

Клінічна ефективність внутрішньовогнищевого введення тріамцинолону ацетоніду у хворих на склероатрофічний ліхен статевого члена

I. В. Свистунов

Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ

Мета дослідження: оцінювання клінічної ефективності лікування хворих на склероатрофічний ліхен статевого члена із застосуванням внутрішньовогнищевого введення суспензії, що містить 0,4% тріамцинолону ацетоніду.

Матеріали та методи. У дослідженні взяли участь 25 хворих на склероатрофічний ліхен статевого члена. Середній вік чоловіків становив $34,1 \pm 5,7$ року, давність захворювання – $1,1 \pm 0,3$ року. Хворі були розподілені на дві групи: 11 пацієнтам I групи призначали зовнішню мазь, що містить 0,05% клобетазолу пропіонату, двічі на добу протягом 3 міс; 14 хворим II групи – зовнішню мазь, що містить 0,05% клобетазолу пропіонату, двічі на добу протягом 3 міс, а також в осередки ураження вводили суспензію, що містить 0,4% тріамцинолону ацетоніду, внутрішньошкірно 1 раз на 3 тиж протягом 3 міс.

Для верифікації клінічного діагнозу у 6 пацієнтів проводили інцизійну біопсію шкіри з осередку ураження з наступним гістологічним дослідженням.

Клінічну ефективність терапії оцінювали через 1, 2 та 3 міс за наступними критеріями: розміри, колір та кількість осередків ураження. Також оцінювали терміни настання повної клінічної ремісії.

Результати. Через 3 міс застосування хворим на склероатрофічний ліхен статевого члена внутрішньовогнищевого введення суспензії, що містить 0,4% тріамцинолону ацетоніду, на тлі зовнішнього використання мазі, що містить 0,05% клобетазолу пропіонату, кращі результати лікування фіксували у пацієнтів II групи, ніж у хворих I групи ($p=0,046$). Клінічну ремісію зареєстровано у 50,0% і 9,1% хворих II і I груп відповідно; значне покращення – у 35,7% і 27,2% хворих II і I груп відповідно; покращення – у 14,3% і 45,5% хворих II і I груп відповідно; без змін – 0% і 18,2% хворих II і I груп відповідно.

Висновки. Лікування хворих на склероатрофічний ліхен статевого члена із застосуванням внутрішньовогнищевого введення суспензії, що містить 0,4% тріамцинолону ацетоніду, на тлі зовнішнього використання мазі, що містить 0,05% клобетазолу пропіонату, забезпечує досягнення через 3 міс клінічної ремісії у 50,0% пацієнтів, а значне покращення стану шкіри в осередках ураження – у 35,7%.

Міждисциплінарне ведення хворих на склероатрофічний ліхен дерматовенерологами та урологами має важливе значення для довгострокового контролю захворювання.

Ключові слова: склероатрофічний ліхен, чоловіки, статевий член, діагностика, патоморфологія, тріамцинолону ацетонід, лікування.

Clinical effectiveness of intralesional injections of triamcinolon acetonide in patients with patients with lichen sclerosus on the penis

I. V. Svystunov

The objective: to evaluate the clinical effectiveness of treatment of patients with scleroatrophic lichen of the penis using intrafocal injection of a suspension which contains 0.4% triamcinolone acetonide.

Materials and methods. 25 patients with scleroatrophic lichen of the penis participated in the study. The average age of men was 34.1 ± 5.7 years, the duration of the disease was 1.1 ± 0.3 years. Patients were divided into two groups: 11 patients of the I group were prescribed external ointment with 0.05% clobetasol propionate twice a day for 3 months; 14 patients of the II group received an ointment containing 0.05% clobetasol propionate twice a day for 3 months, and a suspension with 0.4% triamcinolone acetonide was administered intradermally in lesions once every 3 weeks for 3 months.

For clinical diagnosis verification, an incisional biopsy of the skin from the lesion was performed in 6 patients, followed by a histological examination.

