

**Семенчак Юлия Александровна**

**Клинико-морфологические и дифференциально-диагностические особенности поражения аногенитальной области при ограниченной склеродермии и разработка метода комплексной терапии**

14.01.10 – Кожные и венерические болезни

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор

**Снарская Елена Сергеевна**

**Официальные оппоненты:**

**Корсунская Ирина Марковна** – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии» Российской академии наук, лаборатория физико-химических и генетических основ дерматологии, заведующий лабораторией

**Тлиш Марина Моссовна** - доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра дерматовенерологии, заведующий кафедрой

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «15» марта 2021г. в 13.00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.09 ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119435, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Zubovskiy bulvar, d. 37/1 и на сайте <https://sechenov.ru>

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2021 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

кандидат медицинских наук, доцент



**Чебышева Светлана Николаевна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность проблемы.

В настоящее время дерматозы с поражением аногенитальной зоны приобретают характер «молчаливой» эпидемии, а число больных с данной патологией неуклонно растет и возросла в 3 раза и составила 11,7%. [Купцова С.В и соавторы 2016г.] Значительный рост заболеваемости может быть связан, как особенностью локализации процесса, так и трудностям дифференциальной диагностики, что приводит к ошибкам в тактике ведения больных. Особый интерес представляет клинический вариант ограниченной склеродермии - склероатрофический лишай (СЛ), так как кроме кожи туловища, может поражать ткани аногенитальной зоны, что вызывает трудности в диагностике и дифференциальной диагностике у врачей смежных специальностей. Склероатрофический лишай является одной из клинических разновидностей ограниченной склеродермии [Higgins C. 2012г., McPherson T. 2010г., Cooper S. 2004г., Edmonds E. 2012г., Goldstein A. 2011г.] и представляет собой хроническое аутоиммунное мультифакториальное заболевание с прогредиентным характером течения и прогрессирующим поражением соединительной ткани. [Bleeker M.и соавторы 2016г., Smith S. 2009г., Fischer G. 2015г.] Распространенность дерматоза колеблется в пределах от 0,1% до 1,7%, при этом соотношение женщин и мужчин составляет 3:1. [Kreuter A.2012г., Padmavathy L. 2012г., Sherman V. 2010г., Birenbaum D. 2007г.,Goldstein A. 2011г.]. Склероатрофические поражения аногенитальной зоны длительное время могут развиваться незаметно и диагностируются врачами смежных специальностей (гинекологами, урологами, проктологами) уже на поздних стадиях склероза при развитии генитоуренального синдрома. [Игнатовский А. и соавторы 2019г.] Было показано, что частота встречаемости склероатрофических поражений ткани вульвы в практике акушеров-гинекологов составляет 1,7 %, [Goldstein A. 2015г.], а заболеваемость СЛ вульвы составляет 14,6 случаев на 100 000 женщин в год. [Gao X.2005г., Sherman V. 2015г.] Однако сегодня становится очевидным, что данные о частоте поражений аногенитальной зоны в структуре основных клинических вариантов ограниченной склеродермии носят единичный и разрозненный характер и в большинстве случаев не ассоциируется у специалистов со склеродермией, трактуется как косметический дефект. Развитие склероатрофических поражений в аногенитальной зоне, как у женщин, так и мужчин сопровождается нарастающей клинической симптоматикой, включающей: зуд,

болевы́е ощущения разной интенсивности, дизурию, диспареунию и значительную сексуальную дисфункцию. Кроме того, неуклонно прогрессирующие процессы склероза в аногенитальной зоне приводят к развитию тяжелых осложнений в виде прогрессирования генитоуретрального синдрома и развития психо-эмоциональной и социальной дезадаптации. [Schlosser B. 2012г., Mirowski G. 2015г.] Так у мужчин, прогрессирование склероатрофических поражений кожи полового члена, приводит к резкому истончению крайней плоти, сужению и стриктуре уретры, нередко развивается парафимоз, фимоз. [Birenbaum D. 2007г., Соколова А. 2016 г., Schlosser BJ 2013г.] У женщин прогрессирование склероатрофических изменений аногенитальной области приводит к потере структуры вульвы и ее редукции, сухости, повышенной травматизации, развитию диспареунии. [Murphy R. 2010г., Kreuter A. 2006г., Goldstein A 2011г.] Этиология аногенитального СЛ мало изучена, несмотря на исследования, в которых акцентируется полигенный характер наследования и мультифакториальность в инициации склероатрофического процесса (различные эндо- и экзогенные триггерные факторы: эндокринные, инфекционные, химические и физические). [Gambichler T. 2014г., Kreuter A. 2013г., Hofer M. 2014г.] Кроме того, сегодня в литературе дискутируется роль аэробно-анаэробно-бактериально-грибковых ассоциаций, которые при определенных условиях, приобретают агрессивный потенциал и могут явиться этиологическим фактором воспалительного процесса при ограниченной склеродермии [Галиханова Э.Э. 2012г., Шаранова Л.Е. 2014г.]

Высокий риск и частота озлокачествления склерозированных участков аногенитальной зоны, которая по данным разных авторов, может составлять от 9 до 50%, [Wang S. 2010г., Funaro D. 2014г.] делают проблему ранней диагностики склероатрофических поражений аногенитальной локализации, особо актуальной и диктуют необходимость дальнейшего детального изучения фенотипических механизмов их развития. Кроме того, стандартные методы лечения ограниченной склеродермии, не предусматривают назначения специальных препаратов с целью влияния на склероатрофические процессы аногенитальной локализации.

Таким образом, вопросы изучения частоты встречаемости поражений аногенитальной зоны в структуре основных клинических вариантов ограниченной склеродермии, разработки алгоритма ранней диагностики и оптимизации протокола лечения склероатрофических поражений аногенитальной области у пациентов с

различными вариантами ограниченной склеродермии, является актуальной задачей дерматовенерологии, способствующей профилактике развития генитоуренального синдрома и озлокачествления.

### **Цель исследования**

Разработка лечебно-диагностического алгоритма склероатрофических поражений аногенитальной зоны при различных клинических вариантах ограниченной склеродермии и оптимизация протокола комплексной терапии с учетом аногенитальной локализации дерматоза.

### **Задачи исследования**

1. Выявить частоту встречаемости и степень поражения склероатрофических поражений аногенитальной зоны в структуре основных клинических форм ограниченной склеродермии у пациентов Московского региона.
2. Установить гендерные клинические и топографические особенности склероатрофических поражений аногенитальной области при ограниченной склеродермии.
3. Выявить ассоциацию поражений аногенитальной зоны с хроническими бактериальными и вирусными инфекциями передающимися половым путем
4. Оптимизировать протокол стандартной комплексной терапии ограниченной склеродермии с учетом аногенитальной локализации
5. Оценить динамику индекса ISDL (Impact of Skin Disease on Daily), влияния кожного заболевания на качество жизни у пациентов со склероатрофическими поражениями аногенитальной зоны до и после лечения.

### **Научная новизна**

1. Впервые установлена частота встречаемости изолированных и сочетанных поражений аногенитальной зоны структуре основных клинических вариантов ограниченной склеродермии у пациентов Московского региона.
2. Впервые проанализированы основные гендерные клинико-топографические особенности характера и степени поражения аногенитальной области при ограниченной склеродермии.
3. Впервые проанализирована ассоциация склероатрофических поражений аногенитальной локализации с хроническими бактериальными и вирусными инфекциями передающимися половым путем.

