

Комплексная противорецидивная терапия различных вариантов течения склеротического лишена вульвы

Е.В. Колесникова^{✉1}, А.В. Жаров^{1,2}, Н.В. Мингалев¹, М.А. Пенжоян¹

¹ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия;

²ГБУЗ «Краевая клиническая больница №2» Минздрава Краснодарского края, Краснодар, Россия

Аннотация

Цель. Разработать и оценить эффективность комплексной терапии склеротического лишена вульвы (СЛВ), учитывающей клинико-иммунологический вариант (КИВ) заболевания.

Материалы и методы. В рандомизированном проспективном исследовании приняли участие 292 пациентки 20–70 лет с различными КИВ течения СЛВ: атрофическим (n=101), склерозирующим (n=154), склероатрофическим (n=37), а также 35 женщин с СЛВ из группы сравнения той же возрастной категории. На основе клинико-иммунологических и морфологических особенностей течения СЛВ разработана комплексная противорецидивная терапия, эффективность которой оценивали через год наблюдения в сравнении со стандартной терапией (СТ) пациенток (из группы сравнения) в виде анализа количества рецидивов заболевания и результатов опроса о качестве жизни (КЖ) женщин с заболеваниями вульвы (Vulvar Quality of Life Index Questionnaire – VQLI).

Результаты. У больных со склерозирующим вариантом СЛВ обосновано применение топических глюкокортикоидов короткими курсами в периоды обострения заболевания, у пациенток со склероатрофическим вариантом – топических ингибиторов кальциневрина, при атрофическом варианте – белково-пептидного комплекса из лейкоцитов крови свиней, содержащего интерлейкин-1, 6, фактор некроза опухоли α, трансформирующий фактор роста, фактор, угнетающий миграцию макрофагов (в виде вагинальных суппозиторий и крема-бальзама с ланолином). Пациенткам с любым вариантом СЛВ назначено выполнять бытовые и гигиенические рекомендации, ежедневно применять эмоленгты, профилактические дозы витаминов А и Е, а также витамин D для коррекции его дефицита или недостаточности, проводить по показаниям локальную ферментотерапию, направленную на профилактику или борьбу с рубцовыми изменениями. Локальные эстрогены назначали только женщинам с гениоуринарным менопаузальным синдромом в период пери- и постменопаузы. Разработанная комплексная противорецидивная терапия СЛВ показала большую клиническую эффективность относительно СТ в виде уменьшения эпизодов обострения заболевания в 3,7 раза, а также достоверного (p=0,001) снижения в 1,3 раза негативного влияния СЛВ на КЖ пациенток основной клинической группы (15,4 балла по оценке VQLI – слабое влияние на КЖ) в сравнении с СТ, где средний балл составил 27,6, что соответствовало сильному негативному влиянию заболевания на КЖ.

Заключение. Полученные результаты исследования подтверждают рациональность выделения КИВ СЛВ и необходимость учета их особенностей при выборе эффективной терапии заболевания. Правильно подобранная комплексная, поддерживающая терапия СЛВ позволяет значительно повысить КЖ пациенток, свести к минимуму количество рецидивов, предотвратить развитие осложнений заболевания, в том числе, вероятно, и риск злокачественной трансформации.

Ключевые слова: патология вульвы, склеротический лишай, иммунопатогенез, глюкокортикоиды, цитокиноterapia, ингибиторы кальциневрина, качество жизни
Для цитирования: Колесникова Е.В., Жаров А.В., Мингалев Н.В., Пенжоян М.А. Комплексная противорецидивная терапия различных вариантов течения склеротического лишена вульвы. Гинекология. 2024;26(2):176–184. DOI: 10.26442/20795696.2024.2.202663

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

В настоящее время склеротический лишай (СЛ) рассматривают как хронический воспалительный дерматоз, который обычно поражает аногенитальную область у женщин, мужчин и детей [1, 2]. Однако наиболее часто заболевание возникает у женщин, причем в любом возрасте (от детского до постменопаузального периода), а до 40% из них отмечают появление симптомов СЛ вульвы (СЛВ) в репродуктивном возрасте [3–5]. При этом прогрессирующая атрофия, фиброзирование и склерозирование тканей вульвы со временем приводят к ее рубцеванию и сексуальной дисфункции, значительно снижая качество жизни (КЖ)

женщин [3]. Кроме того, имеется определенный риск неопластической злокачественной трансформации СЛВ, составляющий, по данным разных авторов, 3,5–7% [6, 7].

К сожалению, по-прежнему контраверсионными остаются взгляды на патогенез, диагностику и лечение СЛВ [3]. Большинство исследователей рассматривают СЛ как многофакторное, иммуноопосредованное заболевание с генетическими и аутоиммунными механизмами в его основе [2, 8]. При этом иммунопатогенез заболевания включает в себя в первую очередь активацию аутоиммунного воспаления и окислительного стресса с образованием атрофических

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Колесникова Екатерина Викторовна – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства, гинекологии и перинатологии фак-та повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО КубГМУ. E-mail: jokagyno@rambler.ru

Жаров Александр Владимирович – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства, гинекологии и перинатологии фак-та повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО КубГМУ, ГБУЗ ККБ №2. E-mail: zharov.1966@yandex.ru

Мингалев Наталья Вячеславовна – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства, гинекологии и перинатологии фак-та повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО КубГМУ. E-mail: mingalevan008@yandex.ru

Пенжоян Милена Александровна – канд. мед. наук, ассистент каф. акушерства, гинекологии и перинатологии фак-та повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО КубГМУ. E-mail: m.penzhoyan@yandex.ru

[✉]Ekaterina V. Kolesnikova – Cand. Sci. (Med.), Kuban State Medical University. E-mail: jokagyno@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-6537-2572

Alexandr V. Zharov – D. Sci. (Med.), Kuban State Medical University, Regional Clinic Hospital №2. E-mail: zharov.1966@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-5460-5959

Natalia V. Mingaleva – D. Sci. (Med.), Kuban State Medical University. E-mail: mingalevan008@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-5440-3145

Milena A. Penzhoyan – Cand. Sci. (Med.), Kuban State Medical University. E-mail: m.penzhoyan@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0371-5629

Complex anti-relapse therapy of various variants of the course of the vulvar lichen sclerosis: A randomized prospective study

Ekaterina V. Kolesnikova^{✉1}, Alexandr V. Zharov^{1,2}, Natalia V. Mingaleva¹, Milena A. Penzhoyan¹

¹Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia;

²Regional Clinical Hospital №2, Krasnodar, Russia

Abstract

Aim. To develop and evaluate the effectiveness of complex therapy of vulvar lichen sclerosis (VLS), considering the clinical and immunological variant (CIV) of the disease. **Materials and methods.** A randomized prospective study included 292 patients 20-70 years old with different CIVs of the VLS course: atrophic (n=101), sclerosing (n=154), scleroatrophic (n=37), as well as 35 females with VLS in the comparison group of the same age category. Based on the clinical, immunological, and morphological features of the VLS course, a complex anti-relapse therapy was developed, the effectiveness of which was evaluated after a year of follow-up in comparison with the standard of care (SoC) of patients (from the comparison group) based on the number of disease relapses and the results of the Vulvar Quality of Life Index Questionnaire (VQLI) survey of women with vulvar diseases.

