

НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ С ПРИМЕНЕНИЕМ АЛЛОГЕННЫХ БИОМАТЕРИАЛОВ В ТЕРАПИИ СКЛЕРОАТРОФИЧЕСКОГО ЛИХЕНА

Е.Л. Симакова^{1,2}, И.В. Сахаутдинова¹, С.Ю. Муслимова¹

¹ Кафедра акушерства и гинекологии № 3 ГБОУ ВПО БГМУ, г. Уфа, Россия

² ГБУЗ РБ КБ № 1, г. Стерлитамак, Россия

Цель исследования: Изучение эффективности использования аллогенного биоматериала «Alloplant® стимулятор регенерации» при склероатрофическом лихене.

Материалы и методы: Обследованы и пролечены 59 пациенток с рецидивом заболевания после различных видов лечения (средний возраст составил 58 лет), страдающих склероатрофическим лихеном. В зависимости от типа предшествующего лечения были выделены 3 группы: больные (n = 24 (41%)), которым проводилась только обработка гормональными мазями (ультрапотентные кортикостероиды); больные (n = 7 (12%)) после лазерной терапии (гелий-неон) и больные (n = 28 (47%)) после деструктивного лечения (лазервапоризация). Длительность заболевания варьировала от 1,5 до 6 лет (в среднем 2,2 года). По разработанной нами специальной методике проводилось обкалывание «Alloplant® стимулятор регенерации» пораженной области при дистрофических заболеваниях вульвы. Оценка эффективности проводилась с учётом динамики клинических и морфологических изменений.

Результаты: Использование биоматериала «Alloplant® стимулятор регенерации» для лечения склероатрофического лихена позволяет добиться хорошего клинического результата лечения, характеризующегося значительным уменьшением зуда и жжения уже спустя 2–6 недель. После ранее перенесенных деструктивных методов лечения отмечается менее выраженная эффективность. Исчезновение зуда только у 32%. Тогда как у пациенток без предшествующей деструкции эффективность предложенного метода лечения в два раза выше (75%).

Выводы: Разработанная нами методика лечения склероатрофического лихена с использованием диспергированной формы аллогенного биоматериала «Alloplant® стимулятор регенерации» позволила добиться значительных успехов в лечении этой патологии. Пациенткам с атрофическими формами лихена, обширной площадью поражения, в том числе перианальной области, выраженными клиническими проявлениями рекомендуется дополнительное введение биоматериала по ходу пудендалных нервов. Это позволяет повысить эффективность терапии.

Ключевые слова: склероатрофический лихен, дистрофия, вульва, аллогенный биоматериал «Alloplant® стимулятор регенерации».

NOVEL TECHNOLOGIES WITH THE USE OF ALLOGENEIC BIOMATERIALS IN THE THERAPY OF SCLEROATROPHIC LICHEN

E.L. Simakova^{1,2}, I.V. Sakhautdinova¹, S.Yu. Muslimova¹

¹ Chair of Obstetrics and Gynecology № 3 of the State Budgetary Educational Institution of the Higher Professional Education Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

² State Budgetary Healthcare Institution of the Republic of Bashkortostan Clinical Hospital № 1, Sterlitamak, Russia

Objective of the research: to study the effectiveness of the use of allogeneic biomaterial «Alloplant® regeneration stimulator» for scleroatrophic lichen.

Materials and Methods. 59 patients with scleroatrophic lichen after having undergone various types of treatment were examined, diagnosed with the recurrence of the disease and got treatment (the average age of patients was 58 years). Depending on the type of previous treatment the patients were divided into three groups: patients (n = 24 (41%)) who had undergone treatment with the application of hormonal ointments only (ultrapotent corticosteroids); patients (n = 7 (12%)) after laser therapy (helium-neon) and patients (n = 28 (47%)) after destructive treatment (laser vaporization). The duration of the disease varied from 1,5 to 6 years (2,2 years on the average). According to the special technique developed by us

the peripheral injection of the affected area for dystrophic vulvar disease with «Alloplant® regeneration stimulator» was applied. The assessment of the efficiency was conducted based on the progress of clinical and morphological changes.

