

СКЛЕРОАТРОФИЧЕСКИЙ ЛИХЕН ВУЛЬВЫ: НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ

А. Игнатовский, кандидат медицинских наук
Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии
и репродуктологии им. Д.О. Отта, Санкт-Петербург
ООО «Клиника дерматологии и репродуктивного здоровья
доктора Игнатовского», Санкт-Петербург
E-mail: derm@list.ru

Представлены современные методы терапии склероатрофического лихена вульвы, а также собственные наблюдения с использованием трехэтапного подхода к терапии.

Ключевые слова: акушерство и гинекология, склероатрофический лихен, гиалуроновая кислота, биоревитализация, фракционное лазерное воздействие.

Склерозирующий лихен – хроническое воспалительное заболевание кожи, которое может иметь практически любую локализацию; возможно и поражение кожи половых органов. Термин «склероатрофический лихен» имеет ряд синонимов; врачи разных специальностей ставят различные диагнозы, характеризующие один и тот же процесс в коже. Обычно применяемые термины зависят от локализации процесса и специальности доктора. В гинекологии, к примеру, эту болезнь обычно называют краурозом вульвы, в урологии – облитерирующим ксеротическим баланитом, в дерматологии – склероатрофическим лихеном. Путаница в терминологии обусловлена тем, что в 1885 г. изменения кожи вульвы были описаны Breisky, а в 1887 г. Hallopeau и Darier описали аналогичные изменения и назвали их склероатрофическим лихеном вульвы (САЛВ).

Рост числа пациенток молодого возраста, выраженность клинической симптоматики, рубцовые изменения половых органов, негативно влияющие на репродуктивную функцию, отсутствие высокоэффективных методов лечения обуславливают повышенный интерес к проблеме лечения склерозирующего лихена половых органов.

В специальной литературе традиционно рассматривались как топические, так и системные препараты. Российские клинические рекомендации по ведению пациенток с данной нозологией отсутствуют. Последние европейские рекомендации предлагают применять топические глюкокортикостероиды (ГКС), относящиеся к категории очень сильных или сильных. Альтернатива – применение топических ингибиторов кальциневрина, с указанием, однако, «off label» [1]. Предлагается также использовать UVA1. Отмечается, что терапия PUVA и UVB в генитальной зоне чревата значительным риском развития злокачественной трансформации. При одновременном развитии VIN показано хирургическое лечение. Эффектом, близким к эффектам хирургических методов, можно отнести фотодинамическую терапию. Отрицательная ее сторона – длительный период реабилитации.

Таким образом, применение топических ГКС и ингибиторов кальциневрина, по сути, — единственный вариант консервативного лечения склерозирующего лишена, указанный в современных клинических рекомендациях. Вместе с тем подобная терапевтическая тактика позволяет достичь стабилизации кожного процесса лишь на время применения этих препаратов, которые не могут применяться постоянно в силу известных побочных явлений. Таким образом, результатами лечения не удовлетворены как пациенты, так и врачи. Первых продолжают беспокоить сохраняющаяся симптоматика и прогрессирование осложнений, влияющих на качество жизни, вторых — прогрессирование процесса с его возможным озлокачествлением.

Развитие инъекционной и лазерной дерматологии расширило арсенал препаратов и методик, применяемых при лечении заболеваний вульвы. Нами разработано трехэтапное лечение САЛВ. В основе такого подхода — гистологические изменения в пораженной коже, а также современные возможности терапевтического влияния на них.

Исходя из многообразия клинических форм САЛВ, логично предположить, что и гистологические изменения в тканях значительно варьируют, что зависит, в том числе, и от давности заболевания. Данная гипотеза нашла подтверждение в работе К.В. Романенко. Автор разделил САЛВ на ранний и поздний в зависимости от гистологических изменений.

При микроскопическом исследовании срезов на ранней стадии САЛВ эпидермис выглядит нормальным или слегка атрофичным с частичным сглаживанием межсосочковых отростков. Базальная мембрана нормальная или локально незначительно утолщена. Иногда межфолликулярный эпидермис остается непораженным, и ранние его изменения находятся только вокруг стержня волоса и выводных протоков эккринных потовых желез. Лимфоцитарный инфильтрат полностью отсутствует или выглядит очень редким, располагаясь периваскулярно или вдоль базальной мембраны. На этой стадии наиболее выраженные изменения отмечаются в сосудах подслизистой. Сосуды имеют широкие ригидные просветы, соседствующие с пролиферирующими клетками эндотелия и периваскулярным клеточным инфильтратом. В дерме на ранних этапах отмечаются субэпителиальный отек или минимальная гомогенизация дермы с уменьшением количества эластических волокон. Утолщенная базальная мембрана и ранний дермальный склероз могут образовывать так называемую пограничную бесклеточную зону розового цвета, под которой находится лимфоцитарный инфильтрат полосовидной формы.