4. Оптимизирован протокол стандартного лечения ограниченной склеродермии с целью профилактики развития генитоуренального синдрома и прогрессирования склероза аногенитальной локализации

#### **Научно-практическая значимость**

1. Разработаны диагностические критерии склероатрофических поражений аногенитальной зоны в ассоциации с инфекциями передающимися половым путем (ИППП).
2. Установлены основные гендерные клинко-топографические особенности поражений аногенитальной области при ограниченной склеродермии.
3. Предложен оптимизированный протокол стандартной комплексной терапии ограниченной склеродермии с учетом аногенитальной локализации;

#### **Положения, выносимые на защиту**

1. Частота склероатрофических поражений аногенитальной локализации, по данным обследования больных Московского региона, в структуре клинических вариантов ограниченной склеродермии составила 59,6%, среди них женщины составили 82,9%, мужчины - 17,1%.
2. Склероатрофический лишай аногенитальной локализации в 32,3% случаев является изолированным поражением аногенитальной локализации, в 67,7% выявлено сочетанное поражение кожи и аногенитальной зоны. В большинстве случаев, в 46,7% встречается сочетание двух клинических форм ограниченной склеродермии: бляшечной формы с клиническими проявлениями на коже туловища и склероатрофического лишая аногенитальной зоны. В 19,4% выявлены множественные поражения склероатрофического лишая кожи и аногенитальной зоны. В 1,7% выявлены сочетания линейной склеродермии и склероатрофического лишая аногенитальной зоны.
3. В 70,9% случаев выявлена ассоциация склероатрофических поражений аногенитальной локализации с инфекциями передающимися половым путем (ИППП): с бактериальным вагинозом в 38,6% случаев, хроническим хламидиозом (*Chlamydia trachomatis*) в 29,5% случаев, хроническим трихомониазом (*Trichomonas vaginalis*) в 15,9% случаев, хронической микоплазменной инфекцией (*Mycoplasma genitalium*) в 13,6% случаев, хронической гонореей (*Neisseria gonorrhoeae*) в 2,3% случаев; В 33,9% случаев обнаружен вирус папилломы человека (HPV) высокого канцерогенного риска (16, 18) и вирус простого герпеса I и II типа (ВПГ I/II).

4. Установлены основные гендерные клиническо-топографические особенности склероатрофических поражений аногенитальной области при ограниченной склеродермии. В структуре топографических особенностей склероатрофических поражений у женщин, преобладали обширные поражения вульварной зоны встречающиеся в 68,6% случаев, сочетанное поражение тканей вульвы и перианальной области наблюдалось в 21,6% случаев, изолированное поражение перианальной области наблюдалось в 9,8% случаев. В структуре топографических особенностей склероатрофических поражений у мужчин преобладали поражения полового члена в 72,7%, в том числе – поражение головки полового члена выявлены у 81,8%, поражение тканей уздечки у 54,5%, губки уретрального канала у 45,5%, кожи ствола полового члена у 27,3%, перианальная область у 27,3%, мошонки у 18,3%, в 27,3% случаев наблюдалось сочетанное поражение полового члена и перианальной области.

5. Оптимизирован протокол стандартного комплексного лечения ограниченной склеродермии с учетом аногенитальной локализации, в который включена курсовая терапия пролонгированным антифиброзным ферментным препаратом - бовгиалуронидаза азоксимер в виде вагинальных и ректальных суппозиторий, бактериофаг гель «Фагогин», фотодинамическая терапия. Достигнута стойкая ремиссия процесса в 58,1% после 3 курсов терапии, в 17,7% - после 4 курсов, 11,3% после 2 курсов. Эффективность оптимизированного метода лечения составляет не менее 98%.

#### **Внедрение в практику результатов исследования**

Разработанные нами диагностические критерии и основные гендерные клинико-топографические особенности поражений аногенитальной области при ограниченной склеродермии и оптимизированный протокол стандартной комплексной терапии ограниченной склеродермии с учетом аногенитальной локализации внедрены в практическую и преподавательскую деятельность клиники и кафедры кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

#### **Апробация диссертации**

Основные материалы диссертации представлены и обсуждены на:

- 1130-м заседании Московского общества дерматовенерологов и косметологов имени А.И.Поспелова (Москва 2018г).

- Рахмановские чтения: Московской дерматологической школе 150 лет: от истоков до современной дерматовенерологии и косметологии” XXXVI Научно-практическая конференция с международным участием (2019 г).
- XIX Всероссийского съезда дерматовенерологов и косметологов (РОДВК) (Москва 2019г)
- XXXVII Научно-практическая конференция «Рахмановские чтения»: «Современная дерматовенерология и междисциплинарные связи» ( Москва 2020г.)
- На заседании апробационной комиссии на кафедре кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва 18 февраля 2020г).

### **Публикации**

По материалам диссертации опубликовано 12 научных работ, в том числе 7 в журналах, включенных в перечень рецензируемых изданий, для публикаций основных результатов диссертационных исследований, а также 1 научная работа индексируемая в Scopus.

### **Личный вклад автора**

Настоящее исследование выполнено на основании анализа результатов обследования 104 больных с различными клиническими формами ограниченной склеродермии. Все научные положения работы, выводы и рекомендации обоснованы и вытекают из анализа клинических объективных данных. Все результаты, используемые в работе, получены автором лично.

### **Объем и структура работы**

Диссертация изложена на 162 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы собственных исследований, заключения, выводов. Работа иллюстрирована 31 таблицами, 14 графиками и 27 фотографиями. Указатель литературы включает 35 отечественных и 115 зарубежных источников.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Диссертация соответствует шифру научной специальности 14.01.10 – Кожные и венерические болезни (кожные и венерические болезни – область медицинской науки, изучающая кожных покров и видимые слизистые оболочки в норме и патологии) и 3 и 4 пунктам формулы специальности.



## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Условия, объем и методы исследований

Исследования проводились на базе кафедры кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова, лечебно-диагностическом отделении УКБ №2 ПМГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет) в период с 2017 по 2019 гг.

#### Критерии включения в исследование:

Клинический диагноз «ограниченная склеродермия»; возраст от 18 до 70 лет; понимание пациентом сути исследования и подписание информированного согласия, изначально высокая готовность следовать предписаниям врача; неиспользование пациентом других методов лечения, в том числе самолечения, за исключением предложенных врачом.

#### Критерии исключения:

Наличие сопутствующей соматической патологии у пациентов в стадии обострения, онкологические заболевания, нарушения функции печени, психические расстройства, системные заболевания соединительной ткани, сахарный диабет, абсцессы; наличие в анамнезе инфицирования ВИЧ, вирусом гепатита В или С, туберкулезом; злокачественные новообразования кожи или диагноз «онкологическое заболевание», установленный в течение 3 лет перед началом исследования; беременность, период лактации; индивидуальная непереносимость гиалуронидазы, препарата Полиоксидоний, препарата Лонгидаза.

### Материалы и методы

Всего под наблюдением находилось 104 пациента с различными клиническими формами ограниченной склеродермии (бляшечная склеродермия, линейная склеродермия, склероатрофический лишай, атрофодермия Пазини–Пьерини). Распределение пациентов по полу: женщин -82,7% (86 человек), мужчин –10,5% (18 человек). Основная группа больных находилась в возрастной медиане от 51 до 70 лет, что составило 47,1%, вторая по численности группа была в возрасте от 20 до 30 лет, что составило 34,6%.

При анализе клинических вариантов склероатрофических поражений мы использовали общеклиническую классификацию предложенную S.Peterson [*Peterson LS, Nelson AM Su WP. Classification of morphea (localized scleroderma). Mayo Clinical Proceeding.1995*], согласно которой выделяют бляшечную, генерализованную,

буллезную, линейную, глубокую форму ограниченной склеродермии и атрофодермию Пазини-Пьерини. Склероатрофический лишай является одним из вариантов бляшечной склеродермии.

