

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ  
«БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

Объект авторского права  
УДК: 616.6:618.1:616.5-002.2-091-097

**КУЗЬМЕНКО-МОСКВИНА**  
**Юлия Александровна**

**МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКАЯ  
ХАРАКТЕРИСТИКА ГЕНИТАЛЬНОГО СКЛЕРОТИЧЕСКОГО  
ЛИХЕНА**

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

по специальности 14.03.02 – патологическая анатомия

Минск 2024

Научная работа выполнена в учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет»

**Научный руководитель** **Бич Татьяна Александровна**, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры патологической анатомии и судебной медицины учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет»

**Официальные оппоненты:** **Пашкевич Людмила Антоновна**, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории клинической морфологии государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр травматологии и ортопедии»

**Хворик Дмитрий Федорович**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет»

**Оппонирующая организация** учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет»

Защита состоится 4 октября 2024 года в 13.00 на заседании совета по защите диссертаций Д 03.18.03 при учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет» по адресу: 220083, г. Минск, пр-т Дзержинского, 83; e-mail: uchsovets@bsmu.by; телефон: (017) 302 16 21.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет».

Автореферат разослан \_\_\_\_\_ сентября 2024 года.

Ученый секретарь совета  
по защите диссертаций Д 03.18.03  
кандидат медицинских наук, доцент



Т.А. Летковская

## **ВВЕДЕНИЕ**

Склеротический лихен (СЛ) представляет собой наиболее частый, прогрессирующий и спорный в диагностическом аспекте генитальный дерматоз у мужчин и женщин, верификация которого требует проведения патогистологического исследования [Edwards L., 2010, Kizer W.S. et al., 2003; Naswa S., Marfatia Y.S., 2015].

Во всем мире актуальной остается проблема гиподиагностики СЛ на его ранней гистологической стадии, обусловленная меньшей выраженностью типичных патогистологических признаков и отсутствием конкретных гистологических критериев. Своевременное установление нозологического диагноза важно ввиду хронического и прогрессирующего течения дерматоза [Calonje J.E. et al., 2012], а также его злокачественного потенциала: риск малигнизации изолированного СЛ полового члена составляет до 28,3% [Oertell и соавт., 2011], вульвы – до 4,0% [Scurry и соавт., 1997]. Следует отметить, что особенности поражения вульвы и полового члена при СЛ широко освещаются на протяжении многих десятилетий, однако на сегодняшний день в доступной литературе отсутствуют публикации, посвященные сравнительной гендерной клинко-патогистологической характеристике этого дерматоза.

Таким образом, для решения вопросов прецизионной патогистологической верификации генитального СЛ требуется: научно обоснованная детализация гистологических признаков, в первую очередь на ранней гистологической стадии его развития; установление гендерных клинко-патогистологических особенностей и диагностически значимых вариаций экспрессии маркеров регуляции клеточного цикла и пролиферативной активности дерматоза; сравнительная характеристика экспрессии p53 и Ki-67 в очагах изолированного СЛ и его комбинации с интраэпителиальной неоплазией (ИН) у мужчин и женщин. Научно обоснованные ответы на эти вопросы позволят своевременно верифицировать диагноз обсуждаемого дерматоза, что в конечном итоге улучшит терапевтическую тактику и приведет к длительной ремиссии заболевания у пациентов.

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **Связь работы с научными программами, темами**

Тема диссертации соответствует приоритетным направлениям фундаментальных и прикладных научных исследований Республики Беларусь (Указ Президента Республики Беларусь «О приоритетных направлениях научной, научно-технической и инновационной деятельности

на 2021–2025 годы» от 07.05.2020 г. № 156). Работа выполнена в рамках инициативной НИР «Определить морфологические особенности основных социально значимых воспалительных, предопухолевых, опухолеподобных и онкологических заболеваний человека с целью установления новых предикторных и прогностических маркеров их течения» (№ ГР 20160476, срок выполнения 2016–2020 гг.).

**Цель исследования:** установить гендерные клиничко-патогистологические особенности, потенциал к неопластической трансформации, характер экспрессии маркеров регуляции клеточного цикла и пролиферативной активности при генитальном склеротическом лихене.

**Задачи исследования:**

1. Определить частоту встречаемости, возрастные, гендерные особенности генитального склеротического лихена в безвыборочном биопсийном (операционном) материале вульвы и полового члена взрослых пациентов в г. Минске, оценить частоту выявления дерматоза на клиническом и патогистологическом этапах диагностики.

2. Выявить патогистологические особенности генитального склеротического лихена с учетом гистологической стадии дерматоза и пола пациентов.

3. Определить частоту встречаемости классических патогистологических признаков, ассоциированных с повышенным риском неопластической трансформации дерматоза (плоскоклеточная гиперплазия и базальноклеточная атипия), а также интраэпителиальной неоплазии при генитальном склеротическом лихене.

4. Провести сравнительный анализ и выявить особенности экспрессии маркеров p53, Ki-67 и p16 в изолированном и сочетанном с интраэпителиальной неоплазией генитальном склеротическом лихене.

**Объект исследования:** биопсийный и операционный материал кожи и слизистой оболочки вульвы, головки и крайней плоти полового члена взрослых пациентов.

**Предмет исследования:** патогистологическая и иммуногистохимическая характеристика склеротического лихена полового члена и вульвы.

**Научная новизна**

Установлена частота встречаемости генитального склеротического лихена в структуре безвыборочного биопсийного (операционного) материала полового члена и вульвы взрослых пациентов в г. Минске, а также частота его выявления на клиническом и патогистологическом этапах диагностики.

Впервые выявлена взаимосвязь степени выраженности и распространенности гидропической дистрофии базального слоя эпителия с гистологической стадией генитального склеротического лихена.

Выявлены гистологические особенности генитального склеротического лишена с учетом пола пациентов. Установлено, что у мужчин в отличие от женщин дерматоз проявляется более выраженной степенью альтеративно-пролиферативных изменений эпителия и воспалительной реакции в строме, а также более высокой частотой встречаемости плоскоклеточной гиперплазии и базальноклеточной атипии эпителия.

Определена частота встречаемости интраэпителиальной неоплазии на фоне генитального склеротического лишена. Установлены гистологические различия изолированного и ассоциированного с интраэпителиальной неоплазией генитального склеротического лишена с учетом пола пациента.

Впервые выполнен комплексный анализ экспрессии p53, Ki-67 и p16 в генитальном склеротическом лишене у мужчин, а также проведена сравнительная гендерная иммуногистохимическая характеристика генитального склеротического лишена. Установлено, что у пациентов мужского пола генитальный склеротический лишень отличается более высоким индексом пролиферативной активности кератиноцитов в пределах очага поражения.

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

1. Склеротический лишень – наиболее частый дерматоз генитальной зоны, встречающийся в структуре безвыборочного биопсийного (операционного) материала полового члена и вульвы взрослых пациентов г. Минска. Частота выявления генитального склеротического лишена значительно ниже на клиническом этапе, в сравнении с патогистологической верификацией дерматоза, что указывает на необходимость выполнения биопсии для повышения уровня его диагностики. Генитальный склеротический лишень в большинстве случаев диагностируется на поздней гистологической стадии заболевания, чаще встречается в женской популяции и у мужчин развивается в более молодом возрасте.

2. Ранняя гистологическая стадия генитального склеротического лишена по сравнению с поздней вне зависимости от пола пациента характеризуется меньшей степенью выраженности и распространенности гидропической дистрофии базального слоя эпителия. Генитальный склеротический лишень у мужчин в отличие от женщин гистологически проявляется более выраженной степенью альтеративно-пролиферативных изменений эпителиоцитов и воспалительной реакции в строме.