Results. In patients with the sclerosing variant of VLS, short courses of topical glucocorticoids during exacerbations are justified; in patients with the scleroatrophic variant – topical calcineurin inhibitors, in the atrophic variant – a protein-peptide complex from porcine blood leukocytes (vaginal suppositories and cream-balsam with lanolin) containing interleukin-1, 6, tumor necrosis factor α , transforming growth factor, macrophage migration inhibitory factor. Patients with any variant of VLS are instructed to follow household and hygienic recommendations, use emollients daily, take prophylactic doses of vitamins A, E, and D to correct its deficiency or insufficiency, as well as use local enzyme therapy, as indicated, aimed at preventing or treatment of cicatricial changes. Local estrogens were prescribed only to women with genitourinary menopausal syndrome in the peri- and postmenopausal period. The developed complex anti-relapse therapy of VLS showed greater clinical efficacy compared to SoC: 3.7-fold decrease in episodes of disease exacerbation, as well as a significant ($p=0.001$) 1.3-fold decrease in the negative effect of VLS on the QoL of patients in the main clinical group (15.4 points according to the VQLI assessment – a mild effect on QoL) compared to SoC with the average score of 27.6, which corresponded to a strong negative effect of the disease on QoL.

Conclusion. The results of the study support the distinction of VLS CIVs and the need to consider their features when choosing an effective therapy for the disease. Properly selected complex, supportive therapy of VLS can significantly increase the QoL of patients, minimize the number of relapses, and prevent the development of complications, including, probably, the risk of malignant transformation.

Keywords: vulvar diseases, lichen sclerosis, immunopathogenesis, glucocorticoids, cytokine therapy, calcineurin inhibitors, quality of life

For citation: Kolesnikova EV, Zharov AV, Mingaleva NV, Penzhoyan MA. Complex anti-relapse therapy of various variants of the course of the vulvar lichen sclerosis: A randomized prospective study. *Gynecology*. 2024;26(2):176–184. DOI: 10.26442/20795696.2024.2.202663

и/или склеротических изменений в тканях [3, 8]. В актуальных клинических рекомендациях (КР) Минздрава России (МЗ РФ) от 2020 г. «Лишай склеротический и атрофический» указывается на отсутствие общепринятой классификации СЛВ, а также стандартизации в подходах к лечению данного заболевания. Согласно рекомендациям European Guideline for the Management of Vulval Conditions 2021 г. все пациентки с СЛВ нуждаются в лечении, причем даже в случае бессимптомного течения заболевания [1]. Однако эффективные схемы лечения, позволяющие достичь полного выздоровления, отсутствуют. Предлагается множество методик, лекарственных схем и физиотерапевтических методов, направленных на купирование обострения СЛ и пролонгирование периода ремиссии. Вместе с тем данные методы не всегда оказывают должного терапевтического эффекта, нередко приводя лишь к усугублению тяжести заболевания. Таким примером может служить усугубление атрофии вульвы при использовании топических глюкокортикоидов (ГК) как препаратов терапии СЛВ 1-й линии [1, 9]. Так, в литературе встречаются весьма противоречивые данные об эффективности ГК в лечении СЛВ, свидетельствующие как о позитивных [9–11], так и о негативных результатах в виде истончения кожи, реакции рикошета, рубцевания тканей, реактивации грибковой и папилломавирусной инфекции [12–15]. Ингибиторы кальциневрина рассматривают в качестве препаратов терапии СЛВ 2-й линии, которые обладают меньшим эффектом в сравнении с топическими ГК и в основном показаны в случаях полного отсутствия эффекта от ГК [3, 16, 17]. Однако нередко при применении данной группы препаратов отмечается развитие или усиление зуда вульвы, а также выраженное жжение, что нередко требует отмены лечения [18].

С учетом иммунопатогенеза заболевания зарубежные авторы рассматривают возможность локального применения у больных СЛВ препаратов, содержащих цитокины и факторы роста, направленные на усиление репарации эпителия [19]. Некоторые отечественные авторы также описали опыт применения подобных средств при СЛВ, однако и здесь результаты оказались неоднозначными. Так, в своей работе Е.А. Межевитинова и соавт. (2023 г.) применяли у больных СЛВ в составе комплексной терапии крем на основе ланолина, содержащий витаминно-минеральный белково-пептидный (цитокиновый) комплекс (БПК) Суперлимф, в результате чего имело место статистически более значимое снижение степени выраженности патологического процесса при сочетании данного препарата с ГК в сравнении с монотерапией ГК [20]. Кроме того, в отечественном исследовании 2023 г. применение указанного комплексного препарата в виде одновременного использования вагинальных суппозитория 25 ЕД и крема-бальзама с ланолином на кожу вульвы оказалось эффективным у 90% постменопаузальных больных СЛВ с жалобами на сухость вульвы, вульводинию и склонность к образованию трещин (признаки атрофии), однако применение данной схемы у больных СЛВ с преимущественными жалобами на зуд вульвы (склероз) оказалось неэффективным [21]. Столь непредсказуемые, иногда противоположные результаты лечения СЛВ связаны, возможно, с тем, что при назначении лечения не учитываются особенности клинического течения и иммунопатогенеза заболевания, т.е. всем пациенткам, независимо от варианта СЛВ, назначается одна и та же терапия. В результате у одних наблюдается улучшение состояния, в то время как у других патологические процессы на вульве лишь усугубляются. При назначении стандартной терапии (СТ) не учитываются активность аутоиммунного

Рис. 1. Дизайн исследования.**Fig. 1. Study Design.**

воспаления и особенности цитокинового профиля больных СЛВ, тогда как именно патогенетическая терапия является максимально точечной и эффективной. Последнее, наряду с неоднозначностью номенклатурной принадлежности и отсутствием в настоящее время единой классификации СЛВ, стало основанием для разработки клинико-иммунологической классификации заболевания, выделяющей 3 его патогенетических варианта: атрофический, склерозирующий и склероатрофический [22, 23]. С учетом особенностей клинического течения и различия в иммунопатогенезе выделенных вариантов СЛВ возникает потребность в разработке дифференцированного подхода к выбору терапевтических средств для лечения больных с разными вариантами течения СЛВ.

Цель исследования – разработать и оценить эффективность комплексной терапии СЛВ, учитывающей клинико-иммунологический вариант (КИВ) заболевания.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 327 больных СЛВ, соответствующих критериям включения и исключения, которых случайным образом распределили (методом простого случайного рандомизирования, или неограниченной рандомизации) на 2 параллельные группы: *основную исследуемую группу* (292 больных СЛВ, которым планировали провести терапию с учетом КИВ заболевания) и *группу сравнения* (35 больных СЛВ, которым планировали провести СТ СЛВ согласно КР МЗ РФ «Лишай атрофический и склеротический»). *Критерии включения в исследование*: возраст 20–70 лет; наличие клинически и гистологически верифицированного диагноза СЛВ; наличие информированного согласия пациенток на исследование. *Критерии исключения на момент проведения исследования*: наличие вирусных инфекций (вируса папилломы человека, вируса простого герпеса и иных); наличие инфекций, передаваемых половым путем; наличие острого воспалительного процесса (в том числе вульвита и вагинита); наличие онкологического процесса; наличие тяжелой декомпенсированной соматической патологии, в том числе аутоиммунной; беременность; нежелание пациентки участвовать в исследовании.

Больных из основной исследуемой группы распределили на группы с различными КИВ СЛВ: атрофическим (n=101), склерозирующим (n=154) и склероатрофическим (n=37).