Results. *The use of biomaterial «Alloplant® regeneration stimulator» for the treatment of scleroatrophic lichen makes it possible to achieve a good clinical result of the treatment, which is characterized by a significant reduction of itching and burning after just 2–6 weeks. Less apparent effectiveness was observed following previously undergone destructive methods of treatment. The disappearance of itching occurred in only 32% of patients while the effectiveness of the suggested techniques of treatment was two times higher (75%) in patients who hadn't previously undergone destructive methods.*

Conclusions. *The technique of treatment of scleroatrophic lichen with the use of dispersed form of allogeneic biomaterial «Alloplant® regeneration stimulator» developed by us allowed to achieve remarkable progress in the treatment of this pathology. Additional administration of biomaterial along the course of pudendal nerves is recommended for patients with atrophic forms of lichen, an extensive affected area including perianal area, with significant clinical manifestations. It enables to increase the efficiency of the therapy.*

Key words: *scleroatrophic lichen, dystrophy, vulva, allogeneic biomaterial «Alloplant® regeneration stimulator».*

Введение. Хотя клиника склероатрофического лишена вульвы (САЛВ) была описана в конце XIX века, интерес к этому заболеванию в течение последних нескольких десятилетий значительно возрос [11]. Это объясняется ростом частоты этой патологии и снижением возраста дебюта заболевания [1, 14]. Многообразие взглядов на проблему этиологии и патогенеза склероатрофического лишена способствовало появлению нескольких направлений в лечении [1, 8, 10, 11, 12]. Первой линией терапии САЛВ на сегодняшний день считается долгосрочная поддерживающая терапия топическими кортикостероидами (клобетазол), так как она способствует поддержанию ремиссии и препятствует развитию карциномы вульвы. Однако только 30% больных способны в течение длительного времени тщательно исполнять предписания врача [10]. С другой стороны, побочными эффектами долгосрочной местной терапии кортикостероидами являются кожное истончение, реакции рикошета, формирование стрий, развитие грибковых инфекций и подавление функции надпочечников в результате системной абсорбции [12].

В качестве терапии второй линии рекомендуются топические ингибиторы кальциневрина (1% крем пимекролимус). Основным механизмом действия этих препаратов является блокада активации Т-клеток, что приводит к уменьшению интенсивности зуда, жжения и воспаления. Но длительное его использование приводит к повышению риска развития поверхностной карциномы из-за подавления местного иммунитета [6, 8, 14, 16].

Эффективными и безопасными вспомогательными веществами являются увлажнители (эмоленты), которые увеличивают содержание влаги в роговом слое кожи, что усиливает ослабленную барьерную функцию кожи и уменьшает субклиническое воспаление. Исследование, проведенное T. Simonart с соавт., привело к выводу, что более 50% женщин, использовавших ежедневный увлажняющий крем вместе с топическими кортикостероидами, сохраняли ремиссию в среднем на протяжении 58 месяцев. В этом исследовании более двух третей женщин прекратили использование топических кортикостероидов, оставаясь длительно на эмоленгах [16].

Имеются данные об эффективности длительного применения ретиноидов при лечении гиперкератоза или рубцов, которые не отвечают на кортикостероиды [6, 15].

Хирургический метод, как правило, применяется при озлокачествлении САЛВ или развитии тяжелых рубцов и спаек, которые затрудняют мочеиспускание и сексуальную функцию. Применение деструктивных методов лечения более чем в трети случаев приводит к увеличению площади поражения на фоне грубой рубцовой деформации, что закономерно приводит к усугублению клинических проявлений [8]. Частота рецидивирования у этих пациенток составляет от 36 до 64,6% [6, 10]. Таким образом, все имеющиеся на сегодня методы лечения должны использоваться постоянно и длительно и не предотвращают грубых морфологических изменений кожи вульвы и связанные с ними функциональные нарушения. Необходимость поиска эффективных

методов лечения, не требующих постоянного и длительного применения, доказывает то, что у 4,7% женщин, не получавших никакой терапии по поводу склероатрофического лишая, выявляются плоскоклеточный рак или внутриэпителиальная неоплазия вульвы [10].

Суть предложенного нами метода заключается в стимуляции регенерации и дифференцировки собственных тканевых элементов путем введения диспергированного биоматериала Аллоплант®.

В ФГБУ МЗ РФ «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии» (г. Уфа) была разработана оригинальная технология обработки тканей (Аллоплант), которая позволяет снизить иммуногенные свойства биоматериалов и нивелировать иммунный компонент клеточной реакции. Эффект диспергированного материала Аллоплант® обусловлен непосредственным воздействием на стволовые клетки и клеточный матрикс коллагена, протеогликанов и структурных гликопротеинов, высвобождающихся при его резорбции макрофагами и регуляторной ролью цитокинов, секретируемых активированными макрофагами в зоне его введения.