The clinical effectiveness of therapy was assessed after 1, 2 and 3 months according to the following criteria: size, color and number of lesions. The time of complete clinical remission onset was also evaluated.

Results. After 3 months of intralesional administration of a suspension containing 0.4% triamcinolone acetonide in patients with lichen sclerosus together with the external use of an ointment containing 0.05% clobetasol propionate, better treatment results were found in patients of the II group ($p=0.046$). Clinical remission was registered in 50.0% and 9.1% of patients in the II and I groups, respectively; significant improvement – in 35.7% and 27.2%; improvement – in 14.3% and 45.5%; no changes – 0% and 18.2% of patients in the II and I groups, respectively.

Conclusions. Treatment of patients with scleroatrophic lichen of the penis with the use of intrafocal injection of a suspension containing 0.4% triamcinolone acetonide together with the external use of an ointment containing 0.05% clobetasol propionate ensures the achievement of clinical remission in 50.0% of patients after 3 months and a significant improvement in the condition of the skin in the lesions – in 35.7%.

Interdisciplinary management of patients with scleroatrophic lichen by dermatovenerologists and urologists is important for long-term control of the disease.

Keywords: scleroatrophic lichen, men, penis, diagnosis, pathomorphology, triamcinolone acetonide, treatment.

Склероатрофічний ліхен (lichen sclerosus et atrophicus) – це хронічний ідіопатичний запальний фіброзуючий дерматоз. Патологічний процес локалізується зазвичай в аногенітальній ділянці [1, 2]. Переважно хворіють жінки на п'ятому чи шостому десятилітті життя та діти віком до 10 років [3, 4]. Співвідношення жінок та чоловіків становить 5:1. Антитіла до білка позаклітинного матриксу-1 та Т-клітин з перебудовою рецепторів вказують на аутоімунний патогенез [1, 2].

В осіб чоловічої статі найчастіше уражається головка та внутрішній листок крайньої плоті статевого члена. У цьому випадку синонімом захворювання є облітеруючий ксеротичний баланіт (balanitis xerotica obliterans) [5]. Склероатрофічний ліхен може бути причиною препуціальної дисфункції та чоловічої сексуальної дисфункції (диспареунії). Хворих турбує свербіж, порушення ерекції та сечовипускання, а також кровотеча під час статевого акту та виразки. Крайня плоть може стати потовщеною та/або звуженою з розвитком фімозу, можливий також розвиток стриктури сечівника [6, 7].

Ці зміни можуть призвести до обструкції вихідного відділу сечового міхура, що проявляється нетриманням сечі, яке вперше виникло, інфекцій сечовивідних шляхів і гострої затримки сечі, ниркової недостатності [8, 9]. У 2–12,5% випадків патологічний процес може набути злоякісного перебігу. Водночас латентний період може становити 10–30 років [10, 11]. Плоскоклітинна карцинома, яка ускладнює склероатрофічний ліхен, становить приблизно 25–50% усіх випадків раку статевого члена, що потенційно смертельно небезпечно [12].

Вважається, що єдиним найбільш ефективним методом лікування склероатрофічного ліхена є дуже потужні топічні кортикостероїди, такі як клобетазол, які дозволяють досягти ремісії в 50–60% випадків [1, 2, 13–15]. Внаслідок побічних ефектів кортикостероїдів період лікування ними має бути обмежений зазвичай до 4–6 тиж. У низці випадків тривале використання місцевих стероїдів може реактивувати вірус папіломи людини, значення якого неодноразово дискутувалось у літературі [16].

Існують суперечливі думки щодо використання топічних інгібіторів кальциневрину – такролімусу та пімекролімусу [14, 16]. Зазвичай тривалість лікування для досягнення оптимальної відповіді становить до 24 тиж. Системна терапія ретиноїдами, включаючи ізотретиноїн, етретинат, ацитретин та пероральний такролімус, виявилася корисною у невеликих дослідженнях. Системні антибіотики проти бореліозу та пеніциламін не довели свою ефективність [15, 16].

