

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«БАШКИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Лукманова Лина Халимовна

**Клинико-морфологическое обоснование диагностики и лечения
склерозирующего лишена у девочек**

3.1.4. - Акушерство и гинекология

Диссертация

на соискание учёной степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, доцент
Муслимова Софья Юрьевна

Уфа – 2025

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1 ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О КЛИНИЧЕСКОМ ТЕЧЕНИИ, ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМАХ И ЛЕЧЕНИИ СКЛЕРОЗИРУЮЩЕГО ЛИХЕНА У ДЕВОЧЕК.....	13
1.1 Определение склерозирующего лишена и вопросы его эпидемиологии.....	13
1.2 Современные взгляды на этиологию и патогенез склерозирующего лишена	16
1.3 Факторы риска развития склерозирующего лишена.....	21
1.4 Клиническая характеристика склерозирующего лишена вульвы у девочек ..	24
1.5 Современные критерии диагностики склерозирующего лишена вульвы.....	27
1.6 Дифференциальная диагностика склерозирующего лишена вульвы.....	32
1.7 Современные принципы лечения склерозирующего лишена вульвы.....	34
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ.....	46
2.1 Дизайн исследования.....	46
2.2 Общеклинические методы исследования.....	51
2.3 Лабораторные методы исследования.....	51
2.4 Вульвоскопия.....	52
2.5 Морфологические исследования биоптатов кожи вульвы	53
2.6 Статистический анализ.....	54
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	56
3.1 Эпидемиология склерозирующего лишена вульвы у девочек в Республике Башкортостан.....	56
3.2 Особенности клиники склерозирующего лишена вульвы у девочек различных возрастных групп	62
3.2.1 Возраст дебюта и длительность заболевания	62
3.2.2 Особенности анамнеза девочек больных склерозирующим лихеном вульвы	67
3.2.3 Характер жалоб девочек с склерозирующим лихеном вульвы в зависимости от возраста.....	70
3.2.4 Клиническая картина склерозирующего лишена вульвы у девочек различных возрастных групп.....	72
3.2.5 Характеристика очагов поражения склерозирующего лишена вульвы у девочек различных возрастных групп	81
3.2.6 Вульвоскопия – сочетания типичных дерматоскопических признаков склерозирующего лишена вульвы у девочек различных возрастных групп	88

3.2.7 Морфологические особенности склерозирующего лишена вульвы у девочек	92
3.3 Результаты рутинной терапии склерозирующего лишена вульвы у девочек.	100
3.4 Результаты лечения склерозирующего лишена вульвы у девочек с помощью диспергированного биоматериала Аллоплант	104
ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	115
ВЫВОДЫ	126
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	127
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	1299
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	13030
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	1522

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

В связи с отсутствием единых взглядов на этиологию и патогенез предложено несколько определений склерозирующего лишена (СЛ). В первом подчеркивается его воспалительная природа — СЛ представляет собой воспалительный рубцовый дерматоз, характеризующийся лимфоцитарной реакцией и склонностью к поражению кожи половых органов у обоих полов (Lewis F.M. et al., 2018; van der Meijden W.I. et al., 2022). Во втором основной причиной предполагается аутоиммунный процесс — хроническое иммуноопосредованное заболевание слизистой и кожи, которое обычно локализуется в области наружных половых органов, и в третьем подчеркивается неопределенность этиологии патологического процесса — хроническое воспалительное заболевание неясной этиологии (Orszulak D. et al., 2021). Не существует и единой классификации заболевания.

Если ранее патогенез СЛ пытались объяснить наличием инфекционных и аутоиммунных заболеваний, гормональной дисфункции и генетической предрасположенности, то в настоящее время основными звеньями патогенеза считаются генетическая предрасположенность, эпигенетические и иммунологические факторы и нарушение пролиферации фибробластов на фоне оксидативного стресса (Jensen L.S., Bygum A., 2012; ISSD, 2024).

Истинная распространённость СЛ неизвестна, поскольку у многих пациентов заболевание протекает бессимптомно, и они не обращаются за медицинской помощью (Tong L.X. et al., 2015). В связи с локализацией процесса в области гениталий больные чаще наблюдаются у гинекологов, урологов, педиатров и реже дерматологов (Tong L.X. et al., 2015). В последние годы наблюдается рост заболеваемости, что подтверждается данными Голландского реестра заболеваний о том, что частота склерозирующего лишена возросла в 2

раза: с 7,4 на 100 000 женщин в 1991 г. до 14,6 на 100 000 женщин в 2011 г. (Bleeker M.C.G. et al., 2016). Возрос и интерес специалистов к этому заболеванию и в 2018 году СЛ был включён в «топ-10» приоритетных для исследования болезней (Simpson R.C. et al., 2019).

СЛ может встречаться в любом возрасте, как у женщин, так и у мужчин, но у женщин он чаще выявляется в промежутке от 40 до 60 лет и в 15% случаев у девочек препубертатного возраста (Smith S.D., Fischer G., 2009). Данные о возрастном пике заболеваемости у девочек противоречивы, и колеблются в промежутке от 4 до 7 лет (Джангишиева А.Б. и др., 2020; Nerantzoulis I. et al., 2017). Первые симптомы СЛ неспецифичны и часто неправильно интерпретируются врачами, из-за чего время между первым осмотром и постановкой окончательного диагноза может растягиваться на многие годы (Gibbon K.L., Bewley A.P., 1999).

Начальные проявления в аногенитальной области у женщин могут быть неспецифическими и включать зуд, ощущение жжения, а также небольшое покраснение и припухлость клитора и прилежащих тканей. Позже развивается атрофия, появляются трещины и эрозии (De Luca D.A. et al., 2023). Из-за сильного зуда могут наблюдаться гиперкератотические поражения и экхимозы в пораженных участках. В основном поражаются капюшон клитора, малые половые губы, внутренняя часть больших половых губ, промежность и перианальная область. Однако у 11% больных заболевание протекает без визуальных изменений на вульве и диагностируется только при гистологическом исследовании (Соколова А.В., Аполихина И.А., 2020). До сегодняшнего дня не достигнут консенсус по гистологическим диагностическим критериям для различных подтипов и стадий СЛ, не существует разъяснений по номенклатуре и её использованию (Колесникова Е.В. и др., 2023; Morrel B. et al., 2020).

Типичными гистопатологическими характеристиками СЛ считаются: атрофический эпидермис, гиперкератоз, отек в папиллярной дерме с гомогенизацией коллагена и лежащий в основе лимфоцитарный инфильтрат (Naig R.A., 2017). При отсутствии склероза гистопатологическая верификация СЛ

становится более сложной, так как в этих случаях изменения носят менее типичный характер (Tran D.A., Tan X., 2019). Не во всех случаях выявляются сочетания всех типичных для СЛ гистопатологических изменений.

Заболевание имеет хронический рецидивирующий характер и является пожизненным состоянием, значительно снижающим качество жизни больных (Orszulak D., Dulcka A., 2021). Прогрессирование болезни может привести к образованию рубцов, которое наблюдается у 80% взрослых женщин и 30% девочек. Рубцевание часто приводит к сращению или даже полной резорбции малых половых губ, утрате капюшона клитора, слиянию кожи вульвы по средней линии с погружением клитора (Cooper S.M. et al., 2004; van der Meijden W.I. et al., 2022). Фиброз и склероз тканей вульвы приводит к полной утрате архитектуры вульвы и сужению входа во влагалище, что препятствует нормальному половому акту (Flynn A.N., King M., 2016; Krapf J.M. et al., 2020; Singh N., Ghatage P., 2020; Chamli A., Souissi A., 2022).

Женщины, страдающие склерозирующим лихеном вульвы, имеют пожизненный риск развития плоскоклеточного рака от 2–5%, а карцинома вульвы возникает у 65% больных (Corazza M., Borghi A., 2019).

В последнее время были предложены несколько шкал оценки тяжести СЛ для взрослых женщин: Шкала тяжести архитектуры вульвы (VASS) (Almadori A., Zenner N., 2020), «Клиторальный фимоз, вовлечение межгубных борозд, сужение входа вульвы — классификация» (классификация CIV) (Boero V., Liverani C.A., 2021), включающие клинические (видимые) признаки, и электронный опросник личного здоровья — вульва (ePAQ-vulva) (Gray T.G., Alexander C., 2017), который пока не применялся в исследованиях для СЛ вульвы. Но, несмотря на многочисленные исследования, клинические рекомендации по диагностике склерозирующего лихена у девочек являются весьма противоречивыми. Большинство авторов подчеркивает необходимость дальнейших исследований (Джангишиева А.К. и др., 2018).

В связи с трудностями при дифференциальной диагностике лихеноидных дерматозов активно ведутся поиски их типичных признаков с помощью

дерматоскопии. Считается, что СЛ имеет характерную дерматоскопическую картину, которая может помочь при дифференциальной диагностике (Аполихина И.А., Малышкина Д.А., 2020; Borghi A. et al., 2015; Shim W.H. et al., 2016; Errichetti E. et al., 2017; Kantere D. et al., 2022; Mani S., Oberoi B., 2022; Ramos-Rodríguez D. et al., 2022). Однако окончательно вопросы дифференциальной диагностики лихеноидных дерматозов не решены, поскольку описаны случаи их сосуществования (Saunders H., Buchanan J.A., 2024).

Еще более сложной проблемой является терапия СЛВ. Поскольку на сегодняшний день нет единого взгляда на его патогенез нет и эффективного обоснованного патогенетического метода лечения (Dinh H. et al., 2016). Препараты, применяемые для лечения СЛ, только облегчают некоторые симптомы (Nair P.A., 2017). В тоже время существует положение, что педиатрический СЛ следует лечить незамедлительно, чтобы уменьшить симптомы, снизить риск рубцевания и нарушения анатомии вульвы. Большинство больных, из-за высокой частоты рецидивов, нуждаются в длительном наблюдении и многократно повторяющихся курсах терапии (Dinh H. et al., 2016).

Эффективным, со степенью доказательности А, признано только применение топических сверхсильных глюкокортикоидов. «Золотым стандартом» считается применение мазей клобетазол пропионат 0,05% или мометазон фуруат 0,1% (ISSD, 2024). Однако с помощью этих препаратов только 60-70% пациентов с склерозирующим лихеном вульвы достигают полной ремиссии, а 30-40% пациентов продолжают жаловаться на зуд и дискомфорт (Singh N. et al., 2021). Более чем у двух третей больных возникают рецидивы заболевания уже в течение первого года (Mashayekhi S., Flohr C., 2017). В отличие от дерматологической практики, в гинекологии применение топических сверхсильных ГКС может привести к выраженному увеличению системной абсорбции и, соответственно, риску побочных эффектов (Kirtschig G., Kinberger M., 2024). Доказано, что длительное использование ГК приводит к необратимой атрофии кожи, рубцеванию и гипопигментации (Lipkin D., 2014).

Таким образом, вопросы этиологии, патогенеза, эпидемиологии, диагностики и лечения СЛ у девочек нуждаются в дальнейшем изучении.