3. Генитальный склеротический лишень у мужчин по сравнению с женщинами характеризуется более высокой частотой встречаемости плоскоклеточной гиперплазии и базальноклеточной атипии – классическими гистологическими признаками, ассоциированными с повышенным риском неопластической трансформации. Интраэпителиальная неоплазия на фоне генитального склеротического лишена характеризуется низкой частотой

встречаемости. Изолированный и ассоциированный с интраэпителиальной неоплазией генитальный склеротический лишай имеют гистологические различия с учетом пола пациента.

4. Генитальный склеротический лишай вне зависимости от пола пациента характеризуется гиперэкспрессией p53, отсутствием экспрессии p16 и у мужчин по сравнению с женщинами отличается более высоким уровнем экспрессии Ki-67. При наличии в склеротическом лишае полового члена гистологических признаков, ассоциированных с повышенным риском неопластической трансформации дерматоза индекс пролиферативной активности выше. У мужчин повышенная пролиферативная активность эпителиоцитов прямо коррелирует с гиперэкспрессией p53 в наблюдениях с базальноклеточной атипией и повышенной митотической активностью без атипичных форм.

#### **Личный вклад соискателя ученой степени**

Постановка проблемы, выбор методологии и методики исследований, формулировка целей и задач исследования, положений, выносимых на защиту, основные научные результаты диссертации, рекомендации по их практическому использованию проведены совместно с научным руководителем [2-А, 5-А, 6-А, 8-А–19-А]. Автором лично выполнены: анализ научной литературы [1-А, 3-А, 4-А, 7-А] и медицинской документации с формированием баз данных пациентов [2-А, 5-А, 6-А, 8-А–19-А], статистический анализ полученных результатов и написание текста диссертации. Совместно с научным руководителем проведена оценка результатов световой микроскопии, гистохимического, иммуногистохимического и морфометрического методов исследования с последующей верификацией патогистологического диагноза в каждом случае [2-А, 5-А, 6-А, 8-А–20-А], вклад соискателя – до 95%.

#### **Апробация диссертации и информация об использовании ее результатов**

Материалы диссертации доложены на Республиканской научно-практической конференции с международным участием в рамках Минских дерматологических чтений имени академика А.Я. Прокопчука (Минск, 2017 и 2018); 30-м Европейском конгрессе патологов (Бильбао, Испания, 2018), научных сессиях БГМУ (Минск, 2018, 2019 и 2020), заседании Минского городского общества патологоанатомов (Минск, 2020), Республиканской научно-практической школы-семинара с международным участием (Минск, 2021), IV съезде патологоанатомов Республики Беларусь (Минск, 2022).

Результаты исследования в форме инструкции по применению «Метод морфологической диагностики заболеваний вульвы, сопровождающихся лейкоплакией» внедрены в практическую работу учреждений здравоохранения и образовательный процесс.

## **Опубликованность результатов диссертации**

По теме диссертации опубликовано 20 печатных работ (в том числе 2 единолично), из них 12 статей в рецензируемых научных журналах, соответствующих пункту 19 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий, 1 – в англоязычном рецензируемом журнале; 4 тезиса доклада, в том числе в англоязычных рецензируемых журналах – 3; материалов конференции/съезда – 2. Общий объем публикаций составил 7,85 авторских листов.

## **Структура и объем диссертации**

Диссертация состоит из следующих структурных частей: перечень условных обозначений; введение; общая характеристика работы; основная часть, состоящая из 4 глав – обзор литературы, материал и методы исследования, результаты собственных исследований, обсуждение результатов исследования; заключение; список использованных источников – библиографический список и список публикаций соискателя.

Работа изложена на 131 странице печатного текста, содержит 43 таблицы и 33 рисунка. Библиографический список включает 9 русскоязычных и 166 иностранных источников.

## **ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ**

### **Материал и методы исследования**

Объектом изучения стал ретро- и проспективный биопсийный и операционный материал кожи и слизистой оболочки генитальной области у мужчин и женщин в виде гистологических препаратов и парафиновых блоков, а также направлений на патогистологическое исследование, полученный на базе УЗ «Городское клиническое патологоанатомическое бюро» г. Минска с 2012 по 2016 гг. (N=588) из 32 учреждений здравоохранения г. Минска. Дополнительно в исследование включены случаи за 2018 гг.: ИН полового члена (ПоИН) на фоне СЛ (N=2), плоскоклеточное интраэпителиальное поражение (ПИП) на фоне СЛ вульвы (N=1). У мужчин материал был представлен резецированной крайней плотью (N=195) и биоптатом головки полового члена (N=1), у женщин – биоптатом вульвы (N=392). Для изготовления гистологических препаратов фрагменты ткани фиксировали в 10,0% растворе нейтрального забуференного формалина, затем заливали в парафиновый блок с последующей микротомией в виде серийных срезов толщиной 5 мкм на предметном стекле и окраской гематоксилином и эозином (г/э). На один случай приходилось 1-2 кусочка.

Структура патогистологических диагнозов по результатам пересмотра гистологических препаратов (суммарно N=588) представлена на рисунке 1.

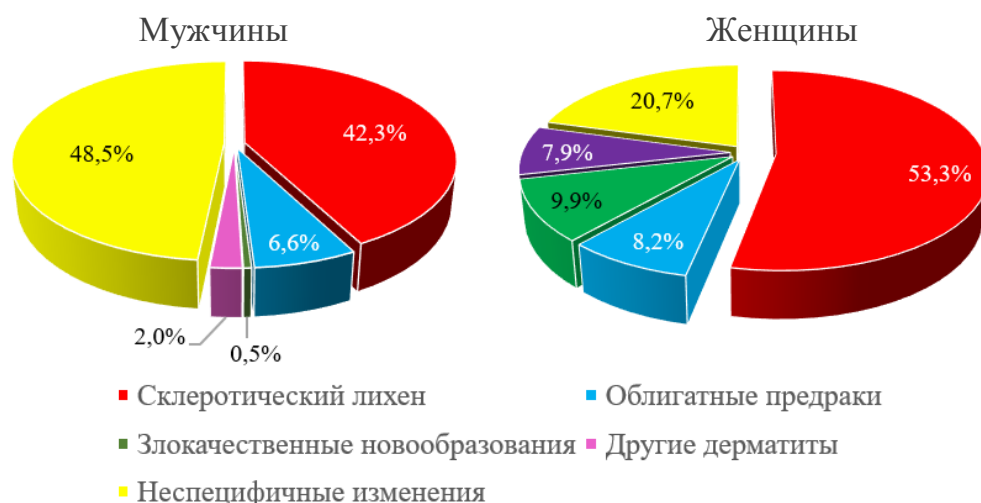


Рисунок 1 – Структура выявленной патологии в исследованном операционном и биопсийном материале у мужчин и женщин за период 2012–2016 гг., после реклассификации, %

На рисунке 1 видно, что СЛ был самым частым нозологическим диагнозом в обеих гендерных группах. Группы пациентов различались по частоте встречаемости ряда нозологий: у женщин чаще встречались СЛ ( $\chi^2=6,3$ ,  $p=0,012$ ), лихеноидный дерматит по типу красного плоского лишая (КПЛ, 6,6%,  $N=26$ ; у мужчин – 2,0%,  $N=4$ ;  $\chi^2=5,7$ ,  $p=0,017$ ) и плоскоклеточная карцинома (ПКК, 9,7%,  $N=38$ ; у мужчин – 0,5%,  $N=1$ ;  $\chi^2=17,8$ ,  $p<0,001$ ). У мужчин в большинстве случаев морфологические изменения были неспецифическими и недостаточными для постановки конкретного нозологического диагноза (48,5%,  $N=95$ ; у женщин – 20,7%,  $N=81$ ;  $\chi^2=48,2$ ,  $p<0,001$ ).

Во всех наблюдениях выполнена реклассификация патогистологических диагнозов в соответствии с рекомендациями Европейской Ассоциации Урологов (ЕАУ, 2002), МОИЗВВ (2015), а также ВОЗ (опухолей мочевыделительной системы и мужских половых органов, 2022 года, и опухолей женских репродуктивных органов, 2020 года) [Algaba F., 2002; Bornstein J., 2016; Herrington C.S., 2020; Amin M.V. et al., 2022].