D. J. Wilkinon та співавтори [17] застосовували внутрішньовогнищеву тріамцінолон хлопчикам, які перенесли препуціопластику крайньої плоті з приводу облітеруючого ксеротичного баланіту. Вони висловили думку, що його використання може бути альтернативою обрізанню при цьому захворюванні. Існує невеликий ризик рецидиву, але частота меатального стенозу може бути знижена.

При неефективності топічної терапії та локалізації в ділянці препуціуму застосовують обрізання крайньої плоті [18]. З деструктивних хірургічних методів лікування з різною ефективністю застосовують кріотерапію, вуглекислі та неаблятивні лазери [1, 2]. Деякі чоловіки потребують складної уретромеатальної операції [19, 20].

Мета дослідження: аналіз клінічної ефективності лікування хворих на склероатрофічний ліхен статевого члена із застосуванням внутрішньовогнищцевого введення суспензії, що містить 0,4% тріамцінолону ацетоніду.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження було схвалене локальним етичним комітетом та мало державне фінансування. Під нашим спостереженням перебували 25 хворих на склероатрофічний ліхен статевого члена, середній вік яких становив $34,1 \pm 5,7$ року, давність захворювання – $1,1 \pm 0,3$ року. У жодного пацієнта не виявлено порушення цілісності шкірного покриву в осередках ураження, а також не проводилося попереднє лікування.

Хворі були розподілені на дві групи:

- I група (n=11) – призначали зовнішню мазь, що містить 0,05% клобетазолу пропіонату 2 рази на добу протягом 3 міс;
- II група (n=14) – призначали зовнішню мазь, що містить 0,05% клобетазолу пропіонату 2 рази на добу протягом 3 міс, а також в осередки ураження вводили суспензію, що містить 0,4% тріамцінолону ацетоніду, внутрішньошкірно 1 раз на 3 тиж протягом 3 міс. При цьому суспензію розводили водою для ін'єкцій у співвідношенні 1:2.

Для верифікації клінічного діагнозу у 6 випадках (за згодою хворих) проводили інцизійну біопсію шкіри з осередку ураження з наступним гістологічним дослідженням. Під місцевою інфільтраційною анестезією 0,5 мл розчину ультракаїну Д-С форте або септонесту в асептичних умовах панчем 2 мм діаметром висікали шматочок ураженої шкіри. Післяопераційну рану зашивали наглухо полігліколідним швом; проводили гемостаз і обробку розчином бетадіну; накладали асептичну пов'язку. Пов'язки робили один раз на добу, шви знімали на 8–10-ту добу. У всіх хворих перебіг післяопераційного періоду був без особливостей, рани гоїлися первинним натягом.

Шматочки шкіри для гістоморфологічного дослідження фіксували 24 год у 10% розчині холодного (за температури $+4$ °C) нейтрального формаліну. Фіксовані у формаліні шматочки з наступним його зневоднюванням у спиртах зростаючої концентрації за загальноприйнятою методикою заливали в парафін. З парафінових блоків на ротаційному мікромомі Microm HM325 із системою переносу зрізів STS (Carl Zeiss, Німеччина) виготовляли серійні гістологічні зрізи товщиною 5 ± 1 мкм. Депарафіновані зрізи забарвлювали гематоксиліном та еозином, пікрофуксиним за ван Гізеном. Гістологічне дослідження мікропрепаратів здійснювали за допомогою мікроскопа Hund H500 (Німеччина). Усі мікрофотографії виконували за допомогою цифрової відеокамери для мікроскопа DCM510 (USB 2.0) 5M pixels CMOS chip, з'єднаної з персональним комп'ютером.

Клінічну ефективність терапії оцінювали при ретельному візуальному огляді через 1, 2 та 3 міс за наступними критеріями:

- розмір,
- колір,
- кількість вогнищ ураження.