Цель работы усовершенствовать диагностику и лечение склерозирующего лишена у девочек на основании изучения его вульвоскопических и патогистологических характеристик.

Задачи

1. Изучить эпидемиологию СЛВ у девочек в Республике Башкортостан.
2. Провести сравнительное изучение клиники и морфологии СЛВ у девочек различных возрастных групп.
3. Определить роль вульвоскопии при диагностике СЛВ у девочек.
4. Изучить эффективность различных методов лечения СЛВ у девочек.
5. Разработать алгоритмы диагностики и лечения СЛВ у девочек.

Научная новизна

Впервые изучена эпидемиология СЛВ у девочек в Республике Башкортостан и описаны особенности его клиники у девочек в различных возрастных группах. Впервые применен цифровой кольпоскоп для выявления дерматоскопических критериев СЛВ у девочек и разработаны основные критерии диагностики СЛВ при вульвоскопии. Впервые проведено электронно-микроскопическое исследование биоптатов кожи вульвы у девочек со склерозирующим лихеном и доказана эффективность применения диспергированного биоматериала Аллоплант при лечении атрофии и склероза при СЛВ.

Положения, выносимые на защиту:

За последние 20 лет отмечается рост накопленной заболеваемости склерозирующим лихеном у девочек в Республики Башкортостан с 0,22 до 0,46 %. Возраст дебюта СЛВ равен 4-5 годам и приходится на время перехода от периода среднего к периоду позднего детства.

Наличие аутоиммунного процесса подтверждается высокой частотой аллергических и аутоиммунных заболеваний у девочек со СЛВ и их ближайших родственников (40,1% и 9,9% соответственно), а также морфофункциональной незрелостью и дефицитом макрофагов, выявленных при электронно-микроскопическом исследовании.

Для начальной стадии СЛ характерно наличие гиперкератотических очагов, в то время как склероатрофические очаги указывают на развитие атрофии, фиброза и склероза в коже вульвы. Тяжесть заболевания определяется в первую очередь выраженностью атрофии, сращений и стеноза. Площадь гиперкератоза, наличие эрозий и трещин не отражает степень поражения кожи вульвы.

Вульвоскопия с использованием цифрового кольпоскопа позволяет выявить основные дерматоскопические критерии СЛВ.

Лечение диспергированным биоматериалом Аллоплант позволяет не только предотвратить, но и уменьшить атрофию и склероз кожи вульвы.

Теоретическая и практическая значимость работы

Исследования, проведенные автором подтвердили актуальность выбранной темы, так как был выявлен значительный рост частоты склерозирующего лишая вульвы у девочек в Республике Башкортостан за последние 20 лет. Выявленная высокая частота сопутствующих аллергических и аутоиммунных заболеваний у девочек со СЛВ и их ближайших родственников, а также морфофункциональная незрелость и дефицит макрофагов, обнаруженные при электронно-микроскопическом исследовании подтверждают предположение об аутоиммунном характере СЛВ.

На основании изучения клинических и патогистологических особенностей заболевания автор разработала классификацию клиники по степени тяжести СЛВ у девочек с учетом дерматоскопических критериев. С помощью вульвоскопии и морфологических исследований ею была обоснована эффективность лечения при тяжелом поражении кожи вульвы диспергированным биоматериалом Аллоплант,

которое позволяет не только предотвратить, но и уменьшить атрофию и склероз тканей вульвы.

Методология и методы исследования

Диссертационная работа была проведена с 2015 по 2023 гг. на базах кафедры акушерства и гинекологии №1 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России) (ректор академик РАН, профессор В.Н. Павлов) и Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Республиканская детская клиническая больница» Министерства здравоохранения Республики Башкортостан (главный врач Л.Ю. Семавина).

Тема диссертации утверждена на заседании Ученого совета лечебного факультета ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России «27 октября» 2022 года, протокол № 2 и связана с планом научно-исследовательской работы университета.

Степень достоверности и апробация результатов

Обработка клинических показателей была осуществлена при помощи статистического пакета STATISTICA 10 (Tibco, USA) и Microsoft Excel 2016. В большинстве случаев характер распределения показателей отличался от нормального, поэтому были использованы непараметрические методы математической статистики. Наряду со средним арифметическим и среднеквадратическим (стандартным) отклонением данные были охарактеризованы медианой (Me), нижней квартилью (25%) и верхней 9 квартилью (75%). Для исследования структуры взаимосвязи между качественными показателями использовали метод кросстабуляции – таблицы

сопряженности. Статистическую значимость и силу взаимосвязи оценивали при помощи критериев Пирсона Хи-квадрат, М-П (максимального правдоподобия) Хи-квадрат, коэффициентов корреляции - Фи, Крамера, Спирмена, коэффициента сопряженности. Оценку статистической значимости отличия показателей в группах больных проводили при помощи непараметрического критерия Манна-Уитни. Для оценки значимости различий между показателями при повторных обследованиях в течение беременности использовали непараметрические критерии Знаков и Вилкоксона. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,005$ (Халафян А.А., 2020).

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследований используются в работе детского гинекологического отделения Детской республиканской клинической больницы г. Уфа, гинекологов, обслуживающих детей и подростков Республики Башкортостан, а также в учебном процессе на кафедре акушерства и гинекологии №1 Башкирского государственного медицинского университета

Личный вклад автора в проведение исследования

Автором был самостоятельно проведён отбор девочек со СЛВ для исследования, сбор анамнеза, разработка критериев дифференциальной диагностики с другими дерматозами области вульвы, с помощью вульвоскопии. Она изучила динамику частоты выявления СЛВ у девочек в Республике Башкортостан за 20 лет, провела анализ особенностей клинической картины заболевания у девочек в зависимости от возрастной группы. Она провела сравнительный анализ клинических данных с данными микроскопического и электронно-микроскопического исследований, и оценила результаты различных методов лечения с учетом динамики жалоб, клинических и морфологических показателей. Ею был разработан алгоритм лечения СЛВ. Полученные результаты были проанализированы в соответствии с применением методов математической статистики.

Публикация результатов

По теме диссертации опубликовано 5 научных работ, из них в журналах перечня ВАК – 4, в том числе Scopus – 1.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 153 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы «Дизайн, материалы и методы исследования», двух глав результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и использованной литературы. Текст диссертации иллюстрирован 24 таблицами, 44 рисунками. Библиографический список состоит из 205 научных литературных источников, в том числе содержит 45 работы отечественных и 160 работ зарубежных авторов.

ГЛАВА 1 ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О КЛИНИЧЕСКОМ ТЕЧЕНИИ, ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМАХ И ЛЕЧЕНИИ СКЛЕРОЗИРУЮЩЕГО ЛИХЕНА У ДЕВОЧЕК

1.1 Определение склерозирующего лихена и вопросы его эпидемиологии

Впервые склероатрофический лихен был описан в 1885 г. А. Breisky как заболевание, характеризующееся появлением белых бляшек на коже вульвы у женщин в постменопаузе [41]. Термин – склерозирующий лихен (СЛ) был введен Н. Hallopeau в 1887 году [111]. Старые термины «облитерирующий ксеротический баланит» и «крауроз вульвы» являются устаревшими синонимами СЛ и в настоящее время не используются. Суффикс «et atrophicus» опущен, поскольку признано, что некоторые случаи СЛ связаны с гипертрофическим, а не атрофическим эпителием. Термин «лейкоплакия» (означающий белые бляшки) не является диагностическим признаком и носит лишь описательный характер, поскольку белые бляшки могут проявляться при многих дерматологических заболеваниях. Окончательный термин «склерозирующий лихен» был принят в 1976 году Международным обществом изучения вульвовагинальных заболеваний [157].

В настоящее время предложено несколько определений этой патологии, различающихся взглядами авторов на патогенез. В первом подчеркивается его воспалительная природа — СЛ представляет собой воспалительный рубцовый дерматоз, характеризующийся лимфоцитарной реакцией и склонностью к поражению кожи половых органов у обоих полов [69]. Во втором основной причиной предполагается аутоиммунный процесс – хроническое аутоиммунное заболевание слизистой и кожи, которое обычно локализуется в области наружных половых органов [165], и в третьем подчеркивается неопределенность этиологии патологического процесса – хроническое воспалительное заболевание неясной этиологии [177].

На сегодняшний день не существует и единой классификации заболевания. В российских федеральных клинических рекомендациях для дерматовенерологов СЛВ рассматривается в разделе «Локализованная склеродермия», шифр которого по МКБ10— L94.0. (2020) [24].

По данным информационного центра по генетическим и редким заболеваниям (GARD), Национальной организации по редким заболеваниям (NORD) и Национального института здоровья (NIH) СЛ отнесен к орфанным заболеваниям с частотой выявления в клиниках общего профиля 0,1 – 0,3%. По другим оценкам, частота СЛ у обоих полов также составляет от 0,1 до 0,3%, а распространенность в частной гинекологической практике достигает 1,7% [170]. Подсчитано, что при обращении к гинекологу, имеющему опыт диагностики и лечения этого заболевания, СЛ выявляется у одной из 70 женщин [16].

Однако, истинная распространённость СЛ неизвестна, поскольку у многих пациентов заболевание протекает бессимптомно, и они не обращаются за медицинской помощью. Больные наблюдаются у разных специалистов: дерматологов, акушеров-гинекологов, урологов, педиатров [190]. По данным АОК (Allgemeine Ortskrankenkassen, крупная общегосударственная медицинская страховая компания) из Баден-Вюртемберга (АОК-BW) в 2014 году гинекологи закодировали 69% диагностированных случаев склерозирующего лишена (код МКБ-10 L90.0), дерматологи — 14%, врачи общей практики — 12%, а урологи — всего 5% (данные АОК-BW по запросу) [126].

Первые симптомы СЛ очень неспецифичны и часто неправильно интерпретируются врачами, из-за этого время между первым осмотром и постановкой окончательного диагноза может растягиваться на многие годы [107]. Некоторые симптомы могут самопроизвольно регрессировать после менархе, а течение заболевания может быть латентным [164]. M. Lagerstedt с соавт. (2013) утверждают, что только у 16% больных СЛ диагностируется на ранней стадии заболевания [75].

СЛ может встречаться в любом возрасте как у женщин, так и у мужчин, хотя у женщин он чаще выявляется в промежутке от 40 до 60 лет, и в 15%

наблюдений у девочек препубертатного возраста. Такое специфическое распределение по возрастам у женщин принято объяснять низким уровнем эстрогенов в эти периоды жизни, что приводит к гуморальному, а не Т-клеточному ответу, а также к феномену Кёбнера из-за отсутствия надлежащей смазки [97]. Большую часть больных СЛ составляют женщины: соотношение женщин и мужчин колеблется от 3:1 до 10:1 [97]. В исследовании, проведенном в клинике им. В.А. Рахманова за период с 2017 по 2019 годы, в группе больных со СЛ аногенитальной локализации мужчины было всего 17,7%, а женщин — 82,3% [38].