КИВ СЛВ определяли клинически с применением шкалы оценки объективных и субъективных клинических признаков СЛВ, а также на основе результатов иммунологического исследования с оценкой содержания в плазме крови больных фактора некроза опухоли α (ФНО- α), интерферона γ (ИФН- γ), интерлейкина (ИЛ)-10, 20 и 23 [22–24]. Дизайн проводимого исследования приведен на рис. 1.

Комплексную противорецидивную терапию (КПТ) больных из основной исследуемой группы проводили в течение 1 года наблюдений. КПТ разработали на основе адаптации имеющихся лекарственных средств, применяемых при СЛВ, с учетом клинико-иммунологических особенностей течения заболевания. Применяли крем клобетазола пропионат 0,05%, мазь такролимуса моногидрата 0,1 г, БПК из лейкоцитов крови свиней, эмоленты, в частности растительное (льняное) масло в виде его аппликаций на область вульвы перед сном либо любые другие, оптимально подходящие пациентке, витамины (А, Е, D) в профилактических и лечебных дозах согласно инструкции к применению, а также по показаниям локальные формы эстриола в виде мази 1 мг/г и локальную ферментотерапию (бовгиалуронидаза азоксимер в виде суппозиторий 3000 МЕ). Пациентки из группы сравнения получали в течение 1 года СТ СЛВ без учета КИВ заболевания (топические ГК, эмоленты, ингибиторы кальциневрина при отсутствии эффекта ГК и иные) [16]. Возможность применения используемых препаратов подтверждали указанием их в КР МЗ РФ от 2020 г. «Лишай склеротический и атрофический» (топические ГК, ингибиторы кальциневрина, эмоленты, витаминотерапия, бовгиалуронидаза азоксимер) и официальной инструкции к применению (локальные препараты эстриола при наличии генитоуринарного менопаузального синдрома – ГУМС).

Оценку эффективности КПТ больных СЛВ, учитывающей его КИВ, проводили путем анализа количества рецидивов заболевания в течение 1 года относительно пациенток из группы сравнения, а также на основании результатов

Таблица 1. Адаптированный опросник КЖ пациенток с заболеваниями вульвы (VQLI)**Table 1. Adapted QoL questionnaire for patients with vulvar diseases (VQLI)**

Вопрос	Варианты ответа			
	очень сильно	сильно	слабо	совсем нет
Как сильно Вас беспокоит зуд и/или боль, и/или жжение в области вульвы?	3	2	1	0
Насколько сильно Вы смущаетесь либо испытываете стеснение из-за симптомов СЛВ?	3	2	1	0
Насколько сильно состояние вульвы влияет на восприятие Вашего тела либо чувство собственного достоинства?	3	2	1	0
Насколько сильно Вы переживаете из-за проблем, связанных с СЛВ?	3	2	1	0
Насколько сильно проблема, связанная с СЛВ, влияет на выбор Вами одежды (нижнее белье, джинсы, спортивная одежда и т.п.)?	3	2	1	0
Насколько сильно проблемы, связанные с СЛВ, влияют на Ваш сон?	3	2	1	0
Насколько сильно проблема, связанная с СЛВ, мешает Вам ходить по магазинам, ухаживать за собой или своей семьей, заниматься домом и садом?	3	2	1	0
Насколько сильно проблема, связанная с СЛВ, мешает Вам посещать социальные или развлекательные мероприятия (рестораны, бары), заниматься спортом, встречаться с людьми и т.п.?	3	2	1	0
Насколько сильно проблема, связанная с СЛВ, мешает Вам сконцентрироваться на работе или учебе?	3	2	1	0
Насколько сильно проблема, связанная с СЛВ, мешает Вашим отношениям с партнером или мешает Вам вступить в романтические отношения с потенциальным партнером?	3	2	1	0
Насколько сильно проблема, связанная СЛВ, мешает вашей сексуальной жизни? (снижение либидо, снижение частоты секса, боль при сексе и/или удовольствие от секса и т.п.)?	3	2	1	0
	очень часто	часто	редко	совсем нет
Как часто Вы сталкиваетесь с беспокойством по поводу секса?	3	2	1	0
Как часто Вы беспокоитесь о долгосрочных последствиях для здоровья вульвы? (например, беспокойство по поводу возможных проблем с зачатием и вынашиванием, развития рака)	3	2	1	0
Как часто вы испытываете боль при мочеиспускании и/или непереносимость тепла, и/или выделения из влагалища?	3	2	1	0
	очень сильные	сильные	несильные	совсем нет
Насколько сильные неудобства доставляет Вам лечение СЛВ? (например, одежда загрязнялась мазями, продолжительность, стоимость, неудобство лечения)	3	2	1	0

опроса о КЖ пациенток с заболеваниями вульвы (Vulvar Quality of Life Index Questionnaire – VQLI) с применением адаптированного опросника (табл. 1) [25].

Опросник пациентки заполняли самостоятельно в письменном виде. Интерпретацию результатов опроса проводили по следующему принципу: минимальное значение индекса – 0 баллов, максимальное – 45. Результат 0–5 баллов рассматривали как минимальное влияние на КЖ пациентки, 6–13 – слабое, 14–23 – среднее, 24–37 и 38–45 – очень сильное.

Статистические методы включали использование программного обеспечения Microsoft Excel 2016 с применением статистической программы GraphPad Prism 6.0. Для сравнения групп по количественным признакам использовали непараметрический t-критерий Стьюдента. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В процессе исследования разработан алгоритм ведения больных СЛВ на основе адаптации существующих стандартных терапевтических методов лечения и применения других патогенетически обоснованных препаратов с учетом КИВ заболевания. При выборе терапии учитывали полученные ранее данные об особенностях клинических проявлений, цитокинового статуса и результатов гистологического исследования биоптатов вульвы пациенток с различными вариантами СЛВ, а также данные мировой и отечественной научной литературы о механизмах действия, эффективности и побочных эффектах лекарственных средств, используемых в лечении заболевания.

Так, для *склерозирующего варианта СЛВ* достоверно ($p < 0,01$) характерна максимальная выраженность аутоиммунного воспаления (наибольшее, относительно нормы, увеличение уровня провоспалительных ИЛ-20, 23, ФНО- α и ИФН- γ , снижение противовоспалительного ИЛ-10) наряду с отсутствием либо минимально выраженной атрофией

кожи, с наиболее выраженным фиброзом и склерозом тканей вульвы, сопровождающихся сильным зудом вульвы (в 10,8 раза реже атрофического варианта; $p = 0,001$), что обосновало при данном варианте заболевания применение локальных ГК (короткими курсами до 2 нед при возникновении обострения), в связи с их выраженным противовоспалительным и иммунодепрессивным действием, высокой эффективностью в отношении зуда вульвы и частым побочным действием в виде развития или усугубления атрофии кожи [12, 23, 24, 26–28].

