

Лукманова Лина Халимовна

**КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ДИАГНОСТИКИ И
ЛЕЧЕНИЯ СКЛЕРОЗИРУЮЩЕГО ЛИХЕНА У ДЕВОЧЕК**

3.1.4. Акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Муслимова Софья Юрьевна

Официальные оппоненты:

Уварова Елена Витальевна, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующая 2-ым гинекологическим отделением Института неонатологии и педиатрии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Зароченцева Нина Викторовна, доктор медицинских наук, профессор РАН, заместитель директора по научной работе ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии имени академика В.И. Краснопольского».

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «___» _____ 20__ г. в ____ часов на заседании диссертационного совета 21.2.004.02 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (450008, г. Уфа, ул. Ленина д. 3)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте (<http://www.bashgmu.ru>) федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Автореферат разослан «___» _____ 20__ г.

Ученый секретарь

диссертационного совета,

доктор медицинских наук, профессор

Валеев Марат Мазгарович

Общая характеристика работы

Актуальность исследования

В связи с отсутствием единых взглядов на этиологию и патогенез склерозирующего лишена до настоящего времени не предложены ни его единое определение, ни единая классификация.

Если ранее патогенез СЛ пытались объяснить наличием инфекционных и аутоиммунных заболеваний, гормональной дисфункцией, то в настоящее время основными звеньями патогенеза считаются генетическая предрасположенность, эпигенетические и иммунологические факторы и нарушение пролиферации фибробластов на фоне оксидативного стресса (Jensen L.S., Bygum A., 2012; ISSD, 2024).

Истинная распространённость СЛ неизвестна, поскольку у многих пациентов заболевание протекает бессимптомно, и они не обращаются за медицинской помощью (Tong L.X. et al., 2015). В последние годы наблюдается рост заболеваемости в 2 раза, что подтверждается данными Голландского реестра заболеваний (Bleeker M.C.G. et al., 2016). О росте интереса специалистов к этому заболеванию говорит то, что в 2018 году СЛ был включён в «топ-10» приоритетных для исследования болезней (Simpson R.C. et al., 2019).

СЛ чаще выявляется у женщин в промежутке от 40 до 60 лет и в 15% случаев у девочек препубертатного возраста (Smith S.D., Fischer G., 2009). Данные о возрастном пике заболеваемости у девочек противоречивы, и колеблются в промежутке от 4 до 7 лет (Джангишиева А.Б. и др., 2020; Nerantzoulis I. et al., 2017). Первые симптомы СЛ неспецифичны и часто неправильно интерпретируются врачами, из-за чего время между первым осмотром и постановкой окончательного диагноза может растягиваться на многие годы (Gibbon K.L., Bewley A.P., 1999; De Luca D.A. et al., 2023). У 11% больных заболевание протекает без визуальных изменений на вульве и диагностируется только при гистологическом исследовании (Соколова А.В., Аполихина И.А., 2020). До сегодняшнего дня не достигнут консенсус по гистологическим диагностическим критериям для различных подтипов и стадий СЛ, не существует разъяснений по номенклатуре и её

использованию (Колесникова Е.В. и др., 2023; Morrel V. et al., 2020), поскольку не во всех случаях выявляются сочетания всех типичных для СЛ гистопатологических изменений (Tran D.A., Tan X., 2019).

Заболевание имеет хронический рецидивирующий характер и является пожизненным состоянием, значительно снижающим качество жизни больных (Orszulak D., Dulaska A., 2021). Фиброз и склероз тканей вульвы приводит к полной утрате архитектуры вульвы и сужению входа во влагалище, что препятствует нормальному половому акту (Flynn A.N., King M., 2016; Krapf J.M. et al., 2020; Singh N., Ghatage P., 2020; Chamli A., Souissi A., 2022). Женщины, страдающие склерозирующим лихеном вульвы, имеют пожизненный риск развития плоскоклеточного рака от 2–5%, а карцинома вульвы возникает у 65% больных (Corazza M., Borghi A., 2019).

В последнее время были предложены несколько шкал оценки тяжести СЛ для взрослых женщин, но, несмотря на многочисленные исследования, клинические рекомендации по диагностике склерозирующего лихена у девочек являются весьма противоречивыми (Джангишиева А.К. и др., 2018).

Считается, что СЛ имеет характерную дерматоскопическую картину, которая может помочь при дифференциальной диагностике (Аполихина И.А., Малышкина Д.А., 2020; Borghi A. et al., 2015; Shim W.H. et al., 2016; Errichetti E. et al., 2017; Kantere D. et al., 2022; Mani S., Oberoi B., 2022; Ramos-Rodríguez D. et al., 2022). Однако окончательно вопросы дифференциальной диагностики лихеноидных дерматозов не решены, поскольку описаны случаи их сосуществования (Saunders H., Buchanan J.A., 2024).

Еще более сложной проблемой является терапия СЛВ, так как на сегодняшний день нет единого взгляда на его патогенез нет и эффективного обоснованного патогенетического метода лечения (Dinh H. et al., 2016). Препараты, применяемые для лечения СЛ, только облегчают некоторые симптомы (Nair P.A., 2017). В тоже время существует положение, что педиатрический СЛ следует лечить незамедлительно, чтобы уменьшить симптомы, снизить риск рубцевания и нарушения анатомии вульвы. Большинство больных, из-за высокой частоты

рецидивов, нуждаются в длительном наблюдении и многократно повторяющихся курсах терапии (Dinh H. et al., 2016).

Таким образом, вопросы этиологии, патогенеза, эпидемиологии, диагностики и лечения СЛ у девочек нуждаются в дальнейшем изучении.

Цель работы усовершенствовать диагностику и лечение склерозирующего лишена у девочек на основании изучения его вульвоскопических и патогистологических характеристик.

Задачи

1. Изучить эпидемиологию СЛВ у девочек в Республике Башкортостан.
2. Провести сравнительное изучение клиники и морфологии СЛВ у девочек различных возрастных групп.
3. Определить роль вульвоскопии при диагностике СЛВ у девочек.
4. Изучить эффективность различных методов лечения СЛВ у девочек.
5. Разработать алгоритмы диагностики и лечения СЛВ у девочек.

Научная новизна

Впервые изучена эпидемиология СЛВ у девочек в Республике Башкортостан и описаны особенности его клиники у девочек различных возрастных групп. Впервые применен цифровой кольпоскоп для выявления дерматоскопических критериев СЛВ у девочек и разработаны основные критерии диагностики СЛВ при вульвоскопии. Впервые проведено электронно-микроскопическое исследование биоптатов кожи вульвы у девочек со склерозирующим лихеном и доказана эффективность применения диспергированного биоматериала Аллоплант для профилактики атрофии и склероза при СЛВ.