С конца предыдущего столетия наблюдается рост заболеваемости СЛ с 7,4 в 1991 до 14,6 в 2011г. на 100 тыс. женщин. Этот значительный подъём заболеваемости объясняется, не только истинным ростом числа больных, но и улучшением знаний врачей о данной патологии и соответственно улучшением его диагностики [138]. Одновременно возрос и интерес специалистов к этому заболеванию и в 1918 году СЛ был включён в «топ-10» приоритетных для исследования заболеваний.

В детской популяции склерозирующий лишай был впервые зарегистрирован в 1901 году [176]. Есть данные, что пик заболеваемости у девочек приходится на возрастной период от четырех до шести лет и на долю больных этого возраста приходится 7–15% всех случаев [37].

Расчетная распространенность СЛ среди девочек в возрасте 2–16 лет составляет 1:900 [35]. Исследователи приводят разные данные о возрасте манифестации заболевания у девочек. J. Powell с соавт. (2001) указывает, что средний возраст начала заболевания составляет 6,6 лет [134], а в работе M.L. Maronn, N.B. Esterly (2005), включающей 327 пациенток со СЛ он приходится на возраст 5,4 года [147]. По другим данным средний возраст появления симптомов у девочек со склерозирующим лишаем вульвы равняется 7,1 года, а средняя задержка от появления симптомов до постановки диагноза составляет 1,3 года [83].

Таким образом, до настоящего времени не известна истинная распространенность СЛ среди девочек, нет единого мнения о пике заболеваемости у девочек и отсутствуют единые принципы маршрутизации этих больных.

1.2 Современные взгляды на этиологию и патогенез склерозирующего лишена

В настоящее время существует 3 конкурирующие теории этиологии и патогенеза СЛ: инфекционная, аутоиммунная и теория хронической ирритации [43].

Было выявлено, что существует генетическая и семейная предрасположенность к СЛ, однако повышенная травматизация вульвы и перианальной области, гормональный статус и приём некоторых лекарственных препаратов также относятся к значимым факторам, вызывающим развитие данной патологии. Положительный семейный анамнез наблюдается примерно у 10% пациентов с СЛ вульвы, однако распространенность может быть выше [126].

Окислительное повреждение ДНК было обнаружено во всех биопсиях СЛ, что указывает на то, что окислительное повреждение липидов, ДНК и белков может способствовать склерозу, аутоиммунизации и канцерогенезу. Существует предположение о развитии рака вульвы на фоне СЛ и частом возникновении мутаций гена TP53 [62].

Данные многочисленных исследований, позволяют предположить, что ведущую роль в развитии патологического процесса играют аутоиммунные механизмы, и, хотя аутоантитела против белка 1 внеклеточного матрикса и BP180 были описаны, но до сей поры неясно, какую роль они играют в патогенезе СЛ [53,90,118].

Так в классическом исследовании А.М. Farrell с соавт. (1999) на основании развернутых гистохимических исследований были получены доказательства иммунологических изменений на всех уровнях кожи, пораженных

склерозирующим лишаем, включая эпидермис [137]. У женщин со СЛ зарегистрирована высокая частота выявления тканеспецифичных антител [183] и связь с другими аутоиммунными заболеваниями, особенно с аутоиммунным тиреоидитом [68,113,150], однако у мужчин эта связь не выявлена [78,98]. Было выявлено, что у 6 из 44 детей со СЛ регистрируются аутоиммунные нарушения [75].

Цитогенетические исследования дали противоречивые результаты. Было выявлено, что транскриптом СЛ мужских половых органов не обнаруживает наличия паттернов экспрессии генов, связанных с аутоиммунными или инфекционными заболеваниями [105]. В тоже время присутствие циркулирующих антител к белкам внеклеточного матрикса было продемонстрировано как у мужчин, так и у женщин [74,105].

Обнаружена также особая экспрессия генов, связанных с ремоделированием тканей, и усиленный окислительный стресс, который может привести к рубцеванию и к развитию в дальнейшем злокачественных новообразований [88].

Связь СЛ с фемозом, уростомой и илеостомой позволяет предположить, что влага и раздражение могут служить причинами развития СЛ [51,129]. Заболевание редко встречается у мальчиков, обрезанных при рождении, и это подтверждает концепцию о том, что влажная среда под крайней плотью предрасполагает к развитию СЛ [78]. Раздражение мочой окружающих тканей при гипоспадии может быть еще одним фактором риска развития СЛ, однако и после восстановления гипоспадии описано развитие СЛ [64].

Известно, что травма предрасполагает к возникновению СЛ, и её очаги могут появиться на поверхности хирургических ран, повреждений после лучевой терапии и солнечных ожогов [132,151].

Если ранее патогенез СЛ пытались объяснить наличием инфекционных и аутоиммунных заболеваний, гормональной дисфункции и генетической предрасположенности, то в настоящее время основными звеньями патогенеза считаются генетическая предрасположенность, эпигенетические и

иммунологические факторы и нарушения пролиферации фибробластов на фоне оксидативного стресса [124].

Как правило, аутоиммунные заболевания имеют иммуногенетический сценарий. Наличие в семейном анамнезе родственников женского пола первой степени родства с СЛ можно обнаружить у 12% пациентов [32]. Предполагается, что HLA-DR и DQ определяют чувствительность и защиту от СЛ [66]. В исследовании J. Powell с соавт. (2000) у 66% детей с СЛ было выявлено присутствие HLA-DQ7, в то время как у здоровых детей он выявлялся только в 31% случаев [134]. У взрослых пациентов мужского и женского пола с СЛ HLA-DQ7 встречается на много чаще [133].

Хотя у большинства больных не было выявлено аутоиммунных процессов, однако до 56% их родственников имели какое-либо аутоиммунное заболевание [134].

Считается, что эпигенетические воздействия при СЛ потенциально могут вызвать злокачественную трансформацию. В начале заболевания у пациентов отсутствуют мутации p53 и CDKN2A, что позволяет предположить, что регуляция клеточного цикла существенно не нарушена [119]. Было выявлено, что СЛ вульвы связан с измененной изоцитратдегидрогеназой, ферментом, ответственным за структуру 5-гидроксиметилирования ДНК, что приводит к снижению уровня метилирования в эпидермисе [52]. Тем не менее, вклад эпигенетики в патогенез СЛ остается загадкой.

Полученные данные подчеркивают роль иммунологических факторов. Даже первый случай СЛ, о котором сообщил R. Klaber (1937), указал на потенциальную связь с такими заболеваниями, как склеродермия [127]. Недавние исследования показали, что 15–34% взрослых женщин и 14% у девочек со СЛ, страдали аллергией или аутоиммунными заболеваниями, такими как витилиго, тиреоидит, сахарный диабет 1 типа, очаговая алопеция или целиакия [124].

Многие исследователи выявили связь с аутоиммунными заболеваниями, такими как псориаз, красный плоский лишай или морфея. S. Simpkin с соавт. (2007) обнаружили, что у 48% пациентов с ЛС наблюдаются активные тканевые

аутоантитела, а нарушения щитовидной железы были обнаружены у 19% пациентов. Только 5% пациентов, включенных в это исследование, имели семейный анамнез СЛ [174]. Скорее всего, специфические антитела, которые могут стать маркером СЛ, еще не найдены [174,183].

Современные цитогенетические и иммунологические исследования позволили подробно описать практически все звенья патогенеза СЛ. Было выявлено, что основой патологического процесса является инфильтрация Т-клеток, ограниченная дермой и состоящая в основном из CD8⁺ и Treg Т-клеток и в меньшей степени из CD4⁺ Т-клеток [53]. При СЛВ были выявлены явления клеточного стресса и повреждения в фибробластах и кератиноцитах, сопровождающиеся повышенной активацией Т-клеток и цитотоксичностью, аберрантной сигнализацией между клетками и повышенной активацией путей IFN, JAK/STAT и p53 в определенных типах клеток [178].

Типичная лимфоцитарная клеточная инфильтрация может указывать на участие интерлейкина-1 (IL-1) и антагониста рецептора IL-1. Считается также, что некоторые типы антигенов лимфоцитов человека связаны как с более высоким, так и с более низким риском развития склеротического лишая вульвы [82].

Задействованные клетки экспрессируют так же хемокиновые рецепторы CXCR3 и CCR5 и лишены CCR3 и CCR4, что указывает на профиль Th1. Ответ Th1 усиливается за счет выработки интерферона γ и привлечения большего количества клеток Th1. Уровень других провоспалительных цитокинов, таких как IL-1 α , IL-7, IL-15 и TNF- α , повышается при СЛ, тогда как уровень противовоспалительных цитокинов (например, IL-10) снижается [18,82,135].

Проведенные в последнее десятилетие исследования позволили предположить, что СЛ представляет собой аутоиммунное заболевание, связанное с Т-хелперами 1 типа (Th1) и зависимое от Mir-155 [53,82,128]. Наличие аутоантигенов против ECM1, одного из важнейших каркасных гликопротеинов, критически важного для поддержания гомеостаза кожи и обеспечивающего аутоиммунитет, с одной стороны, подтверждает аутоиммунный характер заболевания, но с другой стороны, как показали полногеномные профили его

экспрессии при ЛС, они выявляются и при выраженной воспалительной реакции [181].

Другой характеристикой СЛ является усиленный синтез коллагена в дерме, в частности коллагена I и III типов. Это приводит к подавлению генов-супрессоров опухолей FOXP3 и CDKN1B, усиливающих пролиферацию и персистенцию фибробластов, которые формируют грубую фиброзную ткань. [152]. Существует также особая экспрессия генов, связанных с ремоделированием тканей, и усиленный окислительный стресс, который может привести к образованию рубцов и злокачественных новообразований [88].

Аутоантитела ЕСМ1 вызывают регуляторное ингибирование металлопротеиназы 9 (MMP9), тем самым усиливая активность коллагеназы и, как следствие, разрушая BMZ. Тем не менее, гиперактивность MMP9 может расщеплять и активировать TGF- β , что приводит к увеличению синтеза коллагена [135]. Помимо повышенных уровней коллагена I и III, также наблюдались аномальное отложение коллагена V, уменьшение количества эластических волокон в верхней части дермы, а также низкая экспрессия ЕСМ1 в кровеносных сосудах гиалинизированной ткани [195].

Активность фибробластов также может стимулироваться галектином-7, проапоптотическим белком. При СВЛ эпидермальные уровни галектина-7 повышаются, ингибируя жизнеспособность кератиноцитов и, таким образом, вызывая эпидермальную атрофию [93]. Галектин-7 также может действовать как паракринный фактор в фибробластах, усиливая транскрипцию коллагена типа I и III и подавляя скорость роста клеток [99].

Окислительный стресс может быть ответственен за патогенез, поддержание и прогрессирование хронических воспалительных заболеваний, включая СЛ [163]. Было выявлено, что перекисное окисление липидов в кератиноцитах, окислительное повреждение ДНК и окисление белков в областях СЛ связаны с низкими концентрациями антиоксидантных ферментов, таких как супероксиддисмутаза [159]. Окислительное повреждение ДНК при СЛ снижает экспрессию двух ингибиторов циклин-зависимых киназ p16INK4 и p27Kip1. Как

следствие, ингибирование этих двух опухолевых супрессоров приводит к высвобождению клеточного цикла, тем самым способствуя злокачественному новообразованиям при СЛ [100].

