

Симакова Е.Л.<sup>1,2</sup>, Сахаутдинова И.В.<sup>1</sup>, Муслимова С.Ю.<sup>1</sup>

## Регенеративные подходы с применением аллогенных биоматериалов в терапии склероатрофического лишена

1 - кафедра акушерства и гинекологии №3 ГБОУ ВПО БГМУ, г. Уфа, 2 - ГБУЗ РБ КБ №1, г. Стерлитамак

Simakova E. L., Sakhautdinova I. V., Muslimova S. J.

### Regenerative approaches using allogenic biomaterials in the treatment of lichen sclerosus

#### Резюме

Одним из перспективных направлений в лечении хронического дистрофического процесса вульвы является внедрение регенеративных подходов с применением аллогенных биоматериалов. В нашей клинике пациенткам со склероатрофическим лихеном была разработана и внедрена новая методика с использованием биоматериала «Alloplant® стимулятор регенерации». Оценка эффективности проводилась с учетом динамики клинических и морфологических изменений. **Ключевые слова:** склероатрофический лишень, дистрофия, вульва, аллогенный биоматериал «Alloplant® стимулятор регенерации»

#### Summary

One of the perspective trends in treatment of chronic dystrophic vulvae process due to ineffectiveness of common therapies is allogenic biomaterials use. In our clinic patients with lichen sclerosus were treated by a new method using «Alloplant® - regenerator stimulator» biomaterial. Efficacy was evaluated taking into account the dynamics of clinical and cytological changes. **Key words:** lichen sclerosus, muscular dystrophy, vulva, allogenic biomaterial «Alloplant® stimulator of regeneration»

#### Введение

Проблема терапии дистрофических заболеваний вульвы до настоящего времени остается нерешенной, так как ни один из предложенных методов лечения не предотвращает развития рецидива заболевания и не обеспечивает полного устранения местных морфологических проявлений. Многообразие взглядов на проблему этиологии и патогенеза склероатрофического лишена способствовало появлению нескольких направлений в лечении [1,8,11]. 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].

Неудовлетворительные результаты лечения диктуют необходимость пересмотра подходов к терапии дистрофических заболеваний вульвы, в сторону применения более щадящих методов и видов хирургических энергий [8], внедрению новых подходов с использованием биоматериалов.

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

В ФГБУ МЗ РФ «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии» (г. Уфа) была разработана оригинальная технология обработки тканей (Alloplant®) которая позволяет снизить иммуногенные свойства биоматериалов и нивелировать иммунный компонент клеточной реакции.

На сегодняшний день существует 74 вида биоматериалов. Накоплен большой многолетний опыт применения аллогенных биоматериалов в различных областях хирургии, подкрепленный успешными результатами экспериментальных исследований.

Первые работы, касались офтальмологии, в них были описаны успешные случаи использования биоматериалов Alloplant® при ожогах роговицы [7]. Затем были опубликованы статьи, выпущены монографии, по опыту успешного клинического применения. Все методики по применению в различных областях хирургии были подтверждены результатами морфологических исследований, например, получены данные по регенерации гепатоцитов при лечении цирроза печени [9], при замещении объемных дефектов после удаления доброкачественных новообразований яичников и тела матки [5], при замещении объемных дефектов в пластической и челюстно-лицевой хирургии. Разработан способ эндоскопического

лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки путем обкалывания язвенного дефекта аллогенным биоматериалом Alloplant®. Кроме того, было установлено, что биоматериал Alloplant® может пролонгировать антибактериальный эффект антибиотиков и местных анальгетиков. Клинически выявлен гемостатический интраоперационный эффект, морфологически доказано отсутствие развития спаечного процесса вокруг введенного биоматериала [2,3,5]. Все это положило начало развитию нового направления в современной науке – регенеративному подходу в хирургии.

С целью улучшения результатов лечения склероатрофического лишена и коррекции дегенеративно-дистрофических нарушений в тканях вульвы нами была разработана методика лечения с использованием диспергированной формы аллогенного биоматериала.

**Цель исследования** – изучение эффективности использования аллогенного биоматериала «Alloplant® стимулятор регенерации» при склероатрофическом лихене.

