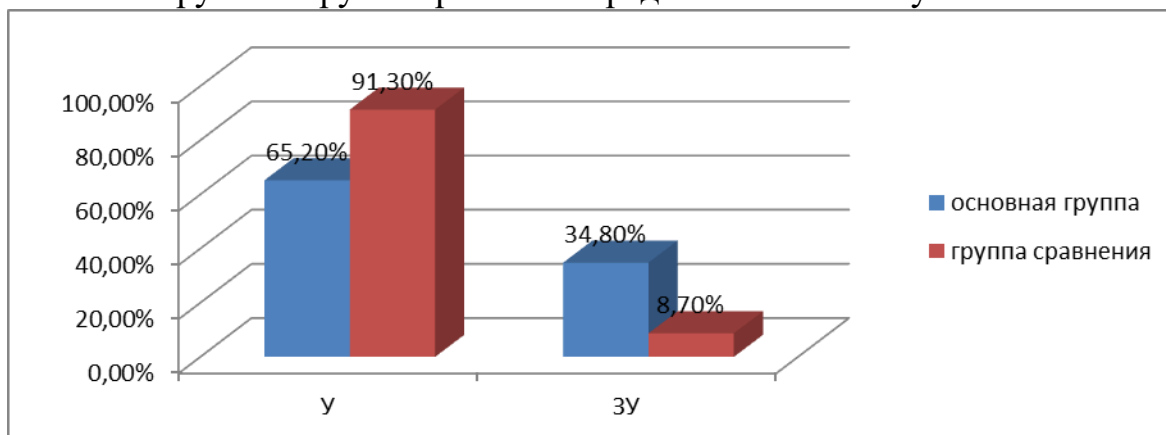


Рисунок 4. Сравнение эффективности терапии после 1 курса лечения (ЗУ – значительное улучшение, У – улучшение)

Данные по эффективности проводимой терапии после 2 –го курса лечения в основной группе и группе сравнения представлены на Рисунке 5.

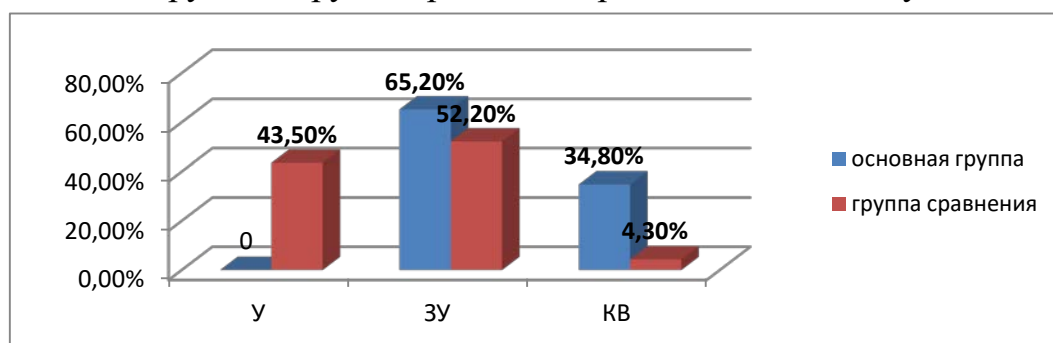


Рисунок 5. Сравнение эффективности терапии после 2 курса лечения (КВ – клиническое выздоровление)

Третий курс терапии получали только 15 пациентов из основной группы и 22 пациента группы сравнения. Данные по эффективности проводимой терапии после 3–го курса лечения в основной группе и группе сравнения представлены на Рисунке 6. Таким образом, общая эффективность от полученной терапии после 3-х курсов терапии составила: в основной группе: КВ наблюдалось у 22/23 (95,6%), ЗУ – у 1/23 (4,3%) пациентов. В группе сравнения: КВ наблюдалось у 5/23 (21,7%), ЗУ– у 1/23 (73,9%) пациентов и улучшение у 1/23 (4,3%) пациентов.