С другой стороны, окислительный стресс и воспаление могут вызывать сверхэкспрессию p53 дикого типа в базальных кератиноцитах независимо от подтипа СЛ. Кроме того, из-за склерозирования сосудистой стенки и нарушения кровоснабжения с ограничением притока кислорода возникает ишемический стресс со сверхэкспрессией p53 [141]. Однако были получены сведения, что в отличие от карциномы вульвы, потеря гетерозиготности, связанная с хромосомой 17p, и мутации p53 не характерны для СЛ [158].

В последние годы разрабатываются вопросы поиска основных патогенетических маркеров развития СЛ. Внимание исследователей привлекают иммунологические факторы и кодирующие их гены, к которым относятся белки p53, p16INK4, p27Kip1, EMC1, FOXO3, CDKN1B, галектин-7, интерлейкины-6 и -10, микроРНК, фактор некроза опухоли- α , коллаген I, III, V типов [10].

Таким образом, основными причинами развития СЛ считаются травматизация тканей или другими словами, факторы, провоцирующие изоморфную реакцию, которые при определенной генетической предрасположенности, наличие эпигенетических и иммунологических факторов приводят к феномену Кебнера. Развитие воспаления с нарушением пролиферации фибробластов на фоне оксидативного стресса и усиленный синтез ими коллагена в дерме, в частности, коллагена I и III типов приводят к формированию грубой фиброзной ткани.

1.3 Факторы риска развития склерозирующего лишена

Современные представления о патогенезе склерозирующего лишена относят к факторам риска его развития гормональные изменения, травматизацию тканей, наличие инфекций и воздействие лекарственных препаратов.

Предполагалось, что гипоестрогения является основным фактором, способствующим развитию заболевания. Два пика заболеваемости, один у девочек препубертатного возраста, другой у женщин в постменопаузе, указывают на возможную связь СЛ с низким уровнем эстрогенов, который характерен для этих периодов жизни. Однако исследований, подтверждающих эту теорию, недостаточно. В прошлом также предпринимались безуспешные попытки лечения СЛ тестостероном, поскольку предполагалось, что в пораженных тканях имеется локальный дефицит тестостерона [117]. Однако роль гормонов представляется спорной, и ее значимость в последние годы падает. Так повышенный риск развития СЛ при синдроме Тернера, несмотря на применение ЗГТ и противозачаточных таблеток, опровергает это предположение [176].

Одним из хорошо известных признаков склерозирующего лихена является реакция Кёбнера. При травмировании кожи физическим фактором появляются очаги поражения по линии травмы [176]. Таким образом, повторяющееся раздражение считается возможным фактором, способствующим заболеванию. Другим возможным причинным фактором может быть радиация [122,171].

Кроме того, следует отметить, что в прошлом неоднократно рассматривалась инфекционная этиология склерозирующего лихена вульвы. Однако после изучения роли *Borrelia burgdorferi* и вируса папилломы человека (ВПЧ) в патогенезе СЛ эти теории были опровергнуты [126].

Предполагалось, что вирус гепатита С также может играть роль в развитии СЛ [87]. Тем не менее, серологический скрининг ВГС в MGLS не выявил серопозитивности к вирусу, что позволяет предположить, что он вряд ли будет играть патогенную роль.

Подтверждением роли вирусов стали результаты недавно проведенных исследований, которые показали, что кольцевая РНК тесно связана с патогенезом различных заболеваний и новообразований. Изучение профиля дифференциальной экспрессии кольцевой РНК при СЛ, выявило обогащение сигнального пути вируса Т-клеточного лейкоза человека, ретровируса, связанного с Т-клеточной лимфомой/лейкемией взрослых и хроническими воспалительными

заболеваниями. Авторы пришли к выводу, что сигнальный путь HTLV-1 может быть связан с возникновением и развитием СЛ.

Имеются данные о том, что бактериальная среда кожи и кишечника может способствовать развитию этого заболевания [203]. Получены данные, что больная кожа вульвы имеет отличительные признаки по сравнению со здоровой кожей вульвы в отношении бактериальных и вирусных фракций микробиома. Ключевые результаты включают наличие вирусов папилломы человека при СЛ, а также при HSIL вульвы, хотя LS обычно считается независимым от ВПЧ фактором риска дисплазии вульвы [189]. В нескольких работах причиной развития СЛВ у 22% больных обоих полов явилось инфицирование вирусом папилломы человека (ВПЧ) как низкого (6-й и 11-й типы), так и высокого (16, 18, 31, 33, 45, 52 и 58-й типы) онкогенного риска. ВВПЧ 16-го типа встречался у 64% женщин со СЛ, а частота выявления ВПЧ 18-го типа достигала 69% [70]. S. Chattopadhyay с соавт. (2021) в пилотном исследовании на небольшой выборке ($n = 13$) показали вероятность связи между кишечным и кожным дисбактериозом и СЛ у детей. Однако это предположение требует дальнейшего изучения [169].

При изучении влагалищной микробиоты у девочек с подтвержденным диагнозом СЛ, проведенным под руководством Е.В. Уваровой с соавт. (2022) было выявлено преобладание факультативно-анаэробных условно патогенных бактерий, которые чаще всего ассоциируются с воспалительными заболеваниями кожи, ЛОР-органов и урогенитальной системы [6].

Данные о СЛ, вызванном лекарственными средствами, не многочисленны. Известно, что прием иммунопрепаратов для лечения онкологических заболеваний может привести к возникновению СЛ [55]. Показано, что карбамазепин и иматиниб могут способствовать развитию этого заболевания. Интересно, что иматиниб является ингибитором тирозинкиназы в клетках, пораженных СЛ, и его использование исследуется в качестве потенциального метода лечения [97,131]. С другой стороны, некоторые препараты для лечения гипертонии, такие как ингибиторы АПФ (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента) или бета-блокаторы, демонстрируют обратную связь с СЛ [65].

В последнее время получены данные о достоверном влиянии на риск развития СЛ таких гигиенических привычек, как регулярное бритье и другие виды депиляции волос в области вульвы, ношение нижнего белья из синтетических тканей, преимущественно с узкой ластовицей, грубыми швами или кружевами, а также интимная гигиена водой, без моющих средств либо использование парфюмерных средств (гели, пенки и т.п.) [4,43,121].

Таким образом, вопросы, касающиеся выяснению факторов риска развития склерозирующего лихена вульвы требуют дальнейшего изучения.

1.4 Клиническая характеристика склерозирующего лихена вульвы у девочек

К основными жалобам у женщин и девочек со СЛВ принято относить:

- Зуд (в основном при генитальном ЛС у женщин);
- Болезненность;
- Диспареунию или апареунию;
- Нарушения мочеиспускания (боль, слабый поток мочи);

Другие симптомы, например запор, могут возникнуть, если есть перианальное поражение, особенно у детей [ISSD, 2024]. Однако СЛ может протекать и бессимптомно [46].

СЛ может поражать любую часть кожи или слизистой оболочки, однако в 85% случаев вовлекается кожа половых органов, а экстрагенитальные поражения наблюдаются в 15–20% случаев [134]. Хотя экстрагенитальные поражения часто появляются одновременно с генитальными поражениями, в 6% выявляются только экстрагенитальные формы [56].

Поражения при СЛ вульвы представляют собой плоские пятна цвета слоновой кости с восковой текстурой, которые могут сливаться в морщинистые тонкие или гиперкератотические пятна. Также могут наблюдаться сопутствующая эритема и феномен Кёбнера. Другими типичными признаками СЛ вульвы являются экхимозы, экскориаии и трещины [88,154].

СЛ часто сопровождается формированием трещин, кровоизлияний и развитием вторичной инфекции в очаге поражения. Трещины часто локализуются между клитором и уретрой, а также в межгубных бороздах, что приводит к дизурии [54,181].

К основными клиническим признакам СЛ в Европейском руководстве по лечению состояний вульвы, изданном в 2021 г. причислены следующие признаки: бледные, белые гипертрофированные или атрофические области (вульва, перианальная, экстрагенитальная); гиперкератоз; склероз; небольшая эритема (покраснение); пурпура (экхимоз) часто встречается при генитальном СЛ; трещины; эрозии и очень редко волдыри.

Эти изменения могут быть локализованы в области вульвы или распределены в виде «восьмерки», с вовлечением перианальной области, что часто встречается у молодых девушек и нередко приводит к запорам из-за болезненных анальных трещин [181]. Некоторые исследователи называют этот вид локализации СЛ с вовлечением вульварной и перианальной областей «замочной скважиной» или «песочными часами» [139]. Именно такое поражение, включающее малые половые губы, капюшон клитора и перианальную область, принято считать классической картиной при СЛ вульвы [191]. Но, только одно единственное исследование показало, что у 10 из 15 (66%) девочек с СЛ наблюдаются перианальные поражения [97].

Важно то, что степень аногенитального поражения не коррелирует с интенсивностью симптомов и иногда небольшие поражения могут привести к серьезным жалобам [131]. В работе, проведенной отечественными авторами и включающей 102 взрослых пациентки, было выявлено, что в 11% случаев заболевание протекает без визуальных изменений на вульве и диагностируется только при гистологическом исследовании [17].

Начальные проявления в аногенитальной области у женщин могут быть неспецифическими и включать зуд, ощущение жжения, а также небольшое покраснение и припухлость клитора и прилежащих тканей. Позже поражённая кожа становится хрупкой, развивается атрофия, появляются трещины и эрозии

[139]. Из-за сильного зуда могут наблюдаться гиперкератотические поражения и экхимозы. В основном поражаются капюшон клитора, малые половые губы, внутренняя часть больших половых губ, промежность и перианальная область.

Врачи общей практики могут не заметить это заболевание, несмотря на характерные клинические признаки и эффективное симптоматическое лечение. Задержка диагностики является серьёзной проблемой как для пациента, так и для его семьи. В отдельных случаях поражения кожи вульвы могут имитировать признаки сексуального насилия [124]. У большинства пациентов из-за задержки в постановке диагноза формируются необратимые изменения кожи половых органов, которые можно было бы предотвратить, если бы лечение было начато вовремя [164].

Заболевание имеет хронический рецидивирующий характер и становится пожизненным состоянием, значительно снижающим качество жизни больных [165].

Прогрессирование заболевания может привести к образованию рубцов, которое наблюдается у 80% взрослых женщин и 30% девочек. Рубцевание часто приводит к сращению или даже полной резорбции малых половых губ и утрате капюшона клитора, слиянию кожи вульвы по средней линии с погружением, но не потерей клитора [46,91]. Фиброз и склероз тканей вульвы приводит к полной утрате нормальной архитектуры вульвы, заключающейся в сужении входа во влагалище, что препятствует нормальному половому акту [71,162,176,199].