На сегодняшний день существуют 74 вида биоматериалов. Накоплен большой многолетний опыт применения аллогенных биоматериалов в различных областях хирургии, подкреплённый успешными результатами экспериментальных исследований. Кроме того, было установлено, что биоматериал Аллоплант® может пролонгировать эффект антибиотиков и местных анальгетиков. Клинически выявлен гемостатический интраоперационный эффект, морфологически доказано отсутствие развития спаечного процесса вокруг введённого биоматериала [2, 3, 4, 5].

С целью улучшения результатов лечения склероатрофического лишая и коррекции дегенеративно-дистрофических нарушений в тканях вульвы нами была разработана методика лечения с использованием диспергированной формы аллогенного биоматериала Аллоплант® (ДБМА).

Цель исследования — изучить эффективность использования диспергированного биоматериала стимулятор регенерации Аллоплант® при склероатрофическом лихене у женщин.

Материалы и методы. Нами были обследованы и пролечены 59 пациенток в возрасте от 45 до 76 лет (средний возраст составил 58 лет), страдающих САЛВ. В зависимости от вида предшествующего лечения пациентки были разделены на 3 группы. В первую группу вошли 24 (41%) женщины, которым проводились обработки мазями с ультрапотентными кортикостероидами. Во вторую группу были включены 7 (12%) женщин, получившим несколько курсов терапии гелий-неоновым лазером. В третью группу были выделены 28 (47%) пациенток после деструктивного лечения (лазервапоризация). Длительность заболевания у них варьировала от 1,5 до 6 лет (в среднем 2,2 года).

В группе обследованных были выявлены все клинические формы заболевания: атрофическая — 49 (83%) женщин; эритематозно-отечная — 6 (10%) пациенток. Реже, в 7% наблюдений, выявлялись витилигинозная, эрозивно-язвенная, буллезная формы. Наиболее тяжёлые поражения были характерны для эритематозно-отечной, буллезной, эрозивно-язвенной форм. Атрофическая форма склероатрофического лишая характеризовалась средней степенью тяжести клинического течения. При витилигинозной форме отмечались поражения легкой степени с наименьшими клиническими проявлениями.

Диспергированный биоматериал вводился внутрикожно в пораженные зоны после разведения в 0,5% растворе новокаина. Расчёт необходимого количества флаконов биоматериала проводится в зависимости от площади поражения: 1 доза биоматериала вводилась не более чем на 3 см² пораженной поверхности. При распространенных поражениях, их тяжелых формах с выраженными клиническими проявлениями мы вводили диспергированный биоматериал внутрикожно и по ходу п. Pudendum, что позволило добиться лучшего результата. Во всех случаях лечение проводилось после оформления информированного добровольного согласия.

Оценка эффективности лечения проводилась спустя 2 недели, 1 месяц, 3 месяца и 1 год после лечения путём визуального контроля и морфологического исследования биоптатов кожи вульвы. Гистологические срезы тканей,

изготовленные на микротоме LEICA RM 2145 (Германия), окрашивали гематоксилином и эозином, а также по Ван Гизону. Микроскопические исследования проводились с использованием светового микроскопа Leica DMD 108 (Leica Microsystems, Германия). Для электронно-микроскопического исследования кусочки тканей фиксировали в 2,5%-м р-ре глутаральдегида, приготовленного на какодилатном буфере (рН 7,2–7,4) с дофиксацией в 1%-м р-ре OsO₄ на том же буфере. Материал обезвоживали в спиртах возрастающей концентрации и заливали в эпон-812. Предварительно готовили полутонкие срезы толщиной 1 мкм и окрашивали их раствором толудинового синего на 2,5%-м р-ре безводной соды. На данных срезах выбирали участки для электронно-микроскопического исследования. Полутонкие и ультратонкие срезы готовили на ультратоме EM UC 7 (Leica, Германия). Ультратонкие срезы контрастировали 2%-м водным р-ром уранилацетата, цитратом свинца по Рейнольдсу и изучали в трансмиссионном микроскопе JEM-100CXII (Jeol, Япония) при ускоряющем напряжении 80 кВ.