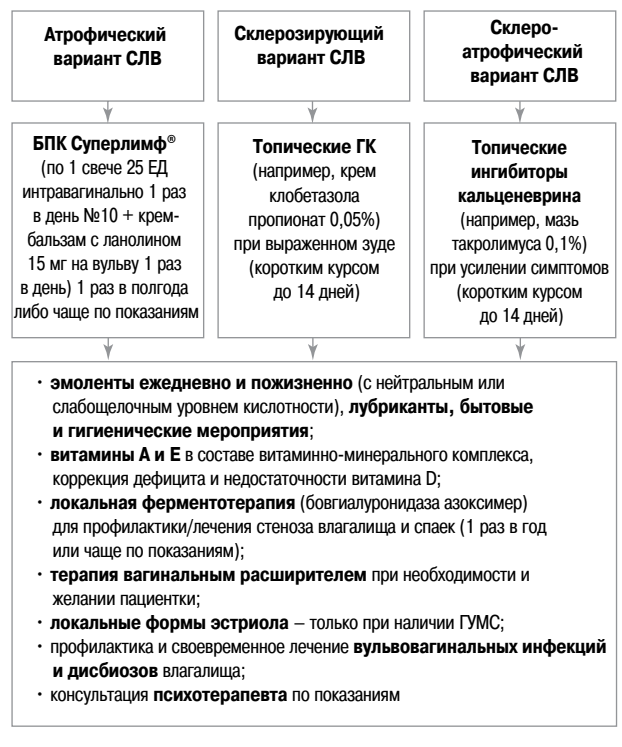
Вместе с тем для *склероатрофического варианта СЛВ* характерны как склероз (с ярко-выраженной депигментацией кожи – в 3,7 раза чаще склерозирующего варианта), так и атрофия кожи вульвы (окончательная стадия атрофии встречается в 1,6 раза чаще, чем при атрофическом варианте), а также меньшая выраженность аутоиммунного воспаления в сравнении со склерозирующим вариантом, в частности достоверное увеличение относительно нормы ИЛ-20, 23 и ИФН- γ в 2,3 ($p < 0,015$), 1,3 ($p < 0,018$) и 1,1 раза ($p < 0,03$) соответственно [23, 24, 26]. Данные особенности склероатрофического варианта СЛВ обосновали отдать предпочтение в терапии обострений не локальным ГК, а топическим ингибиторам кальциневрина, обладающим менее сильным, чем ГК, иммуносупрессивным эффектом, но достаточным противовоспалительным действием, а также в отличие от ГК не вызывающим атрофию кожи вульвы и способным снижать риск рубцевания тканей вульвы [29–31].

В то же время для *атрофического варианта СЛВ* характерна минимальная выраженность аутоиммунного воспаления и статистически значимого ($p < 0,012$) снижения уровня провоспалительных ФНО- α (в 2,8 раза) и ИФН- γ (в 2,1 раза относительно нормы), менее выраженного, в сравнении с другими вариантами, увеличения ИЛ-23 (в 1,2 раза относительно нормы), а также тенденции к снижению концентрации ИЛ-20, в отличие от повышения его уровня при других

вариантах заболевания [23]. Последнее во многом объясняет наличие выраженной атрофии тканей вульвы при данном варианте заболевания (в 1,6 раза чаще склерозирующего и в 1,5 раза чаще склероатрофического), а также отсутствие склеротических изменений тканей вульвы, яркой депигментации кожи и тяжелого зуда вульвы в 100% случаев [24, 26]. Указанные клинико-иммунологические особенности атрофического варианта течения СЛВ подразумевают не только низкую эффективность топических ГК и ингибиторов кальциневрина, но и усугубление исходно имеющейся иммуносупрессии с повышением риска вторичного инфицирования, а также еще большее усиление атрофии тканей вульвы при применении топических ГК. В качестве альтернативы при данном варианте заболевания выбран БПК из лейкоцитов крови свиней, относящийся к фармакотерапевтической группе «Стимулятор репарации тканей», в состав которого входят провоспалительные цитокины (ИЛ-1, 6 и ФНО- α), а также трансформирующий фактор роста (ТФР) и фактор, угнетающий миграцию макрофагов (МИФ)*. Согласно результатам многочисленных исследований данный БПК способен активировать фагоцитоз, индуцировать противоопухолевую цитотоксичность макрофагов, снижать развитие воспалительных реакций в коже и слизистых оболочках, а также он обладает антиоксидантной активностью, стимулирует регенерацию и эпителизацию кожи, слизистых оболочек, обладает достоверно высокой активностью в отношении вирусных (вируса папилломы человека, вируса простого герпеса 1 и 2-го типа) и бактериальных инфекций, модулируя локальный цитокиновый баланс и способствуя восстановлению микробиоценоза репродуктивного тракта [32–36]. В научной литературе имеются данные о двояком эффекте ТФР и МИФ, входящих в состав препарата Суперлимф, в зависимости от исходной активности цитокинов кожи. Так, МИФ оказывает стимулирующее влияние на синтез ФНО- α , ИЛ-1 β , 6, 8 и ИФН- γ , что может положительно влиять на состояние кожи при атрофическом варианте СЛВ, но усугубить патологические процессы при склерозирующем и склероатрофическом вариантах заболевания [37]. Кроме того, МИФ необходим для поддержания врожденного иммунитета кожи и способствует ее противоопухолевой защите [38]. В то же время известно, что ТФР, являясь основным регулятором биосинтеза внеклеточного матрикса кожи (ЕСМ), способствует ускоренному заживлению и стимулирует регенерацию кожи, а его недостаток приводит к снижению синтеза неокколлагена и уменьшению общего количества коллагена в дерме, что актуализирует его важность при атрофическом варианте течения СЛВ [39–41]. Вместе с тем в коже с выраженным аутоиммунным воспалением избыток ТФР- β 1 может дополнительно стимулировать активацию фибробластов, ингибировать активность коллагеназы и вызывать аномальную деградацию коллагена, что ограничивает применение препаратов, содержащих ТФР, при склерозирующем и склероатрофическом вариантах СЛВ [42]. Все сказанное согласуется с необходимостью дифференцированного подхода к терапии СЛВ, а также подтверждает рациональность применения БПК именно при атрофическом варианте СЛВ (в проведенном исследовании препарат назначали пациенткам с атрофическим вариантом СЛВ в период обострения заболевания в виде комбинации интравагинального применения суппозиториев 25 ЕД в течение 10 дней и наружного применения на область вульвы

Рис. 2. Алгоритм КПТ СЛВ с учетом его КИВ.

Fig. 2. The algorithm of complex anti-relapse therapy of the vulvar lichen sclerosis based on its clinical and immunological variant.



крема-бальзама с ланолином, содержащего БПК, 15 г 2 раза в день в течение 10–20 дней).

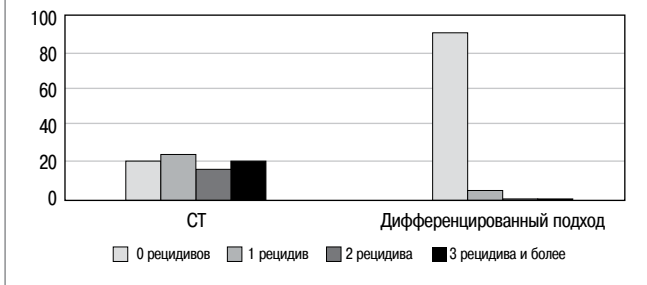
Общими для всех больных из основной группы (с любым вариантом СЛВ) стали рекомендации по ежедневному и пожизненному применению увлажняющих средств (эмолентов) и лубрикантов (при половых контактах), обязательному приему в профилактических дозах витаминов А и Е, а также коррекции выявленного дефицита витамина D. Не менее важным условием стало обязательное выполнение бытовых, гигиенических и интимных рекомендаций по уходу за вульвой: не использовать мочалки, грубые бумажные полотенца, влажные туалетные салфетки и др.; принимать душ, а не ванну, очищать вульву 1 раз в день; использовать фармацевтические средства для интимной гигиены без отдушек, для сухой и чувствительной кожи, с нейтральным или слабощелочным уровнем кислотности; исключить ношение тесного или кружевами, а также с узкой ластовицей («стрингов» и т.п.); спать без нижнего белья; при стирке белья использовать гипоаллергенные моющие средства; исключить бритье и другие виды депиляции волос в области вульвы, допуская их удаление только в области лобка и зоны «бикини».