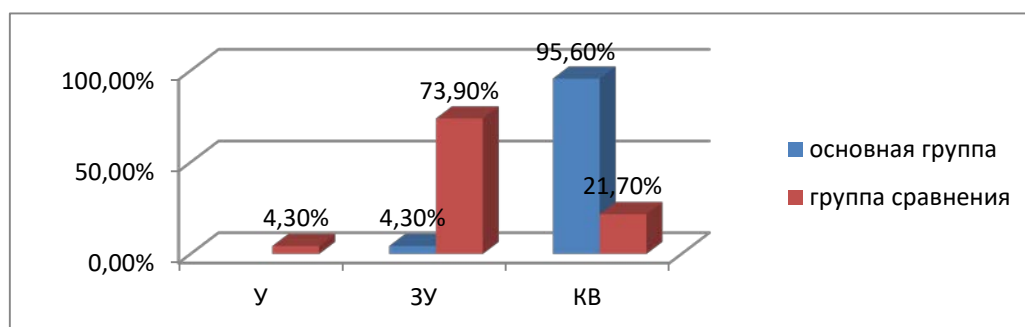


Рисунок 6. Сравнение эффективности терапии после 3 курса лечения

При сравнении результатов лечения в группах больных с использованием критерия Манна-Уитни установлено, что эффективность терапии после 1-го курса терапии в исследуемых группах статистически значимо не различалась ($p=0,13$). Однако уже после 2-го курса терапии балл эффективности лечения в основной группе статистически значимо превышал таковой в группе сравнения ($p=0,0006$) и после 3-х курсов эта тенденция сохранилась. ($p=0,000002$) (таблица 6).

Таблица 6. Сравнительный анализ эффективности лечения
(медианы значений, в скобках границы интерквартильных отрезков)

Показатель	после 1 курса терапии		после 2 курса терапии		после 3 курса терапии		P1	P2	P3
	основная группа	группа сравнения	основная группа	группа сравнения	основная группа	группа сравнения	(после 1 курса)	(после 2 курса)	(после 3- курса)
Эффективность лечения (балл)	3[2÷3]2	3[3÷3] 2	2[1÷2] 2	2[2÷3] 2	1[0÷1] 2	2[2÷2] 2	0,13	0,0006	0,000002

Сравнение интенсивности индукции (в баллах) до начала терапии и в процессе лечения представлены на рисунке 7. Так, к концу третьего курса лечения у всех пациентов основной группы индукция отсутствовала, тогда как в группе сравнения индукция, соответствовала 2 баллам и сохранялась на протяжении всего периода лечения (рисунок 7).

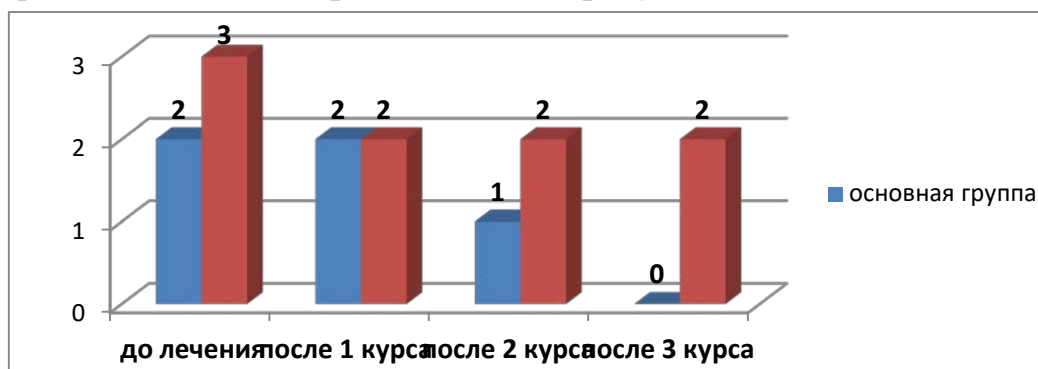


Рисунок 7. Сравнение интенсивности индукции (в баллах) до начала терапии и в процессе лечения

Данные по изменению ширины склеротического кольца до начала терапии и в процессе лечения представлены на Рисунке 8. Так, к концу третьего курса у всех пациентов основной группы склеротическое кольцо отсутствовало, тогда, как в группе сравнения среднее значение ширины склеротического кольца оставалось равным 4 мм.