Клеточный инфильтрат ранней стадии до образования пограничной зоны может проникать в нижние ряды клеток эпидермиса и вызывать вакуолизацию и разрушение базальных кератиноцитов. Другие изменения при раннем САЛВ — гиперкератоз и (или) гипергранулез фолликулярных отверстий и дистальных отделов протоков потовых желез с утолщением базальных мембран. Наблюдаются скопления дермальных меланоцитов, что можно объяснить выходом пигмента из разрушенных кератиноцитов и меланоцитов. В глубоких отделах биоптатов отмечают лимфоцитарный и даже частично лейкоцитокластический васкулит, являющийся причиной петехиальных кровоизлияний и изъязвления при раннем САЛВ.

Поздняя форма САЛВ характеризуется гиперкератозом и атрофией эпидермиса с утратой сосочков, гиперкератозом волосяных фолликулов и акросириингий, а также вы-

раженным утолщением базальной мембраны и склерозом дермы, который может нивелироваться лимфоидным инфильтратом разной выраженности. Воспалительный инфильтрат может располагаться, как при красном плоском лишае, а также вдоль дермоэпидермальной границы, или под зоной склероза, или имеет вид лимфоцитарных скоплений в глубоких отделах дермы и подкожной клетчатки. Малочисленные субэпителиальные сосуды значительно склерозированы и эктазированы. Стенки капилляров становятся гомогенными, отечными, позже развиваются их гиалиноз и склероз. Исчезают эластические волокна. В дерме отмечают лимфоцитарную, иногда — плазмноклеточную инфильтрацию. Приблизительно в 30% случаев наблюдают сочетание атрофических изменений с гиперплазией эпителия (так называемую смешанную дистрофию), но на разных участках вульвы. Фиброз и гомогенизация сосочкового слоя дермы вместе с разрушением и потерей меланоцитов, уменьшенным транспортом меланосом к базальным кератиноцитам, а также уменьшенная продукция меланина приводят к довольно типичной депигментации при САЛВ [2]. Прогрессирование САЛВ с утолщением базальной мембраны и выраженным склерозом дермы этиологически не объяснено.

Принято рассматривать ограниченную склеродермию, к формам которой отнесен и САЛВ, как своеобразное аутоиммунное заболевание, в основе которого лежат аутоиммунные и воспалительные реакции на различные антигены. В.А. Владимирцев и соавт. (1982) считают, что повышенный уровень коллагеновых белков, являясь источником активной антигенной стимуляции, создает фон, на котором при генетической предрасположенности реализуются аутоиммунные реакции. Принимая во внимание аутоиммунный характер развивающихся изменений в коже, а также высокую эффективность терапии лечения САЛВ, мы традиционно начинаем ее с назначения топических ГКС. Однако ГКС не могут привести к ремодуляции коллагена и восстановлению естественной трофики измененных тканей. Но на это способны современные инъекционные методы введения лекарственных препаратов в дерму (биоревитализация) и методы лазерного воздействия на ткани, которые позволяют эффективно бороться с развивающимися в тканях изменениями. Именно возможности таких методов, как биоревитализация и лазерное воздействие легли в основу предложенного нами трехэтапного лечения САЛВ.

Итак, на 2-м этапе мы применяли процедуру биоревитализации препаратами гиалуроновой кислоты. Сегодня биоревитализация прочно вошла в практику как эффективный метод омоложения кожи. Цель биоревитализации — увеличение активности фибробластов, усиление клеточной активности, увеличение синтеза эластина и коллагена, позволяющее улучшить функциональные характеристики структурных компонентов кожи. Эффективность биоревитализации хорошо изучена при коррекции изменений, связанных со старением кожи, когда развиваются изменения эпидермиса и дермы, снижается митотический индекс базальных клеток, замедляется процесс обновления кератиноцитов, зернистый слой становится атрофичным. При старении уменьшается также толщина дермы, коллагеновые волокна становятся компактными и беспорядочно расположенными, снижается их количество, уменьшается синтез гликозаминогликанов. Все это приводит к огрубению, сухости, морщинистости кожи. Введение нативной гиалуроновой кислоты обеспечивает несколько положитель-

ных эффектов: увеличивается упругость кожи и создается достаточный запас влаги, что обеспечивает оптимальное увлажнение поверхностных слоев эпидермиса. Гиалуроновая кислота стимулирует эндотелиоциты, результатом чего является усиление ангиогенеза и улучшение кровоснабжения кожи [3].