Положения, выносимые на защиту:

За последние 20 лет отмечается рост накопленной заболеваемости СЛВ у девочек в Республике Башкортостан с 0,22 до 0,46 %. Возраст дебюта СЛВ равен

4-5 годам и приходится на время перехода от периода среднего к периоду позднего детства.

Наличие аутоиммунного процесса подтверждается высокой частотой аллергических и аутоиммунных заболеваний у девочек со СЛВ и их ближайших родственников (40,1% и 9,9% соответственно), а также морфофункциональной незрелостью и дефицитом макрофагов, выявленных при электронно-микроскопическом исследовании.

Для начальной стадии СЛ характерно наличие гиперкератотических очагов, в то время как склероатрофические очаги указывают на развитие атрофии, фиброза и склероза в коже вульвы. Тяжесть заболевания определяется в первую очередь выраженностью атрофии, сращений и стеноза. Площадь гиперкератоза, наличие эрозий и трещин не отражает степень поражения кожи вульвы.

Вульвоскопия с использованием цифрового кольпоскопа позволяет выявить основные дерматоскопические критерии СЛВ.

Лечение диспергированным биоматериалом Аллоплант позволяет не только предотвратить, но и уменьшить атрофию и склероз кожи вульвы.

Теоретическая и практическая значимость работы

В результате исследования был выявлен значительный рост частоты СЛВ у девочек в Республике Башкортостан за последние 20 лет. Высокая частота сопутствующих аллергических и аутоиммунных заболеваний у девочек со СЛВ и их ближайших родственников, а также морфофункциональная незрелость и дефицит макрофагов, обнаруженные при электронно-микроскопическом исследовании подтверждают предположение об аутоиммунном характере СЛВ.

На основании изучения клинических и патогистологических особенностей заболевания с учетом дерматоскопических критериев автор разработала классификацию степени тяжести СЛВ у девочек. С помощью вульвоскопии и морфологических исследований ею была обоснована эффективность лечения при тяжелом поражении кожи вульвы диспергированным биоматериалом Аллоплант®,

которое позволяет не только предотвратить, но и уменьшить атрофию и склероз тканей вульвы.

Методология и методы исследования

Диссертационная работа была проведена с 2015 по 2023 гг. на базах кафедры акушерства и гинекологии №1 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России) (ректор академик РАН, профессор В.Н. Павлов) и Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Республиканская детская клиническая больница» Министерства здравоохранения Республики Башкортостан (главный врач Л.Ю. Семавина).

Тема диссертации утверждена на заседании Ученого совета лечебного факультета ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России «27 октября» 2022 года, протокол № 2 и связана с планом научно-исследовательской работы университета.

Степень достоверности и апробация результатов

Обработка клинических показателей была осуществлена при помощи статистического пакета STATISTICA 10 (Tibco, USA) и Microsoft Excel 2016. В большинстве случаев характер распределения показателей отличался от нормального, поэтому были использованы непараметрические методы математической статистики. Наряду со средним арифметическим и среднеквадратическим (стандартным) отклонением данные были охарактеризованы медианой (Me), нижней квартилью (25%) и верхней 9 квартилью (75%). Для исследования структуры взаимосвязи между качественными показателями использовали метод кросстабуляции – таблицы сопряженности. Статистическую значимость и силу взаимосвязи оценивали при помощи критериев Пирсона Хи-квадрат, М-П (максимального правдоподобия) Хи-квадрат, коэффициентов корреляции - Фи, Крамера, Спирмена, коэффициента сопряженности. Оценку статистической значимости отличия показателей в

группах больных проводили при помощи непараметрического критерия Манна-Уитни. Для оценки значимости различий между показателями при повторных обследованиях в течение беременности использовали непараметрические критерии Знаков и Вилкоксона. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,005$ (Халафян А.А., 2020).

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследований используются в работе гинекологического отделения Детской республиканской клинической больницы г. Уфа, гинекологов, обслуживающих детей и подростков Республики Башкортостан, а также в учебном процессе на кафедре акушерства и гинекологии №1 Башкирского государственного медицинского университета

Личный вклад автора в проведение исследования

Автором был самостоятельно проведён отбор девочек со СЛВ для исследования, сбор анамнеза, разработка критериев дифференциальной диагностики с другими дерматозами области вульвы, с помощью вульвоскопии. Она изучила динамику частоты выявления СЛВ у девочек в Республике Башкортостан за 20 лет, провела анализ особенностей клинической картины заболевания у девочек в зависимости от возрастной группы. Она провела сравнительный анализ клинических данных с данными микроскопического и электронно-микроскопического исследований, и оценила результаты различных методов лечения с учетом динамики жалоб, клинических и морфологических показателей. Ею был разработан алгоритм лечения СЛВ. Полученные результаты были проанализированы в соответствии с применением методов математической статистики.

Публикация результатов

По теме диссертации опубликовано 5 научных работ, из них в журналах перечня ВАК –4, в том числе Scopus – 1.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 153 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы «Дизайн, материалы и методы исследования», двух глав результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и использованной литературы. Текст диссертации иллюстрирован 24 таблицами, 44 рисунками. Библиографический список состоит из 205 научных литературных источников, в том числе содержит 45 работы отечественных и 160 работ зарубежных авторов.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Дизайн исследования

Дизайн исследования определялся поставленной целью работы и вытекающими из этой цели задачами. Объектом исследования явились девочки в возрасте от 0 до 17 лет 11 месяцев и 29 дней со склерозирующим лихеном вульвы. Предметом исследования явилось заболевание - склерозирующий лихен вульвы (патогенез, морфология, клиника, диагностика и результаты лечения).

Для решения первой задачи - изучения распространённости СЛВ у девочек в РБ было проведено ретроспективное когортное исследование - сравнение данных, полученных за первые 9 лет работы гинекологического отделения РДКБ (2015 по 2023 гг.) с аналогичными данными первых 9 лет работы детского гинекологического отделения БСМП (1996 по 2004 гг.). Поскольку оба отделения обслуживали всех девочек Республики Башкортостан по полученным результатам можно судить о заболеваемости и её динамике в целом по всей Республике. Больные были разделены на 2 группы в I группу вошли девочки, получавшие лечение по поводу СЛВ за период 1996-2004 гг. в БСМП, во II группу – больные, пролеченные за период 2015-2023 гг. в РДКБ (Рисунок 1).