Проведённые исследования показали, что женщины, страдающие склерозирующим лихеном вульвы, имеют пожизненный риск развития плоскоклеточного рака от 2–5%, а карцинома вульвы возникает у 65% больных [197]. В общенациональном шведском регистровом исследовании, было выявлено повышенное отношение шансов у пациенток с СЛ для рака вульвы (OR = 8,3; 95% ДИ = 7,5–9,0), рака мочевого пузыря (OR = 1,1; 95% ДИ = 1,1–1,2), рака молочной железы (OR = 1,4; 95% ДИ = 1,3–1,4), лейкоплакии вульвы (OR = 253,5; 95% ДИ = 221,9–289,6) [140].

При исследовании психоэмоциональной сферы у женщин, страдающих СЛ, в возрасте от 18 до 45 лет было выявлено значимое снижение показателей самочувствия и настроения, чаще встречались депрессивные и тревожные расстройства [31].

Таким образом, СЛ вульвы, особенно на ранних стадиях, не имеет специфических жалоб и нередко протекает бессимптомно. В связи с этим возникают трудности в диагностике этого заболевания, что приводит к длительной неадекватной терапии и развитию тяжелых нарушений строения вульвы, снижающих качество жизни больных. В тоже время больные со СЛ имеют пожизненный риск развития рака вульвы.

1.5 Современные критерии диагностики склерозирующего лихена вульвы

Диагноз СЛ у взрослых и детей обычно ставится на основании клинических данных, включая тщательный сбор анамнеза и физическое обследование. Также рекомендуется делать фотографические записи для мониторинга эффективности терапии или прогрессирования заболевания [196]. Система клинической оценки при СЛ является проверенным полезным инструментом, облегчающим диагностику и оценку сопутствующих симптомов и ответа на терапию, она включает в себя оценку степени выраженности гиперкератоза, эрозий, трещин, сращений, стеноза и атрофии.

Экскориации, возникающие в результате трения, часто инфицируются, что приводит к вторичным симптомам, связанным с бактериальным или грибковым вульвитом, которые могут скрывать типичные признаки и задерживать постановку правильного диагноза примерно у одной трети девочек с СЛВ [75].

В последнее время были предложены несколько шкал оценки тяжести СЛ: Шкала тяжести нарушений архитектуры вульвы (VASS) [86], «Клиторальный фимоз, вовлечение межгубных борозд, сужение входа вульвы — классификация» (классификация CIV) [182] включающие клинические (видимые) признаки, и электронный опросник личного здоровья — вульва (ePAQ-vulva), который пока

не применялся в исследованиях для СЛ вульвы. Международный экспертный консенсус утвердил для использования при оценке степени тяжести СЛ у взрослых 6 клинических архитектурных изменений кожи вульвы, однако не было достигнуто консенсуса относительно метода измерения для любого из симптомов и признаков [173]. Однако все эти шкалы применяются для оценки тяжести СЛ у взрослых женщин.

Отечественными авторами на основании клинико-анамнестических данных пациенток, результатов оценки по шкале субъективных и объективных клинических признаков СЛВ, а также результатов лабораторных и морфологических исследований были выделены 3 клинических варианта СЛ вульвы – склерозирующий, склероатрофический и атрофический, что позволило им проводить более индивидуализированную терапию [15].

Проведенные исследования, посвященные выявлению типичных признаков при дерматоскопии, показали, что СЛ имеет характерную дерматоскопическую картину, которая может помочь при диагностике [1,98,120,146]. На сегодняшний день определены основные дерматоскопические критерии СЛ, которые включают белесые бесструктурные пятна; сосуды; элементы, подобные открытым камедонам; серо-синие точки; розетки; белые структуры, похожие на куколки [23,139].

Исследования дерматоскопической картины СЛВ у девочек показали, что обычными структурами в очагах поражения были желтовато-белые бесструктурные области, белые линейные полосы, фолликулярные кератотические пробки и структуры, похожие на клеверные листья; желтовато-белые бесструктурные области и белые линейные полосы показали самую высокую специфичность. Дерматоскопические результаты различались в зависимости от различных пораженных областей, что, по мнению авторов, является основой для дальнейшего понимания характеристик различных участков склерозирующего лишена вульвы в детской популяции [112].

Забор и исследование мазков на цитологию и флору с кожи и слизистой вульвы был признан неинформативным, но это исследование может быть

показано при эрозивном или местном стероид-резистентном заболевании, для исключения простого герпеса или кандидоза как сопутствующих заболеваний, осложняющих диагностику и лечение СЛВ.

Поскольку на ранних стадиях 11% случаев СЛВ протекает без визуальных изменений на коже вульвы, наиболее точным методом диагностики является гистологическое исследование [17]. Нередко к нему приходится прибегать и при дифференциальной диагностике. Для получения достоверного результата биопсию следует проводить из участков кожи с наиболее выраженным склерозом и эрозий, состояние которых не улучшается после терапии [154,176,181]. Для облегчения гистологической верификации СЛ были разработаны определенные критерии. Доказана высокая информативность и малоинвазивность такого диагностического метода как панч-биопсия [25].

В Европейском руководстве по лечению заболеваний вульвы приводятся ключевые гистопатологические особенности биопсии, которая должна быть взята из типичного поражения: гиперкератоз; атрофический эпидермис; базальная гидропическая дегенерация +/- пигментное недержание; лимфогистиоцитарный инфильтрат в гиалиновой полосе с потерей эластичной ткани в верхней части дермы; фолликулярная закупорка в коже с волосами [46]. В работах других авторов к типичным гистопатологическим характеристикам СЛ причисляются: атрофический эпидермис, гиперкератоз, отек в папиллярной дерме с гомогенизацией коллагена и лежащий в основе лимфоцитарный инфильтрат [154]. Но, при отсутствии склероза гистопатологическая верификация СЛ становится более сложной, так как в этих случаях изменения носят менее типичный характер [135]. Не во всех случаях выявляются сочетания всех типичных для СЛ гистопатологических изменений. Предшествующее лечение топическими кортикостероидами может стереть типичные гистопатологические изменения.

У большинства больных присутствуют гиперкератоз, гомогенизированный коллаген/дермальный склероз и вакуолярная базальная вакуолизация кератиноцитов в эпидермисе, тогда как эпидермальная атрофия обнаруживается только в половине случаев. Периваскулярный инфильтрат от умеренной до

глубокой степени и расширенные сосуды выявляются у трех четвертей пациентов. Перифолликулярный дерматит присутствует более чем в половине случаев, а закупорка фолликулов только у трети пациентов. Изменения нервных волокон и потовых желез присущие ЛС обнаруживаются редко. Различий гистопатологических признаков СЛ у больных до и после пубертата не было выявлено [172].

Считающиеся типичными гистологические признаки на ранних стадиях СЛ часто трудно отличить от признаков других лихеноидных заболеваний [21,54]. При ранних поражениях начальная дермоэпидермальная зона воспаления постепенно смещается вниз, в дерму. В результате на более поздних стадиях придатки кожи исчезают из-за отложения измененного внеклеточного матрикса в дерме. Разрушение папиллярных капилляров начинается на ранних стадиях СЛ, наряду с утолщением периваскулярной базальной мембраны. На поздней стадии капилляры расширены, а в разрешившихся очагах наблюдается полное отсутствие нормальных сосудов [61]. В некоторых исследованиях была выявлена повышенная плотность капилляров при склеротической стадии СЛ по сравнению со здоровыми людьми [116]. В зоне базальной мембраны происходит изменение экспрессии антигена, увеличение количества коллагена IV и VII, а также потеря экспрессии компонентов полудесмосом и закрепляющих филаментов. В результате этих изменений базальная мембрана полностью нарушается или некоторые её участки полностью разрушаются [36].

До настоящего времени не достигнут консенсус по гистологическим диагностическим критериям для различных подтипов и стадий СЛ, не существует разъяснений по номенклатуре и её использованию [26,181].

Если получение гистопатологического подтверждения диагноза является золотым стандартом для мальчиков с генитальным СЛ и фимозом, то у девочек диагноз в первую очередь основывается на клинических данных, а не на гистопатологии и необходимость гистологического подтверждения диагноза вызывает дискуссии среди специалистов, занимающихся изучением этого заболевания [135]. В клинических рекомендациях британской ассоциации

дерматологов указывается на то, что для опытного исследователя клиническая картина часто является достаточной для подтверждения диагноза, а гистологические данные не являются обязательными. Белесоватые изменения кожи в аногенитальной области в сочетании с зудом указывают на склероатрофический лихен. Когда клиническая картина неясна или врач не знаком с заболеванием, следует выполнить биопсию из типичного очага.

Однако есть мнение, что хорошая клинико-патологическая корреляция с активной дискуссией между клиницистом и патологоанатомом жизненно важна, особенно в отношении диагностики дифференцированной интраэпителиальной неоплазии. Поскольку СЛ менее распространен у молодых женщин репродуктивного возраста, для подтверждения диагноза до начала лечения им рекомендовано проводить биопсию [154,181]. Тем более, что общепринятым положением на сегодняшний день является то, что на фоне СЛ развивается дифференцированная ВИН (дВИН), дающая начало ВПЧ-неассоциированной плоскоклеточной карциноме (ПКК). В последнее время опубликованы результаты исследований, показывающие взаимосвязь СЛ и недифференцированной ВИН (нВИН, высокогредное плоскоклеточное интраэпителиальное поражение, ВПИП). Последняя является ВПЧ-опосредованным поражением с более низким злокачественным потенциалом (3-5%) по сравнению с дВИН (32%) [20].

Скрининг на аутоантитела для выявления ассоциированного аутоиммунного заболевания полезен только в том случае, если имеются клинические признаки, указывающие на аутоиммунное заболевание [124].

Таким образом, несмотря на многочисленные исследования различные клинические рекомендации по диагностике склерозирующего лихена у девочек являются весьма противоречивыми. Большинство авторов подчеркивает необходимость дальнейших исследований [8].

1.6 Дифференциальная диагностика склерозирующего лишена вульвы

Сходные со СЛ аногенитальные поражения у женщин наблюдаются при красном плоском лишае (КПЛ), кандидозном вульвите, постменопаузальной атрофии и витилиго, поэтому следует учитывать обширный список дифференциальных диагнозов. Другими заболеваниями, с которыми необходимо проводить дифференциальную диагностику при СЛ, являются простой хронический лишай, контактный дерматит, псориаз, склеродермия, лейкоплакия, экстрамаммарная болезнь Педжета, пемфигоид слизистых оболочек и интраэпителиальная неоплазия вульвы. У детей экхимозы и кровотечения могут быть также последствиями сексуального насилия [176,201].

Одной из постоянных диагностических дилемм является различие между красным плоским лишаем и ранним склерозирующим лихеном. Главное различие между этими двумя дерматозами заключается в том, что КПЛ имеет тенденцию поражать слизистые оболочки, включая рот и влагалище, чего не встречается при СЛ [149]. Однако в последнее время описаны случаи сосуществования склеротического лишая вульвы и красного плоского лишая полости рта [187]. Иногда на основании клинических и гистологических особенностей бывает трудно отличить СЛ от плоского лишая [81], возможно, это связано с синдромом перекрытия. Клинически эти случаи могут быть связаны с гиперкератозом и плохим ответом на ультрамощные топические кортикостероиды [109].