### Дизайн исследования

Дизайн диссертационного исследования – ретроспективное продольное и поперечное аналитическое и сравнительное исследование, которое включало следующие этапы:

1. Клинико-морфологический анализ патологии кожи и слизистых оболочек наружных гениталий, в том числе сопоставление клинических данных с результатами первичного патогистологического исследования.

2. Анализ и характеристика особенностей патогистологического строения генитального СЛ у мужчин и женщин, и их сравнение между собой, а также установление частоты встречаемости и типа ассоциированного с СЛ предракового поражения.



3. Анализ и характеристика экспрессии p53, p16 и Ki-67 в изолированном генитальном СЛ у мужчин и женщин, в т. ч. при наличии гистологических признаков, ассоциированных с повышенным риском неопластической трансформации дерматоза, а также ПоИН и ПИП на фоне СЛ.

#### Методы исследования

Гистологически СЛ верифицировали при наличии в материале следующих ключевых признаков [Calonje J.E. et al., 2012]:

- гидропическая дистрофия базальных кератиноцитов (далее по тексту – гидропическая дистрофия),
- утолщенная эпителиальная базальная мембрана (широкая, больше ядра малого [Т-] лимфоцита, гомогенная и эозинофильная полоса),
- гомогенизация субэпителиальной соединительной ткани (ее замещение аморфной «стекловидной» слабоэозинофильной массой, практически лишенной клеток, с эктазированными тонкостенными сосудами).

Основываясь на разной степени выраженности гомогенизации субэпителиального коллагена, выделили две гистологические стадии СЛ: раннюю – при очаговой гомогенизации субэпителиального коллагена, позднюю – при диффузном характере гомогенизации коллагена с замещением соединительной ткани полосовидной зоной гиалиноза.

Для установления особенностей строения генитального СЛ в зависимости от пола пациентов и гистологической стадии заболевания разработан алгоритм патогистологического исследования материала кожи и (или) слизистой оболочки наружных гениталий с диагнозом СЛ (таблица 1).

Таблица 1 – Алгоритм гистологического исследования биопсийного и операционного материала кожи и (или) слизистой оболочки наружных гениталий при СЛ, сокр. вариант

Гистологический признак	Алгоритм оценки		
Гидропическая дистрофия	Очаговая (при вовлечении покровного эпителия протяженностью от 1-го до 4 эпидермальных гребней)	Диффузная (при вовлечении покровного эпителия протяженностью более 4 эпидермальных гребней)	
	Слабовыраженная (размер интрацитоплазматических вакуолей меньше ядра кератиноцита)	Выраженная (размер вакуоли больше ядра кератиноцита)	
Толщина покровного эпителия	Атрофия (уменьшение общей толщины шиповатого слоя) [Breathnach S. et al., 2010]	Сглаженность (только потеря эпидермальных гребней) [Breathnach S. et al., 2010]	Акантоз, или плоскоклеточная гиперплазия, ПГ (увеличение общей толщины шиповатого слоя) [Breathnach S. et al., 2010]

## Окончание таблицы 1

Воспалительный инфильтрат*	Слабовыраженный (при наличии рассеянных одиночных клеток или мелких групп клеток вокруг сосудов)	Умеренно выраженный (при плотном расположении клеток преимущественно вокруг субэпителиальных структур (сосудов, нервов, придатков кожи) без распространения на межучточное пространство)	Выраженный (при вовлечении межучточного пространства)
----------------------------	--	--	---

Примечание – \* При преобладании плазмоцитов (группы по 10 и более клеток периваскулярно и межучточно) на фоне единичных лимфоцитов или мелких групп лимфоцитов инфильтрат считали преимущественно плазмочитарным.

Иммуногистохимическое (ИГХ) исследование генитального СЛ проведено с применением антител к белкам p53, Ki-67 и p16 (таблица 2). Методика окрашивания предварительно отработана с подбором оптимального режима демаскировки антигенов и разведения первичных антител (согласно инструкции производителя). Окраска с антителами к p53 и Ki-67 (антитела готовые к применению, Dako Denmark A/S, Дания) выполнена в автоматическом стейнере (Dako Autostainer Link 48, Dako North America, Inc.), к p16 (клон G175-405, Histo-Line Laboratories s.r.l., Италия, 1:50) – в ручном режиме.

Таблица 2 – Количество случаев, отобранных для ИГХ исследования, абс.

Группа исследования	p53	Ki-67	p16
Изолированный СЛ полового члена (N)	40	40	30
Изолированный СЛ вульвы (N)	57	40	20

Методика ручного окрашивания p16 включала блокировку активности эндогенной пероксидазы и 2-кратное промывание образцов в TRIS/HCL (промывочный буфер 10X; Dako Denmark A/S, Дания), последующую инкубацию мышинового моноклонального антитела к человеческому белку p16 в течение 30 минут при комнатной температуре и нанесение на каждый срез реагента для визуализации комплекса антиген-антитело (MACH 1 Universal HRP-Polymer Detection Kit; Biocare Medical, LLC, США) в течение 30 минут при комнатной температуре.

Отрицательный контроль осуществляли путем замены первичного антитела неиммунной мышиной сывороткой. Для положительного контроля использовали: для p53 – гистологические срезы высокогредной серозной карциномы яичника; для Ki-67 – гистологические срезы миндаины; для p16 – гистологические срезы p16-позитивной ПКК шейки матки.

Подсчет индекса маркировки (ИМ) p53 и индекса пролиферативной активности Ki-67 (ИПА) осуществлен в программе Image J, версия 1.50d. Ядерную экспрессию p53 оценивали в позитивно окрашенных ядрах базальных кератиноцитов многослойного плоского эпителия (МПЭ) [Lieg1 B., Regauer S., 2015]. Интенсивность окрашивания определяли от 0 до 3, где 0 – отсутствие окрашивания, 1 – слабое, 2 – умеренное, 3 – выраженное. Подсчет вели на 200 непрерывно расположенных клетках ( $\times 400$ ). Под ИМ понимали долю позитивных ядер в клетках с выраженной и умеренной степенью интенсивности окрашивания:

$$\text{ИМ} = \frac{\sum(N2 + N3)}{n},$$

где N2 – количество позитивных ядер с умеренной степенью интенсивности окрашивания,

N3 – количество позитивных ядер с выраженной степенью интенсивности окрашивания,

n – количество непрерывно расположенных исследованных базальных клеток МПЭ, равное 200.

При ИМ меньше 10,0% экспрессию считали отрицательной [Lieg1 B., Regauer S., 2015]. Дополнительно отмечали наличие или отсутствие супрабазальной экспрессии p53. Экспрессию Ki-67 оценивали по аналогии с p53 [Raspollini M.R. et al., 2007] с ИПА. Случаи с ИПА, равным 0, были исключены из статистического анализа (N=1 в группе «СЛ у женщин»). Экспрессию p16 считали положительной при ядерно-цитоплазматической иммунореактивности в нижних двух третях МПЭ («block-type») [Herrington C.S., 2020; Amin M.B. et al., 2022].

Гистохимическое исследование выполнено суммарно в 20 наблюдениях у мужчин и женщин с применением реактива Шиффа (по N=10) – для визуализации утолщения базальной мембраны МПЭ, MSB (по N=10) – для визуализации гомогенизации субэпителиального коллагена, и орсеина (по N=10) – для оценки эластических волокон в ткани.

Статистическая обработка проведена на персональном компьютере с использованием лицензионной программы «STATISTICA 10.0».

Исследование включало анализ качественных и количественных показателей. Для сравнения частот качественных показателей (гистологические признаки СЛ) применяли критерии  $\chi^2$  и двусторонний критерий Фишера (F). Сравнение количественных показателей (возраст, ИМ p53 и ИПА Ki-67) проводили с помощью двустороннего теста Манна–Уитни и коэффициента корреляции Спирмена ( $\rho$ ).