Всем исследуемым пациентам проводилось комплексное клинико-лабораторное обследование, предусмотренное стандартом которое включало: общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, ревмопробы, антицентромерные антитела, антитела к Scl 70, исследования на наличие боррелиозной инфекции методом иммуного блоттинга в формате иммуночипа. [Тест система для иммуного блоттинга в формате микрочипа (Россия, ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора) Система позволяет обнаружить наличие специфических антител к 8 различным иммуногенным белкам *Borrelia garinii*, *Borrelia afzelii* (p100, VlsE, p58, p41, p39, BBK32, OspC, p17)]. Комплекс исследований на инфекции передающиеся половым путем (ИППП); вирус папилломы человека (HPV) высокого канцерогенного риска (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68); простого герпеса I и II типа (ВПГ I/II) методом полимеразной цепной реакции (ПЦР).

#### **Оценка распространенности и степени тяжести кожного процесса**

Для оценки активности, распространенности и степени тяжести кожного процесса использовалась бальная оценка по Ramsden и Silman [Ramsden M.F., Goldsmith C.H., et al. *Clinical assessment of scleroderma. Arthritis and Rheumatism. 1986;29:61*]. Были выделены следующие анатомических области, включающих: пальцы левой кисти (1), пальцы правой кисти (2), тыльная поверхность левой кисти (3), тыльная поверхность правой кисти (4), левое предплечье (5), правое предплечье (6), левое плечо (7), правое плечо (8), левое бедро (9), правое бедро (10), левая голень (11), правая голень (12), тыльная поверхность левой стопы (13), тыльная поверхность правой стопы (14), лицо (15), живот (16), передняя поверхность грудной клетки (17). В каждой анатомической области оценивалась плотность кожи по 3-х балльной шкале. 0 баллов – норма, 1 балл – легкое уплотнение кожи, 2 балла – умеренное уплотнение кожи, 2 балла- умеренное уплотнение кожи, кожу невозможно зацепить в складку, 3 – балла – сильное уплотнение кожи, утрата подвижности. Баллы начисленные за все анатомические области суммируются и в результате определяется степень тяжести процесса. I степень тяжести - от 1 до 14 баллов, II степень тяжести - от 13 до 29 баллов, III степень тяжести - от 30 до 39 баллов, IV степень тяжести - более 40 баллов.

### **Активность процесса оценивали с помощью индекса активности в баллах.**

1 балла - эритема или отек, 2 балла - индуративное поражение кожи, 3 балла - индурация очагов с лиловым венчиком по периферии, рост площади очага либо появление новых очагов.

### **Оценка топографической локализации и степени склероатрофических поражений аногенитальной зоны у мужчин и женщин.**

Нами применяется индекс степени поражения и атрофии половых органов и перианальной области. [Kahaleh MB, Sultany GL, 1986]. У женщин выделены 7 анатомических областей: лобок (1), преддверие влагалища (2), большие половые губы (3), малые половые губы (4), клитор (5), отверстие наружного мочеиспускательного канала (6) промежность (7), перианальная область. У мужчин выделено 4 анатомические области: головка полового члена (1), уздечка полового члена (2), крайняя плоть (3), ствол полового члена (4). В каждой анатомической области оценивалась выраженность атрофии.

### **Оценка степени выраженности негативного влияния заболевания на качество жизни больного**

Мы использовали индекс влияния кожного заболевания на качество жизни (Impact of Skin Disease on Daily (ISDL))[Finly A Y, Khan GK. *Dermatology Life Quality Index (DLQI): simple practical measure for routine clinical use. Clinical and Experimental Dermatology. 1994*], который оценивался нами до и после лечения.

### **Метод лечения**

Для пациентов с поражением аногенитальной локализации нами был оптимизирован стандартный курс комплексной терапии ограниченной склеродермии (инъекции бензилпенициллина натриевой соли в дозе 500000 ЕД 4 раза в сутки в/м, в течение 10 дней (курсовая доза 20 млн ЕД), трентал в дозе 100 мг по 1 таблетке 3 раза в сутки в течение 1 месяца, в который дополнительно к основному включили современный антифиброзный ферментный препарат пролонгированного действия - бовгиалуронидазу азоксимер в виде вагинальных (женщины) или ректальных (мужчины) суппозиторий в дозировке 3 тыс ЕД 1 раз в 2 дня, до (курсовая доза 30 тыс. ЕД); наружно применялся бактериофаг гель «Фагогин» по 5-7 мл 3 раза в день в течение 1 месяца и локальную фотодинамическую терапию зон поражения, которая проводилась с использованием инновационного фотосенсибилизатора глутамиламидоэтил индола, с диапазоном излучения длинны

волны 660 нм, что соответствует красному спектру световой волны, мощность излучения 40-70 мВт/см<sup>2</sup>, однократная доза составляла 80 Дж/см<sup>2</sup>. Длительность сеанса фототерапии составляла 10 минут. Курс лечения включал 3- 5 сеансов. После проведения курса комплексной терапии, назначался перерыв в 1,5-2 месяца, максимальное количество курсов не превышало 5.

Эффективность курса проведенной терапии оценивали по наличию положительной клинической динамики со стороны склероатрофического процесса (уменьшение и отсутствие субъективных жалоб, уменьшение плотности очагов, исчезновение или побледнение венчика гиперемии, отсутствие роста старых очагов и появления новых, динамики индекса степени тяжести кожного процесса по Ramsden и Silman, индекса активности, индекса степени поражения и атрофии тканей и индекса влияния кожного заболевания на качество жизни (*ISDL*).

**Статистическая обработка** полученных данных проводилась с использованием статистической программы «Statistica», версия 6.0. (StatSoft Inc., США). С использованием параметрического критерия Стьюдента (t-критерия). При сравнении частотных показателей для оценки достоверности использовали критерий  $\chi^2$  или точный критерий Fisher. Различия считали статистически достоверными при  $p < 0,05$ .

## **РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

В исследуемой группе из 104 пациентов нами выявлены 62 человека у которых кроме поражений кожи туловища отмечались склероатрофические поражения в аногенитальной зоны.

При анализе структуры клинических вариантов ограниченной склеродермии, нами выявлено, что наибольшее количество пациентов было с клинической картиной бляшечной склеродермии, которая выявлена у 78 человек, что составило 75%, клиническая картина склероатрофического лишена выявлена нами у 23 человек, что составило 22,2% и явилось второй по численности группой. Клиническая картина атрофодермии Пазини-Пьерини выявлена у 2 человек, что составило 1,9%, линейная склеродермия у 1 человека, что составило 0,9%.

Склероатрофические поражения аногенитальной локализации, наблюдались у 40 больных бляшечной склеродермией (64,5%), у 21 больного склероатрофическим лихеном (33,8%), а также у 1 больного линейной склеродермией (1,7 %).

