

Опыт применения ацитретина при генитальной форме склероатрофического лишена с поражением уретры у мужчины

А. В. Игнатовский

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Поражение половых органов при склероатрофическом лихене нередко сопровождается вовлечением в процесс уретры, что грозит серьезными осложнениями и в первую очередь развитием стриктуры. Терапия таких случаев представляется затруднительной и малоэффективной в случае применения топических кортикостероидов. В статье описывается положительный опыт применения ацитретина в дозе 25 мг в сутки для лечения склероатрофического лишена, протекающего с поражением наружного отверстия и переднего отрезка уретры.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: склероатрофический лишень, ацитретин, стриктура уретры.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Experience of using acitretin in genital form of scleroatrophic lichen with urethral lesion in men

A. V. Ignatovsky

Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

SUMMARY

The defeat of the genitals in scleroatrophic lichen is often accompanied by the involvement of the urethra in the process, which threatens serious complications and, first of all, the development of stricture. Therapy of such cases is difficult and ineffective in the case of topical corticosteroids. The article describes the positive experience of using acitretin at a dose of 25 mg per day for the treatment of scleroatrophic lichen, which occurs with damage to the external orifice and anterior segment of the urethra.

KEYWORDS: scleroatrophic lichen, acitretin, urethral stricture.

CONFLICT OF INTEREST. The author declares no conflict of interest.

Генитальный склероатрофический лишень (ГСЛ) – дерматоз, имеющий хроническое течение и способный поражать, помимо кожи половых органов, слизистую уретры у мужчин. Термин «склерозирующий лишень» (*lichen sclerosus*) в настоящее время является общепринятым, тогда как ранее применявшийся у мужчин термин «ксеротический баланит» (*balanitis xerotica obliterans*, ВХО) больше не считается приемлемым [1]. ГСЛ у мужчин чаще всего поражает крайнюю плоть и головку в 57–100% и меатус в 4–37% случаев с вовлечением уретры примерно у 20% пациентов [2, 3].

По другим данным, ГСЛ составляет 10–21% случаев заболевания с развитием стриктуры уретры и может возникать в изолированных бульбарных сегментах уретры [5, 6, 7].

Развитие стриктуры уретры относят к значимым осложнениям ГСЛ, так как может приводить к нарушению уродинамики.

Консервативное лечение ГСЛ складывается из наружного и (или) системного применения препаратов. Целями лечения СЛ являются облегчение симптомов и дискомфорта, предотвращение любых или дальнейших анатомических изменений и предотвращение злокачественной трансформации.

К консервативным вариантам лечения относят бужирование, однако следует отметить, что бужирование дает кратковременный эффект и рецидив стриктуры возникает в срок 4–6 недель после этой процедуры, что обусловлено микронадрывами эпителиального слоя и рубца в процессе манипуляции и, в свою очередь, приводит к усугублению спонгиоза (как следствие феномена Кебнера) [8].

Следует отметить, что традиционно при дерматозах, сопровождающихся поражением слизистых оболочек, рекомендовано назначение системных препаратов, обладающих иммуносупрессивным эффектом.

Положительные результаты лечения ГСЛ, резистентных к наружной терапии, продемонстрированы на примере применения ацитретина, однако эти данные получены в терапии склероатрофического лишена вульвы [9, 10, 11], тогда как у мужчин такие исследования единичны [12].

Опираясь на результаты данных D. Ioannides (2010), успешного применения ацитретина у мужчин при ГСЛ, и опираясь на европейские рекомендации по его применению при данной патологии [13], мы представляем результаты собственного опыта назначения этого препарата у пациента мужского пола с поражением наружного отверстия уретры при ГСЛ.

Клинический случай

Пациент К. 1988 года рождения, обратился в мае 2021 года на прием с жалобами на появление вокруг уретры очага белого цвета, изменение текстуры кожи в пределах очага – кожа более плотная наощупь. Мочеиспускание не нарушено.

Первые проявления заметил около полутора лет назад, обращался к урологу в марте 2021 года. Диагноз: лейкоплакия парауретральной области (лихенсклероз?). Проведено обследование: микроскопический анализ отделяемого уретры – лейкоциты – 1–2 в поле зрения, эпителий плоский – 1–2 в поле зрения, эпителий цилиндрический – 10–15 в поле зрения, микрофлоры нет, слизь – ++; ПЦР-исследование отделя-



Рисунок 1.



Рисунок 2.



Рисунок 3.



Рисунок 4.

емого уретры на HPV (всего 21 тип HPV) – не обнаружены. Рекомендована консультация дерматовенеролога.