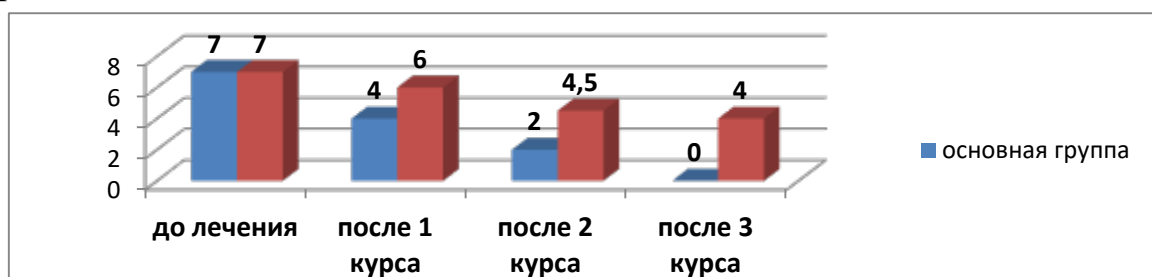


Рисунок 8. Сравнение ширины склеротического кольца до начала терапии и в процессе лечения

Комплексная терапия переносилась больными удовлетворительно. Побочные эффекты наблюдали у 11 (14,1%) больных, из них у 6 (7,6 %) пациентов отмечался контактный дерматит. Для купирования симптомов

применяли ГКС мазь, побочные явления полностью разрешились. У 4 (5,1%) пациентов было кратковременное повышение температуры на введение гиалуронидазы; у 1 (1,2%) пациента возникла токсико-аллергическая реакция на пенициллин. После десенсибилизирующей терапии побочные явления разрешились. В группе сравнения побочные эффекты не наблюдали.

Отдаленные результаты в основной группе прослежены у 23-х пациентов. После 1 года после окончания терапии достигнутое в процессе лечения КВ сохранялось у всех 22/23 (95,6%) пациентов; ЗУ – у 1/23 (4,3%) пациентов. После 2-го года у 2/23 (8,7%) пациентов отмечалось обострение заболевания (появились трещины на внутреннем листке крайней плоти).

Результаты лечения больных ГСАЛ, осложненным рубцовым фимозом и больных после циркумцизии.

Эффективность лечения на протяжении 4 курсов терапии в группе больных ГСАЛ, осложненным рубцовым фимозом представлена в Таблице 7.

Таким образом, общая эффективность терапии после 4-х курсов терапии составила: КВ наблюдалось у 25/28 (89,3%), ЗУ – у 3/28 (10,7%) пациентов.

Таблица 7. Эффективность лечения в группе больных ГСАЛ, осложненным рубцовым фимозом.

1 курс терапии n=28 (100%)		2 курс терапии n=28 (100%)		3 курс терапии n=28 (100%)		4 курс терапии n=18/28 (64.2%)	
У n=27 (96.4%)	БЭ n=1 (3.6%)	ЗУ n=10 (35.7%)	У n=18 (64.3%)	КВ n=10 (35.7%)	ЗУ n=18 (64.3%)	КВ n=15 (53.6%)	ЗУ n=3 (10.7%)
↓				↓			
циркумцизия n=10 (35.7%)				циркумцизия n=18 (64.3%)			

Эффективность лечения на протяжении 4 курсов терапии у пациентов третьей группы (больные после циркумцизии проведенной по поводу рубцового фимоза) представлена на рисунке 9.

Таким образом, общая эффективность терапии после 4-х курсов терапии составила: КВ наблюдалось у 17/27(62,9%), ЗУ – у 10/27 (37,0%) пациентов.