Поражения аногенитальной локализации, наблюдались чаще у женщин – 82,9% (51 больной), чем у мужчины - 17,1% (11 больных), таким образом количество женщин значительно превышает количество больных мужчин. (график 1)

По возрасту больные этой группы (n=62) распределились следующим образом: от 20 до 30 лет - 8 человек (12,9%), от 31 до 40 лет - 10 человек (16,1%), от 41 до 50 лет – 17 человек (27,4 %), от 51 до 60 - 11 человек (17,7%), от 61 до 70 - 15 (24,2%), от 71 года и старше - 1 человек (1,6%). Таким образом основная группа больных с поражением половых органов встречается в возрастной медиане от 41 до 50 и от 61 до 70 лет, что соответствует периоду пре и постменопаузы. (график 1)

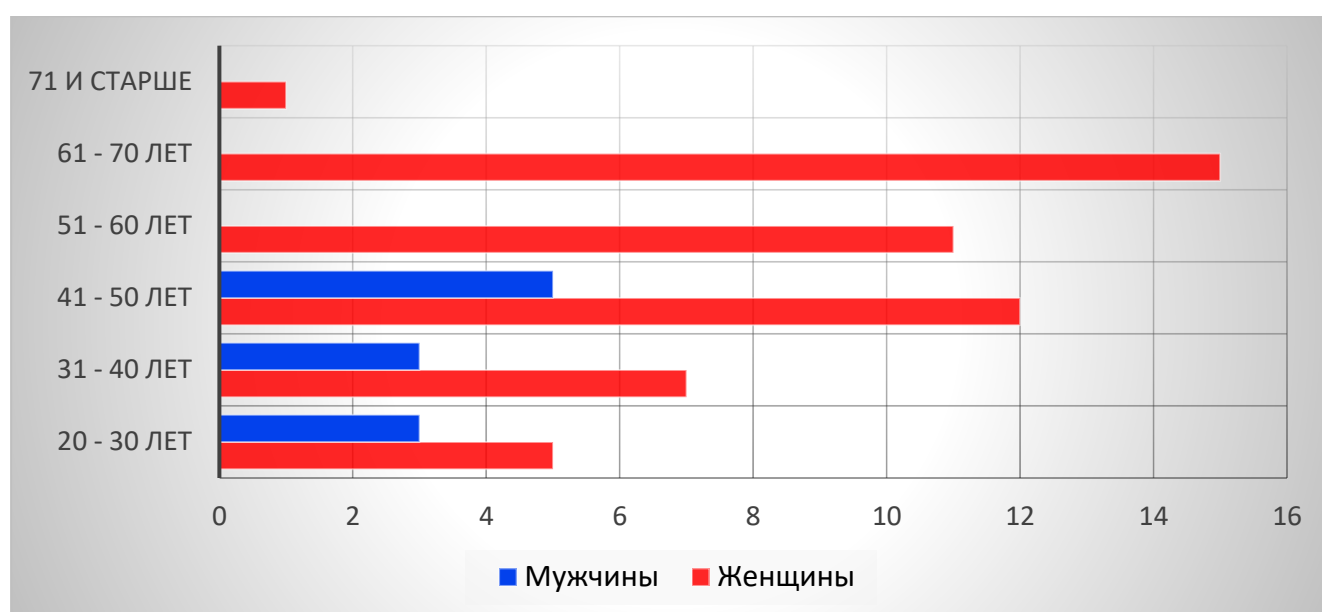


График 1. Распределение больных склероатрофическим поражением аногенитальной локализации по полу и возрасту.

При анализе клинических особенностей распространенности склероатрофических поражений кожного покрова и слизистой половых органов, нами установлено, что в 32,3% случаев склероатрофический процесс носил изолированный характер и локализовался только в аногенитальной зоне, без типичных проявлений на коже туловища. В остальных 67,7% случаев процесс носил сочетанный характер и имел типичные клинические проявления на коже и в аногенитальной зоне. (график 2) Так, при анализе структуры клинических вариантов ограниченной склеродермии, у исследуемой группы пациентов, нами показано, что изолированное поражение аногенитальной локализации (без поражения на коже туловища), наблюдалось при склероатрофическом

лихене в 32,3 % проценте случаев (n=20) При этом, обращает на себя внимание, что в 19,4% случаев (n=12) нами выявлены сочетанные поражения склероатрофического лишена кожи туловища и аногенитальной зоны. Наиболее часто в 46,7% случаев (n=29), нами выявлено сочетание поражения кожи туловища и аногенитальной зоны при бляшечном варианте ограниченной склеродермии. В 1,7% случаев (n=1) нами выявлено сочетание линейной склеродермии кожи туловища с склероатрофическими поражениями половых органов.

При проведении подробного анализа особенностей топографической локализации склероатрофических поражений аногенитальной зоны у женщин, нами выявлено, что ткани вульвы были поражены у 35 человек (68,6%), сочетанное поражение тканей вульвы и перианальной области наблюдалось у 11 человек (21,6%), изолированное поражение перианальной области определялось у 5 человек (9,8%). Лобок поражен у 30 больных (65,2%), поражение малых половых губ наблюдалось у 42 человека (91,3%), поражение больших половых губ отмечено у 39 человек (84,8%), клитор поражен у 33 человек (71,4%), наружное отверстие мочеиспускательного канала поражено у 33 человек (71,4%), вход во влагалище поражен у 40 человек (86,8%), поражение тканей промежности наблюдалось у 35 человек (76,1%), перианальная область поражена у 24 человек (47%). (график 2)

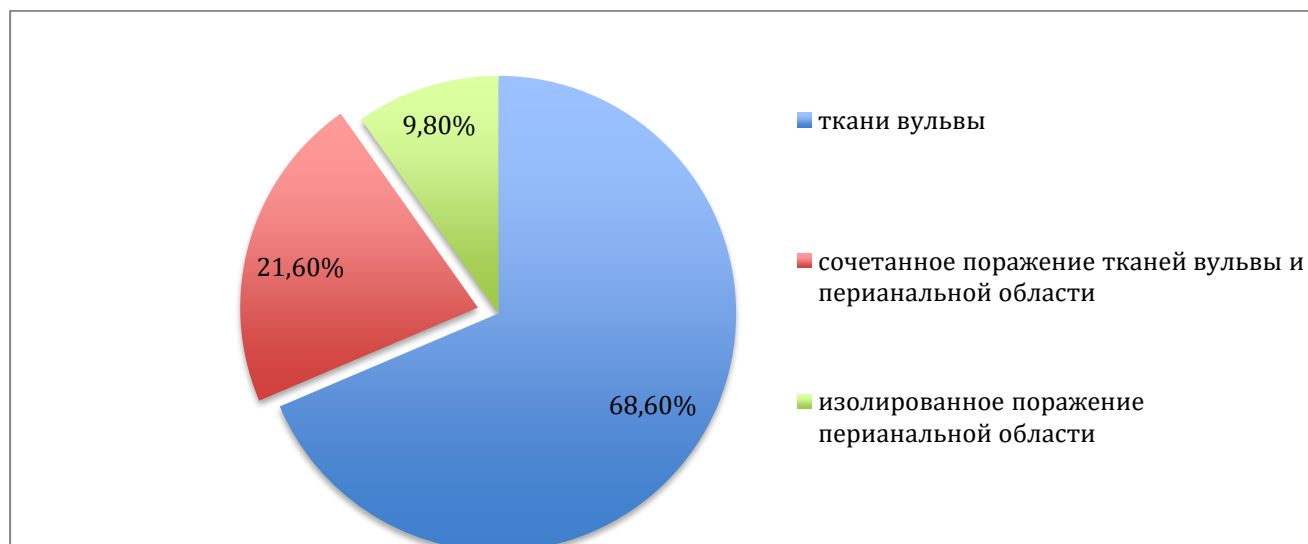


График 2. Особенности топографической локализации поражений половых органов при ограниченной склеродермии у женщин (n=51).