Нулевую гипотезу о равенстве выборок отвергали при  $p < 0,05$ .

## Результаты исследования

### Общая характеристика и диагностика генитального СЛ.

Выделенные для исследования группы пациентов представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Группы пациентов, сформированные для исследования, (абс.)

Признак	Группы пациентов (N)			
	СЛ у мужчин (61)		СЛ у женщин (83)	
Пол	СЛ у мужчин (61)		СЛ у женщин (83)	
Гистологическая стадия СЛ	СЛ ранней стадии (16)	СЛ поздней стадии (45)	СЛ ранней стадии (31)	СЛ поздней стадии (52)
Ассоциация с предраковым процессом	Изолированный СЛ (55)	СЛ с ПоИН (6)	Изолированный СЛ (80)	СЛ с ПИП (3)
Экспрессии p53 в изолированном СЛ	СЛ с низкой экспрессией p53 (20)	СЛ с высокой экспрессией p53 (20)	СЛ с низкой экспрессией p53 (28)	СЛ с высокой экспрессией p53 (29)
Экспрессии Ki-67 в изолированном СЛ	СЛ с низкой экспрессией Ki-67 (20)	СЛ с высокой экспрессией Ki-67 (20)	СЛ с низкой экспрессией Ki-67 (30)	СЛ с высокой экспрессией Ki-67 (10)

По результатам реклассификации патогистологических диагнозов в исследованном материале СЛ оказался самым частым дерматозом в структуре нозологических заболеваний, составив у мужчин 42,3%, у женщин – 53,3% случаев ( $\chi^2=6,3$ ,  $p=0,012$ ). Частота встречаемости клинического и патогистологического диагнозов генитального СЛ была низкой: у мужчин – 1,6% клинически (N=1) и 16,4% (N=10) патогистологически; у женщин – 9,6% клинически (N=8) и 28,9% (N=24) патогистологически.

У большинства пациентов на обоих диагностических этапах использовалась устаревшая терминология («крауроз вульвы», «дисплазия», «простая/атипическая лейкоплакия вульвы»), а вместо нозологических диагнозов фигурировали сугубо описательные клинические («фимоз» и «лейкоплакия») и патогистологические («плоскоклеточная гиперплазия вульвы», ПГ) термины: у мужчин в подавляющем большинстве случаев клинически выставляли «рубцовый фимоз» (93,4%, N=57), патогистологически – давали описательное заключение (78,7%, N=48); у женщин в 68,7% (N=57) случаев клинически выставляли лейкоплакию, в 9,6% (N=8) – крауроз вульвы, в 3,6% (N=3) – дисплазию вульвы, в 1,2%, (N=1) – ПГ вульвы. Патогистологически диагноз формулировали как: «СЛ» (N=13), «СЛ с дифференцированной вульварной ИН (дВИН)» (N=4) и «СЛ с высокогредным ПИП (ВПИП)» (N=1), «простая лейкоплакия с краурозом» (N=4), «лейкоплакия с атипией, крауроз и эритроплакия» (N=1), «крауроз» (N=1). В 25,3% (N=21) случаев фигурировал патогистологический диагноз «простая лейкоплакия».

Дерматоз у женщин значимо чаще распознавали при поздней гистологической стадии заболевания: клинически в 8 случаях из 8 ( $F=0,02$ ,  $p=0,023$ ), патогистологически – в 19 случаях из 24 ( $\chi^2=3,9$ ,  $p=0,047$ ).

Общим для обеих гендерных групп стала более высокая частота выявляемости СЛ на патогистологическом, чем на клиническом этапе ( $F=0,02$ ,  $p=0,004$  у мужчин и  $\chi^2=9,9$ ,  $p=0,002$  у женщин).

Медиана возраста мужчин с гениальным СЛ оказалась ниже, чем у женщин, составив 45 (32-59) и 60 (55-71) лет соответственно ( $U=1181,0$ ,  $p<0,001$ ). Изолированный СЛ у мужчин ( $N=55$ ) значимо чаще встречался в более молодом возрасте (46 [33-59] лет), чем у женщин (59 [54-70] лет;  $U=1038,5$ ,  $p<0,001$ ).

**Сравнительная патогистологическая характеристика групп пациентов мужского и женского пола в зависимости от гистологической стадии СЛ.** Установлено, что в обеих гендерных группах гистологические стадии СЛ различались по степени выраженности и распространенности гидропической дистрофии: ранняя гистологическая стадия характеризовалась очаговой слабовыраженной гидропической дистрофией ( $F=0,04$ ,  $p=0,018$  у мужчин и  $F=0,04$ ,  $p=0,008$  у женщин), поздняя – диффузной и выраженной ( $F<0,001$ ,  $p<0,001$  у мужчин и  $\chi^2=4,1$ ,  $p=0,043$  у женщин). Установленная закономерность важна для практической работы, поскольку верификация СЛ на ранней гистологической стадии требует исследования большего количества серийных гистологических срезов.

В поздней гистологической стадии у мужчин, в противоположность ранней гистологической стадии, чаще наблюдались микровезикулы (66,7%,  $N=30$ ,  $\chi^2=4,2$ ,  $p=0,042$ ), пилообразные изменения МПЭ (71,1%,  $N=32$ ,  $\chi^2=7,9$ ,  $p=0,005$ ), как правило на фоне акантоза (48,9%,  $N=22$ ,  $F=0,04$ ,  $p=0,035$ ). У женщин ранняя гистологическая стадия СЛ преимущественно характеризовалась сглаженностью МПЭ (50,0%,  $N=26$ ,  $\chi^2=11,2$ ,  $p<0,001$ ), а поздняя – атрофией МПЭ (26,9%,  $N=14$ ,  $F=0,0007$ ,  $p=0,002$ ) с появлением пилообразных изменений МПЭ (38,5%,  $N=20$ ,  $F=0,04$ ,  $p=0,03$ ), микровезикул (67,3%,  $N=35$ ,  $\chi^2=14,3$ ,  $p<0,001$ ), геморрагий (11,3%,  $N=9$ ,  $F=0,1$ ,  $p=0,05$ ) и милиумов (13,5%,  $N=7$ ,  $F=0,04$ ,  $p=0,033$ ).

В ходе проведенного анализа гистологических признаков был выявлен ряд гендерных различий СЛ (таблица 4).

В обеих гендерных группах встречались гистологические признаки, которые принято считать диагностически значимыми для КПЛ: пилообразные изменения МПЭ, сателлитарный клеточный некроз (см. таблицу 4) и множественные цитоидные тельца (23,0%,  $N=14$  у мужчин, 13,3%,  $N=11$  у женщин).

Таблица 4 – Основные гендерные патогистологические различия СЛ, абс. (%)

Гистологический признак	СЛ у мужчин, 61 (42,3)	СЛ у женщин, 83 (57,7)	Значение критериев $\chi^2$ , Фишера	Значение p
МПЭ				
сглаженность	15 (24,6)	52 (62,7)	$\chi^2=20,5$	<b>&lt;0,001</b>
акантоз*	40 (65,6)	17 (20,5)	$\chi^2=29,9$	<b>&lt;0,001</b>
пилообразные изменения	37 (60,7)	25 (30,1)	$\chi^2=13,4$	<b>&lt;0,001</b>
паракератоз	37 (60,7)	24 (28,9)	$\chi^2=14,5$	<b>&lt;0,001</b>
дискератоз	46 (75,4)	36 (43,4)	$\chi^2=14,7$	<b>&lt;0,001</b>
сателлитарный клеточный некроз	13 (21,3)	5 (6,0)	$\chi^2=7,5$	<b>0,006</b>
папилломатоз	39 (63,9)	7 (8,4)	$\chi^2=49,8$	<b>&lt;0,001</b>
Выраженная гидропическая дистрофия	39 (63,9)	34 (41,0)	$\chi^2=7,4$	<b>0,006</b>
Воспалительный инфильтрат**				
выраженный	27 (44,3)	16 (19,3)	$\chi^2=10,5$	<b>0,001</b>
перифолликулярный	5 (8,2)	22 (26,5)	$\chi^2=8,6$	<b>0,004</b>
периневральный	9 (14,8)	2 (2,4)	F=0,01	<b>0,006</b>
преимущественно плазмоцитарный***	14 (23,0)	7 (8,4)	$\chi^2=6,0$	<b>0,015</b>
Васкулит	3 (4,9)	0 (0,0)	F=0,1	<b>0,041</b>
Милюмы	0 (0,0)	7 (8,4)	F=0,02	<b>0,02</b>

Примечания:

\* Псориазиформный акантоз выявлен в 4,9% у мужчин (N=3; F=0,1, p=0,041).