## Материалы и методы

Нами были обследованы и пролечены 59 пациенток с рецидивом после различных видов лечения, в возрасте от 45 до 76 лет, страдающих склероатрофическим лихеном (средний возраст составил 58 лет). В зависимости от типа предшествующего лечения все пациентки были разделены на 3 группы. В первую группу вошли - 24 женщины (41%), которым проводились только обработки гормональными мазями (ультрапотентные кортикостероиды). Вторую группу составили 7 женщин (12%), после лазерную терапию (гелий-неон), в третью группу – были включены 28 пациенток (47%) после деструктивного лечения (лазервапоризация). Длительность заболевания варьировала от 1,5 до 6 лет (в среднем 2,2 года).

Были выявлены следующие клинические формы заболевания: наиболее частой оказалась атрофическая – 49 женщин (83%). У 6 пациенток, что составило (10%) отмечалась эритематозно-отечная, у оставшихся, что составило менее (7%) определены: витилигинозная, эрозивно-язвенная, буллезная формы. Наиболее тяжелые поражения были характерны для эритематозно-отечной, буллезной, эрозивно-язвенной форм. Атрофическая форма склероатрофического лишена характеризовалась средней степенью тяжести клинического течения. При витилигинозной форме отмечались поражения легкой степени с наименьшими клиническими проявлениями.

Нами была разработана методика обкалывания «Alloplant® стимулятор регенерации» при дистрофических заболеваниях вульвы. Она заключается в следующем. Стерильный флакон с биоматериалом предварительно разводится в 3мл физ р-ра (лидокаина), аккуратно взбалтывается. Затем стерильным шприцом с иглой диаметром не менее 1,5 мм (шкала Гейдж G17), проводится забор полученной суспензии в шприц. Далее после 2х кратной обработки антисептиками, проводится подкожное обкалывание с инфильтрацией областей пораженного участка вульвы. Расчет необходимого количества флаконов биоматериала проводится в зависимости от площади

поражения: 1 доза биоматериала в среднем на 3-4 см<sup>2</sup> пораженной поверхности.

Из числа пациенток с атрофической формой лишена, у 22 женщин (45%) помимо обширной площади поражения, в том числе периаанальной области, отмечалась более выраженная степень тяжести клинических проявлений. В дополнение к основному методу обкалывания, этим пациенткам было проведено дополнительное введение суспензии стимулятором регенерации «Alloplant®» по ходу пудендалных нервов.

## Результаты и обсуждение

По данной методике было пролечено 59 пациенток. Оценка эффективности лечения проводилась спустя 2 недели, 1 месяц, 3 месяца и 1 год после введения биоматериала «Alloplant® стимулятор регенерации» путем визуального контроля и морфологического исследования биоптатов. Во всех случаях лечение проводилось после оформления информированного добровольного согласия.

В среднем на одно обкалывание использовалось 3 флакона. У двух пациенток при увеличении дозы до 5 флаконов развивалась побочная реакция, которая выражалась в общем недомогании, ломоте в теле в течение первых двух суток, на протяжении 2-3 суток сохранялся незначительный отек тканей вульвы в местах введения препарата. У остальных пациенток болевой синдром был не выражен и не требовал применения анальгетиков.

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

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

Выраженный визуально-косметический эффект в виде уменьшения площади пораженной поверхности спустя 3 месяца после введения диспергированного биоматериала «Alloplant® стимулятор регенерации» отмечен в 24 женщин (41% случаев). Результаты цитологического исследования на этих сроках показали достоверное уменьшение гиперкератоза у 50 пациенток (84,7%).

Наиболее значимым подтверждением эффективности метода является исследование динамики морфологических изменений.

Результаты гистологических исследований биоптатов вульвы, пораженных лейкоплакией до проведенного нами лечения, показали ряд характерных морфологических изменений, как в эпидермисе, где обнаруживалась очаговая дисплазия, так и в самой дерме. В наружных слоях многослойного плоского ороговевающего эпителия определялся гиперкератоз и паракератоз. Слой шиповатых клеток был утолщен за счет увеличения рядов эпителиоцитов. Выявлялась усиленная пролиферация камбиального слоя, граничащего с базальной мембраной.