В анамнезе – тонзилэктомия и инфекционный мононуклеоз в детстве. Аллергические реакции, соматические заболевания, а также инфекции, передаваемые половым путем, и травмы половых органов отрицает. Объективное исследование: кожные покровы без высыпаний, придатки кожи – волосы, ногтевые пластинки кистей и стоп не изменены. Половые органы сформированы правильно, по мужскому типу. Очаг поражения овальной формы локализуется на коже головки полового члена периуретрально с распространением до области уздечки. Кожа в пределах очага белесоватая, истонченная (рис. 1, 2). Из уретры выделений нет. Крайняя плоть длинная, полностью закрывает головку полового члена. Органы мошонки пальпаторно без патологии. Периферические лимфатические узлы не увеличены.

Данные лабораторных исследований

Биохимический анализ крови до начала лечения: общий билирубин – 14,30 мкмоль/л, АЛТ – 15,50 Ед/л, щелочная фосфатаза – 60,00 Ед/л, креатинин – 87,00 мкмоль/л, мочевины – 5,30 мкмоль/л, триглицериды – 0,90 ммоль/л, общий холестерин – 5,78 ммоль/л, ЛПВП – 1,50 ммоль/л, ЛПНП – 4,03 ммоль/л, ЛПОНП – 0,25 ммоль/л.

Клинический анализ крови – без отклонений от нормальных показателей.

Биохимический анализ крови через 1 месяц от начала терапии. Общий билирубин – 13,50 мкмоль/л, триглицериды – 0,70 ммоль/л, общий холестерин – 6,05 ммоль/л, ЛПВП – 1,22 ммоль/л, ЛПНП – 4,60 ммоль/л, ЛПОНП – 0,23 ммоль/л.

Данные инструментальных исследований. Передняя уретроскопия – тубус № 12 по Шарьеру введен свободно до наружного сфинктера уретры. Центральная фигура соответствует отделам уретры, слизистая розовая и сосудистый рисунок не изменен на всем протяжении за исключением дистального отрезка, где на расстоянии 2,0–2,5 см от наружного отверстия слизистая бледная, сосудистый рисунок отсутствует.

Трансректальное исследование предстательной железы и семенных пузырьков. Простата объемом 34,7 см³, расположение типичное, симметричная, обычной формы, капсула прослеживается на всем протяжении, контур ровный, четкий. Структура неоднородная за счет участков фиброза. Периуретральная зона не изменена, определяются множественные гиперэхогенные включения диаметром до 1 мм без дистальных акустических эффектов. Вены перипростатического сплетения расширены до 8 мм с обеих сторон. Семенные пузырьки не увеличены, структура однородная, содержимое анэхогенное, стенки не утолщены. Заключение: УЗ-признаки хронического простатита, увеличения предстательной железы; расширение вен перипростатического сплетения.

Урофлоуметрия. Объем мочеиспускания 600 мл; максимальная объемная скорость потока ($Q_{\max}$) – 19,7 мл/с, время достижения максимальной скорости ($TQ_{\max}$) – 8,9 с, средняя скорость мочеиспускания (Q_{mid}) – 10,2 мл/с, время мочеиспускания (T) – 64,7 с.

Проводимая терапия

С учетом риска развития стриктуры уретры проводилась терапия ацитретином в дозе 25 мг в сутки перорально. До начала лечения и далее в процессе терапии выполнялся контроль функции печени каждые 2 недели в процессе терапии в течение 3 месяцев после ее прекращения.

Также определяли концентрацию холестерина и триглицеридов в сыворотке крови натощак. Результаты клинического анализа крови как до начала терапии, так и на протяжении всего курса лечения не имели отклонений от нормы.

В биохимическом анализе крови как до начала лечения, так и в процессе динамического наблюдения отмечалась незначительная гиперхолестеринемия и дислипидемия, не потребовавшая отмены препарата.

Пациент был информирован о строгом исключении употребления алкоголя, ограничении в приеме жирной, жареной, острой пищи на время лечения.

Начало приема ацитретина в дозе 25 мг в сутки в июне 2021 года, контроль клинического состояния и визиты для оценки биохимического анализа крови 2 раза в месяц. Переносимость препарата была хорошей, через 4 недели от начала приема препарата пациент предъявлял жалобы на сухость кожи губ, тыла кистей. Были рекомендованы увлажняющие и смягчающие средства. При очередном осмотре в сентябре 2021 года – выраженная положительная динамика кожного процесса: кожа головки в очаге порозовела, сохранялись два незначительных островка белесоватой кожи, доступная осмотру слизистая в области наружного отверстия уретры – розовая (рис. 3, 4).