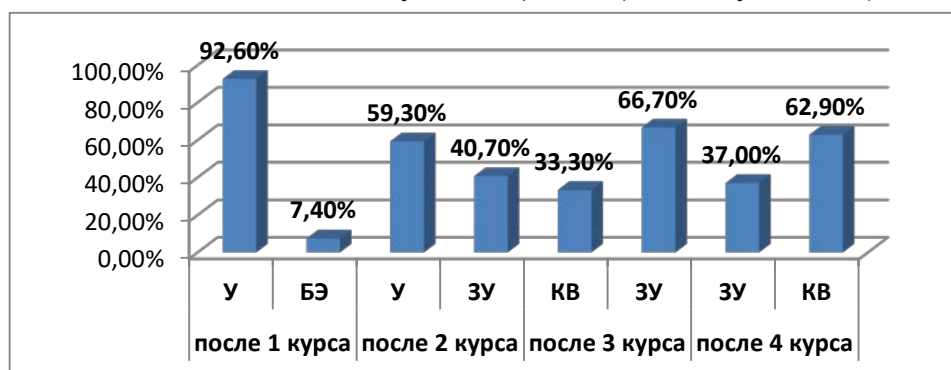


Рисунок 9. Эффективность лечения в группе больных после циркумцизии

Отдаленные результаты были прослежены у всех пациентов в группе ГСАЛ, осложненного рубцовым фимозом, и ГСАЛ после циркумцизии. Достигнутый терапевтический эффект сохранялся в обеих группах на протяжении первого года после окончания терапии; после 2-го года наблюдения у 1 пациента в

группе ГСАЛ, осложненного рубцовым фимозом и 2-х пациентов в группе ГСАЛ после циркумцизии отмечалось обострение заболевания.

ВЫВОДЫ

1. Клинические особенности ГСАЛ у мужчин характеризуются преимущественным поражением наружного и внутреннего листков крайней плоти у 65,34% больных; 18,81% больных имели признаки поражения головки полового члена; в части случаев у 6,93% в патологический процесс вовлекалась уретра. Выделены клинические варианты течения ГСАЛ у мужчин и предложена рабочая классификация дерматоза.
2. У всех обследованных больных рубцовым фимозом морфологическая картина соответствовала проявлениям, характерным для ГСАЛ. Полученные данные позволяют рассматривать рубцовый фимоз как осложненный вариант течения ГСАЛ.
3. В пораженной коже больных ГСАЛ и больных рубцовым фимозом выявлены изменения, характеризующиеся нарушением процесса дифференцировки кератиноцитов в базальных и супрабазальных слоях эпидермиса с частичной потерей признаков эпителиального фенотипа и приобретением свойств мезенхимального фенотипа. Полученные результаты свидетельствуют об участии механизмов эпителиально-мезенхимальной трансформации в патогенезе ГСАЛ.
4. Комплексное многокурсовое лечение больных ГСАЛ неосложненным, включающее пенициллин, гиалуронидазу, пентоксифиллин, ультрафонофорез гиалуронидазы, топический кортикостероидный препарат клобетазола пропионат, оказывает более выраженный эффект по сравнению с монотерапией клобетазола пропионатом. Клиническое выздоровление при комплексном лечении наступило у 95,6% пациентов, значительное улучшение у 4,3% пациентов соответственно, при монотерапии клобетазолом пропионатом клиническое выздоровление и значительное улучшение отмечено в 21,7% и 73,9% случаев соответственно. Достигнутые результаты сохранялись на протяжении 1-го года наблюдения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Мужчины, больные ГСАЛ, учитывая хроническое рецидивирующее течение заболевания, должны находиться на диспансерном наблюдении.
2. Раннее проведение адекватного комплексного медикаментозного лечения позволяет в большинстве случаев прервать прогрессирование ГСАЛ, предотвратить развитие осложнений и избежать оперативного вмешательства.
3. Пациентам с ГСАЛ неосложненным возможно начинать лечение ГКС мазями в качестве монотерапии, при этом следует помнить, что комплексная терапия дает в большем проценте случаев положительный эффект после 2 и 3 курса терапии.
4. У больных ГСАЛ, осложненным рубцовым фимозом перед выполнением циркумцизии целесообразно проведение комплексной терапии включающей: пенициллин, гиалуронидазу, пентоксифиллин, топический глюкокортикостероид.