По показаниям (рубцовые изменения вульвы и стеноз входа во влагалище) пациенткам с любым вариантом СЛВ рекомендовано применение локальной ферментной терапии, для чего выбран отечественный ферментный лекарственный препарат бовгиалурионидаза азоксимер, обладающий гиалуронидазной (ферментативной) активностью, а также хелатирующим, антиоксидантным, иммуномодулирующим и умеренно выраженным противовоспалительным

*Инструкция по применению препарата Суперлимф. Режим доступа: https://www.vidal.ru/drugs/superlymph__30595. Ссылка активна на 14.07.2023.

Рис. 3. Сравнительная оценка количества рецидивов СЛВ в течение 1 года у пациенток при стандартном и дифференцированном комплексном лечении, %.

Fig. 3. Comparative assessment of the number of VLS relapses within 1 year in patients with standard and differentiated complex treatment, %.



действием, который в зависимости от исходного уровня повышает либо снижает синтез провоспалительных цитокинов ИЛ-1 и ФНО-α [43], что обосновывает его применение у пациенток с любым вариантом течения СЛВ. Применение при проведении КППТ локальных форм эстриола предлагали лишь в случае наличия у больных СЛВ симптомов ГУМС, что согласуется с данными мировой литературы [44, 45]. Алгоритм КППТ СЛВ, с учетом его КИВ, представлен на рис. 2.

Разработанный дифференцированный подход к КППТ применяли у пациенток основной исследуемой группы (с различными вариантами СЛВ) в течение 1 года, после чего провели сравнительную оценку его эффективности в сравнении с СТ СЛВ, не учитывающей вариант течения заболевания.

Полученные результаты исследования показали, что у большинства (97,3%) пациенток из основной исследуемой группы в течение года наблюдения не отмечено ни одного эпизода рецидива заболевания, в то время как в группе сравнения, с традиционным лечением, рецидив СЛВ отсутствовал лишь у 1/4 больных, а у другой 1/4 было более 3 эпизодов обострения в течение 1 года (рис. 3).

Кроме того, анализ результатов анкетирования о КЖ женщин с заболеваниями вульвы показал, что среднее значение VQLI среди исследуемых в группе сравнения с СТ СЛВ составило 27,6 балла, что соответствует сильному влиянию заболевания на КЖ пациенток. В то же время в основной группе среднее значение VQLI составило 15,4 балла, что свидетельствует о слабом влиянии СЛВ на КЖ у данных пациенток. При этом наличие СЛВ оказывало более сильное

влияние (средний балл по VQLI – 22,0) на КЖ пациенток со склероатрофическим вариантом течения СЛВ (табл. 2).

Обсуждение

Основными целями предлагаемой КППТ являлись снижение количества обострений (рецидивов), предотвращение развития осложнений СЛВ и, как результат, повышение КЖ пациенток с возможным снижением риска малигнизации заболевания. При адаптации стандартных схем ведения больных СЛВ, с учетом полученных данных об особенностях клинического, иммунологического и морфологического характера изменений при различных вариантах заболевания, принято решение о возможности применения топических ГК у больных со склерозирующим вариантом СЛВ и локальных ингибиторов кальциневрина у пациенток со склероатрофическим вариантом СЛВ, в то время как при атрофическом варианте применение препаратов из обеих групп, по нашему мнению, является нецелесообразным и может усугубить патологические процессы в тканях вульвы. В качестве альтернативы при данном варианте заболевания патогенетически обосновано применение БПК из антимикробных пептидов и цитокинов. Представленные в литературе результаты применения БПК при СЛВ согласуются с полученными нами данными о необходимости дифференцированного подхода к терапии СЛВ, а также подтверждают рациональность применения данного БПК именно при атрофическом варианте СЛВ. Используемые при всех вариантах СЛВ эмоленты снижают испарение влаги, замещают дефицит жиров в эпидермисе собственными липидами и служат эффективным вспомогательным средством для облегчения таких симптомов, как зуд и жжение, а при атрофическом варианте СЛВ постоянное применение эмолентов также снижает риск развития синехий и сращений в области вульвы и преддверия влагалища [46]. Только длительное и ежесуточное применение эмолентов может способствовать замедлению прогрессирования СЛВ и снижению риска развития синехий и сращений в области вульвы и преддверия влагалища. Более того, как показано в исследовании 2022 г., водно-липидные эмоленты не уступают по своей эффективности эстриол-содержащим кремам у женщин с вульвовагинальной атрофией (в отношении сухости вульвы и диспареунии) [47]. Выбор витаминов (А, Е и D) в составе комплексной терапии СЛВ основан на их лечебном и профилактическом действии на патологические процессы в коже. Так, витамин D принимает важное участие в регуляторных механизмах врожденного и адаптивного иммунитета, регулируя баланс цитокинов и влияя на выработку антимикробных пептидов, а также играет важную роль в

Таблица 2. Показатели КЖ пациенток с СЛВ по опроснику VQLI через 1 год от начала терапии

Table 2. Quality of life indicators of patients with vulvar lichen sclerosis according to the VQLI questionnaire after 1 year from the start of therapy

Баллы	Основная группа (n=292), n (M±m), %			Группа сравнения (n=35), n (M±m), %
	атрофический СЛ	склерозирующий СЛ	склероатрофический СЛ	
0–5 баллов – минимальное влияние на КЖ	52 (51,4±0,92)	45 (29,2±1,57)	3 (8,1±0,58)	1 (2,8±0)
6–13 баллов – слабое влияние на КЖ	37 (36,6±0,84)	58 (37,6±2,51)	2 (5,4±0,71)	3 (8,57±1,0)
14–23 балла – среднее влияние на КЖ	9 (8,9±0,44)	37 (24,02±3,14)	7 (18,9±0,79)	8 (22,8±3,72)
24–37 баллов – сильное влияние на КЖ	3 (2,97±0,58)	10 (6,49±3,97)	21 (56,7±1,28)	18 (51,4±5,52)
38–45 баллов – очень сильное влияние на КЖ	0	4 (2,59±1,0)	4 (10,8±0,96)	5 (14,2±1,0)
Всего	101	154	37	35
Среднее значение (баллы)	4,7	13,3	22,0	27,6
Итого (средний балл)		15,4 (p=0,001)		27,6 (p=0,001)

патогенезе атопической экземы, псориаза, системной красной волчанки, витилиго, меланомы и других заболеваний кожи [48, 49]. Способность витамина D регулировать клеточную пролиферацию, дифференцировку и апоптоз клеток также обосновывает целесообразность его применения у пациенток с СЛВ. В то же время витамин Е, являющийся мощным антиоксидантом, обладает противовоспалительным действием, а исследования последних лет указывают на сниженный его уровень в сыворотке крови больных витилиго, псориазом, атопическим дерматитом и другими воспалительными и аутоиммунными заболеваниями кожи [50–52]. Ретиноиды также играют важную регулируемую роль в коже, а дефицит витамина А приводит к изменениям в эпителиальных тканях, замещая простые эпителиальные клетки многослойным ороговевающим эпителием [53], что также обосновывает его применение у больных СЛВ. Применение локальных форм эстриола лишь в случае наличия у больных СЛВ симптомов ГУМС обосновано тем, что СЛВ является генетически детерминированным аутоиммунным хроническим воспалительным дерматозом, а также имеющимся данными о его превалирующем дебюте заболевания в репродуктивном периоде наряду с отсутствием значимой связи между гормональным фоном женщины и развитием заболевания [44, 45].