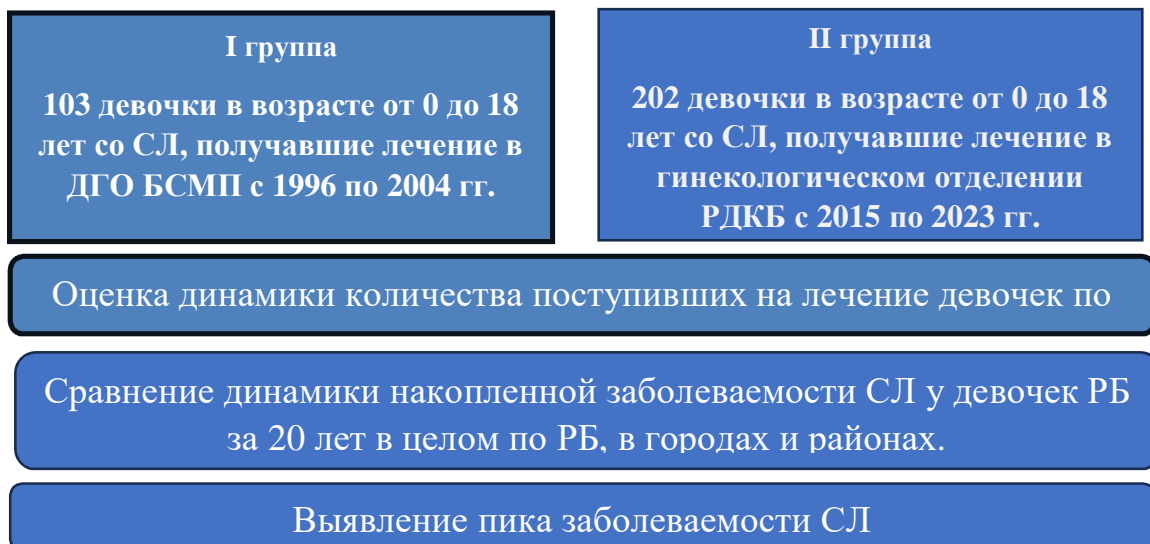


Рисунок 1 - Дизайн исследования для решения первой задачи.

Для решения второй задачи - выявления особенностей клиники СЛ у девочек различных возрастных групп было проведено проспективное исследование, в которое согласно критериям включения и исключения были включены 202 девочки в возрасте от 0 до 17 лет 11 месяцев и 29 дней, наблюдавшиеся и получавшие лечение в гинекологическом отделении РДКБ с 2015 по 2023 гг. Согласно классификации возрастных периодов детства они были разделены на 5 групп (Рисунок 2).

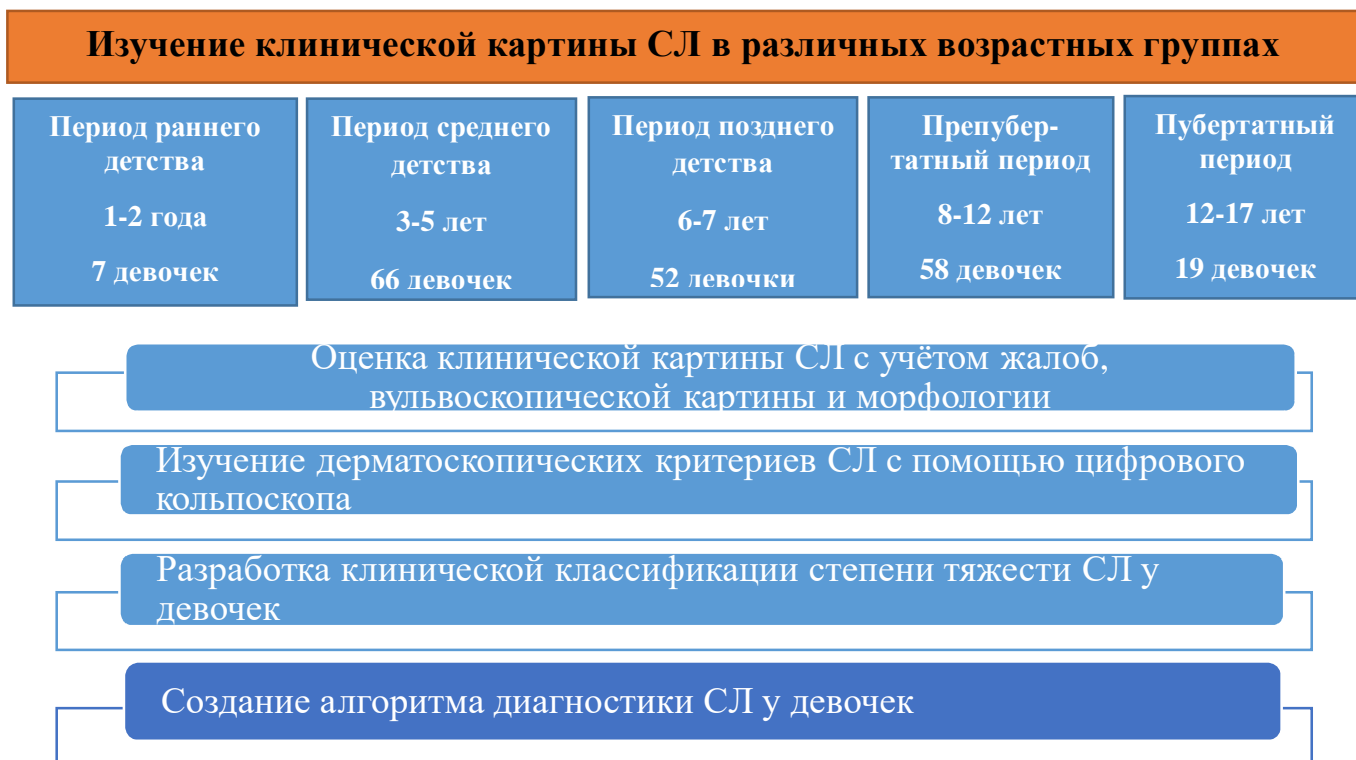


Рисунок 2 - Дизайн для решения второй и третьей задач исследования.

На основании данных, полученных при изучении клинической картины, была решена 3 задача - усовершенствование критериев диагностики склерозирующего лишена с помощью вульвоскопии.

Для решения 4 задачи исследования – изучение морфологических характеристик СЛВ у девочек были проведены морфологические исследования с включением микроскопии, иммуногистохимии и электронной микроскопии препаратов, полученных при биопсии кожи вульвы пациенток в возрасте от 3 до 17 лет после получения добровольного информированного согласия (Рисунок 3).