Дифференциальный диагноз СЛ зависит от стадии заболевания и характерной морфологической картины. При ранних поражениях бляшки СЛ на коже имеют сходство с элементами дискоидной красной волчанки и бляшками склеродермии. В то время как дискоидная красная волчанка представляет собой чешуйки, пигментацию и рубцы на фотооблученной коже, морфея первоначально имеет фиолетовый ореол. Поздние гипопигментированные поражения следует дифференцировать от витилиго, грибовидного гипопигментированного микоза и атрофического плоского лишая [56,103].

Диагностика грибовидного гипопигментированного микоза может быть сложной и требует гистопатологического подтверждения. Помимо витилиго и склеродермии, генерализованный СЛ можно спутать с болезнью «трансплантат против хозяина». Буллезный СЛ может представлять трудность для дифференциальной диагностики с буллезным плоским лишаем, аутоиммунными волдырями, буллезной склеродермией, буллезной красной волчанкой и буллезными реакциями на укусы насекомых [56,103].

Следует учитывать, что наиболее распространенной формой красного плоского лишая в области половых органов является эрозивный тип, который распространяется на слизистую влагалища с формированием эритематозных рыхлых очагов, сопровождающимися выделениями, синехиями и облитерациями. Кандидозный вульвит с выделениями из влагалища или без них может сосуществовать со СЛ или может вызывать обострение симптомов СЛ [139]. При микозе кожи вокруг очага всегда наблюдаются сателлитные изменения [200].

У девочек в первую очередь необходимо исключить простой хронический лишай, плоский лишай, атопический дерматит, псориаз, витилиго, микоз и себорейные поражения кожи [59,67,186].

Простой хронический лишай (ПЛ) — может развиваться на фоне длительно текущего первичного склерозирующего лишая. У взрослых он встречается гораздо чаще, чем у девочек. Высыпания имеют вид резко отграниченных, отслаивающихся бляшек, для которых характерны так называемые «зубы пилы». Поражения при ПЛ часто локализуются на слизистой оболочке полости рта и влагалища и типичны для женщин в пери- и постменопаузе [200].

Атопический дерматит всегда возникает после контакта с внешними аллергенами. Характерными чертами атопического дерматита являются чешуйчатые поражения неправильной формы, появляющиеся на эритематозной поверхности [200].

Псориазические бляшки представляют собой красно-коричневые пятна покрыты сильно приросшими серебристыми чешуйками. Они, как правило, имеют типичную локализацию на локтях и коленях.

Витилиго — из-за гипопигментации имеет сходство со склерозирующим лихеном. Но, витилиго протекает бессимптомно и в его очагах нет признаков атрофии дермы.

Себорейные поражения кожи возникают преимущественно на волосистой части головы и носогубных складках и имеют вид шелушащихся, жирных, эритематозных, симметричных пятен.

Большинство исследователей указывают на необходимость для дифференциального диагноза гистопатологических исследований [135,172,181].

Затрудняет диагностику и тот факт, что склерозирующий лихен нередко протекает на фоне заболеваний щитовидной железы и сочетается с витилиго и очаговой аллопецией [68].

Таким образом, дифференциальная диагностика лихеноидных дерматозов вульвы является сложной и требует высокой квалификации дерматолога. Следует помнить, что женщины с заболеваниями вульвы лучше всего поддаются лечению с помощью междисциплинарного подхода, который включает взаимодействие между различными специалистами на всех этапах диагностики и лечения, включая и патологоанатомическую службу для обсуждения и обзора результатов гистологии [46].

1.7 Современные принципы лечения склерозирующего лихена вульвы

Поскольку на сегодняшний день нет единого взгляда на патогенез СЛ нет и эффективного обоснованного патогенетического метода лечения, применяемые для лечения СЛВ препараты только облегчают симптомы. В тоже время существует положение, что педиатрический СЛВ следует лечить незамедлительно, чтобы уменьшить симптомы и снизить риск рубцевания и нарушений анатомии вульвы и большинство больных нуждаются в длительном наблюдении, повторяющихся курсах терапии, из-за высокой частоты рецидивов.

Основной целью фармакотерапии СЛ вульвы является снижение тяжести клинических проявлений и предотвращение осложнений [69].

В настоящее время признано, что основным методом лечения является местное и внутриочаговое применение лекарственных препаратов или физиотерапевтических процедур. Проведенные исследования позволили оценить эффективность предложенных методов (Таблица 1).

Таблица 1 - Эффективность современных методов лечения СЛВ

Препараты и методы	Дозы и длительность курсов лечения	Уровень доказательности	Оценка эффективности
Первая линия терапии			
Топические ГК сильной и очень сильной активности	- Золотой стандарт: клобетазол пропионат 0,05% или мометазон фураат 0,1% мазь. - Дозы: один раз в день в течение 1 месяца и в альтернативные дни на 2 месяца и 2 раза в неделю в течение 3 месяцев. - Поддерживающая терапия: 1 или 2 раза в неделю	1 до 2	A
Внутриочаговое введение ГК	- Положительный эффект при устойчивом зуде, в случае прогрессирования заболевания или устойчивости к ТКС или неудачи в лечении	1+	B
Вторая линия терапии			
Топический такролимус 0,1%	- Эффективный и безопасный, но уступает ТКС в эффективности Дозы: 1 или 2 раза в день на протяжении 4-8 недель	2+	C
Топический такролимус 0,03%	- Эффективный и безопасный для детей Дозы: 1 или 2 раза в день на протяжении 4-8 недель	3	C
Пимекролимус 1% крем (взрослые)	- Эффективный и безопасный, но уступает ТКС в эффективности Дозы: 1 или 2 раза в день на протяжении 4-8 недель	1+	D

Продолжение таблицы 1

Препараты и методы	Дозы и длительность курсов лечения	Уровень доказательности	Оценка эффективности
Третья линия терапии			
Пимекролимус 1% крем (дети)	- Эффективный и безопасный, но уступает ТКС в эффективности Дозы: 1 или 2 раза в день на протяжении 4-8 недель	3	B
Топические ретиноиды	- Положительный эффект, но недостаточное количество исследований	3	D
Прочие виды лечения			
Витамин Е и лубриканты	Облегчение тяжести симптомов после окончания курса ТКС	2+ 3	D
Топические эстрогены	Не рекомендованы	-	-
Топический тестостерон	Не рекомендованы, менее эффективны чем ТКС	1+	A
Топический прогестерон 2 и 8%	Не рекомендованы, менее эффективны чем ТКС	1+	A
Топический циклоспорин	Эффективен у небольшого количества пациентов	3	D
Внутриочаговое введение адалимумаба	Последний ресурс терапии	3	D

Золотым стандартом терапии на современном этапе признано длительное назначение очень сильных или сильных топических кортикостероидов (ТКС). Очень сильные или сильные местные стероиды, например, клобетазола пропионат или мометазона фураат, являются рекомендациями первой линии для генитального СЛ (GRADE 1, A) [46]. Наиболее популярным КС является 0,05% мазь клобетазола пропионата (КП), которая применяется в течение 3 месяцев

(один раз в день в течение месяца, альтернативные дни в течение месяца, два раза в неделю в течение месяца) и иногда в комбинации с заменителем мыла и барьерным препаратом.

У детей, чтобы избежать атрофии кожи предпочтительно использовать стероид ежедневно в течение одного месяца, затем через день в течение одного месяца и два раза в неделю в течение одного месяца с повторным осмотром через 3 месяца. Применение дважды в день может иногда иметь дополнительную пользу при резистентном СЛ [125].

Проактивная поддерживающая терапия с применением дважды в неделю, например, мази мометазона фуроата 0,1% или мази клобетазола пропионата 0,05% эффективна и безопасна для поддержания ремиссии и может помочь предотвратить злокачественные изменения [63,125]. Тридцати граммов сверхмощного стероида должно хватить как минимум на 3 месяца (GRADE 1, A). Последующее наблюдение может проводиться каждые три-шесть месяцев в течение первых двух лет, а затем, по крайней мере, ежегодно, чтобы гарантировать адекватность лечения и поощрять соблюдение [177].

Лечение с помощью ТКС позволяет достигнуть полной ремиссии примерно у 60% пациентов [195] и быстро приводит как к облегчению симптомов, так и к предотвращению прогрессирования заболевания. Однако атрофические изменения и кожные осложнения не исчезают [164].

И хотя 60 до 70% пациентов с склерозирующим лихеном вульвы достигают полной ремиссии с помощью терапии первой линии, но от 30 до 40% пациентов продолжают жаловаться на зуд и дискомфорт [177]. Более чем у двух третей больных возникают рецидивы заболевания уже в течение первого года [148].

Необходимо помнить, что в отличие от дерматологической практики, в гинекологии применение топических ГКС с выраженной активностью может привести к выраженному увеличению системной абсорбции и, соответственно, риску побочных эффектов [125]. Доказано, что длительное использование ГК приводит к необратимой атрофии кожи, рубцеванию и гипопигментации [142].

С целью повышения эффективности предложено применение комбинированных топических препаратов, таких как Комфодерм К (негалоенизированный топический ГКС слабого класса активности с высоким уровнем безопасности, способный длительно находиться в пораженных тканях, с добавлением увлажняющих веществ в виде керамидов, обладающих функциями эмоленга) [45]. Проводится изучение сочетания ТГКС с этапным применением процедур биоревитализации комбинированными препаратами гиалуроновой кислоты с трегалозой и фракционным лазерным воздействием [36].

При отсутствии эффекта при использовании топических стероидов предлагается направление в специализированную клинику или рассматривается возможность хирургического лечения.

Альтернативно ТКС, предлагается использование местных ингибиторов кальциневрина (МИК), таких как пимекролимус или такролимус. Однако эти препараты показывают меньшую эффективность и применяются при наличии противопоказаний к использованию ТКС [108,192]. Таким образом, МИК сегодня относятся ко второй линии, однако они не лицензированы для лечения ЛС. Эффективность топического такролимуса 0,1% при лечении ЛСВ была подтверждена в сравнительном рандомизированном исследовании [47]. Более быстрый ответ наблюдался в группе клобетазола пропионата 0,05%, но оба метода лечения были эффективны после 12 недель ежедневного применения. Значительно меньше женщин все еще имели ЛС в группе клобетазола пропионата. Топический такролимус 0,1% также показал свою эффективность при использовании в течение 16–24 недель у мужчин и женщин с генитальным и экстрагенитальным ЛС [153].

R. Akel с соавт. (2018) описали применение 0,03% мази такролимуса или 1% мазь пимекролимуса в качестве поддерживающей терапии после курса лечения 0,05% мазью клобетазола один раз в день в течение 3 месяцев. В процессе наблюдения за больными было отмечено уменьшение выраженности симптомов заболевания через 3–4 недели после лечения, а депигментация полностью исчезла у части больных после 3 месяцев лечения [50].

Получены данные, что местная мазь такролимуса 0,03% является эффективным лечением для детей (вероятно, в основном у девочек) с аногенитальным СЛ и в качестве поддерживающего лечения (дважды в неделю), возможно, снижая рецидивы [144]. Однако высказано мнение, что в настоящее время недостаточно доказательств, чтобы рекомендовать девочкам с СЛ топические ингибиторы кальциневрина [156].