Мы применяем комбинированный препарат гиалуроновой кислоты и трегалозы. Используемый гиалуроновый гель образует смесь полимерных цепей с молекулярной массой от 1 до 3 МДа; содержание гиалуроновой кислоты в структуре полимера не превышает 1,8%.

Трегалоза — дисахарид, состоящий из 2 прочно связанных между собой молекул глюкозы. Установлено, что трегалоза способна создавать вокруг клеточных структур подобие защитного каркаса, что позволяет, в частности, некоторым растениям и животным сохранять клетки организма неповрежденными при высушивании/замораживании. Клинические исследования, подтвержденные результатами гистологического исследования, продемонстрировали, что даже после однократной процедуры биоревитализации препаратом, содержащим, помимо гиалуроновой кислоты, трегалозу, происходят существенные изменения в коже, проявляющиеся утолщением эпидермиса, уплотнением дермы, достоверным увеличением объемной плотности молодого коллагена, коллагенов 1-го и 3-го типов, увеличением эластиновых волокон, снижением пастозности тканей [4].

Техника введения препарата при процедуре биоревитализации в лечении САЛВ стандартна. После аппликационной анестезии кожу пораженной области обрабатывают антисептиком. Препарат вводится мультипунктурно, болюсно, с помощью иглы 26G 0,45×13. По окончании процедуры кожу повторно обрабатывают антисептиком. В течение 3 дней пациенту не рекомендуется посещать баню, сауну, принимать горячую ванну. Количество процедур может варьировать, что обусловлено давностью основного процесса, а следовательно, и гистологическими изменениями в коже.

При выраженных гистологических изменениях в коже (поздняя форма САЛВ) на 3-м этапе лечения показано фракционное лазерное воздействие. Фракционные CO_2 -системы генерируют лазерный луч, который делится на множество микролучей. Попадая на кожу, микролучи воздействуют на нее, оставляя интактными участки, на которые микролучи не воздействуют. Не поврежденная лазером кожа стимулирует быстрое восстановление и заживление тканей. При этом риск возникновения побочных эффектов минимален. Микролучи, воздействуя на кожу, формируют микроабляционные колонны (микроповреждения лазером), стимулируя выработку нового коллагена и вызывая активное восстановление (омоложение) тканей. В последующие 3–6 мес в коже продолжается ремодуляция коллагена. Лазерная установка eCO_2 — вариант фракционной лазерной установки с длиной волны 10 600 нм, которая обеспечивает медицинские преимущества традиционного аблятивного восстановления кожи и безопасность фракционного фототермолиза. Одна из главных особенностей лазеров CO_2 — высокий уровень поглощения внеклеточной и внутриклеточной жидкости. Это приводит к испарению тканей, и именно этой особенностью пользовались при проведении аблятивного восстановления кожи в последние годы.

Однако данная методика имеет и минусы, например долгий период восстановления и высокий риск возникновения побочных эффектов. Поскольку CO_2 -лазер производит хи-

рургическое удаление тканей, он создает открытые раны, и высок риск возникновения побочных эффектов.

Чтобы преодолеть эти проблемы, компания Lutronic применила новый подход — фракционный фототермолиз, создав обновленную аблятивную фракционную CO_2 -лазерную установку, названную eCO_2^{TM} . Самое удивительное в терапии с помощью этой установки — то, что обрабатываемая площадь снижается меньше чем до 20%, т.е. более 80% области лечения остается нетронутой. Этот новый подход значительно укорачивает период восстановления; количество жалоб, которые обычно предъявляют пациенты после аблятивного восстановления кожи, резко сократилось. При этом достигается хороший клинический результат — в течение 48 ч после терапии с использованием eCO_2 Plus завершается процесс реэпителизации. Новосформированные кератиноциты из базального слоя медленно двигаются к роговому слою, нормализуя, таким образом, весь эпидермис. В то же время микроколлонны медленно заполняются новыми коллагеновыми волокнами. Восстановление кожи длится 2–3 мес [5], курс фракционного лазерного воздействия состоит из нескольких процедур, что определяется лечащим врачом, исходя из динамики клинических проявлений. Интервал между процедурами — не менее 4 нед.