Изучение морфологической характеристики СЛВ у девочек

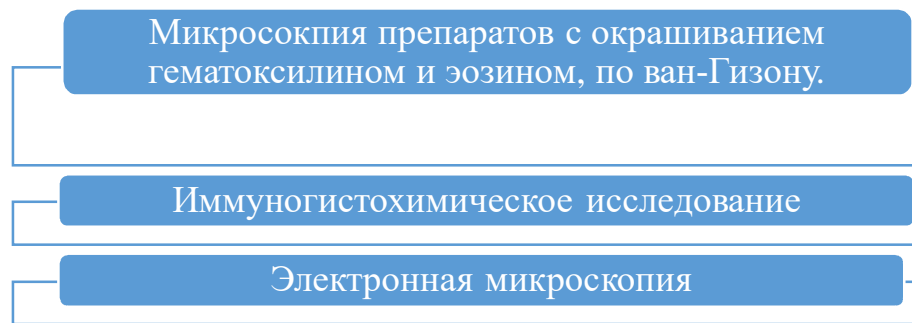


Рисунок 3 - Дизайн для решения четвертой задачи исследования.

Для решения 5-ой задачи - разработка алгоритма лечения склерозирующего лишена у девочек было проведено проспективное когортное исследование - сравнение динамики клинических и морфологических признаков СЛ у девочек 3 групп, сформированных по принципу применённого метода лечения. В 1 группу вошли 121 девочки в возрасте от 8 до 17 лет с устойчивым к традиционным методам лечения СЛ, с целью лечения получившие внутриочаговые инъекции ДАБ Аллоплант® (диспергированный аллогенный биоматериал (ДАБ) с торговой маркой «Аллоплант®» с размером частиц 50-80 мкм, который был разработан в ФГБУ «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии» МЗ РФ г. Уфы, он изготавливается согласно ТУ 42-2-537-87, сертифицирован и разрешен к применению в клинической практике приказом МЗ СССР №87 901-87 от 22.07.1987

года) во вторую группу – 70 девочек, получавших топические глюкокортикоиды и в третью группу – 9 девочек, которые получали эмоленты (Рисунок 4).



Рисунок 4 - Дизайн решения пятой задачи исследования.

Все 202 девочки были обследованы в соответствии с приказом МЗ РФ от 20 октября 2020 г. N 1130н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология" и этическими принципами Хельсинкской декларации Всемирной Медицинской Ассоциации (2013). Все исследования проводились в соответствии с Федеральным Законом от 21 ноября 2011 года № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» после добровольного информированного согласия, подробно описывающие цели и этапы исследования. Для отбора пациенток и формирования групп исследования были разработаны критерии включения и исключения.

Критерии включения:

1. Девочки в возрасте от 0 до 17 лет 11 месяцев и 29 дней.
2. Подтверждение диагноза склерозирующий лихен при вульвоскопии и гистологическом исследовании биоптата кожи вульвы.

3. Пациентки, подписавшие письменное информированное согласие или наличие согласия законных представителей ребенка в возрасте до 15 лет.

Критерии исключения:

1. Возраст пациентки на момент обращения старше 18 лет.
2. Выявление при обследовании других заболеваний кожи вульвы.
3. Отказ пациентки или ее законных представителей от участия в исследовании.

Изучение данных, полученных нами при опросе родителей наших пациенток, о дебюте заболевания у девочек в зависимости от возраста и возрастного периода показало, что у третьей части больных первые симптомы заболевания появлялись в возрасте 5-6 лет (67 девочек – 33,1%). Пик заболеваемости приходился на время перехода от периода среднего к периоду позднего детства.

В проведенных клинических исследованиях получен ряд доказательств возможного участия аутоиммунного дисбаланса при СЛ и показана связь его с аутоиммунными заболеваниями, такими как псориаз, красный плоский лишай или морфея. У обследованных нами 202 девочек в возрасте от 2 до 17 лет аутоиммунные заболевания, такие как аутоиммунный тиреоидит и витилиго выявлялись чаще, чем в среднем у детей в Республике Башкортостан. В частности, по аутоиммунному тиреоидиту это соотношение составило 1,4 против 0,5% ($p \leq 0,05$), а доля этих пациенток составила 3,3%. По данным зарубежных исследований, у женщин со СЛВ аутоиммунные заболевания щитовидной железы были выявлены в 4,7% случаев.

Наличие в семейном анамнезе аутоиммунной патологии чаще встречается у детей с ранним началом СЛ. В нашем исследовании наличие аутоиммунной патологии у ближайших родственников зарегистрировано в 7,4% (аутоиммунный тиреоидит, ревматоидный артрит, гнездная алопеция, красная волчанка), это превышает долю пациентов, указанную в работе S. Simpkin, A. Oakley (2007) равную 5%. У 43,4% наших пациенток и у 9,9% их ближайших родственников были выявлены аллергические заболевания. Такая высокая доля клинических проявлений нарушения иммунитета у девочек с СЛ вульвы подтверждает их роль в патогенезе этого заболевания.

Мы провели анализ клинических проявлений СЛВ у девочек различных возрастных групп. Не предъявляли никаких жалоб 27,7% (n = 56) девочек.

Тяжесть дерматологического заболевания, прежде всего, характеризует распространённость процесса, поэтому в первую очередь мы провели оценку площади поражения кожи и вовлечённость в процесс тех или иных зон у девочек разных возрастных групп. В соответствии с рекомендациями практического руководства ISSVD «Склерозирующий лишай» от 2024 года нами учитывались 5 зон поражения: клитор, малые половые губы, внутренняя поверхность больших половых губ, промежность и перианальная область. Обширное поражение кожи склерозирующим лишаем включавшее все 5 зон было выявлено у 75,2% (n = 152) девочек.

С целью подтверждения диагноза нами проводилась вульвоскопия с использованием оптического цифрового видеокольпоскопа Kernel KN 2200 A HD. С помощью этого прибора изображение обследуемого участка можно увеличить в 20 раз, если при этом применяется цифровая обработка – в 320 крат, в то время как для дерматоскопов стандартным увеличением является 10-кратное. Таким образом, полученные изображения позволяли нам исследовать большинство дерматоскопических критериев, принятых международным сообществом для диагностики СЛ, которые возможно верифицировать без применения иммерсионного метода. При сравнении частоты характерных поражений кожи вульвы при СЛ в различные возрастные периоды детства и с учётом стандартной погрешности, достоверная разница определялась лишь по наличию трещин, чаще они наблюдались у девочек в периоде среднего детства. Сращения чаще выявлялись у девочек в периоде среднего детства, атрофия – в пубертатном периоде.

Результат анализа клинических признаков СЛВ у девочек, показал, что тяжесть заболевания должна определяться по таким признакам как сращения, стеноз и атрофия. Появление эрозий и трещин провоцируют появление жалоб, но не характеризуют тяжесть и глубину поражения кожи вульвы. Площадь гиперкератоза так же не отражает степени поражения кожи вульвы.