Рис. 1, 2. Склероатрофічний ліхен головки статевого члена та внутрішнього листка крайньої плоті

Також оцінювали терміни настання повної клінічної ремісії.

Статистичне оброблення проводили за допомогою критерію хі-квадрат. Рівень статистичної значущості відповідав $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Склероатрофічний ліхен у чоловіків обох груп мав фарфорово-білий колір, різні форми і розміри полігональних, щільних або атрофічних папул та бляшок, фіксували також ділянки склерозу на glans penis, вінцевій борозні і крайній плоті (рис. 1, 2).

При гістологічному дослідженні виявлено: епідерміс атрофічний, епідермальні відростки згладжені, виражений гіперкератоз. У деяких випадках безпосередньо під епідермісом відзначається широка зона різко вираженого набряку з утворенням пухиря в дермі, дно якого представлене набряклими та гомогенізованими колагеновими волокнами (рис. 3). При цьому в дермі спостерігається розростання та ущільнення пучків колагенових волокон, фіброз. По периферії субепідермальних змін

трапляються ділянки гіалінозу колагенових волокон. У середній частині дерми відзначається мізерна осередкова лімфогістіоцитарна інфільтрація навколо поодиноких судин. Стінки судин дерми потовщені, просвіти звужені. При забарвленні пікрофуксином за ван Гізоном відзначається метахромазія колагенових волокон з вираженим склерозом дерми (рис. 4).

Клінічну ефективність проведеної терапії оцінювали через 3 міс застосування хворим на склероатрофічний ліхен статевого члена внутрішньовогнищевого введення суспензії, що містить 0,4% тріамцінолону ацетоніду, на тлі зовнішнього використання мазі, що містить 0,05% клобетазолу пропіонату (таблиця).

Під час аналізу показників (див. таблицю) відзначаються більш кращі результати лікування у пацієнтів II групи, ніж I групи ($p = 0,046$). Клінічну ремісію зафіксовано у 50,0% хворих II групи і 9,1% – I групи, значне покращення – у 35,7% і 27,2%, покращення – у 14,3% і 45,5%, без змін – 0% і 18,2% у хворих II та I груп відповідно.

Важливим обмеженням дослідження є невелика кількість обстежених, що визначалося відносною рідкістю цього захворювання. Водночас це може вплинути

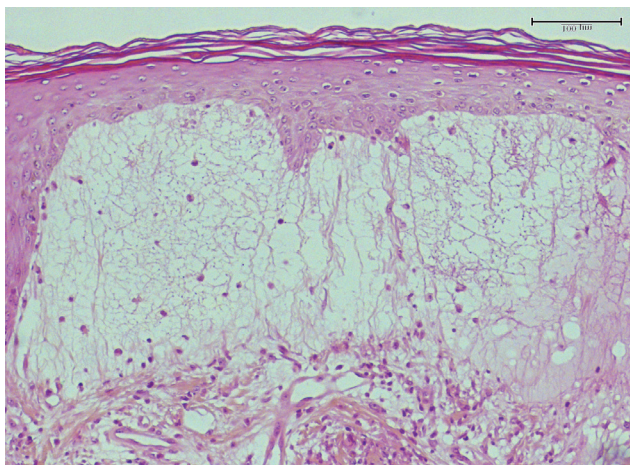


Рис. 3. Субепідермальний пухир при склероатрофічному ліхені, забарвлення гематоксилином та еозином, $\times 80$