5. Для пациентов с тяжелыми формами ГСАЛ (ГСАЛ, осложненный рубцовым фимозом, ГСАЛ после циркумцизии) с целью достижения положительного эффекта целесообразным является проведение многокурсовой комплексной терапии.
6. При оперативном лечении больных рубцовым фимозом для уточнения диагноза целесообразно выполнять гистологическое исследование.
7. При направлении материала из крайней плоти больных после циркумцизии на гистологическое исследование необходимо указывать предварительный диагноз и маркировать пораженные фрагменты ткани.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Изучение факторов риска развития ГСАЛ, а также клинических и морфологических проявлений различных форм заболевания является важным направлением в клинической дерматовенерологии и патологической анатомии.

Изучение роли крайней плоти в дальнейшем прогрессировании заболевания.

Определение тактики лечения пациентов со стриктурой уретры, обусловленной ГСАЛ.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Соколова, А.А. Клиническая характеристика склероатрофического лишена у детей / А.А. Соколова, В.Н. Гребенюк, О.В. Доля // Клиническая дерматология и венерология. - 2015. - №1. - С. 75-78.
2. Соколова, А. А. Клинические особенности склероатрофического лишена у мужчин и женщин / А.А. Соколова, В.Н. Гребенюк, О.В. Доля // Клиническая дерматология и венерология. - 2016. - №1. - С. 54-59.
3. Соколова, А.А. Современные аспекты генитального склероатрофического лишена у детей / А.А. Соколова, В.Н. Гребенюк, Т.Н. Гришко // Сборник тезисов X Международного форума дерматовенерологов и косметологов. - М., 2017. - С.122.
4. Соколова, А.А. Экспрессия β -катенина, виментина и панцитокератина в пораженной коже мужчин с генитальным склероатрофическим лихеном / А.А. Соколова, О.Р. Катунина // Материалы V Съезда Российского общества патологоанатомов с международным участием. - Челябинск, 2017. - С. 305-306.
5. Соколова, А.А. Исследование экспрессии маркеров эпителиально-мезенхимального перехода в пораженной коже мужчин с генитальным склероатрофическим лихеном / А.А. Соколова, О.Р. Катунина // Сборник тезисов научных работ XVII Всероссийского Съезда дерматовенерологов и косметологов. - М., 2017. - С. 39.
6. Соколова, А.А. Современные подходы к терапии и ведению мужчин, больных генитальным склероатрофическим лихеном / А.А. Соколова, Н.Ф. Заторская, О.В. Медведева, В.Н. Гребенюк, О.Р. Катунина // Клиническая дерматология и венерология. - 2017. - №1. - С. 70-73.
7. Соколова, А.А. Ведение пациентов с фимозом, обусловленным генитальным склероатрофическим лихеном / А.А. Соколова, Т.В. Галицкий, С.К. Красницкая // Сборник материалов научно-практических работ военно-медицинских организаций. - 2017. - С. 107-113.

8. Соколова, А.А. Роль эпителиально-мезенхимальной трансформации в патогенезе генитального склероатрофического лишена у мужчин /А.А. Соколова, О.Р. Катунина, А.В. Самцов // Сборник тезисов научных работ VI Национального конгресса по пластической хирургии, эстетической медицине и косметологии. - М., 2017. – С. 87.
9. Lishchuk, S. Expression of epithelial-to-mesenchymal transition markers in the foreskin of males with lichen sclerosus / S. Lishchuk, O. Katunina, A. Sokolova // Virchows Arch. - 2018. Vol. 340. - P. 91.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ГКС глюкокортикостероиды

ГСЛ генитальный склероатрофический лишень

ДАБ диаминобензидин

ЭМТ эпителиально-мезенхимальная трансформация

ECM1 extracellular matrix 1