Решение *не включать* в КППТ СЛВ предлагаемые в настоящее время *физioterпевтические методы* лечения основано в первую очередь на отсутствии высококачественных доказательств в поддержку использования лазера, фототерапии, ультразвука и тем более плазмотерапии и аутолипофилинга для лечения СЛВ, а также ввиду отсутствия данных об отдаленных последствиях и побочных эффектах применения подобных методов [1, 45]. Кроме того, необходимо учитывать аутоиммунный патогенез заболевания и отсутствие достоверных данных о влиянии перечисленных методов на аутоиммунные процессы в тканях вульвы, не говоря уже о выявленном в нашем исследовании различии в иммунопатогенезе различных вариантов течения СЛВ. Кроме того, с учетом имеющихся данных о негативном влиянии травматизации тканей вульвы на риск развития или усугубления симптомов СЛВ, плазмотерапия и аутолипофилинг, подразумевающие проведение инъекций непосредственно в пораженные ткани вульвы (травматизация), вероятно, могут способствовать обратному эффекту и усилению аутоиммунных процессов [54–56]. При этом отсутствие точных данных о содержании во вводимых в ткани вульвы образцах аутоплазмы или жировой ткани количества и качества цитокинов, факторов роста и других иммуноактивных веществ, по нашему мнению, не гарантирует точный исход проводимой терапии и, в зависимости от варианта СЛВ, в некоторых случаях может не только усугубить активность аутоиммунного воспаления, но и спровоцировать усиленный коллагеноз и фиброз тканей (особенно при склеротическом и склероатрофическом вариантах СЛВ). Хирургическое же лечение СЛВ, например вульвэктомия (в том числе с применением реконструктивных пластических методик), криохирургия и лазерная абляция, обосновано только в случае тяжелых осложнений СЛ, таких как выраженный стеноз входа во влагалище, задержка мочи, синехии вульвы, трансформация в дисплазию и рак вульвы. Кроме того, хирургическое лечение неизбежно приводит к образованию рубцов и характеризуется высокой частотой рецидивов исходной патологии [57].

Рациональность и большая эффективность представленной КППТ СЛВ относительно СТ подтверждены более редкими (в 3,7 раза относительно группы сравнения) эпизодами обострения заболевания в течение года, а также достоверно

($p=0,001$) более низким (в 1,3 раза) негативным влиянием СЛВ на КЖ пациенток основной клинической группы (15,4 балла по оценке VQLI – слабое влияние на КЖ) в сравнении с СТ, где средний балл составил 27,6 и соответствовал сильному негативному влиянию заболевания на КЖ женщин.

Заключение

Разработанная в результате исследования КППТ СЛВ, учитывающая вариант течения заболевания, позволяет снизить количество рецидивов заболевания и повысить КЖ пациенток по сравнению с СТ. Подобный результат обусловлен индивидуальным подходом к ведению пациенток, в зависимости от особенностей клинического течения, иммунопатогенеза патологического процесса в тканях вульвы, а также наличия осложнений заболевания. Полученные результаты исследования открывают перспективы для проведения углубленных иммунологических, иммуногистохимических и молекулярно-генетических исследований СЛВ, направленных на максимальное расширение знаний о механизмах его развития, и, возможно, разработки молекулярно-таргетной терапии заболевания с учетом его патогенетических вариантов.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы прочитали и одобрили финальную версию перед публикацией. Е.В. Колесникова, А.В. Жаров – разработка концепции; Е.В. Колесникова – дизайн исследования, написание текста; Е.В. Колесникова, А.В. Жаров, М.А. Пенжоян – сбор и обработка материала, проведение исследования; Е.В. Колесникова, Н.В. Мингалева – подготовка и редактирование текста; А.В. Жаров, Н.В. Мингалева – утверждение окончательного варианта статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors read and approved the final version before publication. E.V. Kolesnikova, A.V. Zharov – concept development; E.V. Kolesnikova – study design, text writing; E.V. Kolesnikova, A.V. Zharov, M.A. Penzhoyan – collection and processing of material, conducting research; E.V. Kolesnikova, N.V. Mingaleva – preparation and editing of the text; A.V. Zharov, N.V. Mingaleva – approval of the final version of the article.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО КубГМУ (протокол №103 от 12.10.2021).

Ethics approval. The protocol of the study was approved by the local ethics committee of Kuban State Medical University (protocol №103 dated 12.10.2021).