При анализе особенностей структуры топографической локализации склероатрофических поражений у *мужчин*, нами установлено, что изолированное

поражение склероатрофическим лишеном наружных половых органов наблюдалось у 8 больных (72,7%), сочетанное поражение наружных половых органов и перианальной области наблюдалось у 3 больных (27,3%). Склероатрофическое поражение головки полового члена выявлены у 9 человек (81,8%), поражение тканей уздечки у 6 человек (54,5%), губки уретрального канала у 5 человек (45,5%), кожи ствола полового члена у 3 человек (27,3%), перианальная область у 3 человек (27,3%), мошонки у 2 человек (18,3%). (график 3)

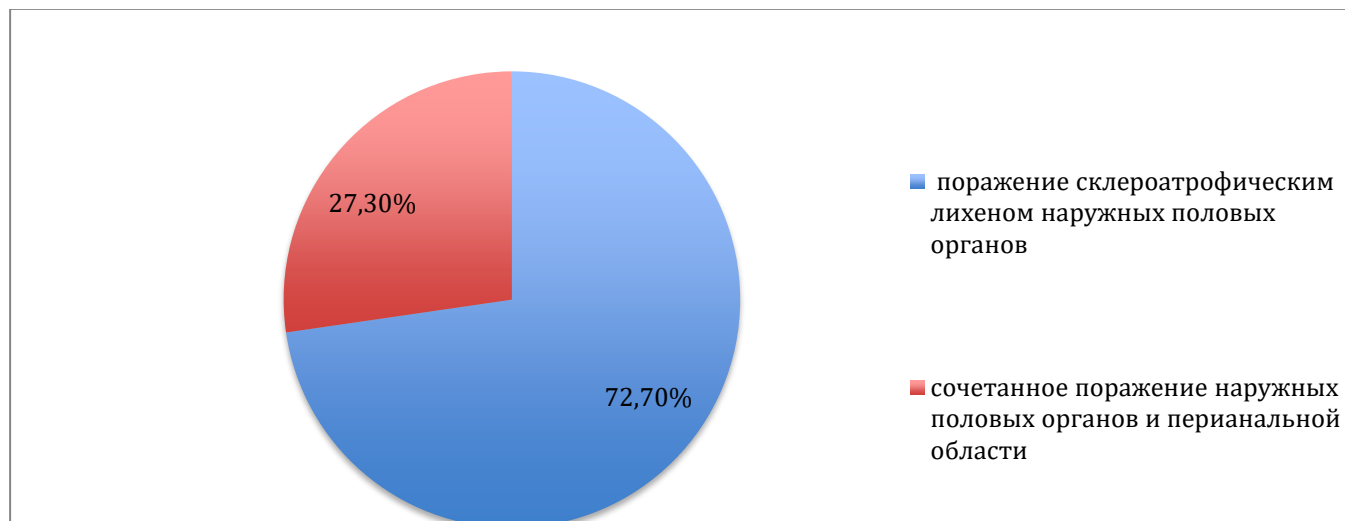


График 3. Особенности топографической локализации поражений половых органов при ограниченной склеродермии у мужчин (n=11).

При анализе особенностей клинических проявлений в 54 случаях (87,1%) наблюдалось наличие венчика гиперемии вокруг очагов, наиболее часто у больных с сочетанным поражением экстрагенитальных очагов бляшечной склеродермии и склероатрофическим лишеном аногенитальной локализации - 28 больных (45,2%). Наличие выраженной плотности, уменьшение подвижности тканей в очагах, при пальпации, наблюдалось у 58 (95,2%) больных, наиболее часто у больных с сочетанным поражением экстрагенитальных очагов бляшечной склеродермии и склероатрофическим лишеном аногенитальной локализации - 28 больных (45,2%).

При анализе степени тяжести склероатрофических изменений (индекса степени тяжести кожного процесса по Ramsden и Silman), нами отмечено, что основной группе больных 38 человек (61,3%) индекс соответствовал I степени тяжести кожного процесса (от 1 до 14 баллов), лишь у 4 больных (6,5%) (2 больных с склероатрофическим лишеном экстрагенитальной и аногенитальной локализации и 2 больных с сочетанным поражением

экстрагенитальных очагов бляшечной склеродермии и склероатрофического лишена аногенитальной локализации) наблюдалась II степени тяжести кожного процесса (от 15 до 29 баллов). III степень тяжести (от 29 до 39 баллов) и IV степень тяжести (более 40 баллов) процесса не наблюдался ни у одного больного. Индекса степени тяжести кожного процесса по Ramsden и Silman у больных с сочетанием экстрагенитальных очагов бляшечной склеродермии и склероатрофического лишена аногенитальной локализации был наибольшим и равен  $8,1 \pm 2,1$  баллов, у больных с склероатрофическим лихеном экстрагенитальной и аногенитальной локализации  $3,5 \pm 1,5$  баллов, у больного с сочетанием экстрагенитального очага линейной склеродермии и склероатрофического лишена аногенитальной локализации -  $2,25 \pm 1,3$  баллов.

Индекс активности процесса в 6,5% случаев ( $n=4$ ) соответствовал 1 баллу. Активность процесса равная 2 баллам определялась в 19,4% ( $n=12$ ). Активность процесса равная 3 баллам выявлена в 74,2% случаев ( $n=46$ ).

При анализе индекса степени поражения и атрофии в аногенитальной зоне, нами установлено, что в 40,3% случаев ( $n=25$ ) соответствовал I степени тяжести (от 0 до 7 баллов). II степень тяжести поражения и атрофии аногенитальной зоны (от 7 до 14 баллов), наблюдалась в 56,5% случаев ( $n=35$ ). III степень тяжести поражения и атрофии (более 14 баллов), наблюдалась в 4,9% случаев ( $n=3$ ).

Индекс степени поражения и атрофии у больных с склероатрофическим лихеном аногенитальной локализации соответствовал  $7,8 \pm 2,1$  баллов у больных с склероатрофическим лихеном экстрагенитальной и аногенитальной локализации  $7,25 \pm 1,3$  баллов, у больных с сочетанием экстрагенитальных очагов бляшечной склеродермии и склероатрофического лишена аногенитальной локализации  $10,5 \pm 2,5$  баллов, у больного с сочетанием экстрагенитального очага линейной склеродермии и склероатрофического лишена аногенитальной локализации  $7,25 \pm 1,3$ .

В ходе подробного анализа характера субъективных жалоб больных со склероатрофическими поражениями аногенитальной области выявлено, что преобладающими жалобами являлся зуд, который беспокоил в 77,4% случаев (48 человек); нарушение сна, отмечалось в 48,4% случаев (30 человек); болезненность в зоне поражения отмечалась в 59,7% случаев (37 человек); парестезии в 75,8% случаев (47 человек); сухость и чувство стягивания в 80,6% случаев (50 человек); нарушение сексуальной активности было отмечено в 51,6% случаев (32 человек).



При обследовании всех пациентов с склероатрофическими поражениями (n=104) мы не выявили признаков системной склеродермии и наличия боррелиозной инфекции.

При анализе сопутствующей хронической патологии у группы больных со склероатрофическими поражениями аногенитальной зоны (n=62), нами было установлено, что в 71% случаев (44 больных) выявлены инфекции передающиеся половым путем (ИППП), среди которых в 86,4% случаев (у 38 женщин) и в 17,1% случаев (у 6 мужчин). В 33,9% (21 больной) случаев обнаружены: вирус папилломы человека (HPV) высокого канцерогенного риска (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68) и вирус простого герпеса I и II типа (ВПГ I/II).