При проведенном нами исследовании мы выявили, что у девочек со СЛВ встречаются все типы поражений: гиперкератотические, склероатрофические, каплевидные и смешанные. Сравнение клинических и морфологических характеристик очагов СЛ позволило нам выяснить тяжесть поражения (Рисунок 5,6).

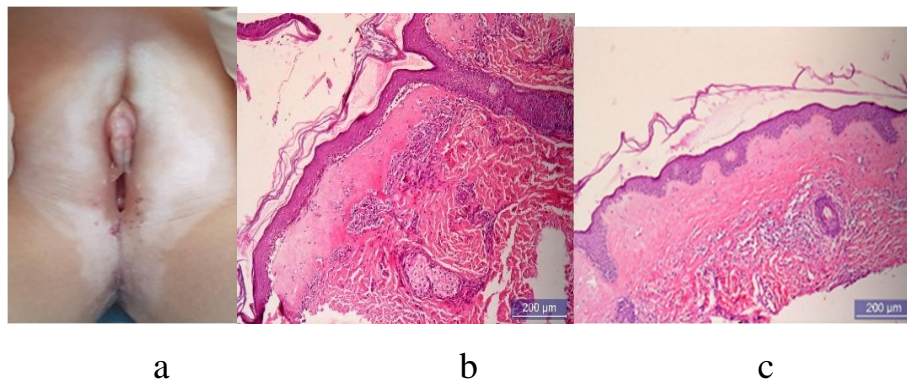


Рисунок 5 – а) Склероатрофические бляшки у больной 5 лет; б), с) Гиперкератоз и уплощение многослойного плоского эпителия, разрушение базальной мембраны, широкая зона гомогенизированных коллагеновых волокон, очагами лимфоцитарной инфильтрации и отсутствием васкуляризации. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. x200.

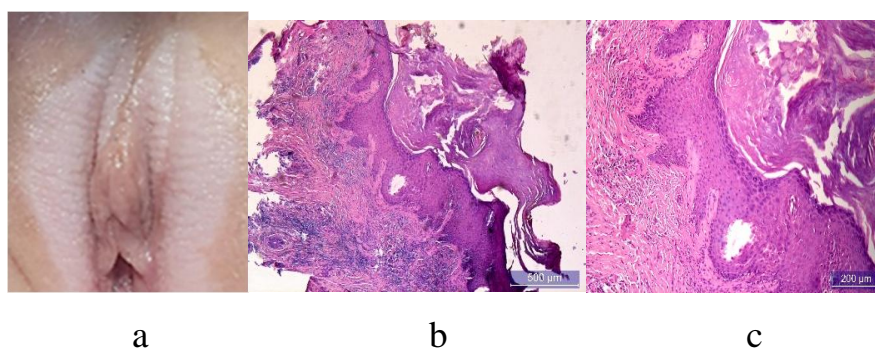


Рисунок 6 – а) Гиперкератотические бляшки у больной 7 лет. б,с многослойный плоский ороговевающий эпителий, неравномерно утолщен с явлениями акантоза, стратификации и выраженного гиперкератоза, с формированием роговых кист. Кератин плотно лежит на поверхности эпителия. Субэпителиально выявляется диффузная лимфоцитарная инфильтрация.

В предложенной для взрослых женщин классификации степени тяжести СЛВ преддверье влагалища считается суженным, если возможно введение только 2 пальцев. В детском возрасте этот критерий использовать невозможно. Мы считали стенозом преддверья влагалища наличие плотных спаек между малыми и большими половыми губами у клитора и задней спайки, которые ограничивали растяжимость тканей, или вход во влагалище был сужен из-за выраженных рубцовых изменений

окружающих тканей. Стеноз наблюдался у 10,4% ($n = 21$) девочек с выраженными рубцовыми изменениями тканей вульвы и сопровождался атрофией клитора и малых половых губ.

В результате проведенного исследования нами было выделено 3 степени тяжести поражения кожи вульвы при СЛВ у девочек:

- первая степень тяжести характеризуется наличием гиперкератотических бляшек, небольшой площадью поражения (1-2 зоны), отсутствием сращений, атрофии и стеноза, при гистологическом исследовании характерным признаком является наличие лимфоцитарных инфильтратов в дерме.

- вторая степень тяжести характеризуется появлением склероатрофических очагов, увеличением зоны поражения и началом проявлений атрофии и стеноза, при гистологическом исследовании выявляются очаги фиброза.

- к третьей степени тяжести были отнесены больные с склероатрофическими очагами поражения и проявлениями атрофии и стеноза.

1 степень тяжести СЛ была выявлена у 74,8% ($n = 151$) девочек, 2 степень – у 20,3 ($n = 41$) и 3 степень у 4,9% ($n = 10$).

При исследовании морфологии СЛВ у девочек мы выявили, что в дерме наблюдается нарушение микроциркуляции, нейродистрофия, деградация коллагеновых волокон стромы и замещение их аваскулярной плотной волокнистой неоформленной соединительной тканью – рубцом (Рисунок 7).

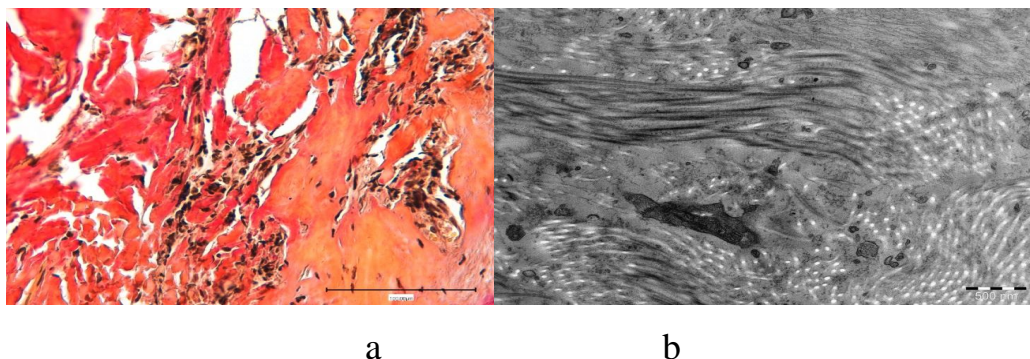


Рисунок 7 - Строма дермы вульвы при склерозирующем лихене. а) Пикринофилия сетчатого слоя дермы кожи вульвы. Окраска по ван-Гизон; б) Фрагментация, фибриноидное набухание коллагеновых волокон. Электронограмма.