\*\* Лихеноидный инфильтрат выявлен в 9,8% у мужчин (N=6; F=0,02, p=0,004).

\*\*\* Плазмциты в воспалительном инфильтрате у пациентов мужского пола составили 72,1% (N=44), у пациентов женского пола – 47,0% (N=39;  $\chi^2=9,1$ , p=0,003).

**Сравнительная патогистологическая характеристика склеротического лишена с гистологическими признаками, ассоциированными с повышенным риском неопластической трансформации дерматоза, и ассоциированным предраковым поражением, в зависимости от пола пациентов.** При изучении отобранного материала была выдвинута следующая гипотеза: частота встречаемости классических гистологических признаков, ассоциированных с повышенным риском неопластической трансформации дерматоза – ПГ и базальноклеточной атипии МПЭ – в изолированном СЛ (без ассоциированной ПоИН или ПИП) у мужчин может быть выше, чем у женщин. Проведенный в дальнейшем сравнительный анализ позволил установить, что ПГ и базальноклеточная атипия кожного эпителия встречались чаще в СЛ полового члена по сравнению с вульварным СЛ ( $\chi^2=29,9$ , p<0,001 и  $\chi^2=19,3$ , p<0,001 соответственно): у мужчин в 65,6% (N=40) и 42,6% (N=26) соответственно, у женщин – в 20,5% (N=17) и 10,8% (N=9) соответственно.

Плоскоклеточная гиперплазия и базальноклеточная атипия в большинстве случаев сочетались между собой ( $F=0,001$ ,  $p<0,001$  у мужчин и  $\chi^2=3,56$ ,  $p=0,05$  у женщин). Такое сочетание встречалось чаще у мужчин, чем у женщин ( $\chi^2=7,4$ ,  $p=0,007$ ). Выявленные закономерности указывают на необходимость выделения группы пациентов с повышенным риском неопластической трансформации СЛ для последующего наблюдения на предмет развития предракового поражения или инвазивной ПКК в будущем.

В исследованном материале удельный вес ПоИН в сочетании с СЛ составил 6,8% (ВПЧ-ассоциированной и ВПЧ-неассоциированной, по  $N=2$ ), ПИП – 2,4% ( $N=2$ , высокогредное). Для увеличения объема выборки в анализ дополнительно были включены ПоИН (ВПЧ-ассоциированная и дифференцированного типа, по  $N=1$ ) и ВПИП ( $N=1$ ), выявленные за 2018 г.

По результатам сравнительного анализа групп «СЛ с ПоИН/ПИП» ( $N=6$  и  $N=3$  соответственно) и «изолированный СЛ» ( $N=55$  у мужчин и  $N=80$  у женщин) с целью выявления потенциальных гистологических различий, установлено, что СЛ в сочетании с ПоИН значимо чаще характеризовался ранней гистологической стадией дерматоза (83,3%,  $N=5$ ,  $F=0,004$ ,  $p<0,001$ ) и примесью эозинофилов в воспалительном инфильтрате (66,7%,  $N=4$ ,  $F=0,01$ ,  $p=0,036$ ), а СЛ в сочетании с ПИП значимо чаще демонстрировал плазмочитарный воспалительный инфильтрат (66,7%,  $N=2$ ,  $F=0,02$ ,  $p<0,001$ ), гипергранулез (100,0%,  $N=3$ ,  $F=0,02$ ,  $p=0,006$ ), дискератоз (100,0%,  $N=3$ ,  $F=0,1$ ,  $p=0,044$ ) и папилломатоз (100,0%,  $N=4$ ,  $F=0,0004$ ,  $p<0,001$ ).

**Иммуногистохимическая гендерная характеристика генитального склеротического лихена.** Ввиду ранее выявленных гендерных отличительных гистологических признаков СЛ, было предположено, что гендерные различия могут иметь место и в экспрессии ИГХ маркеров p53, Ki-67 и p16. Было установлено, что изолированный СЛ полового члена и вульвы характеризуется схожим спектром экспрессии белков p53 и отсутствием экспрессии p16. В частности, отмечена гиперэкспрессия p53 (Me ИМ p53 у мужчин 68,3 [34,0-86,0], у женщин – 68,5 [45,5-89,0]). При этом значимые гендерные различия обнаружены в экспрессии Ki-67 ( $U=272,5$ ,  $p<0,001$ ): ИПА в СЛ полового члена оказался значимо выше (36,8 [24,0-50,5]), чем в СЛ вульвы (10 [4,5-18,5]).

Для выявления потенциальных гистологических признаков СЛ с повышенной экспрессией Ki-67 (выше медианного значения) выделены группы исследования: «СЛ с низкой экспрессией Ki-67» ( $N=20$  среди мужчин и  $N=30$  среди женщин) и «СЛ с высокой экспрессией Ki-67» ( $N=20$  среди мужчин и  $N=10$  среди женщин). Среди мужчин группы значимо различались только по ПГ (41,3 [28,5-60,0],  $U=89,0$ ,  $p=0,009$ ), базальноклеточной атипией (41,5 [34,0-61,0],  $U=108,0$ ,  $p=0,014$ ) и паракератозу (44,0 [36,8-63,0],  $U=44,0$ ,  $p<0,001$ ). Для женской популяции различия установлены не были.

По результатам сравнительного гендерного анализа групп «СЛ с высокой экспрессией Ki-67» было установлено, что значения Ki-67 выше медианного наблюдались чаще в СЛ полового члена, чем СЛ вульвы, при наличии ПГ, базальноклеточной атипии, паракератоза, дискератоза, митотической активности (без атипичных форм) в базальном и супрабазальных отделах МПЭ и примеси эозинофилов в воспалительном инфильтрате (таблица 5).

Таблица 5 – Сравнительная характеристика ИПА (Ki-67) в наблюдениях СЛ у мужчин и женщин

Гистологический признак	Мужчины	Женщины	Значение U-критерия Манна–Уитни	Значение p
Плоскоклеточная гиперплазия	41,3 (28,5-60,0)	14,3 (9,5-19,5)	38,0	<b>&lt;0,001</b>
Базальноклеточная атипия	41,5 (34,0-61,0)	15,5 (7,0-19,5)	3,0	<b>0,002</b>
Паракератоз	44,0 (36,8-63,0)	8,8 (4,0-17,5)	54,0	<b>&lt;0,001</b>
Дискератоз	39,0 (25,5-53,0)	8,5 (5,0-17,0)	38,0	<b>&lt;0,001</b>
Митотическая активность*	41,5 (35,5-48,5)	15,8 (10,5-21,0)	10,0	<b>0,006</b>
Эозинофилы	40,5 (25,3-51,3)	7,5 (2,5-15,5)	20,5	<b>0,001</b>

Примечание – \* В базальных и супрабазальных отделах МПЭ, без атипичных форм.