Таким образом склероатрофические поражения аногенитальной локализации сочетались с бактериальным вагинозом – в 38,6% случаев (17 больных), хроническим хламидиозом (*Chlamydia trachomatis*) – в 29,5% случаев (13 больных), хроническим трихомонозом (*Trichomonas vaginalis*) – в 15,9% случаев (7 больных), хроническая микоплазма (*Mycoplasma genitalium*) – у 13,6% (6 больных), хронической гонорей (*Neisseria gonorrhoeae*) – в 2,3% случаев (1 больной); (график 4)

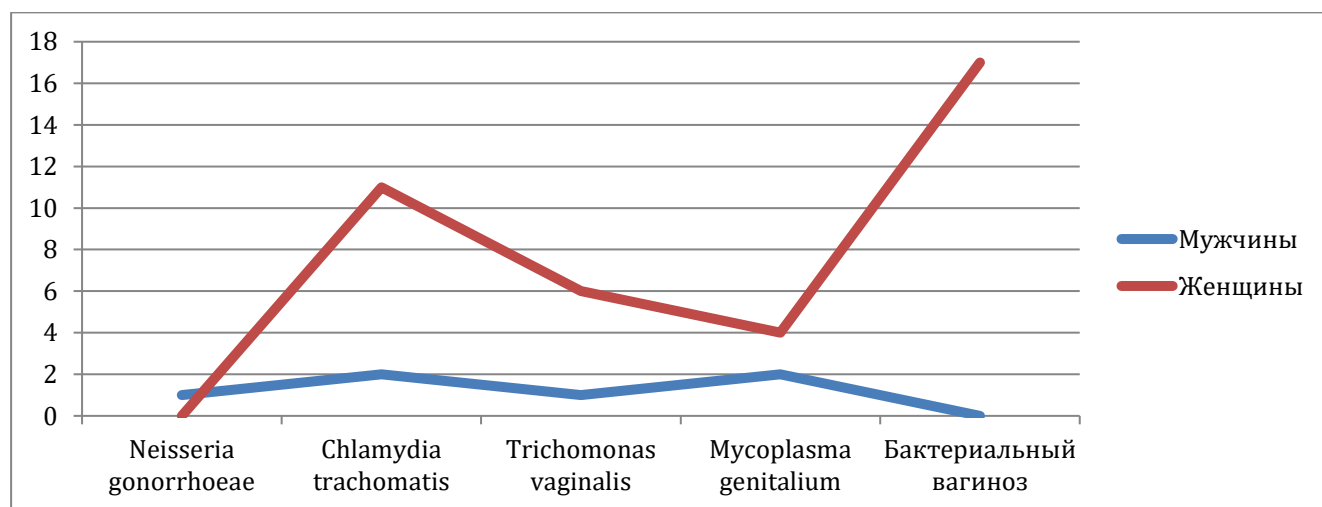


График 4. Ассоциация склероатрофических поражений аногенитальной локализации с инфекциями передающимися половым путем (ИППП) и воспалительные заболевания малого таза.

Проанализирован флороценоз урогенитального тракта у женщин с СЛ аногенитальной локализации, мы установили что наиболее часто из представителей условно-патогенной флоры встречались: *Gardnerella vaginalis* - в 52,3% случаев (27 больных), *Staphylococcus spp.* - в 86,3% случаев (44 больных), *Streptococcus spp.* – в 72,5% случаев (37 больных), *Enterobacteriaceae* – в 31,4% случаев (16 больных), *Ureaplasma*

urealyticum – в 21,7% случаев ( 11 больных), Ureaplasma parvum – в 13,7% случаев ( 7 больных), грибы рода Candida – в 56,7 % случаев (29 больных), Mycoplasma hominis – в 1,9% случаев (1 больной).

При обследовании мы выявили, что вирус папилломы человека (ВПЧ) и простого герпеса (ВПГ I/II) обнаружены у 33,8 % (n=21) с склероатрофическими поражениями аногенитальной зоны, среди которых 16 женщин (25,8%) и 5 мужчин (8,1%). Таким образом хроническая персистирующая вирусная инфекция (ВПЧ, HPV) с высоким онкогенным потенциалом (16, 18, 33, 52) у пациентов с склероатрофическими поражениями половых органов, вызывает значимый интерес ввиду высоких рисков развития злокачественной трансформации. (график 5)

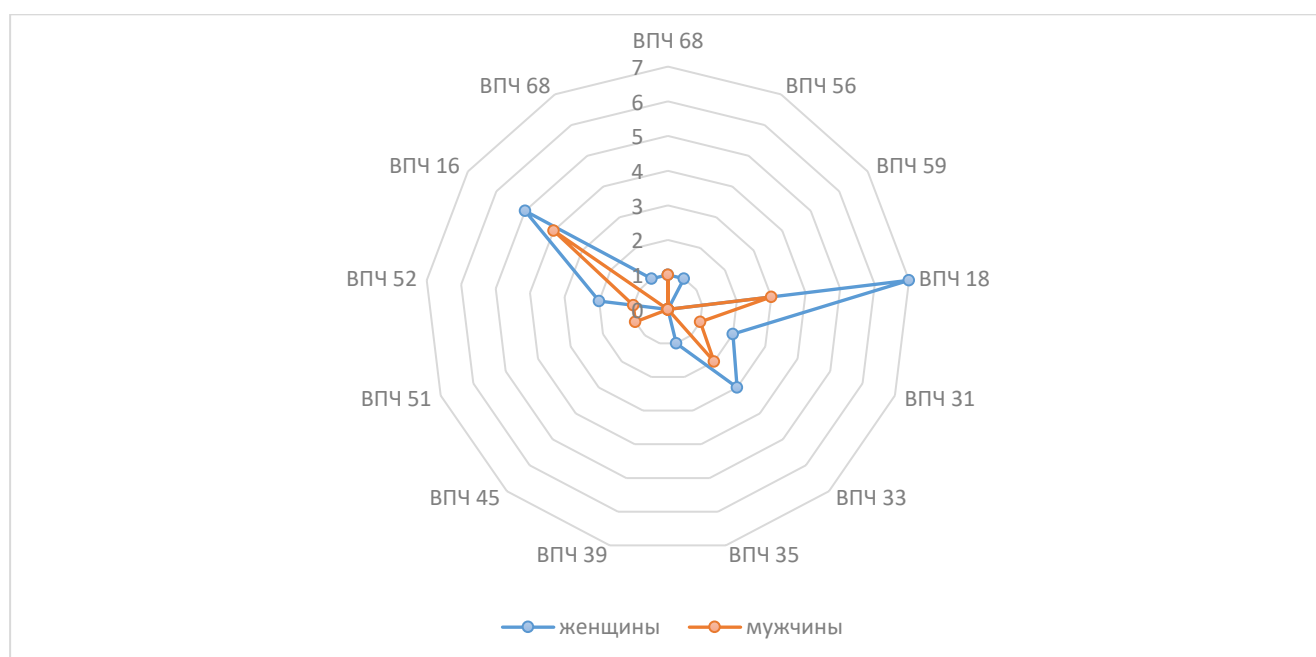


График 5. Ассоциация склероатрофических поражений аногенитальной локализации с вирусом папилломы человека (ВПЧ) высокого канцерогенного риска.