Окончание приема ацитретина в октябре 2021 года. Общая продолжительность лечения составила 17 недель.

При осмотре после окончания лечения кожа периуретральной области имеет обычную окраску, доступная осмотру слизистая уретры – розовая.

Передняя уретроскопия – тубус № 12 по Шарьеру введен свободно до наружного сфинктера уретры. Центральная фигура соответствует отделам уретры, слизистая розовая и сосудистый рисунок не изменены на всем протяжении.

В настоящее время пациент находится на диспансерном наблюдении.

Обсуждение

Поражение уретры является нередкой локализацией для ГСАЛ у мужчин, оно также может возникать после оперативного лечения – циркумизии по поводу развившегося фимоза. Так, L. Homer *et al.* (2014) отмечает, что у 1 из 5 мальчиков, прооперированных по поводу фимоза, вызванного ГСАЛ, в последующем развивается поражение уретры [6].

Основой медикаментозного лечения ГСАЛ является терапия топическими глюкокортикостероидами и ингибиторами кальциневрина. Однако поражение уретры, в отличие от поражения кожи, требует иных подходов к лечению. Одним из вариантов лечения, который можно встретить в публикациях, является схема лечения, включающая бужирование с кремом с клобетазолом на пораженную уретру для смазывания мочевого катетера или меатального расширителя дважды в день в течение 2–3 месяцев, после чего частота применения уменьшалась по мере необходимости. При такой схеме лечения в среднем в течение 24,8 месяца у 25 из 28 (89%) пациентов не потребовалась уретропластика [14].

Несмотря на такие обнадеживающие результаты, продемонстрированные на небольшой группе пациентов, проблема лечения ГСАЛ у пациентов с поражением уретры остается далекой от своего решения. Одним из вариантов лечения может быть предложено применение системных ретиноидов. Ацитретин – системный ароматический препарат, имеет наивысший уровень рекомендаций (В) среди всех системных препаратов для лечения ГСАЛ, он также изучался у пациентов с тяжелой формой ГСАЛ, устойчивой к местным стероидам, в частности при осложненных формах вульварного ГСАЛ, но тератогенный риск ограничивает его применение, особенно у женщин детородного возраста [9, 11].

Ацитретин был эффективен в рандомизированном контролируемом исследовании в уменьшении как признаков, так и симптомов ГСАЛ у женщин со средней и тяжелой степенью заболевания, где из 46 пациенток у 14 из 22 женщин основной группы был получен положительный эффект от терапии по сравнению с группой плацебо-контроля (6 из 24 пациенток). Применение препарата сопровождалось побочными эффектами, типичными для ретиноидов у всех пациентов [15].

У мужчин опыт применения ацитретина ограничивается единичной публикацией (D. Ioannides, E. Lazaridou; 2010) рандомизированного плацебо-контролируемого исследования [12], где авторы оценили эффективность

и переносимость системного ацитретина при тяжелых, трудноизлечимых случаях ЛС у мужчин.

В этом исследовании ацитретин изучался у пациентов с тяжелой формой ГСАЛ, устойчивой к местным стероидам. Доза 35 мг ежедневно в течение 20 недель дала 36% полного и 36% частичного ответа по сравнению с 6 и 13% соответственно в контрольной группе. Среди побочных эффектов часто встречались хейлит у 75% пациентов и шелушение кожи – у 48%. В общей сложности 49 пациентов завершили исследование и были допущены к статистическому анализу. Полный ответ был достигнут у 36,4% (12 из 33) в группе ацитретина против 6,3% (1 из 16) в контрольной группе, в то время как соответственно 36,4% (12 из 33) против 12,5% (2 из 16) достигли частичного разрешения. Средний общий клинический балл на 20-й неделе в группе ацитретина был значительно ниже, чем в контрольной, что также сопровождалось значительным улучшением среднего показателя дерматологического индекса качества жизни. Ацитретин хорошо переносился, и были зарегистрированы лишь минимальные преходящие побочные эффекты.

Заключение

Результаты нашего клинического случая также продемонстрировали высокую эффективность и хорошую переносимость ацитретина, что делает перспективным применение ретиноидов при ГСАЛ, особенно в случаях, когда применение препаратов топических ГКС ограничено или неэффективно, а также если процесс сопровождается поражением слизистой уретры у мужчин.