По данным отечественных авторов топические глюкокортикостероиды и ингибиторы кальциневрина были использованы для лечения СЛ только у 64,1% девочек и давали кратковременный положительный эффект только у каждой второй девочки [37].

Терапия третьей линии, которую можно было бы рассмотреть при резистентном к лечению генитальном склерозирующем лихене, может включать местные или пероральные ретиноиды, инъекции стероидов, циклоспорин (местное применение, как показано, не действует), метотрексат или гидроксимочевину [198].

Ретиноиды могут рассматриваться, если стандартная терапия СЛ не дала результата. Было показано, что применение крема третиноин 0,025%, в течение 24 недель, может представлять собой полезную альтернативу кортикостероидам при лечении активного СЛВ, действуя, в частности, на гиперкератоз и депигментацию [143]. Но, ретиноиды должны назначаться только дерматологом, имеющим опыт использования этих средств, так как они являются крайне тератогенными, и беременности следует избегать в течение как минимум 2 лет после окончания лечения [198]. Мы не нашли работ, подтверждающих возможность применения ретиноидов у детей со СЛ. Применение этого препарата ограничено у детей, так как их безопасность у детей и пациентов препубертатного возраста не установлена.

Описана эффективность внутриочагового введения триамцинолона (10–20 мг) у взрослых женщин с СЛ с местными стероидорезистентными гиперкератотическими областями после того, как с помощью биопсии была исключена внутриэпителиальная неоплазия или злокачественное новообразование

[156]. При использовании этого метода в сочетании с такролимусом наблюдалось статистически значимое улучшение клинических признаков и симптомов у больных с СЛ ротовой полости, но для обоснования применения этого метода лечения необходимы дальнейшие исследования [76].

Фототерапия эффективна у некоторых пациентов с СЛ [42]. Среди различных режимов УФ-терапии наилучшие данные доступны для UVA1 и могут рассматриваться, если топические кортикостероиды не дали результата.

Некоторые исследователи считают, что фототерапия UVA1 является потенциальной терапией первой линии при СЛВ с уровнем доказательности 1+ и уровнем рекомендаций В [97,194]. Однако фототерапия при СЛВ должна быть показана только в случае неэффективности стандартных методов лечения, поскольку она не превосходит ТКС в отношении облегчения симптомов, качества жизни и удобства использования [195]. Кроме того, доказан риск развития злокачественных новообразований кожи после фототерапии, в то время как само существование СЛВ так же имеет этот риск [97]. Однако фототерапия не показана детям до 10 лет.

Фотодинамическая терапия (ФДТ) с местным применением 5-аминолевулиновой кислоты является наиболее действенным вариантом лечения непреодолимого зуда при СЛВ [97]. Однако клинические и гистологические результаты противоречивы [106]. Более того, не было выявлено никаких улучшений при гистопатологических исследованиях [94], а рецидив СЛВ наблюдался многими авторами уже через 3–9 месяцев после окончания лечения [166,167].

Были получены хорошие результаты при использовании ФДТ с хлорином Е6 в качестве фотосенсибилизатора, но в исследование было включено небольшое количество пациенток [39]. При применении этой методики встречаются такие осложнения как незначительные боли в области воздействия излучения и повышение температуры, неполная эпителизация спустя 8 недель после окончания курса лечения [40].

Группа отечественных авторов описала хороший результат лечения фракционным CO₂ – лазером женщин со СЛ. Ими было выявлено, что для лечения зуда наиболее эффективным является применение топических кортикостероидов, а сухость и диспареуния являются резистентными к этому виду терапии, но хорошо излечиваются при применении фракционного CO₂ лазера [22]. Так же были получены хорошие результаты после окончания курса терапии неодимовым лазером при лечении 60 женщин в постменопаузе со СЛВ [30]. У девочек наиболее выпаженный эффект был отмечен после применения терапии диодным лазером с длиной волны 940 нм [27].

В отечественных исследованиях отмечен стойкий положительный эффект по снижению клинических симптомов СЛВ у девочек после применения кавитированного низкочастотным ультразвуком раствора бензидамина гидрохлорида. Авторам удалось сократить частоту рецидивов в течение 3 месяцев до 7,8% без нежелательных побочных эффектов [3,37]. Так же был описан случай благоприятного исхода СЛВ после проведения курса лечения препаратом аминдегидрофалазиндиона. Применение его было основано на данных о способности его подавлять синтез медиаторов цитокинов [8]. Однако авторами было описано только одно наблюдение.

Получены данные о том, что применение у взрослых женщин высокоинтенсивного сфокусированного ультразвука позволяет добиться не только исчезновения зуда, но и восстановление нормального эпителия в очагах поражения [2]. Но, L. Ruan с соавт. (2010) показали, что 10% пациенток сообщают о неблагоприятных побочных эффектах в виде ожогов и волдырей на коже [115].

Сообщается о хороших результатах при лечении СЛ у пожилых женщин с помощью метода динамической квадрупольной радиочастотной терапии [12] основанный на генерации в ткани переменного электрического тока частотой 1 МГц с помощью 4 электродов. Ее главное преимущество перед другими RF-технологиями заключается в равномерности прогрева тканей на заданной глубине и использовании 4 электродов для обеспечения циркуляции радиочастотного потока. Локальное повышение температуры до 41–42 °С стимулирует

синтетическую активность фибробластов, в результате происходит обновление коллагена и ремоделирование внеклеточного матрикса. В зоне нагрева расширяются сосуды, а капилляры, которые в обычных условиях практически не используются, начинают работать интенсивнее, что обеспечивает улучшение микроциркуляции и трофики тканей, что подтверждено исследованиями [184].

Инъекционные методы лечения включают методы регенеративной терапии и основаны на введении в пораженную ткань стволовых клеток, полученных из жировой ткани или плазмы, обогащенной тромбоцитами, инъекций гетерологичного коллагена I типа (HT1C). Отечественными авторами предложена методика использования с целью лечения устойчивого к ТКС СЛВ диспергированного аллогенного биоматериала (ДАБ) с торговой маркой «Аллоплант®» с размером частиц 50-80 мкм, который был разработан в ФГБУ «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии» МЗ РФ г. Уфы [33].

Стволовые клетки, полученные из жировой ткани (ADSC), способны ингибировать фиброз и способствовать восстановлению поврежденной ткани путем ремоделирования внеклеточного матрикса [73,110]. Они также способны проявлять противовоспалительное и иммуномодулирующее действие благодаря наличию плюрипотентных мезенхимальных стволовых клеток, эндотелиальных клеток-предшественников, Т-клеток, В-клеток, тучных клеток и макрофагов, находящихся в жировой ткани. Плазма, богатая тромбоцитами (PRP), содержит тромбоциты, которые выделяют факторы роста, и, как предполагается, уменьшают воспаление и способствуют пролиферации мезенхимальных клеток, восстановлению ангиогенеза и нормальной структуры тканей [48]. В соответствии с их действием на иммунную систему и внеклеточный синтез, два основных фактора патогенеза СЛ, некоторые наблюдательные исследования и отчеты оценили их эффективность и безопасность для лечения этого состояния. В целом, в этих не сравнительных исследованиях, включающих небольшие серии пациентов, были получены благоприятные краткосрочные результаты лечения как с помощью ADSC, так и PRP.

Таким образом, инъекционные методы лечения (ADSC и PRP) являются на сегодняшний день многообещающими и перспективными, особенно для предотвращения рубцевания, атрофии и других последствий СЛВ, которые плохо поддаются другим видам лечения. Методологические предубеждения, небольшое количество включенных пациентов и отсутствие стандартизированных вмешательств, а также стандартизированных показателей результатов ограничивают силу этих результатов [96].

Эффективность и безопасность внутрикожных инъекций гетерологичного коллагена I типа (HT1C) были оценены всего у 3 пациентов с ЛС, не реагирующих на сверхмощные кортикостероиды [199]. HT1C стимулирует как пролиферацию фибробластов, так и выработку белков внеклеточного матрикса. Четыре инъекционных лечения с интервалом в 2 недели обеспечили существенное облегчение симптомов и полное разрешение клинических признаков у всех пролеченных субъектов. Ремиссия СЛВ поддерживалась при дальнейших инъекциях каждые 2 месяца. Ни один из пациентов не жаловался на побочные эффекты. Небольшое количество случаев и отсутствие сравнения делают эти результаты лишь предварительными, хотя они и многообещающие.

Регенеративную терапию можно рассматривать как вариант лечения таких осложнений СЛВ, как атрофия и рубцевание, когда терапия первой линии неэффективна. Например, введение обогащенной тромбоцитами плазмы (ОТП) направлено на восстановление поврежденных тканей и восстановление функции кожи [29]. Было показано, что ОТП способствует восстановлению ангиогенеза, усилению пролиферации и дифференцировки клеток и регулирует воспалительные каскады [123]. Доказано, что использование ОТП улучшает качество жизни и объективные параметры гистопатологии СЛ [96,188]. Однако отчеты о результатах терапии ОТП имеют низкий уровень доказательности из-за отсутствия стандартизации подготовки и применения препарата [168].

Отечественные авторы на основании выделения вариантов течения СЛВ у женщин разработали комплексную программу лечения. Которая включает: применение топических глюкокортикоидов короткими курсами в периоды

обострения заболевания у больных со склерозирующим вариантом; у пациенток со склероатрофическим вариантом - топических ингибиторов кальциневрина, а 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). Для поддерживающей терапии всем пациенткам необходимо соблюдать гигиенические рекомендации, ежедневно применять эмоленды, 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 [19].

В литературе описано множество поддерживающих методов терапии СЛВ. Было установлено, что дотация жидкой формы витамина D при лечении СЛ уже через месяц позволила получить более выраженный положительный эффект относительно с группы сравнения [11]. Приводятся примеры устранения проявлений зудящего дерматоза, воспалительных и аллергических реакций, а также трофических повреждений эпителия наружных половых органов у девочек и девушек с помощью комбинированного косметического средства для наружного применения с гиалуронатом натрия и природным фитокомплексом, обладающим антиоксидантным, эстрогеноподобным, антисептическим и регенерирующим действием [6]. Большое число исследований подтвердило повышение эффективности гормональной терапии и увеличение длительности ремиссии в результате применения различных, кремов, гелей и лубрикантов, совместно с ТКС и во время ремиссии [34,44]. Большинство исследователей указывают на отсутствие эффекта от применения местных аппликации масляных растворов растительных экстрактов, витаминов или метилурациловой мази [37,164].

Если описанные методы являются достаточно эффективными в лечении клинических проявлений, особенно, таких как зуд, некоторые из них помогают временно достигнуть восстановления нормального эпителиального покрова, то особых достижений в лечении склероза тканей ни один из описанных методов не

достиг. Для профилактики стеноза входа во влагалище предложен метод дилатации с помощью расширителей [9].