Положительная линейная корреляция между p53 и Ki-67 установлена только в случаях СЛ полового члена, демонстрирующих базальноклеточную атипию ( $r=0,6$ ,  $p<0,05$ ) и митотическую активность (без атипичных форм) в базальных и супрабазальных отделах МПЭ ( $r=0,7$ ,  $p<0,05$ ).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

### Основные научные результаты диссертации

1. Генитальный склеротический лишай в структуре исследованного безвыборочного биопсийного (операционного) материала взрослых пациентов г. Минска является наиболее частым дерматозом и составляет 49,7% (42,3% среди мужчин и 53,3% среди женщин), статистически значимо чаще встречаясь в женской популяции ( $\chi^2=6,3$ ,  $p<0,001$ ). Дерматоз у мужчин развивается в более молодом возрасте (медиана 45 [32-59] лет), чем у женщин (медиана 60 [55-71] лет;  $U=1181,0$ ,  $p<0,001$ ) Генитальный склеротический лишай в обеих гендерных группах представлен преимущественно поздней гистологической стадией, составляя 73,8% среди мужчин и 62,6% среди женщин, и у женщин значимо чаще верифицируется на поздней



гистологической стадии (клинически –  $F=0,02$ ,  $p=0,023$ , патогистологически –  $\chi^2=3,9$ ,  $p=0,047$ ). В целом, доля первично диагностированных случаев дерматоза у обоих полов значительно ниже на клиническом этапе в сравнении с патогистологическим (среди мужчин – 1,6% и 16,4% соответственно,  $F=0,02$ ,  $p=0,004$ , среди женщин – 9,6% и 28,9% соответственно,  $\chi^2=9,9$ ,  $p=0,002$ ), что указывает на необходимость выполнения биопсии для повышения уровня его диагностики [1–А, 2–А, 5–А, 9–А, 10–А, 13–А, 16–А].

2. Гистологические стадии генитального склеротического лишена в обеих гендерных группах различаются по степени выраженности и распространенности гидропической дистрофии базального слоя эпителия: ранняя характеризуется преимущественно очаговой слабовыраженной гидропической дистрофией ( $F=0,04$ ,  $p=0,018$  у мужчин и  $F=0,04$ ,  $p=0,008$  у женщин), поздняя – диффузной и выраженной ( $F<0,001$ ,  $p<0,001$  у мужчин и  $\chi^2=4,1$ ,  $p=0,043$  у женщин соответственно).

Генитальный склеротический лишень у мужчин в отличие от женщин характеризуется более выраженной степенью альтеративно-пролиферативных изменений эпителиоцитов и воспалительной реакции стромы в виде: дискератоза ( $\chi^2=14,7$ ,  $p<0,001$ ) и паракератоза ( $\chi^2=14,5$ ,  $p<0,001$ ), выраженной гидропической дистрофии базальных кератиноцитов ( $\chi^2=7,4$ ,  $p=0,006$ ) и сателлитарного клеточного некроза ( $\chi^2=7,5$ ,  $p=0,006$ ), пилообразных изменений ( $\chi^2=13,4$ ,  $p<0,001$ ), акантоза ( $\chi^2=29,9$ ,  $p<0,001$ ) и папилломатоза покровного эпителия ( $\chi^2=49,8$ ,  $p<0,001$ ), выраженного воспалительного инфильтрата ( $\chi^2=10,5$ ,  $p=0,001$ ) с примесью плазмоцитов ( $\chi^2=9,1$ ,  $p=0,003$ ) и периневрального расположения воспалительного инфильтрата ( $F=0,01$ ,  $p=0,006$ ) [3–А, 4–А, 5–А, 8–А, 9–А, 10–А, 13–А, 15–А, 18–А, 19–А].

3. Изолированный генитальный склеротический лишень у мужчин чаще, чем у женщин, демонстрирует классические гистологические признаки, ассоциированные с повышенным риском неопластической трансформации – плоскоклеточную гиперплазию ( $\chi^2=29,9$ ,  $p<0,001$ ) и базальноклеточную атипию ( $\chi^2=19,3$ ,  $p<0,001$ ) покровного эпителия, которые в большинстве случаев сочетаются между собой ( $F=0,001$ ,  $p<0,001$  у мужчин и  $\chi^2=3,56$ ,  $p=0,05$  у женщин). Однако, у мужчин сочетание этих гистологических признаков отмечается значимо чаще, чем у женщин ( $\chi^2=7,4$ ,  $p=0,007$ ). Предраковые процессы (интраэпителиальная неоплазия полового члена/плоскоклеточное интраэпителиальное поражение вульвы) без сосуществующей плоскоклеточной карциномы на фоне генитального склеротического лишена выявлены у мужчин в 6,8% случаев, у женщин – в 2,4%. Ассоциированный с предраковым процессом генитальный склеротический лишень в сравнении с изолированным дерматозом у мужчин характеризуется ранней гистологической стадией ( $F=0,004$ ,  $p<0,001$ )

и наличием эозинофилов в составе воспалительного инфильтрата ( $F=0,01$ ,  $p=0,036$ ), у женщин – преимущественно плазмоцитарным воспалительным инфильтратом ( $F=0,02$ ,  $p<0,001$ ), гипергранулезом ( $F=0,02$ ,  $p=0,006$ ), папилломатозом ( $F=0,0004$ ,  $p<0,001$ ) и дискератозом ( $F=0,1$ ,  $p=0,044$ ) [6–А, 7–А, 9–А, 10–А, 12–А, 14–А, 17–А].

4. Изолированный генитальный склеротический лишай среди пациентов мужского и женского пола характеризуется гиперэкспрессией p53 (Me индекса маркировки p53 у мужчин 68,3 [34,0-86,0], у женщин – 68,5 [45,5-89,0]) и отсутствием экспрессии p16. Индекс пролиферативной активности (Ki-67) склеротического лишая полового члена значимо выше в сравнении с вульварным дерматозом (Me 36,8 [24,0-50,5] и Me 10,0 [4,5-18,0] соответственно,  $U=272,5$ ,  $p<0,001$ ), в том числе в наблюдениях с плоскоклеточной гиперплазией ( $U=38,0$ ,  $p<0,001$ ), базальноклеточной атипией ( $U=3,0$ ,  $p=0,002$ ), а также паракератозом ( $U=54,0$ ,  $p<0,001$ ) и дискератозом ( $U=38,0$ ,  $p<0,001$ ), митотической активностью (без атипичных форм) в базальных и супрабазальных отделах покровного эпителия ( $U=10,0$ ,  $p=0,006$ ) и наличием эозинофилов в воспалительном инфильтрате ( $U=20,5$ ,  $p=0,001$ ). Экспрессия Ki-67 выше медианного значения значимо чаще наблюдается в изолированном СЛ полового члена с наличием плоскоклеточной гиперплазии ( $U=89,0$ ,  $p=0,009$ ), базальноклеточной атипией ( $U=108,0$ ,  $p=0,014$ ) и паракератоза ( $U=44,0$ ,  $p<0,001$ ). Положительная линейная корреляция между гиперэкспрессией p53 и повышенной пролиферативной активностью эпителиоцитов при генитальном склеротическом лишае у мужчин установлена в случаях с базальноклеточной атипией ( $r=0,6$ ,  $p<0,05$ ) и повышенной митотической активностью базальных и супрабазальных кератиноцитов без атипичных форм ( $r=0,7$ ,  $p<0,05$ ). Полученные данные могут свидетельствовать о том, что генитальный склеротический лишай у мужчин может обладать более высоким потенциалом к неопластической трансформации [11–А, 15–А, 19–А].

#### **Рекомендации по практическому использованию результатов**

1. Для диагностики ранней гистологической стадии генитального склеротического лишая на патогистологическом этапе при исследовании биопсий вульвы с клинической картиной лейкоплакии и операционного материала резецированной крайней плоти по поводу фимоза целесообразно использовать серийные гистологические срезы биоптатов (операционного материала) с целью обнаружения очаговой слабовыраженной гидропической дистрофии базального слоя эпителия, как диагностически значимого гистологического признака дерматоза [20–А].

2. Выявленные на патогистологическом этапе в очагах генитального склеротического лишая гистологические признаки, ассоциированные

с повышенным риском неопластической трансформации дерматоза, следует отразить в патогистологическом заключении и учитывать при ведении пациентов с данной патологией на клиническом этапе. Предложенная методика морфометрической оценки экспрессии p53 и Ki-67 в таких случаях может быть использована в качестве дополнительного критерия для выделения группы пациентов, находящихся в группе повышенного риска неопластической трансформации дерматоза.