Результаты и обсуждение. Лечение с использованием ДБМА по вышеописанной методике было проведено 59 женщинам. В среднем на одно обкалывание использовалось 3 флакона. У двух пациенток при увеличении дозы до 5 флаконов развилась побочная реакция, которая выражалась в общем недомогании, ломоте в теле в течение первых двух

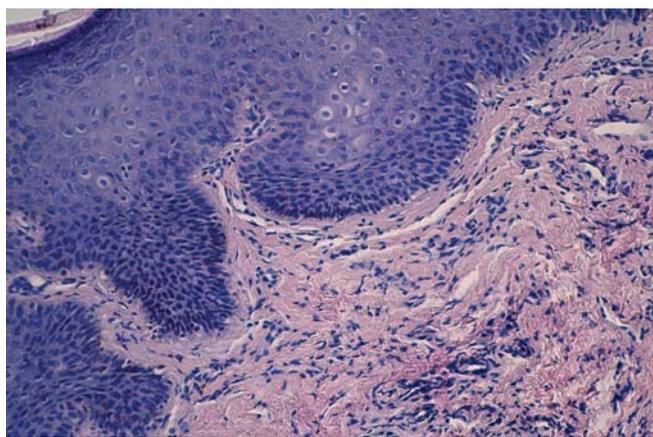


Рис. 1. До лечения. Лейкоплакия вульвы. Акантоз, отек клеток эпителия, гиперкератоз. Окраска гематоксилином и эозином

суток, на протяжении 2–3 суток сохранялся незначительный отёк тканей вульвы в местах введения препарата. У остальных пациенток болевой синдром был не выражен и не требовал применения анальгетиков.

На ранних сроках, спустя 2 недели после введения ДБМА, уменьшение зуда и явлений дизурии отметили всего 4 (6,8%) пациентки из группы с атрофической формой лишена, тяжелым клиническим течением и дополнительным обкалыванием по ходу пудендалных нервов.

Наилучший клинический эффект определялся через 1 месяц после введения биоматериала. У 32 (54%) пациенток субъективно отмечено полное исчезновение зуда, жжения и болезненности. Значительные уменьшения явлений дизурии, диспареунии выявлены у 19 (32%) пациенток.

Выраженный визуально-косметический эффект в виде уменьшения площади поражённой поверхности спустя 3 месяца был отмечен у 24 (41%) женщин. Результаты цитологического исследования на этих сроках показали достоверное уменьшение гиперкератоза у 50 (84,7%) пациенток.

Наиболее значимым подтверждением эффективности метода является исследование динамики морфологических изменений. Результаты гистологических исследований биоптатов кожи вульвы из очагов поражения до введения ДБМА показали ряд характерных морфологических изменений как в эпидермисе, где обнаруживалась очаговая дисплазия, так и в самой дерме. В наружных слоях многослойного плоского ороговевающего эпителия определялись гиперкератоз и паракератоз. Слой шиповатых клеток был утолщён за счёт увеличения рядов эпителиоцитов. Выявлялась усиленная пролиферация камбиального слоя, граничащего с базальной мембраной. Нарушения барьерной функции эпидермиса усугублялись патологическими изменениями базальной мембраны. Базальная мембрана, граничащая с сосочковым слоем дермы, с трудом определялась на микроскопическом уровне. На ультраструктурном уровне наблюдались признаки её разволокнения и набухания. Границы эпителиального барьера не имели чёткости и были размыты (рис. 1).

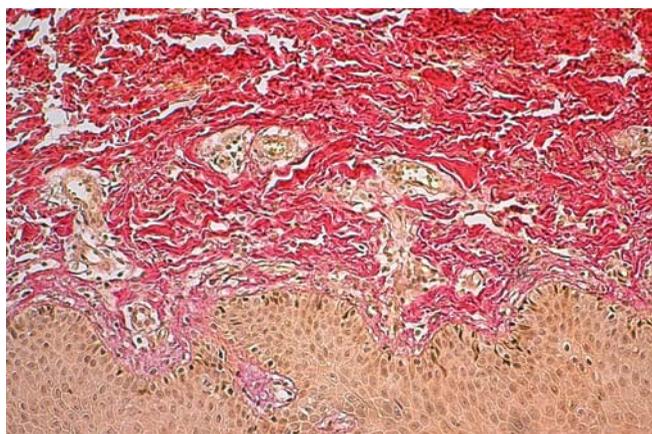


Рис. 2. Лейкоплакия вульвы после лечения биоматериалом Аллоплант через 30 суток. Восстановление стромы дермы (фуксинофилия коллагеновых волокон). Окраска по Ван-Гизону