В воспалительных инфильтратах выявлялась высокая активность лимфоцитов, приводящая к разрушению клеток соединительной ткани и, возможно, образованию аутоантигенов, возникающих при разрушении коллагена, что способствует хронизации воспалительного процесса с наличием аутоиммунного компонента и подтверждается тем, что присутствующие в очагах макрофаги – немаловажные по значимости иммунные клетки – являются морфофункционально незрелыми и количество их снижено. Обнаруженные при СЛ изменения в клетках дермы указывают на угнетение секреторной и фагоцитарной активности макрофагов под воздействием лимфокинов, что является признаком аутоиммунного процесса (Рисунок 8).

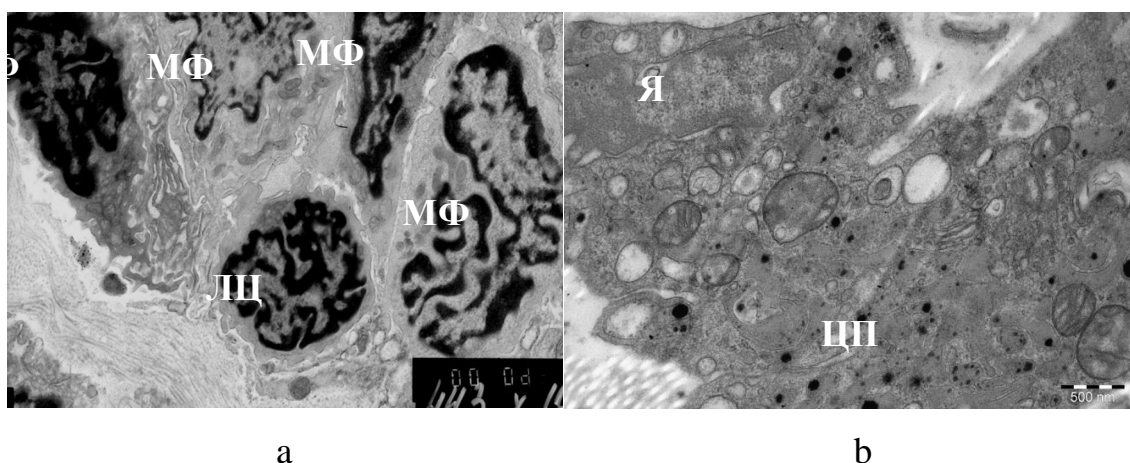


Рисунок 8 - Макрофагальная реакция при склерозирующем лихене вульвы. а) Эпителиоидные клетки – макрофаги (МФ) в контакте с лимфоцитом (ЛЦ); б) свободные перегруженные макрофаги. Я – ядро, ЦП - цитоплазма. Электронограмма.

Мы не обнаружили различий в морфологии дермы при СЛ зависящих от возраста девочек, что подтверждается данными литературы.

На основании выявленной микроструктурной патологии дермы вульвы патогенез СЛ можно представить следующим образом (Рисунок 14).

Разнообразие средств, которые применяют для лечения СЛ у девочек свидетельствует об отсутствии у врачей амбулаторного звена знаний современных зарубежных клинических рекомендаций. Данные проведённого нами анализа

позволяют утверждать, что наиболее эффективным методом лечения являются ТГКС, однако и они не позволяют добиться длительной ремиссии.

Проведённое нами изучение сравнения эффективности топических глюкокортикоидов при лечении СЛВ у девочек показало, что после 30-дневного курса ТГКС зуд исчезает у 95,2% ($n = 20$) больных, а уменьшение зоны гиперкератоза наблюдается в 28,6% ($n = 6$) случаев, что превышает показатели, полученные зарубежными исследователями. На основании полученных данных нами была разработана схема патогенеза СЛВ (Рисунок 9).

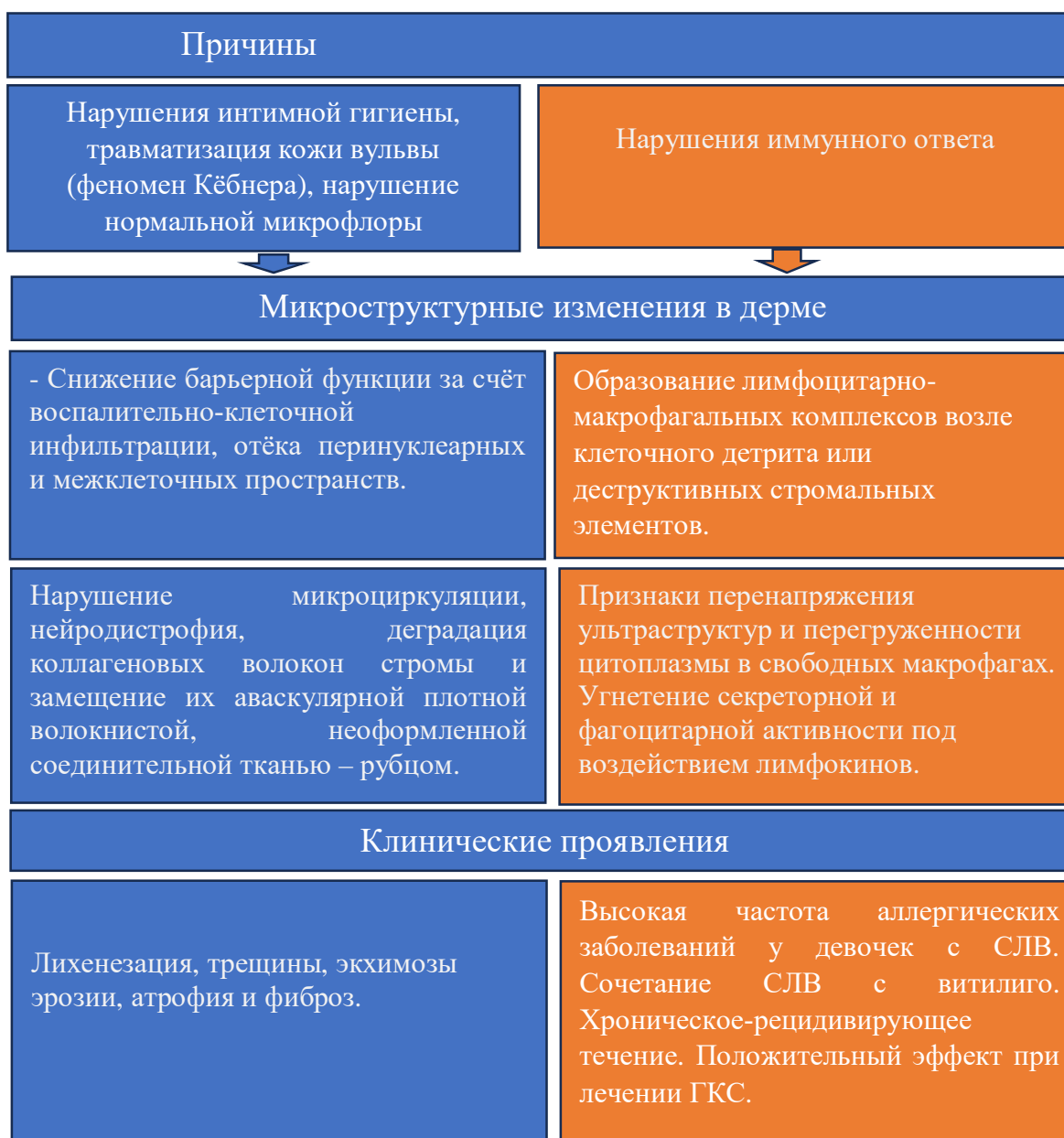


Рисунок 9 - Схема патогенеза СЛВ.