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Литература/References

1. Van der Meijden WI, Boffa MJ, Ter Harmsel B, et al. 2021 European guideline for the management of vulval conditions. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2022;36(7):952-72. DOI:10.1111/jdv.18102
2. Singh N, Ghatage P. Etiology, Clinical Features, and Diagnosis of Vulvar Lichen Sclerosus: A Scoping Review. *Obstet Gynecol Int.* 2020;2020:7480754. DOI:10.1155/2020/7480754
3. Krarf JM, Mitchell L, Holton MA, Goldstein AT. Vulvar Lichen Sclerosus: Current Perspectives. *Int J Womens Health.* 2020;12:11-20. DOI:10.2147/IJWH.S191200
4. Fergus KB, Lee AW, Baradaran N, et al. Pathophysiology, Clinical Manifestations, and Treatment of Lichen Sclerosus: A Systematic Review. *Urology.* 2020;135:11-9. DOI:10.1016/j.urology.2019.09.034
5. Ranum A, Pearson DR. The impact of genital lichen sclerosus and lichen planus on quality of life: A review. *Int J Womens Dermatol.* 2022;8(3):e042. DOI:10.1097/JW9.0000000000000042
6. Corazza M, Borghi A, Gafa R, et al. Risk of vulvar carcinoma in women affected with lichen sclerosus: results of a cohort study. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2019;17(10):1069-71. DOI:10.1111/ddg.13961
7. Shi L, Liu J, Zhang H, et al. Vulvar lichen sclerosus progressing to squamous cell carcinoma due to the poor compliance for the follow-up after ALA-PDT. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2022;40:103171. DOI:10.1016/j.pdpdt.2022.103171
8. Tran DA, Tan X, Macri CJ, et al. Lichen Sclerosus: An autoimmunopathogenic and genomic enigma with emerging genetic and immune targets. *Int J Biol Sci.* 2019;15(7):1429-39. DOI:10.7150/ijbs.34613
9. Mashayekhi S, Flohr C, Lewis FM. The treatment of vulval lichen sclerosus in prepubertal girls: a critically appraised topic. *Br J Dermatol.* 2017;176(2):307-16. DOI:10.1111/bjd.15202
10. Chi CC, Wang SH, Kirtschig G. Safety of Topical Corticosteroids in Pregnancy. *JAMA Dermatol.* 2016;152(8):934-5. DOI:10.1001/jamadermatol.2016.1009
11. Borghi A, Odorici G, Scuderi V, et al. Measuring perceived benefit and disease-related burden in patients affected with vulvar lichen sclerosus after a standard topical corticosteroid treatment. Results from a cohort study using Pictorial Representation of Illness and Self-measure and Dermatology Life Quality Index. *Dermatol Ther.* 2020;33(6):e14334. DOI:10.1111/dth.14334
12. Sidhu G, Preuss CV. Triamcinolone. StatPearls. 2023. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544309>. Accessed: 26.04.2023.
13. Abraham A, Roga G. Topical steroid-damaged skin. *Indian J Dermatol.* 2014;59(5):456-9. DOI:10.4103/0019-5154.139872
14. Coondoo A, Phiske M, Verma S, Lahiri K. Side-effects of topical steroids: A long overdue revisit. *Indian Dermatol Online J.* 2014;5(4):416-25. DOI:10.4103/2229-5178.142483
15. Gabros S, Nessel TA, Zito PM. Topical Corticosteroids. StatPearls. 2023. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532940>. Accessed: 06.05.2023.
16. Лишай склеротический и атрофический. 2020: клинические рекомендации (протокол лечения). Режим доступа: <https://www.rodv.ru/klinicheskie-rekomendacii>. Ссылка активна на 15.11.2021 [Lishai skleroticheskii i atroficheskii. 2020: klinicheskie rekomendatsii (protokol lecheniia). Available at: <https://www.rodv.ru/klinicheskie-rekomendacii>. Accessed: 15.11.2021 (in Russian)].
17. Papini M, Russo A, Simonetti O, et al. Diagnosis and management of cutaneous and anogenital lichen sclerosus: recommendations from the Italian Society of Dermatology (SIDeMaST). *Ital J Dermatol Venereol.* 2021;156(5):519-33. DOI:10.23736/S2784-8671.21.06764-X
18. Alharbi A, Khobrani A, Noor A, et al. Risk of Lichen Sclerosus and Lichen Planus in Patients Receiving Immune Checkpoint Inhibitors. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;20(1). DOI:10.3390/ijerph20010580
19. Goldstein AT, Burrows LJ, Belkin ZR, et al. Safety and efficacy of human fibroblast lysate cream for vulvar lichen sclerosus: a randomized placebo-controlled trial. *Acta Derm Venereol.* 2015;95(7):847-9. DOI:10.2340/00015555-2052
20. Межевитинова Е.А., Прилепская В.Н., Кепша М.А., и др. Склероатрофический лишай вульвы. Комплексный подход к лечению. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2023;22(6):46-53 [Mezhevitinova EA, Prilepskaya VN, Kepscha MA, et al. Vulvar lichen sclerosus. A comprehensive approach to treatment. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology.* 2023;22(6):46-53 (in Russian)]. DOI:10.20953/1726-1678-2023-6-46-53
21. Доброхотова Ю.Э., Боровкова Е.И., Бурденко М.В., и др. Склероатрофический лишай: этиология, клиника, лечение. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2023;22(2):109-14 [Dobrokhotova YuE, Borovkova EI, Burdenko MV, et al. Scleroatrophic lichen: etiology, clinic, treatment. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology.* 2023;22(2):109-14 (in Russian)]. DOI:10.20953/1726-1678-2023-2-109-114
22. Колесникова Е.В., Пенжоян Г.А., Жаров А.В. Клинико-морфологические и иммунологические аспекты фоновых заболеваний вульвы. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение.* 2019;7(2):38-41 [Kolesnikova EV, Penzhoyan GA, Zharov AV. Clinico-morphological and immunological aspects underlying diseases of the vulva. *Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training.* 2019;7(2):38-41 (in Russian)]. DOI:10.24411/2303-9698-2019-12004
23. Колесникова Е.В., Жаров А.В., Харитонов И.А., и др. Цитокиновые маркеры вариантов склеротического лишая у женщин. *Медицинская иммунология.* 2020;22(3):551-6 [Kolesnikova EV, Zharov AV, Kharitonova IA, et al. Cytokine markers for different variants of sclerotic lichen in women. *Medical Immunology (Russia).* 2020;22(3):551-6 (in Russian)]. DOI:10.15789/1563-0625-CMF-1864
24. Жаров А.В., Колесникова Е.В., Пенжоян Г.А., Аникина Г.А. Варианты клинического течения склеротического лишая наружных половых органов у женщин. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2022;22(5):92-9 [Zharov AV, Kolesnikova EV, Penzhoyan GA, Anikina GA. Variants of the clinical course of sclerotic external genitalia in women. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist.* 2022;22(5):92-9 (in Russian)]. DOI:10.17116/rosakush20222205192
25. Saunderson RB, Harris V, Yeh R, et al. Vulvar quality of life index (VQLI) – A simple tool to measure quality of life in patients with vulvar disease. *Australas J Dermatol.* 2020;61(2):152-7. DOI:10.1111/ajd.13235
26. Колесникова Е.В., Жаров А.В., Тодоров С.С., и др. Морфологические особенности различных вариантов течения склеротического лишая вульвы. *Вестник Российского университета дружбы народов.* 2023;27(1):17-38 [Kolesnikova EV, Zharov AV, Todorov SS, et al. Morphological features of various variants of the course of scleroatrophic lichen of the vulva. *RUDN Journal of Medicine.* 2023;27(1):17-38 (in Russian)]. DOI:10.22363/2313-0245-2023-27-1-17-38
27. Johnstone WM 3rd, Honeycutt JL, Deck CA, Borski RJ. Nongenomic glucocorticoid effects and their mechanisms of action in vertebrates. *Int Rev Cell Mol Biol.* 2019;346:51-96. DOI:10.1016/bs.ircmb.2019.03.004
28. Cole TJ, Short KL, Hooper SB. The science of steroids. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2019;24(3):170-5. DOI:10.1016/j.siny.2019.05.005
29. Anderson K, Ascanio NM, Kinney MA, et al. A retrospective analysis of pediatric patients with lichen sclerosus treated with a standard protocol of class I topical corticosteroid and topical calcineurin inhibitor. *J Dermatolog Treat.* 2016;27(1):64-6. DOI:10.3109/09546634.2015.1054777
30. 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
31. Simms-Cendan J, Hoover K, Marathe K, Tyler K. NASPAG Clinical Opinion: Diagnosis and Management of Lichen Sclerosus in Pediatric and Adolescent Patients. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2022;35(2):112-20. DOI:10.1016/j.jpog.2021.09.008
32. Пестрикова Т.Ю., Исмаилова А.Ф., Юрасова Е.А., Тульвинская О.С. Тактика персонифицированного ведения больных с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями шейки матки различной степени тяжести. *Гинекология.* 2022;24(2):150-6 [Pestrikova TYu, Ismailova AF, Yurasova EA, Tulvinskaya OS.