Под нашим наблюдением находились 12 пациенток с диагнозом САЛВ; поражений других участков кожи не выявлено. Давность заболевания составила у 5 женщин 2 года, у 4 — 5 лет и у 3 — 8 лет. Всех пациенток беспокоили интенсивный зуд кожи половых органов, изменение структуры кожи в виде ее лихенификации, эрозирования. При обследовании у 3 женщин выявлено стрессовое недержание мочи. У этих пациенток, помимо лихенификации, отмечались мацерация кожи в области вульвы и эрозирование. Всем этим женщинам была выполнена коррекция стрессового недержания мочи препаратами гиалуроновой кислоты, что впоследствии положительно сказалось и на результатах лечения САЛВ. Предыдущее лечение топическими ГКС и топическими ингибиторами кальциневрина проводилось у 8 пациенток; остальные получали наружную терапию: метилурациловую мазь, облепиховое масло; системно назначались витамин Е, аевит. Положительный эффект отметили только те пациентки, которые применяли топические ГКС. Рецидив зуда возникал в период от 2 нед до 1 мес после прекращения применения топических ГКС или ингибиторов кальциневрина. В группе женщин, ранее получавших терапию топическими ГКС, мы начинали лечение с инъекций комбинированного препарата гиалуроновой кислоты с трегалозой (число процедур — от 4 до 8 с интервалом от 2 до 4 нед). Остальным женщинам первоначально назначали топические ГКС 3-го класса (сильные ГКС) — 2 аппликации в день, курс — не менее 14 дней; далее лечение продолжали инъекциями комбинированного препарата гиалуроновой кислоты с трегалозой. Уменьшение зуда отмечали все пациентки после 1-го введения гиалуроновой кислоты; терапевтический эффект отмечался на 3–7-й день.

По окончании курса биоревитализации стабилизацию кожного процесса и отсутствие зуда отметили 10 женщин; 2 женщинам было выполнено фракционное лазерное лечение курсом из 3 процедур с последующим однократным проведением биоревитализации комбинированным препаратом гиалуроновой кислоты с трегалозой через 3 нед после заключительной лазерной процедуры. Следует отметить, что давность заболевания у этих женщин составляла 8 лет. Продолжительность наблюдения больных составила 12 мес.

Ни у одной из женщин не отмечено рецидивов зуда. Наблюдение продолжается.

Резюмируя изложенное, заключаем, что:

- выбор метода лечения САЛВ и его продолжительность определяются давностью заболевания и, следовательно, выраженностью гистологических изменений в тканях вульвы;
- лечение САЛВ на современном этапе не ограничивается применением топических ГКС; оно может быть эффективно дополнено этапным применением процедур биоревитализации комбинированными препаратами гиалуроновой кислоты с трегалозой и фракционным лазерным воздействием;
- малоинвазивные методы лечения САЛВ – прекрасная альтернатива хирургическому лечению;
- в план обследования женщин с САЛВ необходимо включать тесты для выявления стрессового недержания мочи, а при его выявлении показана своевременная терапия этого состояния.

Литература

1. van der Meijden W., Boffa M., ter Harmsel B. et al. European guideline for the management of vulval conditions, 2016.
2. Романенко К.В. Диагностическая значимость гистологического исследования при раннем изолированном склероатрофическом лихене вульвы // Украинский журнал дерматології, венерології, косметології. – 2010; 3: 140–6.
3. Инъекционные методы в косметологии. Под ред. Б. Ашера / М.: МЕДпресс-информ, 2016; с. 309–19.
4. Кудревич Ю.В., Сычугов Г.В., Зиганшин О.Р. Изменения структурных показателей кожи при воздействии биоревитализации // Уральский мед. журн. – 2016; 3: 117–21.
5. Первый многофункциональный углекислотный лазер eCO₂. Lutronic Corporation. Руководство для врачей, 2010; с. 10–8.

VULVAR LICHEN SCLEROSUS ET ATROPHICUS: NEW OPPORTUNITIES FOR THERAPY

A. Ignatovsky, *Candidate of Medical Sciences*

*D. Ott Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology, Saint Petersburg
OOO «Doctor Ignatovsky Clinic of Dermatology and Reproductive Health»,
Saint Petersburg*

The author presents current treatments for vulvar lichen sclerosus et atrophicus and his own observations, by applying a three-step approach to therapy.

Key words: obstetrics and gynecology; vulvar lichen sclerosus et atrophicus; hyaluronic acid; biorevitalization; fractional laser treatment.