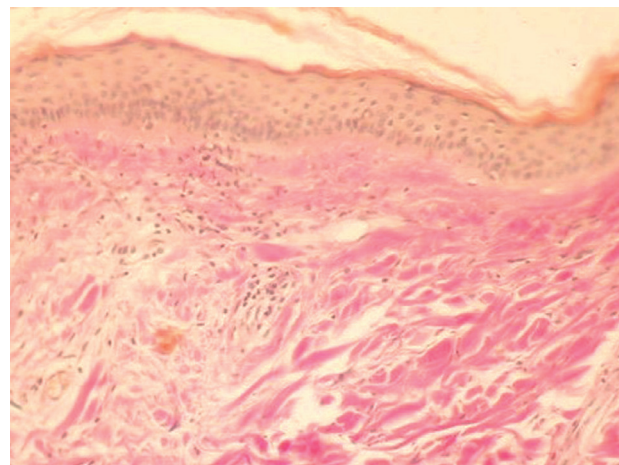


Рис. 4. Склероз дерми при склероатрофічному ліхені, забарвлення за ван Гізоном, $\times 80$

Клінічна ефективність застосування внутрішньовогнищцевого триамцинолону ацетоніду у хворих на склероатрофічний ліхен статевого члена

Клінічна ефективність	I група		II група	
	Абс. число	%	Абс. число	%
Клінічна ремісія	1	9,1	7	50,0
Значне покращення	3	27,2	5	35,7
Покращення	5	45,5	2	14,3
Без змін	2	18,2	-	-
Усього	11	100	14	100

на екстраполяцію висновків дослідження на загальну кількість чоловіків.

ВИСНОВКИ

Лікування хворих на склероатрофічний ліхен статевого члена із застосуванням внутрішньовогнищцевого введення суспензії, що містить 0,4% триамцинолону ацетоніду, на тлі зовнішнього використання мазі, що містить 0,05% клобетазолу пропіонату, забезпечує досягнення через 3 міс клінічної ремісії у 50,0% пацієнтів, а значне покращення стану шкіри у вогнищах ураження – у 35,7% ($p=0,046$).

Відзначається скорочення тривалості терапії та зменшення можливості виникнення рецидивів. У кінцевому рахунку це дозволяє досягти мінімізації або усунення наслідків чоловічої сексуальної дисфункції, дисфункції сечовипускання та ризику розвитку раку статевого члена, тобто в багатьох випадках позбавити необхідності хірургічного втручання.

Міждисциплінарне ведення хворих на склероатрофічний ліхен дерматовенерологами та урологами має важливе значення для довгострокового контролю захворювання.

Відомості про авторів

Свистунов Ігор Ваніфатійович – д-р мед. наук, проф., кафедра дерматовенерології, алергології, клінічної та лабораторної імунології, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел. (044) 205-49-46. E-mail: svistunov.iv@gmail.com

ORCID: 0000-0002-3916-354X

Information about the authors

Svystunov Igor V. – MD, PhD, DSc, Professor, Department of Dermatovenereology, Allergology, Clinical and Laboratory Immunology, Shupik National University of Healthcare of Ukraine, Kyiv; tel.: (044) 205-49-46. E-mail: svistunov.iv@gmail.com