Список литературы / References

1. Stewart L, McCommon K, Metro M, Virasoro R (2014). SIU/ICUD consultation on urethral strictures: Anterior urethra-lichen sclerosis. *Urology* 83 (3 Suppl): S27–30.
2. Depasquale I, Park AJ, Bracka A. The treatment of balanitis xerotica obliterans. *BJU Int*. 2000; 86: 459–465.
3. Riddell L, Edwards A, Sherrard J. Clinical features of lichen sclerosis in men attending a department of genitourinary medicine. *Sex Transm Infect*. 2000; 76: 311–313 [Current treatment of lichen sclerosis and stricture Amanda S. J. Chung, Oscar A. Suarez].
4. Erickson BA, Elliott SP, Myers JB, Voeltzke BB, Smith TG 3rd, McClung CD *et al* (2016). Understanding the relationship between chronic systemic disease and lichen sclerosis urethral strictures. *J Urol* 195 (2): 363–368.
5. Grimes MD, Tesdahl BA, Schubbe M, Dahmouh L, Pearlman AM, Kreder KJ *et al* (2019). Histopathology of anterior urethral strictures: towards a better understanding of stricture pathophysiology. *J Urol*. <https://doi.org/10.1097/JU.0000000000000340>.
6. Homer L, Buchanan, K.J., Nasr, B., Losty, P.D., & Corbett, H.J. (2014). Meatal stenosis in boys following circumcision for lichen sclerosis (balanitis xerotica obliterans). *The Journal of Urology*, 192(6), 1784–1788.
7. Liu JS, Walker K, Stein D, Prabhu S, Hofer MD, Han J *et al* (2014). Lichen sclerosis and isolated bulbar urethral stricture disease. *J Urol* 192 (3): 775–779.
8. Клинические рекомендации «Стриктура уретры» (утв. Министерством здравоохранения РФ 4 июня 2021 г.). Clinical guidelines 'Stricture of the urethra' (approved by the Ministry of Health of the Russian Federation on June 4, 2021).
9. Bousema MT, Romppanen U, Geiger JM *et al*. Acitretin in the treatment of severe lichen sclerosis et atrophicus of the vulva: a double-blind, placebo-controlled study. *J Am Acad Dermatol* 1994; 30 (Pt 1): 225–231.
10. Niniemi A, Kallioinen M, Oikarinen A. Efficacy of acitretin in the treatment of lichen sclerosis et atrophicus. *Acta Derm Venereol* 1989; 69: 439–442.
11. Ranum A., & Pearson D.R. (2021). Acitretin therapy for vulvar lichen sclerosis complicated by recurrent squamous cell carcinoma. *JAAD Case Reports*, 8, 53–55.
12. Ioannides D, Lazaridou E, Apalla Z *et al*. Acitretin for severe lichen sclerosis of male genitalia: a randomized, placebo-controlled study. *J Urol* 2010; 183: 1395–1399.
13. Kirtschig G., Cooper S., Aberer W., Günther A., Becker K., Jasaitiene D., ... & Wojnarowska F. (2017). Evidence-based (S3) Guideline on (anogenital) Lichen sclerosis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*; JEADV, 31 (2), e81–e83.
14. Potts BA, Belsante MJ, Peterson AC (2016) Intraurethral steroids are a safe and effective treatment for stricture disease in patients with biopsy proven lichen sclerosis. *J Urol* 195 (6): 1790–1796.
15. Bousema MT, Romppanen U, Geiger JM, *et al*. Acitretin in the treatment of severe lichen sclerosis et atrophicus of the vulva: a double-blind, placebo-controlled study. *J Am Acad Dermatol*. 1994; 30 (2): 225–231.

Статья поступила / Received 03.11.22

Получена после рецензирования / Revised 07.11.22

Принята в печать / Accepted 10.11.22

Сведения об авторе

Игнатовский Андрей Викторович, к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней, эпидемиологии и дерматовенерологии. E-mail: derm@list.ru

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург

Для переписки: Игнатовский Андрей Викторович. E-mail: derm@list.ru

About author

Ignatovsky Andrei V., PhD Med, associate professor at Dept of Infectious Diseases, Epidemiology and Dermatovenereology

Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

For correspondence: Ignatovsky Andrei V. E-mail: derm@list.ru

Для цитирования: Игнатовский А. В. Опыт применения ацитретина при генитальной форме склероатрофического лишая с поражением уретры у мужчины. Медицинский алфавит. 2022; (27): 85–87. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-27-85-87>.

For citation: Ignatovsky A. V. Experience of using acitretin in genital form of scleroatrophic lichen with urethral lesion in men. *Medical alphabet*. 2022; (27): 85–87. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-27-85-87>.