Через 1 месяц после обкалывания в дерме в очагах склероза отмечалось увеличение клеточной плотности за счёт клеток соединительной ткани — макрофагов и фибробластов. Причём в большей степени преобладали полиморфные макрофаги на различных стадиях своего развития и малодифференцированные клетки. Коллагеновые волокна принимали упорядоченную волокнистую структуру и проявляли фуксинофильные свойства. В соединительно-тканной строме плотные и оформленные пучки коллагеновых волокон располагались относительно друг друга под углом (упорядоченное расположение) и содержали умеренное количество основного вещества (рис. 2).

Через 3 месяца после обкалывания поражённых участков вульвы биоматериалом Alloplant® клинически происходило значительное улучшение состояния кожи вульвы. Морфологически это подтверждалось восстановлением общей архитектоники и структуры клеток многослойного плоского эпителия. Явления гипер- и паракератоза отсутствовали. Шиповатый слой был представлен пятью–шестью слоями. Эпителиальные клетки

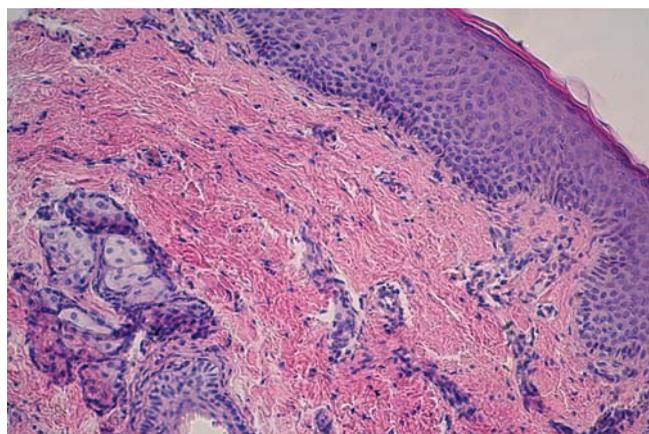


Рис. 3. Лейкоплакия вульвы после лечения биоматериалом Аллоплант через 90 суток. Восстановление структуры кожи вульвы. Окраска гематоксилином и эозином

базального слоя были упорядочены и располагались в один слой. К ним плотно прилежала плотная базальная мембрана с четкими контурами, что характеризует полноценность регенерации (рис. 3).

Выводы:

1. Использование диспергированного биоматериала Аллоплант® стимулятор регенерации для лечения склероатрофического лишена позволяет добиться хорошего клинического результата лечения, характеризующегося значительным уменьшением зуда и жжения уже спустя 2–6 недель.

2. После ранее перенесённых деструктивных методов лечения отмечается менее выраженная эффективность. Исчезновение зуда только у 32%. Тогда как у пациенток без предшествующей деструкции эффективность предложенного метода лечения в два раза выше (75%).