При использовании стимуляторов регенерации исчезновение зуда наблюдалось только в 77% (n = 57), а уменьшение площади гиперкератоза было зарегистрировано в 18,9% случаев (n = 14). Применение топического препарата эстриола ни в одном из наблюдений не привело к исчезновению зуда и уменьшению площади гиперкератоза. При гистологическом исследовании биопсий кожи вульвы у девочек, получавших указанные виды лечения, мы не выявили признаков восстановления структуры дермы.

С целью лечения устойчивого к традиционным методам лечения СЛВ у 121 девочки в возрасте от 8 до 17 лет мы использовали диспергированный аллогенный биоматериал с торговой маркой «Аллоплант®» с размером частиц 50-80 мкм, который был разработан в ФГБУ «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии» МЗ РФ г. Уфы. Он изготавливается согласно ТУ 42-2-537-87, сертифицирован (Рисунок 16) и разрешен к применению в клинической практике приказом МЗ СССР №87 901-87 от 22.07.1987 года.

Методика обкалывания заключалась во внутрикожном введении диспергированного биоматериала Аллоплант® (ДБМА) разведенного в 3 мл физиологического раствора. Расстояние между вколами равнялось 5 мм, что являлось оптимальным для создания инфильтрата, располагающегося не только в зоне поражения, но распространяющегося на 0,5 см от его границы. В среднем, для девочки в возрасте 12-17 лет, для обкалывания зоны клитора и малых половых губ использовался 1 флакон ДБМА. По одному флакону ДБМА использовалось для обкалывания зон внутренних поверхностей больших половых губ, а также промежности и перианальной области. В целом на процедуру при поражении всех 5 зон расходовалось 4 флакона ДБМА. Больным с большой зоной поражения и выраженной атрофией проводились повторные обкалывания в сроки через 3 и 6 месяцев

Динамика состояния кожи вульвы отслеживалась ежемесячно. В подавляющем большинстве случаев зуд исчезал ко 2-3 дню после процедуры. Через 3 месяца наблюдалось увеличение гиперкератоза – очаги становились рыхлыми с неровной исчерченной поверхностью, т.е. атрофические бляшки превращались в

гиперкератотические. Через 6 месяцев площадь гиперкератотических бляшек начинала сокращаться и этот процесс продолжался до 1 года. Однако спустя год положительная динамика прекращалась и наблюдался рецидив заболевания

После введения аллогенного биоматериала происходила полноценная регенерация кожи вульвы. Клинически это проявлялось в сокращении площади или полном исчезновении участков гиперкератоза, зуда и улучшения качества жизни больных. Морфологически определялось снижение воспалительно-клеточной инфильтрации, восстановление иннервации и васкуляризации, структуры стромальных элементов и, как следствие, эпителиального покрова.

Повторное введение диспергированного аллогенного материала Аллоплант (ДБМА) через 6 месяцев у больных с распространенным процессом позволило добиться лучшего восстановления структуры кожи. Процесс проходил через трансформацию склероатрофических бляшек в гиперкератотические и затем восстанавливалась нормальная структура кожи (Рисунок 10 а,б,с,е).

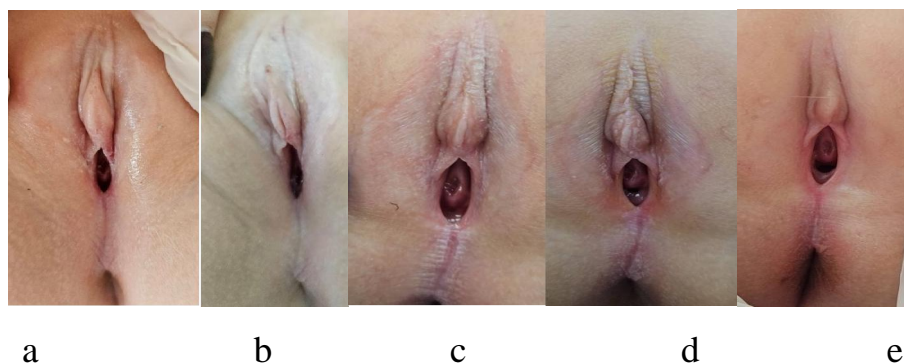


Рисунок 10 – а) Больная К. 7 лет при первичном осмотре перед началом лечения ТГКС; б) Через 6 месяцев перед введением ДБМА. Истончение бляшек, некоторое уменьшение площади поражения; с) Через 3 месяцев после введения ДБМА. Трансформация в гиперкератотическую бляшку; d) Через 6 месяцев после введения ДБМА. Уменьшение зоны поражения. Произведено повторное введение ДБМА; е) Через 3 месяца после повторного введения ДБМА. Сокращение зоны поражения.

Через 6 месяцев после лечения ДБМА происходит восстановление нормального строения всех слоев дермы и структуры клеток многослойного плоского эпителия. В соединительнотканной строме выявляются плотные, оформленные пучки

коллагеновых волокон, которые располагаются под углом друг к другу и содержат умеренное количество основного вещества, что свидетельствует о полном восстановлении их фибриллярной структуры. В сосочковом слое увеличивается степень васкуляризации. Появляются тонкостенные сосуды, мелкого калибра, что свидетельствует о восстановлении гистогематического барьера. Клеточный состав, включающий в себя фибробласты, зрелые макрофаги и единичные лимфоциты и приближается к норме (Рисунок 11).