3. При проведении на патогистологическом этапе дифференциальной диагностики ранней гистологической стадии генитального склеротического лишена с генитальным красным плоским лишаем, изолированные пилообразные изменения покровного эпителия, множественные цитоидные тельца и сателлитарный клеточный некроз эпителиоцитов не следует считать диагностически значимыми в пользу красного плоского лишая.

4. При вырезке сырого операционного материала резецированной крайней плоти следует забирать его целиком для последующего патогистологического исследования, поскольку при взятии 1-2 кусочков гистологические изменения часто могут быть неспецифическими и недостаточными для постановки конкретного нозологического диагноза (48,5% наблюдений в исследованном материале). Это позволит патогистологически изучить все измененные участки, не видимые при макроскопическом исследовании материала, тем самым повысив долю верифицированных нозологических диагнозов, таких как склеротический лишай и интраэпителиальная неоплазия полового члена, которая чаще встречается в мужской популяции по сравнению с женской.

## СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ

### Статьи в рецензируемых журналах

1–А. Бич, Т. А. Склероатрофический лишай: ключевые вопросы терминологии, этиопатогенеза и морфологической диагностики / Т. А. Бич, Ю. А. Кузьменко-Москвина, А. М. Лукьянов // Дерматовенерология. Косметология. – 2016. – Т. 2, № 4. – С. 455–467.

2–А. Кузьменко-Москвина, Ю. А. Анализ структуры и выявляемости патологии аногенитальной области на клиническом и морфологическом этапах по материалам биопсий УЗ «Городское клиническое патологоанатомическое бюро» Минска за период 2012–2016 гг. / Ю. А. Кузьменко-Москвина, Т. А. Бич // Дерматовенерология. Косметология. – 2017. – Т. 3, № 4. – С. 391–404.

3–А. Кузьменко-Москвина, Ю. А. Морфологическая, иммуногистохимическая и иммунофлюоресцентная диагностика типичных ранних и поздних элементов склероатрофического лишая / Ю. А. Кузьменко-Москвина // Вестн. Витеб. гос. мед. ун-та. – 2018. – Т. 17, № 6. – С. 55–63.

4–А. Кузьменко-Москвина, Ю. А. Редкие гистологические варианты склероатрофического лишая / Ю. А. Кузьменко-Москвина // Мед. новости. – 2018. – № 12. – С. 19–22.

5–А. Кузьменко-Москвина, Ю. А. Клинико-морфологическая характеристика вульварного склероатрофического лишая с высоким риском опухолевой прогрессии / Ю. А. Кузьменко-Москвина, Т. А. Бич, З. Н. Брагина // Дерматовенерология. Косметология. – 2019. – Т. 5, № 2. – С. 153–164.

6–А. Kuzmenka-Maskvina, Y. A. The precancerous potential of male genital lichen sclerosus seems to be higher than female [Electronic resource] / Y. A. Kuzmenka-Maskvina, T. A. Bich // Acta Sci. Med. Sci. – 2019. – Vol. 3, № 10. – P. 45–51. – Mode of access: <https://actascientific.com/ASMS/pdf/ASMS-03-0405.pdf>. – Date of access: 08.01.2024.

7–А. Кузьменко-Москвина, Ю. А. Вульварный склероатрофический лишай: терминология и клинико-морфологическая характеристика ассоциированных облигатных предраковых поражений вульвы / Ю. А. Кузьменко-Москвина, Т. А. Бич // Евраз. онкол. журн. – 2019. – Т. 7, № 2. – С. 238–250.

8–А. Кузьменко-Москвина, Ю. А. Патоморфологическая гетерогенность вульварного склероатрофического лишая / Ю. А. Кузьменко-Москвина, Т. А. Бич, З. Н. Брагина // Вес. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2019. – Т. 16, № 3. – С. 357–364.

9–А. Кузьменко-Москвина, Ю. А. Клинико-морфологическая характеристика вульварного склероатрофического лишена в зависимости от гистологической стадии заболевания / Ю. А. Кузьменко-Москвина, Т. А. Бич, З. Н. Брагина // Лечеб. дело. – 2019. – № 5. – С. 41–46.

10–А. Кузьменко-Москвина, Ю. А. Клинико-морфологическая характеристика генитального склероатрофического лишена у мужчин / Ю. А. Кузьменко-Москвина, Т. А. Бич // Журн. Гродн. гос. мед. ун-та. – 2019. – Т. 17, № 6. – С. 682–686.

11–А. Кузьменко-Москвина, Ю. А. Иммунофенотип p53, Ki-67, p16 и СК17 склероатрофического лишена полового члена и вульвы, и его зависимость от морфологического строения дерматоза / Ю. А. Кузьменко-Москвина, Т. А. Бич // Журн. Гродн. гос. мед. ун-та. – 2020. – Т. 18, № 2. – С. 124–128.

12–А. Кузьменко-Москвина, Ю. А. Морфологические особенности облигатных предраков на фоне генитального склероатрофического лишена у мужчин и женщин / Ю. А. Кузьменко-Москвина, Т. А. Бич // Здравоохранение. – 2020. – № 5. – С. 52–56.

13–А. Кузьменко-Москвина, Ю. А. Гендерные клинико-морфологические различия генитального склероатрофического лишена / Ю. А. Кузьменко-Москвина, Т. А. Бич // Здравоохранение. – 2020. – № 6. – С. 76–80.

#### **Публикации в сборниках научных трудов и материалах конференций**

14–А. Kuzmenka-Maskvina, Y. Penile intraepithelial neoplasia in association with lichen sclerosus without co-existing squamous cell carcinoma is likely to be of differentiated and undifferentiated types equally [Electronic resource] / Y. Kuzmenka-Maskvina, T. Bich // Biomed. J. of Sci. & Tech. Res. – 2019. – Vol. 13, № 4. – DOI: 10.26717/BJSTR.2019.13.002440. – Mode of access: <https://biomedres.us/pdfs/BJSTR.MS.ID.002440.pdf>. – Date of access: 08.01.2024.

15–А. Кузьменко-Москвина, Ю. А. Сравнительная морфологическая и иммуногистохимическая характеристика генитального склероатрофического лишена с высоким риском неопластической прогрессии у мужчин и женщин / Ю. А. Кузьменко-Москвина, Ю. И. Рогов, Т. А. Бич // Актуальные вопросы патологоанатомической практики : материалы V Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием «Современные подходы к морфологической диагностике новообразований человека», Челябинск, 20–21 марта 2020 г. / Представительство М-ва здравоохранения России в Урал. федер. округе [и др.] ; под ред. Е. Л. Казачкова. – Челябинск, 2020. – С. 58–61.

### **Тезисы докладов**

16–А. Кузьменко-Москвина, Ю. А. Склероатрофический лихен: актуальные вопросы терминологии и клинико-морфологической верификации / Ю. А. Кузьменко-Москвина, Т. А. Бич // *Дерматовенерология. Косметология*. – 2017. – Т. 3, № 3 [Пятые Минские дерматологические чтения имени академика А. Я. Прокопчука: Дерматовенерология детского возраста : материалы Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием, Минск, 22 сент. 2017 г.]. – С. 334–336.

17–А. Rogov, Y. Intraepithelial neoplasia in association with genital lichen sclerosus is likely to arise on the inflammatory stage of this dermatosis / Y. Rogov, Y. Kuzmenka-Maskvina, T. Bich // *Virchows Arch.* – 2018. – Vol. 473, suppl. 1 [30th European Congress of Pathology (ECP 2018) : abstr., Bilbao, Spain, 8–12 Sept. 2018]. – P. S222–S223. – Abstr. E-PS-05-020.