3. Клинический эффект подтвержден данными морфологических изменений в ткани вульвы — восстановление архитектоники клеток эпидермиса, восстановление структуры и свойств коллагеновых волокон и соединительно-тканной стромы.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Аранда Д.* Диагностика и лечение заболеваний вульвы с позиций дерматолога / Д. Аранда, К.Р. Кардер // Репродуктивное здоровье детей и подростков. — 2012. — № 3. — С. 19–32.
2. *Капустин Б.Б.* Регенеративная герниопластика паховых грыж биологическим материалом Аллоплант / Б.Б. Капустин, Г.Ф. Мингазова, А.В. Анисимов, И.В. Елхов // Вестник новых медицинских технологий. — 2013. — Т. 20, № 1. — С. 49–50.
3. *Лебедева А.И.* Регенерация мышечной ткани рога матки кролика после разреза лучом лазера и применения аллогенного биоматериала / А.И. Лебедева, Л.А. Мусина // Вестник Башкирского государственного аграрного университета. — 2013. — № 4 (28). — С. 41–45.
4. *Мингазов Р.С.* Использование дифференцированных фетальных тканей и аллогенного диспергированного биоматериала в стимуляции регенерации при циррозе печени / Р.С. Мингазов, И.В. Янгиров, Р.Р. Фаезов // Морфологические ведомости. — 2013. — № 3. — С. 72–78.
5. *Муслимов С.А.* Морфологические основы применения биоматериалов Аллоплант для регенерации тканей / С.А. Муслимов, Л.А. Мусина, А.И. Лебедева, О.Р. Шангина // Морфология. — 2008. — Т. 133, № 2. — С. 92–93.
6. Неопухольевые заболевания вульвы / И.О. Макаров, Е.А. Чулкова, Н.А. Шешукова, И. . Макарова // Акушерство, гинекология и репродукция. — 2012. — Т. 6, № 2. — С. 14–17.
7. *Нураева А.Б.* Восстановительная хирургия при последствиях травм и ожогов век / А.Б. Нураева // Вестник Оренбургского государственного университета. — 2010. — № 12 (118–2). — С. 168–169.
8. *Хашукоева А.З.* Фотодинамическая терапия дистрофических заболеваний вульвы / А.З. Хашукоева, Е.С. Купеева, М.Р. Нариманова // Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. — 2013. — № 3. — С. 53–54.
9. *Черноусов А.Ф.* Регенерация печеночной ткани под воздействием криопреципитата и Аллопланта / А.Ф. Черноусов, Т.В. Хоробрых, Р.В. Карпова // Хирургия. — Журнал им. Н.И. Пирогова. — 2015. — № 7. — С. 27–33.
10. *Lee A., Bradford J., Fischer G.* Long-term Management of Adult Vulvar Lichen Sclerosus: A Prospective Cohort Study of 507 Women. *JAMA Dermatol.* 2015 Jun 12. Epub ahead of print.
11. *Levis F.M.* Vulval disease from the 1800s to the new millennium / Levis F.M. // *J. Cutan. Med. Surg.* — 2002. — V. 6, № 4. — P. 340–344.
12. *Manolova G., Pehlivanov G., Baka dzhiev I., Saleva M., Yungareva I., Lozanova P., Prisdashka K., Karagiozova Zh.* Lichen sclerosus-clinical and therapeutic aspects // *Akush Ginekol (Sofia)*. — 2014. 53(1):35–9.
13. *Olek-Hrab K.* Selected vulvar dermatoses/ D. Jenerowicz, A. Osmo-la- Mańkowska, A. Polańska [et al.] // *Ginekol. Pol.* — 2013. — Vol. 84, № 11. — P. 959–965.
14. *Powell J.* Lichen sclerosus / Powell J.J., Wojnarowska F. // *Lancet.* 1999. — Vol. 353, № 9166. — P. 1777–83.
15. *Saunders, Natalie A., Haefner, Hope K.* Vulvar Lichen Sclerosus in the Elderly: Pathophysiology and Treatment Update // *Drugs & Aging.* — 2009. — Vol. 26, № 10.
16. *Simonart T., Lahaye M., Simonart J.M.* Vulvar lichen sclerosus: effect of maintenance treatment with a moisturizer on the course of the disease. // *Menopause.* — 2008, Jan-Feb. 15(1):74–7.

АВТОРЫ

Симакова Елена Леонидовна, аспирант кафедры акушерства и гинекологии № 3 БГМУ, г. Уфа, Россия, ул. Лесной проезд, 3. E-mail: simakova.elen@yandex.ru

Simakova Elena Leonidovna, Ph.D. student of the Chair of Obstetrics and Gynecology № 3 of Bashkir State Medical University, Ufa, Russia, Lesnoy proezd street, 3. E-mail: simakova.elen@yandex.ru

Сахаутдинова Индира Венеровна, зав. кафедрой акушерства и гинекологии № 3 БГМУ, доктор медицинских наук, г. Уфа, Россия ул. Лесной проезд, 3. E-mail: bgmu.ag@yandex.ru

Sakhautdinova Indira Venerovna, Head of the Chair of Obstetrics and Gynecology № 3 of Bashkir State Medical University, M.D., Ph.D. in Medical Sciences, Ufa, Russia, Lesnoy proezd street, 3. E-mail: bgmu.ag@yandex.ru

Муслимова Софья Юрьевна, ассистент кафедры акушерства и гинекологии №3 БГМУ, кандидат медицинских наук, г. Уфа, Россия, ул. Лесной проезд, 3. E-mail: sjmus1956@yandex.ru

Muslimova Sofia Yurievna, Teaching Assistant of the Chair of Obstetrics and Gynecology № 3 of Bashkir State Medical University, M.D., Ph.D. in Medical Sciences, Ufa, Russia, Lesnoy proezd street, 3. E-mail: sjmus1956@yandex.ru