ORCID: 0000-0002-3916-354X

ПОСИЛАННЯ

- Bolognia JL, Schaffer JV, Cerroni L, editors. Dermatology: Fourth ed. Elsevier; 2018, p. 715-21.
- Dinulos JGH, editor. Habif's clinical dermatology: seventh ed. Elsevier; 2021, p. 321-6.
- Gargollo PC, Kozakewich HP, Bauer SB, Borer JG, Peters CA, Retik AB, Diamond DA. Balanitis xerotica obliterans in boys. J Urol. 2005;174(4 Pt 1):1409-12. doi: 10.1097/01.ju.0000173126.63094.b3.
- Celis S, Reed F, Murphy F, Adams S, Gillick J, Abdelhafeez AH, Lopez PJ. Balanitis xerotica obliterans in children and adolescents: a literature review and clinical series. J Pediatr Urol. 2014;10(1):34-9. doi: 10.1016/j.jpuro.2013.09.027.
- Nguyen ATM, Holland AJA. Balanitis xerotica obliterans: an update for clinicians. Eur J Pediatr. 2020;179(1):9-16. doi: 10.1007/s00431-019-03516-3.
- Nemoto K, Ishidate T. [Balanitis xerotica obliterans with phimosis in elderly patients presenting with difficulty in urination]. Hinyokika Kyo. 2013;59(6):341-6.
- Singh I, Ansari MS. Extensive balanitis xerotica obliterans (BXO) involving the anterior urethra and scrotum. Int Urol Nephrol. 2006;38(3-4):505-6. doi: 10.1007/s11255-006-0100-8.
- Hughes KE, Corbett HJ. Ultrasound evidence of bladder outlet obstruction secondary to lichen sclerosus et atrophicus in boys (balanitis xerotica obliterans). J Pediatr Surg. 2020;55(4):721-5. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2019.07.020.
- Sandler G, Patrick E, Cass D. Long standing balanitis xerotica obliterans resulting in renal impairment in a child. Pediatr Surg Int. 2008;24(8):961-4. doi: 10.1007/s00383-008-2189-6.
- Goolamali SI, Pakianathan M. Penile carcinoma arising in balanitis xerotica obliterans. Int J STD AIDS. 2006;17(2):135-6. doi: 10.1258/095646206775455658.
- Philippou P, Shabbir M, Ralph DJ, Malone P, Nigam R, Freeman A, et al. Genital lichen sclerosus/balanitis xerotica obliterans in men with penile carcinoma: a critical analysis. BJU Int. 2013;111(6):970-6. doi: 10.1111/j.1464-410X.2012.11773.x.
- Pietrzak P, Hadway P, Corbishley CM, Watkin NA. Is the association between balanitis xerotica obliterans and penile carcinoma underestimated? BJU Int. 2006;98(1):74-6. doi: 10.1111/j.1464-410X.2006.06213.x.
- Ebert AK, Vogt T, Rösch WH. Topical therapy of balanitis xerotica obliterans in childhood. Long-term clinical results and an overview. Urologe A. 2007;46(12):1682-6. doi: 10.1007/s00120-007-1577-1.
- Funaro D, Lovett A, Leroux N, Powell J. A double-blind, randomized prospective study evaluating topical clobetasol propionate 0.05% versus topical tacrolimus 0.1% in patients with vulvar lichen sclerosus. J Am Acad Dermatol. 2014;71(1):84-91. doi: 10.1016/j.jaad.2014.02.019.
- Charlton OA, Smith SD. Balanitis xerotica obliterans: a review of diagnosis and management. Int J Dermatol. 2019;58(7):777-81. doi: 10.1111/ijd.14236.
- Kwok R, Shah TT, Minhas S. Recent advances in understanding and managing Lichen Sclerosus. F1000Res. 2020;9:F1000. doi: 10.12688/f1000research.21529.1.
- Wilkinson DJ, Lansdale N, Everitt LH, Marven SS, Walker J, Shawis RN, et al. Foreskin preputioplasty and intralesional triamcinolone: a valid alternative to circumcision for balanitis xerotica obliterans. J Pediatr Surg. 2012;47(4):756-9. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2011.10.059.
- Hartley A, Ramanathan C, Siddiqui H. The surgical treatment of Balanitis Xerotica Obliterans. Indian J Plast Surg. 2011;44(1):91-7. doi: 10.4103/0970-0358.81455.
- Trivedi S, Kumar A, Goyal NK, Dwivedi US, Singh PB. Urethral reconstruction in balanitis xerotica obliterans. Urol Int. 2008;81(3):285-9. doi: 10.1159/000151405.
- Dubey D, Sehgal A, Srivastava A, Mandhani A, Kapoor R, Kumar A. Buccal mucosal urethroplasty for balanitis xerotica obliterans related urethral strictures: the outcome of 1 and 2-stage techniques. J Urol. 2005;173(2):463-6. doi: 10.1097/01.ju.0000149740.02408.19.

Стаття надійшла до редакції 10.08.2023. – Дата першого рішення 17.08.2023. – Стаття подана до друку 22.09.2023