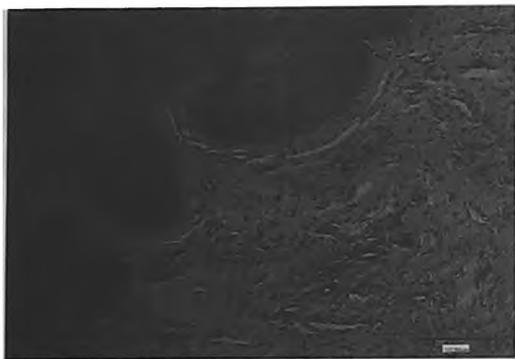


Рис. 1. Лейкоплакия вульвы. До лечения. Акантоз, отек клеток эпителия, гиперкератоз. Окраска гематоксилином и эозином.

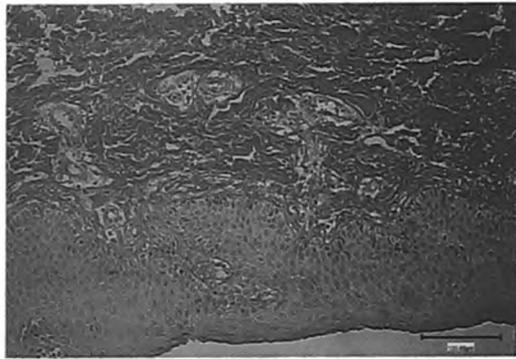


Рис. 2. Лейкоплакия вульвы после лечения биоматериалом Аллоплант через 30 суток. Восстановление стромы дермы (фуксинофилия коллагеновых волокон). Окраска по Ван-Гизону.

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 ее разволокнения и набухания. Границы эпителиального барьера не имели четкости и были размыты (рис 1).

Через 1 месяц после обкалывания в дерме в очагах склероза отмечалось увеличение клеточной плотности за счет клеток соединительной ткани – макрофагов и фибробластов. Причем, 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 соединительнотканной 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 пораженных 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 базального слоя были упорядочены и располагались в один слой. К ним плотно прилежала плотная базальная мембрана с четкими контурами, что характеризует полноценность регенерации.

## Выводы

1. Использование биоматериала «Alloplant® стимулятор регенерации» для лечения склероатрофического лишена позволяет добиться хорошего клинического результата лечения, характеризующегося значительным уменьшением зуда и жжения уже спустя 2 - 6 недель.
2. Пациенткам с атрофическими формами лишена, обширной площадью поражения, в том числе перинальной области, выраженными (тяжелыми) клиническими проявлениями обосновано дополнительное введение биоматериала «Alloplant® стимулятор регенерации» по ходу пудендальных нервов. Это позволяет повысить эффективность терапии.
3. 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%).
4. Клинический эффект подтвержден данными морфологических изменений в ткани вульвы - восстановление архитектоники клеток эпидермиса, восстановление структуры и свойств коллагеновых волокон и соединительнотканной стромы. ■

*Сахаутдинова Индира Венеровна, Зав. кафедрой акушерства и гинекологии №3 БГМУ, доктор медицинских наук, Муслимова Софья Юрьевна, Ассистент кафедры акушерства и гинекологии №3 БГМУ, кандидат медицинских наук, Симакова Елена Леонидовна, Аспирант кафедры акушерства и гинекологии №3 БГМУ, г. Стерлитамак. Автор, ответственный за переписку - Симакова Елена Леонидовна, simakova.elen@yandex.ru, телефон 8-927-233-02-71*

## 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 техноло-*

- гий. -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, С.А. Муслимов, 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/ Мингазов Р.С., Янгиров И.В., Фаезов Р.Р.//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. Неопухалевые заболевания вульвы / И.О. Макаров, Е.А. Чулкова, Н.А. Шешукова, И.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. Кутеева, М.Р. Нариманова // Фотодинамическая терапия и фотодиагностика. - 2013. - № 3. - С. 53-54.
  9. Черноусов, А.Ф. Регенерация печеночной ткани под воздействием криопрециттата и Аллопланта /А.Ф. Черноусов, Т.В. Хоробрых, Р.В.Карпова//Хирургия. -Журнал им. Н.И. Пирогова.- 2015.- № 7. -С. 27-33
  10. K.Olek-Hrab Selected vulvar dermatoses/ D. Jenerowicz, A. Osmo-la- Mañkowska, A. Polańska [et al.]//Ginekol. Pol. 2013. Vol. 84. N11. P. 959-965.
  11. Saunders, Natalie A., Haefner, Hope K. Vulvar Lichen Sclerosis in the Elderly: Pathophysiology and Treatment Update.//Drugs & Aging. -2009; Vol. 26. -№ 10