18–А. Rogov, Y. Genital lichen sclerosus with clusters of cytooid bodies: a study of 3 cases / Y. Rogov, Y. Kuzmenka-Maskvina, T. Bich // *Virchows Arch.* – 2018. – Vol. 473, suppl. 1 [30th European Congress of Pathology (ECP 2018) : abstr., Bilbao, Spain, 8–12 Sept. 2018]. – P. S223. – Abstr. E-PS-05-023.

19–А. Бич, Т. А. Гендерные морфологические и иммунофенотипические особенности генитального склеротического лишена с высоким риском опухолевой трансформации [Электронный ресурс] / Т. А. Бич, Ю. А. Кузьменко-Москвина // *Современная патологическая анатомия: научно-практический опыт, пути совершенствования и инновационные технологии морфологической диагностики, роль в клинической практике, актуальные проблемы и перспективы развития : сб. материалов IV съезда патологоанатомов Респ. Беларусь с междунар. участием, Минск, 24–25 марта 2022 г. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Белорус. гос. мед. ун-т, Белорус. науч. о-во патологоанатомов ; редкол.: Е. А. Анфиногенова [и др.]. – Минск, 2022. – С. 46–51. – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM).*

### **Инструкции по применению**

20–А. Метод морфологической диагностики заболеваний вульвы, сопровождающихся лейкоплакией : инструкция по применению № 042-0523 : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 29.09.2023 / Белорус. гос. мед. ун-т, Гор. клин. патологоаном. бюро ; Ю. А. Кузьменко-Москвина, Т. А. Бич, Н. В. Корнев, О. И. Солодка. – Минск, 2023. – 27 с.

## РЭЗІЮМЭ

### Кузьменка-Масквіна Юлія Аляксандраўна Марфалагічная і імунагістахімічная характарыстыка генітальнага склератычнага ліхена

**Ключавыя словы:** генітальны склератычны ліхен, плоскаклетачнае інтраэпітэліяльнае пашкоджанне, інтраэпітэліяльная неаплазія, вульва, чэляс, гісталагічныя стадыі, р53, р16, Кі-67

**Мэта працы:** вызначыць гендэрныя клініка-патагісталагічныя асаблівасці, патэнцыял да неапластычнай трансфармацыі, характар экспрэсіі маркераў рэгуляцыі клеткавага цыклу і праліфератыўнай актыўнасці пры генітальным склератычным ліхене (ГСЛ).

**Аб'ект і метады даследавання:** біяпсііны і аперацыйны матэрыял скуры і слізістай генітальнай вобласці дарослых пацыентаў г. Мінска. Праведзена параўнальнае марфалагічнае і імунагістахімічнае даследаванне ГСЛ з улікам яго гендэрных асаблівасцяў.

**Вынікі.** ГСЛ – самы часты і гіпадыягнаставаны дэрматоз у структуры даследаванага матэрыялу. Упершыню вызначана ўзаемасувязь ступені выяўленасці і распаўсюджанасці гідрапічнай дыстрафіі базальнага пласта эпідэлія з гісталагічнай стадыяй ГСЛ. Выяўленыя заканамернасці паказваюць на неабходнасць даследавання многіх серыйных зрэзаў гісталагічных прэпаратаў для верыфікацыі ранняй стадыі дэрматозу з мэтай выяўлення ачаговай і слабавыяўленай гідрапічнай дыстрафіі. У мужчын ГСЛ праяўляецца больш выяўленай ступенню альтэратыўна-праліфератыўных змяненняў эпідэлія і запаленчай рэакцыі ў строме, больш высокай распаўсюджанасцю плоскаклетачнай гіперплазіі і базальнаклетачнай атыпіі – прыкмет, асацыяваных з павышанай рызыкай неапластычнай трансфармацыі, а таксама больш высокім індэксам праліфератыўнай актыўнасці ў эпідэліі. Прапанаваная метадыка ацэнкі экспрэсіі Кі-67 можа быць выкарыстана ў якасці дадатковага крытэрыя для вылучэння пацыентаў, якія знаходзяцца ў групе павышанай рызыкі неапластычнай трансфармацыі ГСЛ.

**Галіна прымянення:** паталагічная анатомія, дэрматалогія, гінекалогія, уралогія, анкалогія.

## РЕЗЮМЕ

### Кузьменко-Москвина Юлия Александровна Морфологическая и иммуногистохимическая характеристика генитального склеротического лишена

**Ключевые слова:** генитальный склеротический лишень, плоскоклеточное интраэпителиальное поражение, интраэпителиальная неоплазия, вульва, половой член, гистологические стадии, p53, p16, Ki-67

**Цель работы:** установить гендерные клинико-патогистологические особенности, потенциал к неопластической трансформации, характер экспрессии маркеров регуляции клеточного цикла и пролиферативной активности при генитальном склеротическом лихене (ГСЛ).

**Объект и методы исследования:** биопсийный и операционный материал кожи и слизистой генитальной области взрослых пациентов г. Минска. Проведено сравнительное морфологическое и иммуногистохимическое исследование ГСЛ с учетом его гендерных особенностей.

**Результаты.** ГСЛ – самый частый и гиподиагностируемый дерматоз в структуре исследованного материала. Впервые установлена взаимосвязь степени выраженности и распространенности гидropической дистрофии базального слоя эпителия с гистологической стадией ГСЛ. Выявленные закономерности указывают на необходимость исследования множественных серийных срезов гистологических препаратов для верификации ранней стадии дерматоза с целью обнаружения очаговой и слабовыраженной гидropической дистрофии. У мужчин ГСЛ проявляется более выраженной степенью альтеративно-пролиферативных изменений эпителия, воспалительной реакции в строме, более высокой частотой встречаемости плоскоклеточной гиперплазии и базальноклеточной атипии – признаков, ассоциированных с повышенным риском неопластической трансформации, а также более высоким индексом пролиферативной активности в эпителии. Предложенная методика оценки экспрессии Ki-67 может быть использована в качестве дополнительного критерия для выделения пациентов, находящихся в группе повышенного риска неопластической трансформации ГСЛ.

**Область применения:** патологическая анатомия, дерматология, гинекология, урология, онкология.



## SUMMARY

**Yuliya A. Kuzmenka-Maskvina**  
**Morphological and immunohistochemical characteristics**  
**of genital lichen sclerosis**

**Key words:** genital lichen sclerosus, squamous intraepithelial lesion, intraepithelial neoplasia, vulva, penis, histological stages, p53, p16, Ki-67

**Aim:** to establish gender clinical and pathological features, neoplastic transformation potential, and the pattern of expression of markers of cell cycle regulation and proliferative activity in genital lichen sclerosis (GLS).

**Object and methods:** biopsic and surgical specimens of genital skin and mucous membranes received from adult patients of Minsk city. A comparative pathological and immunohistochemical GLS study conducted in dependence of the patients' gender.

**Results.** GLS is the most common and underdiagnosed dermatosis among studied material. For the first time, the relationship between the severity and prevalence of basal epithelial layer hydropic degeneration and GLS's histological stage has been established. The identified patterns indicate the necessity of studying multiple serial sections of histological slides to verify the early stage of dermatosis in order to detect focal and mild hydropic degeneration. Male GLS manifests by a more pronounced degree of alterative-proliferative epithelial changes, stromal inflammation, a higher incidence of squamous cell hyperplasia and basal cell atypia – features associated with higher risk of neoplastic transformation, as well as higher Ki-67 expression in the epithelium. The proposed method for assessing Ki-67 expression can be used as an additional criterion to identify a group of patients who are at increased risk of GLS neoplastic transformation.

**Field of application:** pathology, dermatology, gynecology, urology, oncology.

Подписано в печать 29.08.24. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Хегох Марафон Бизнес».  
Ризография. Гарнитура «Times».  
Усл. печ. л. 1,39. Уч.-изд. л. 1,34. Тираж 60 экз. Заказ 453.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования  
«Белорусский государственный медицинский университет».  
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,  
распространителя печатных изданий № 1/187 от 24.11.2023.  
Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.