Склероатрофические поражения аногенитальной локализации сочетались с хронической персистирующей вирусной инфекцией: вирус простого герпеса II типа (ВПГ II) – в 16,1% случаев (11 больных), вирус простого герпеса I типа (ВПГ I) – в 6,4% случаев (3 больных). (график 6)

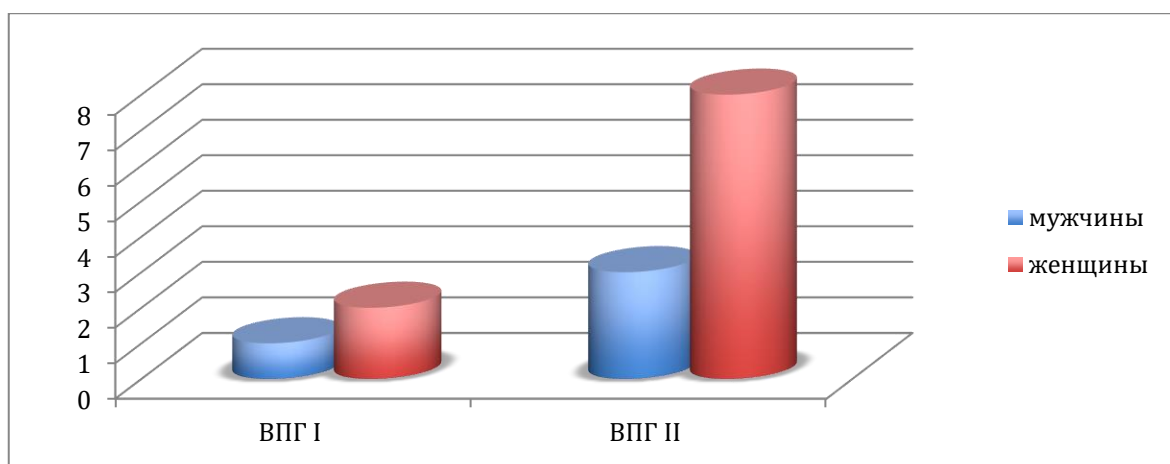


График 6. Ассоциация склероатрофических поражений аногенитальной локализации с вирусом простого герпеса (ВПГ I/II).

При анализе сопутствующей хронической патологии у группы пациентов ( $n=62$ ) с поражениями аногенитальной локализации, большой интерес представляет анализ заболеваний органов малого таза, которые были выявлены в 40,3% ( $n=25$ ): аденомиоз выявлен в 19,3% случаев ( $n=12$ ), аднексит в 4,8% случаев ( $n=3$ ), сальпингит в 4,8% случаев ( $n=3$ ), цистит в 4,8% случаев ( $n=3$ ), сальпингоофорит в 3,2% случаев ( $n=2$ ), простатит в 3,2% случаев ( $n=2$ ), аденома простаты в 1,6% случаев ( $n=1$ ).

Эффективность курса проведенной терапии оценивали по наличию положительной динамики со стороны склероатрофического процесса (уменьшение плотности очагов, исчезновение или побледнение венчика гиперемии, отсутствие роста старых очагов и появления новых, динамики индекса степени тяжести кожного процесса по Ramsden и Silman, индекса активности, индекса степени поражения и атрофии тканей) и динамики индекса влияния кожного заболевания на качество жизни.

Все пациенты с выявленными хроническими инфекциями передающимися половым путем (ИППП) методом (ПЦР), находятся на диспансерном учете и получают лечение согласно протоколам клинических рекомендаций. (РОДВК 2020)

Так из 62 пациентов с ОС и поражением аногенитальной зоны, основному количеству больных – 56,5% (35 человек) потребовалось 3 курса комплексной терапии, 16,1% (10 человек) - 4 курса, 11,3% (7 человек) – 2 курса, 6,4% (4 человек) – 1 курс и 8,1% (5 человек) потребовалось 5 курсов для полной стабилизации процесса. На фоне проведенной комплексной терапии, уменьшение плотности очагов наблюдалось у 48 (77,4%) больных, побледнение венчика гиперемии наблюдалось у 28 (45,1%) больных.

Отсутствие роста старых очагов и появления новых отмечено у 62 (100%) больных, уменьшение размеров очагов – у 39 (72,6%) больных. (график 7)



График 7. Динамика клинических симптомов после комплексной терапии склероатрофического поражения кожи и аногенитальной зоны.

При анализе динамики индекса степени тяжести кожного процесса по Ramsden и Silman, нами отмечено, что до лечения в 61,3% случаев (n=38) кожный счет соответствовал I степени тяжести кожного процесса, после проведения комплексного лечения в 41,9% случаев (n=26) активность процесса соответствовала I степени тяжести кожного процесса, у 9 больных наблюдался практический полный регресс очагов. II степени тяжести кожного процесса (от 15 до 29 баллов) до лечения наблюдалась в 6,5% случаев (n=4), после проведенного лечения у данных больных отмечалась положительная динамика со стороны кожного процесса и процесс стал соответствовать I степени тяжести. III степень тяжести (от 29 до 39 баллов) и IV степень тяжести (более 40 баллов) процесса не наблюдался ни у одного больного. Индекс активности процесса до проведенной комплексной терапии соответствовал 1 баллу, в 6,5% случаев, после лечения процесс не имел признаков активности. Активность процесса соответствовала 2 баллам в 19,4% до проведенной комплексной терапии после лечения процесс не имел признаков активности. Активность процесса равная 3 баллам до лечения выявлена в 74,2% случаев.

Для оценки топографии и степени склероатрофических поражений аногенитальной зоны использовался индекс степени поражения и атрофии тканей. При анализе

топографии и степени атрофии в аногенитальной зоне, нами отмечено, что до лечения индекс степень поражения и атрофии в 38,7% случаев (n=24) соответствовал I степени тяжести, после лечения у 13 больных отмечалось выраженное уменьшение распространённости и атрофии. II степень тяжести поражения и атрофии тканей наблюдалась в 54,8% случаев (n=34), после проведенного лечения у данных больных отмечалась положительная динамика и процесс стал соответствовать I степени тяжести у 24 больных. III степень тяжести поражения и атрофии половых органов и перианальной области наблюдалась в 6,5% случаев (n=4), после проведенного лечения у 3 больных отмечается выраженная динамика, процесс стал соответствовать II степени тяжести. (график 8)

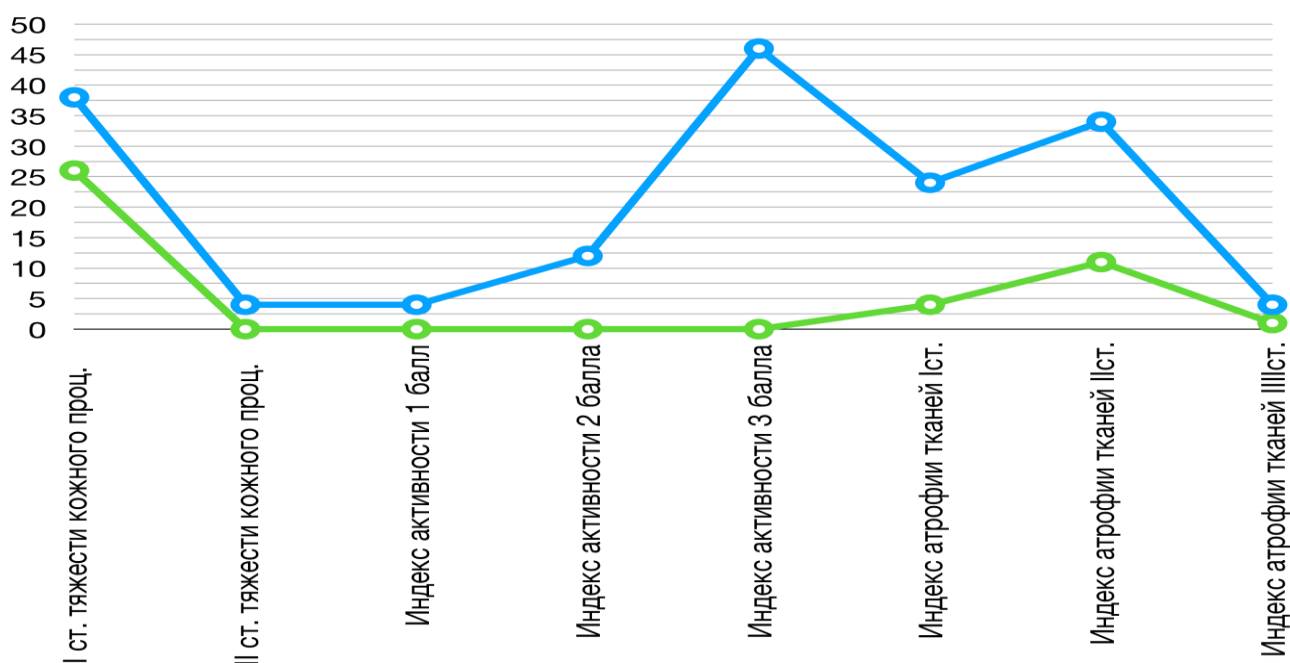


График 8. Динамика индексов степени тяжести, активности склероатрофических поражений кожи и аногенитальной зоны (до и после лечения).