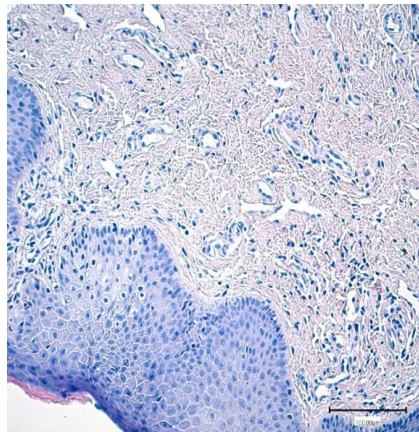


Рисунок 11 - Восстановление структуры кожи вульвы после введения аллогенного биоматериала через 6 месяцев. Окраска гематоксилином и эозином.

Таким образом, применение для лечения атрофии и склероза при тяжелых формах СЛ у девочек приводит к восстановлению всех слоёв дермы.

ВЫВОДЫ

1. В Республике Башкортостан наблюдается увеличение выявляемости девочек со склерозирующим лихеном. Накопленная заболеваемость СЛВ увеличилась с периода 1996 по 2004 годы до периода 2015 по 2023 годы с 0,22 до 0,46 ‰, а число девочек, наблюдающихся в лечебно-профилактических учреждениях, возросло на 96,1%, с 103 до 202. Дебют склерозирующего лихена у девочек приходится на возраст 5-6 лет (33,1%).

2. Тяжесть заболевания определяется видом бляшек СЛВ (гиперкератотические бляшки – начальная стадия, склероатрофические – поздняя), выраженностью фиброза

и склероза тканей вульвы, протяженностью сращений малых половых губ и степенью их атрофии, стенозом входа во влагалище, поскольку интенсивность жалоб и величина бляшек не отражает глубину поражения кожи вульвы.

3. Цифровая вульвоскопия позволяет выявить основные дерматоскопические признаки склерозирующего лишена, имеющие характерные особенности в зависимости от возрастного периода детства.

4. Сравнительное изучение стандартных методов лечения с использованием, аллогенного диспергированным биоматериала позволило не только восстановить нормальную структуру дермы в очагах поражения, но и уменьшить атрофию и склероз кожи вульвы. Применение сверхсильных и сильных ТГКС не приводит к полному исчезновению очагов склерозирующего лишена, а длительное их применение усиливает склероз и атрофию.

5. Разработанный алгоритм лечения склерозирующего лишена вульвы у девочек с учетом тяжести заболевания (вида очагов, их площади, выраженности стеноза входа во влагалище, атрофии малых половых губ и капюшона клитора) позволяет получить стойкую ремиссию без нежелательных эффектов и может быть рекомендован к широкому клиническому применению.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

При профилактических осмотрах девочек в возрасте 3 и 6 лет необходимо проводить тщательный осмотр кожи вульвы и перианальной области.

Девочек не зависимо от наличия жалоб на зуд в области вульвы, при выявлении у них очагов депигментации и гиперкератоза необходимо направлять на прием к гинекологу, обслуживающему детей и подростков.

При приеме девочек с жалобами на зуд вульвы или имеющими зоны депигментации, гиперкератоза для проведения дифференциальной диагностики необходимо использовать вульвоскопию. Выявление таких характерных дерматоскопических элементов, как белые бессосудистые очаги и нормальный фон окружающей кожи, гиперкератотические или склероатрофические бляшки, борозды и полосы служат подтверждением диагноза СЛ. Учитывая сложность

дифференциальной диагностики лихеноидных дерматозов кожи вульвы необходимо провести консультацию с дерматологом.

Степень тяжести СЛ определяется по характеру бляшек СЛВ, выраженности атрофии, сращений и склероза.

Лечение СЛ необходимо начинать как можно быстрее, применяя сверхсильные топические кортикостероиды в течение 3 месяцев. Затем при достижении полноценной ремиссии переходить на поддерживающую терапию.

У больных с обширными склероатрофическими бляшками, и при выраженных проявлениях атрофии и склероза лечение нужно начать с внутрикожных инъекций диспергированного биоматериала Аллоплант. При резистентности к ТГКС так же необходимо перейти на внутрикожные инъекции диспергированного биоматериала Аллоплант. Повторные инъекции ДБМА следует проводить через 6-9 месяцев при сохранении бляшек СЛ. Учитывая хронический рецидивирующий характер заболевания, больные нуждаются в постоянном диспансерном наблюдении с кратностью 1 раз в 3 месяца.

С целью мониторинга эффективности терапии или своевременного выявления прогрессирования заболевания рекомендуется делать фотографические записи.

СПИСОК НАУЧНЫХ ТРУДОВ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Закирова Э.Р. Возможность ранней диагностики склероатрофического лишена у девочек / Э. Р. Закирова, Л. Х. Лукманова, С. Ю. Муслимова // Вестник Башкирского государственного медицинского университета. - 2020. - № 2. - С. 43-46.
2. Лебедева А. И. Гистопатология кожи вульвы при склерозирующем лишене у девочек / А. И. Лебедева, Л. Х. Лукманова, С. Ю. Муслимова, С. А. Муслимов // Репродуктивное здоровье детей и подростков. - 2024. - Т. 20, № 2 (103). - С. 53-62.
3. Муслимова С. Ю. Вопросы дифференциальной диагностики лихеноидных дерматозов вульвы у девочек (аналитический обзор) / С. Ю.

Муслимова, Л. Х. Лукманова, З. Р. Хисматуллина // Репродуктивное здоровье детей и подростков. - 2025. - Т. 21, № 1 (106). - С. 49-56.

4. Муслимова С. Ю. Роль вульвоскопии в диагностике склерозирующего лишена вульвы у девочек / С. Ю. Муслимова, Л. Х. Лукманова // Вопросы практической кольпоскопии. Генитальные инфекции. - 2025. - № 1. - С. 34-40.

5. Лукманова Л. Х. Характер сопутствующей патологии и особенности семейного анамнеза у девочек со склерозирующим лихеном вульвы / Л. Х. Лукманова, С. Ю. Муслимова, А. Д. Идрисов // Проблемы современной науки и инновации. - 2025. - № 3. - С. 24-32.

6. Лукманова Л.Х. Эпидемиология склерозирующего лишена у девочек Республики Башкортостан / Л. Х. Лукманова, С. Ю. Муслимова, И. В. Сахаутдинова // Акушерство, гинекология и репродукция. - 2025. - Т. 19, № 4. - С. 524-533.

7. Муслимова С. Ю. Структура лишеноидных дерматозов вульвы у девочек и критерии их дифференциальной диагностики / С. Ю. Муслимова, Л. Х. Лукманова, З. Р. Хисматуллина // Репродуктивное здоровье детей и подростков. - 2025. - Т. 21, № 2 (107). - С. 23-33.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ДБМА – диспергированный биоматериал Аллоплант®

СЛ – склерозирующий лишень

СЛВ – склерозирующий лишень вульвы

ТГКС – топические глюкокортикостероиды