- Personalized tactics in cervical intraepithelial neoplasia of the cervix of varying severity. *Gynecology*. 2022;24(2):150-6 (in Russian)]. DOI:10.26442/20795696.2022.2.201468
33. Ровинская ОВ, Зароченцева НВ, Краснополский ВИ, и др. ВПЧ-ассоциированные поражения купола влагалища у женщин после гистерэктомии. *Вопросы практической кольпоскопии. Генитальные инфекции*. 2022(1):52-8 [Rovinskaya OV, Zarochentseva NV, Krasnopolsky VI, et al. HPV-associated lesions of the dome of the vagina in women after hysterectomy. *Colposcopy Issues & Genital Infections*. 2022(1):52-8 (in Russian)]. DOI:10.46393/27826392_2022_1_52
34. Айсаяева Б.М., Дикке Г.Б., Абусуева З.А., Хашаева Т.Х. Эффективность коррекции цитокинового компонента локального иммунитета в лечении рецидивирующей бактериальной вагиноза, ассоциированного с герпетической инфекцией. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2021;20(4):29-37 [Aisaeva BM, Dikke GB, Abusueva ZA, Khashaeva TKh. Efficiency of correction of cytokine component in local immunity in the treatment of recurrent bacterial vaginosis associated with herpes infection. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2021;20(4):29-37 (in Russian)]. DOI:10.20953/1726-1678-2021-4-29-37
35. Селина Н.Н., Роговская С.И., Созаева Л.Г., и др. Индукторы мукозального иммунитета в комбинации с радиоволновой эксцизией шейки матки при лечении пациенток с тяжелыми интраэпителиальными поражениями шейки матки. Клинические и иммунологические аспекты. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2018;18(2):107-13 [Selina NN, Rogovskaia SI, Sozaeva LG, et al. Inductors of mucosal immunity in combination with radiowave cervical excision in the treatment of patients with high-grade cervical intraepithelial lesions. Clinical and immunological aspects. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2018;18(2):107-13 (in Russian)]. DOI:10.17116/rosakush2018182107-113
36. Свиричевская Е.В., Матушевская Е.В. Роль цитокинов в патогенезе и лечении герпесвирусных заболеваний. *Клиническая дерматология и венерология*. 2018;17(1):115-20 [Svirshchevskaya EV, Matushevskaya EV. The role of cytokines in the pathogenesis and treatment of herpesvirus diseases. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya*. 2018;17(1):115-20 (in Russian)]. DOI:10.17116/klinderma2018171115-120
37. Caltabiano R, De Pasquale R, Piombino E, et al. Macrophage Migration Inhibitory Factor (MIF) and Its Homologue d-Dopachrome Tautomerase (DDT) Inversely Correlate with Inflammation in Discoid Lupus Erythematosus. *Molecules*. 2021;26(1). DOI:10.3390/molecules26010184
38. Brocks T, Fedorchenko O, Schliermann N, et al. Macrophage migration inhibitory factor protects from nonmelanoma epidermal tumors by regulating the number of antigen-presenting cells in skin. *FASEB J*. 2017;31(2):526-43. DOI:10.1096/fj.201600860R
39. Хавинсон В.Х., Линькова Н.С., Куканова Е.О., Орлова О.А. Молекулярные механизмы снижения функциональной активности клеток кожи при ее старении. *Успехи физиологических наук*. 2016;47(2):62-76 [Khavinson VKh, Linkova NS, Kukanova EO, Orlova OA. Molecular Mechanisms of Functional Activity Decreasing of the Skin Cells With Its Aging. *Usp Fiziol Nauk*. 2016;47(2):62-76 (in Russian)].
40. Shin JW, Kwon SH, Choi JY, et al. Molecular Mechanisms of Dermal Aging and Antiaging Approaches. *Int J Mol Sci*. 2019;20(9). DOI:10.3390/ijms20092126
41. Moreau JM, Dhariwala MO, Gouirand V, et al. Regulatory T cells promote innate inflammation after skin barrier breach via TGF- β activation. *Sci Immunol*. 2021;6(62). DOI:10.1126/sciimmunol.abg2329
42. Li X, Zhai Y, Xi B, et al. Pinocembrin Ameliorates Skin Fibrosis via Inhibiting TGF- β Signaling Pathway. *Biomolecules*. 2021;11(8). DOI:10.3390/biom11081240
43. Кондратьева Ю.С., Филинова С.О. Ферментные препараты в терапии склероатрофического лишена наружных половых органов у женщин. *Бюллетень медицинской науки*. 2017;4(8):56-60 [Kondratieva YuS, Filinova SO. Enzyme preparation in therapy for lichen sclerosis in the female external genital organs. *Bulletin of Medical Science*. 2017;4(8):56-60 (in Russian)]. DOI:10.31684/2541-8475.2017.4(8).56-60
44. Lewis FM, Tatnall FM, Velangi SS, et al. British Association of Dermatologists guidelines for the management of lichen sclerosis, 2018. *Br J Dermatol*. 2018;178(4):839-53. DOI:10.1111/bjd.16241
45. Игнатовский А.В., Агакишизаде Н.Э. Склероатрофический лишень вульвы и генитоуринарный синдром: вопросы диагностики и лечения. *Медицинский алфавит*. 2019;1(7):39-41 [Ignatovsky AV, Agakishizade NE. Scleroatrophic lichen of the vulva and genitourinary syndrome: issues of diagnosis and treatment. *Medical Alphabet*. 2019;1(7):39-41 (in Russian)]. DOI:10.33667/2078-5631-2019-1-7(382)-39-41
46. Kang SY, Um JY, Chung BY, et al. Moisturizer in Patients with Inflammatory Skin Diseases. *Medicina (Kaunas)*. 2022;58(7). DOI:10.3390/medicina58070888
47. Garcia de Arriba S, Grüntkemeier L, Häuser M, et al. Vaginal hormone-free moisturising cream is not inferior to an estriol cream for treating symptoms of vulvovaginal atrophy: Prospective, randomised study. *PLoS One*. 2022;17(5):e0266633. DOI:10.1371/journal.pone.0266633
48. Mariz HA, Sato EI, Cardoso PRG, et al. Vitamin D Presented In Vitro Immunomodulatory Property on T Lymphocyte-Related Cytokines in Systemic Lupus Erythematosus. *Inflammation*. 2023;46(2):730-8. DOI:10.1007/s10753-022-01768-0
49. Kechichian E, Ezzedine K. Vitamin D and the Skin: An Update for Dermatologists. *Am J Clin Dermatol*. 2018;19(2):223-35. DOI:10.1007/s40257-017-0323-8
50. Mohd Zaffarin AS, Ng SF, Ng MH, et al. Pharmacology and Pharmacokinetics of Vitamin E: Nanoformulations to Enhance Bioavailability. *Int J Nanomedicine*. 2020;15:9961-74. DOI:10.2147/IJN.S276355
51. Liu X, Yang G, Luo M, et al. Serum vitamin E levels and chronic inflammatory skin diseases: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2021;16(12):e0261259. DOI:10.1371/journal.pone.0261259
52. Michalak M. Plant-Derived Antioxidants: Significance in Skin Health and the Ageing Process. *Int J Mol Sci*. 2022;23(2). DOI:10.3390/ijms23020585
53. VanBuren CA, Everts HB. Vitamin A in Skin and Hair: An Update. *Nutrients*. 2022;14(14). DOI:10.3390/nu14142952
54. Tasker F, Kirby L, Grindlay DJC, et al. Laser therapy for genital lichen sclerosis: A systematic review of the current evidence base. *Skin Health Dis*. 2021;1(3):e52. DOI:10.1002/ski2.52
55. Vishwanath T, Ghate S, Shinde G, et al. Koebnerization of Lichen Sclerosis Et Atrophicus at Insulin Injection Sites – A Rare Case with Dermoscopic Features. *Indian J Dermatol*. 2021;66(2):224. DOI:10.4103/ijd.IJD_634_18
56. De Giorgi V, Scarfi F, Silvestri F, et al. Genital piercing: A warning for the risk of vulvar lichen sclerosis. *Dermatol Ther*. 2021;34(1):e14703. DOI:10.1111/dth.14703
57. Lyons ME, Goldman JJ. Vulvar-Vaginal Reconstruction. *StatPearls*. 2023. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK568772>. Accessed: 06.05.2023.

Статья поступила в редакцию / The article received: 27.10.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 14.05.2024