При анализе субъективных ощущений, нами отмечено, что до лечения зуд аногенитальной области встречался 77,4% случаев (n=48), после проведения комплексного лечения соответствовал в 24,2% случаев (n=15). Наличие болезненных ощущений в очагах поражений наблюдалась в 59,7% случаев (n=37), однако после лечения определялась в 17,7% (n=11). Парастезии наблюдались в 75,8% (n=47), однако после лечения лишь в 19,4% случаев (n=12). Чувство стягивания и сухость до лечения наблюдалась в 80,6% (n=50), после лечения в 37,1% (n=23). Нарушения сна определялось в

77,4 % (n=48). случаев, однако после лечения лишь в 8,1% (n=5) случаев. Нарушение сексуальной жизни до лечения встречалось в 51,6% (n=32). случаев, после лечения в 22,6% случаев (n=14).

После проведения комплексного курса лечения отмечается значительное повышение качества жизни у всех больных. У больных с склероатрофическим лихеном аногенитальной локализации индекс влияния кожного заболевания на качество жизни (Impact of Skin Disease on Daily (ISDL)) уменьшился с  $11 \pm 5$  баллов до  $1 \pm 5$  баллов, у больных с склероатрофический лихен экстрагенитальной и аногенитальной локализации с  $11 \pm 5$  баллов до  $1 \pm 5$  баллов, у больных с сочетанием экстрагенитальных очагов бляшечной склеродермии и склероатрофического лихена аногенитальной локализации  $21 \pm 5$  баллов до  $1 \pm 5$  баллов, у больных с сочетанием экстрагенитального очага линейной склеродермии и склероатрофического лихена аногенитальной локализации с  $6 \pm 2$  баллов до  $2 \pm 3$  балл.

## ВЫВОДЫ

1. Впервые выявлена частота встречаемости поражений аногенитальной зоны в структуре основных клинических вариантов ограниченной склеродермии пациентов Московского региона, которая составила 59,6% случаев, среди них женщины составили 82,9%, мужчины - 17,1%.

2. Установлены основные гендерные клинико-топографические особенности поражений аногенитальной области при ограниченной склеродермии. У женщин в 68,6% случаев наблюдалось обширное поражение тканей вульвы, в 21,6% случаев наблюдалось сочетанное поражение тканей вульвы и перианальной области, в 9,8% наблюдалось поражение перианальной области. У мужчин поражение наружных половых органов наблюдалось в 72,7% , а в 27,3% случаев оно было сочетанным с перианальной областью.

3. Впервые была установлена ассоциация склероатрофических поражений аногенитальной зоны с хроническими бактериальными и вирусными инфекциями передающимися половым путем, которые выявлены в 70,9 % случаев. Склероатрофические поражения аногенитальной локализации сочетались с бактериальным вагинозом в 38,6% случаев, хроническим хламидиозом (*Chlamydia trachomatis*) в 29,5% случаев, хроническим трихомониазом (*Trichomonas vaginalis*) в

15,9% случаев, хронической микоплазменной инфекцией (*Mycoplasma genitalium*) в 13,6% случаев, хронической гонореей (*Neisseria gonorrhoeae*) в 2,3% случаев; В 33,9% случаев обнаружен вирус папилломы человека (HPV) высокого канцерогенного риска (16, 18) и вирус простого герпеса I и II типа (ВПГ I/II).

4. Оптимизирован протокол стандартного курсового комплексного лечения ограниченной склеродермии, в который включен дефиброзирующий системный препарат (бовгиалуронидаза азоксимер), бактериофаг (фагогин) и фотодинамическая терапия красным светом 660 нм. Лечение получили 62 пациента, достигнута стойкая ремиссия процесса в 58,1% случаев после 3 курсов терапии, в 17,7% - после 4 курсов, 11,3% после 2 курсов. Эффективность оптимизированного метода лечения составляет не менее 98%.

5. В результате лечения больных по оптимизированному протоколу отмечалась выраженная динамика индекса качества жизни (ISDL), который уменьшился в 10 раз, с  $11 \pm 5$  баллов до  $1 \pm 5$  баллов.

#### СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Снарская Е.С., Семенчак Ю.А. Поражение половых органов при ограниченной склеродермии. // Материалы конференции «Рахмановские чтения: перспективные направления диагностики и терапии в дерматовенерологии и косметологии» XXXV Научно-практическая конференция с международным участием. – 2018. – С.92-94.

2. Семенчак Ю.А., Снарская Е.С. Склероатрофический лишай. / **Врач.** – 2018. – №8. – С.26-34.

3. Снарская Е.С., Семенчак Ю.А. Аногенитальная локализация ограниченной склеродермии, особенности терапии // Материалы конференции «Рахмановские чтения: Московской дерматологической школе 150 лет: от истоков до современной дерматовенерологии и косметологии» XXXVI Научно-практическая конференция с международным участием. – 2019. – С.79-82.

4. Снарская Е.С., Семенчак Ю.А. Аногенитальная локализация ограниченной склеродермии у пожилых женщин: сложности диагностики и особенности клинического течения // **Медицинский алфавит.** – 2019. – №26. – Т. 2. – С.12-14.

5. Снарская Е.С., Семенчак Ю.А. Клинические особенности локализованной склеродермии в аногенитальной зоне // **Материалы конференции XIX Всероссийского съезда дерматовенерологов и косметологов (РОДВК).** – 2019. – С.37.
6. Снарская Е.С., Семенчак Ю.А. Склероатрофический лихен аногенитальной локализации: клинико-морфологические, дифференциально-диагностические особенности и комплексный метод лечения // **РМЖ. Медицинское обозрение.** – 2019. – №12. – С.9-12.
7. Семенчак Ю.А. Склероатрофический лихен-современные данные об этиологии, патогенезе, особенностях клинического течения и лечения // **Российский журнал кожных и венерических болезней.** – 2019. – №3-4. – Т. 22. – С.73-85.
8. Семенчак Ю.А., Снарская Е.С. Высыпания аногенитальной локализации // **Российский журнал кожных и венерических болезней.** – 2019. – №3-4. – Т. 22. – С.133-134.
9. Семенчак Ю.А. Оптимизация протокола комплексной терапии ограниченной склеродермии аногенитальной локализации // **Материалы конференции «Рахмановские чтения: современная дерматовенерология и междисциплинарные связи» XXXVII Научно-практическая конференция с международным участием.** – 2020. – С.68-69.
10. Снарская Е.С., Семенчак Ю.А. Гендерные и клинико-топографические особенности поражения аногенитальной зоны у больных при ограниченной склеродермии // **Российский журнал кожных и венерических болезней.** – 2020. – №3. – Т. 23(3). – С.165-173.
11. Семенчак Ю.А. Поражение кожи полового члена // **Российский журнал кожных и венерических болезней.** – 2020. – №2. – Т. 23(2).
12. Олисова О.Ю., Снарская Е.С., Семенчак Ю.А. Инфекции, передаваемые половым путем, и ограниченная склеродермия аногенитальной локализации // **Инфекционные болезни. (Scopus)** – 2020. – № 18(3). – С.95-100.