Немаловажным является соблюдение интимной гигиены, пациенты должны использовать смягчающие средства, так как они могут облегчить симптомы после начального лечения стероидами. Больным следует избегать любого раздражения кожи половых органов (очищающие средства, частое воздействие воды, недержание, салфетки, некоторые могут обнаружить, что виды спорта, такие как езда на велосипеде/верховая езда, могут усугубить их симптомы) [143].

Таким образом, несмотря на наличие многочисленных терапевтических вариантов, результаты лечения часто являются неудовлетворительными, а окончательного излечения не существует [198]. Не существует утвержденных клинических рекомендаций по лечению СЛВ у детей.

На сегодняшний день необходим поиск эффективных методов лечения СЛВ, особенно для девочек, так как далеко не все описанные варианты лечения для взрослых могут применяться у детей.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

Диссертационная работа была проведена с 2015 по 2023 гг. на базе кафедры акушерства и гинекологии №1 ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России (ректор академик РАН, профессор В.Н. Павлов) и на базе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Республиканская детская клиническая больница» Министерства здравоохранения Республики Башкортостан (главный врач Л.Ю. Семавина).

2.1 Дизайн исследования

Дизайн исследования определялся поставленной целью работы и вытекающими из этой цели задачами.

Объектом исследования явились девочки в возрасте от 0 до 17 лет 11 месяцев и 29 дней со склерозирующим лихеном вульвы. Предметом исследования явилось заболевание - склерозирующий лихен вульвы (патогенез, морфология, клиника, диагностика и результаты лечения).

Для решения первой задачи - изучения распространённости СЛВ у девочек в РБ было проведено ретроспективное когортное исследование - сравнение данных, полученных за первые 9 лет работы гинекологического отделения РДКБ (2015 по 2023 гг.) с аналогичными данными первых 9 лет работы детского гинекологического отделения БСМП (1996 по 2004 гг.). Поскольку оба отделения обслуживали всех девочек Республики Башкортостан по полученным результатам можно судить о заболеваемости и её динамике в целом по всей Республике. Больные были разделены на 2 группы в I группу вошли девочки, получавшие лечение по поводу СЛВ за период 1996-2004 гг. в БСМП, во II группу – больные, пролеченные за период 2015-2023 гг. в РДКБ (Рисунок 1).

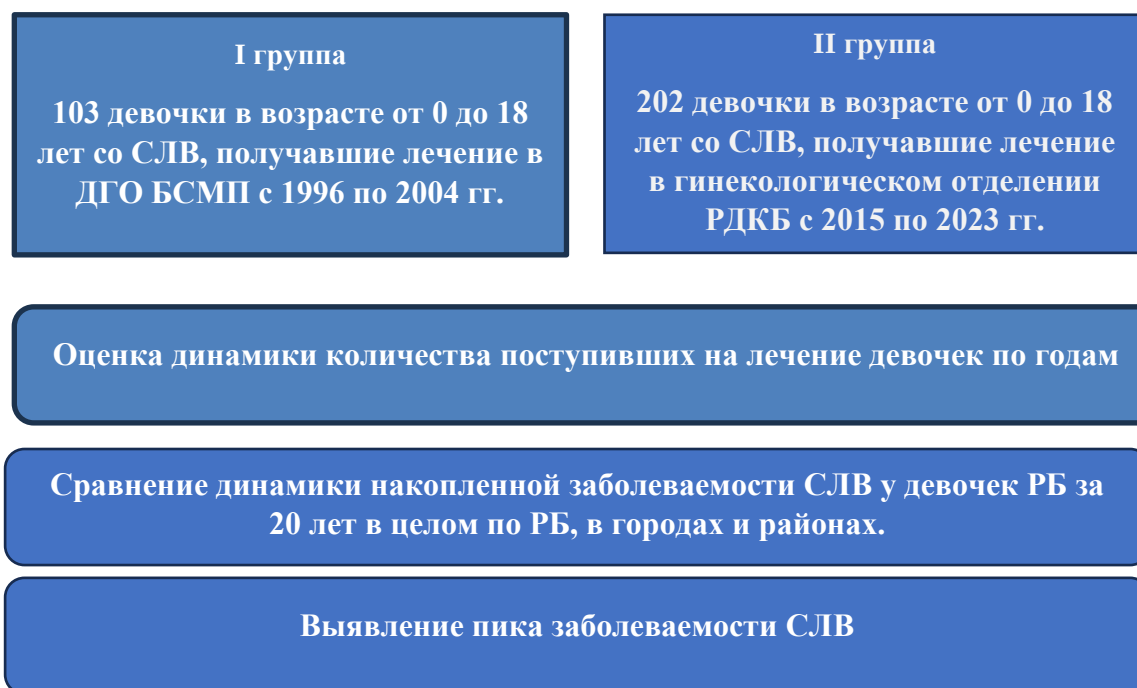


Рисунок 1 - Дизайн исследования для решения первой задачи.

Для решения второй задачи - выявления особенностей клиники СЛВ у девочек различных возрастных групп было проведено проспективное исследование, в которое согласно критериям включения и исключения были включены 202 девочки в возрасте от 0 до 17 лет 11 месяцев и 29 дней, наблюдавшиеся и получавшие лечение в гинекологическом отделении РДКБ с 2015 по 2023 гг. Согласно классификации возрастных периодов детства они были разделены на 5 групп (Рисунок 2)



Рисунок 2 - Дизайн для решения второй и третьей задач исследования.

На основании данных, полученных при изучении клинической картины, была решена 3 задача - усовершенствование критериев диагностики склерозирующего лихена вульвы с помощью вульвоскопии.

Для решения 4 задачи исследования – изучение морфологических характеристик СЛВ у девочек были проведены морфологические исследования с включением микроскопии, иммуногистохимии и электронной микроскопии 66-ти препаратов, полученных при биопсии кожи вульвы пациенток в возрасте от 3 до 17 лет после получения добровольного информированного согласия (Рисунок 3).

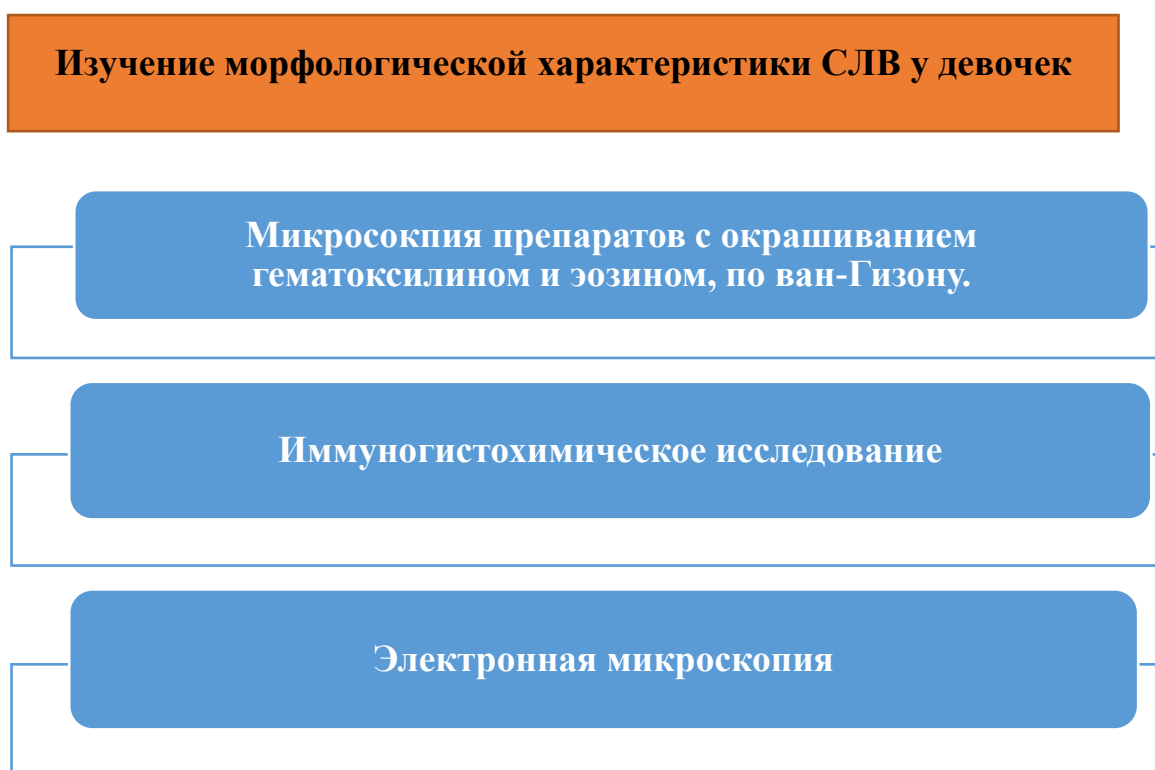


Рисунок 3 - Дизайн для решения четвертой задачи исследования.

Для решения 5-ой задачи - разработка алгоритма лечения склерозирующего лишена у девочек было проведено проспективное когортное исследование - сравнение динамики клинических и морфологических признаков СЛВ у девочек 3 групп, сформированных по принципу примененного метода лечения. В 1 группу вошли 123 пациентки, получившие внутриочаговые инъекции ДБМ Аллоплант, во вторую группу – 70 девочек, получавших топические глюкокортикоиды и в третью группу – 9 девочек, которые получали эмоленты (Рисунок 4).



Рисунок 4 - Дизайн решения пятой задачи исследования.

Критерии включения:

1. Девочки в возрасте от 0 до 17 лет 11 месяцев и 29 дней.
2. Подтверждение диагноза склерозирующий лишай при вульвоскопии и гистологическом исследовании биоптата кожи вульвы.
3. Пациентки, подписавшие письменное информированное согласие или наличие согласия законных представителей ребенка в возрасте до 15 лет.

Критерии исключения:

1. Возраст пациентки на момент обращения старше 18 лет.
2. Выявление при обследовании других заболеваний кожи вульвы.
3. Отказ пациентки или ее законных представителей от участия в исследовании.

2.2 Общеклинические методы исследования

Изучался общий и специальный анамнез, проведено клиническое обследование с целью выявления наиболее значимых факторов развития склерозирующего лишена.

С целью определения тяжести склерозирующего лишена нами была использована общепринятая система клинической оценки, применяющаяся для диагностики, оценки сопутствующих симптомов и ответа на терапию (Таблица 2) [79,155].

Таблица 2 - Система клинической оценки СЛВ

Клинические проявления	1 степень (умеренные изменения)	2 степень (выраженные изменения)
Эрозии	1-2 маленькие эрозии, невидимые без микроскопии	Макроскопически определяемые эрозии или сливные поражения
Гиперкератоз	Поражение <10% кожи вульвы и периаанальной области	Поражение >10% кожи вульвы и периаанальной области
Трещины	По краю задней спайки	Множественные трещины кожи вульвы
Сращения	Частичные сращения препуция и головки клитора и малых половых губ	Полные сращения препуция и головки клитора и малых половых губ
Стеноз	Сужение преддверья влагалища, допускающее введение только 2 пальцев	Сужение преддверья влагалища, не допускающее введение 2 пальцев
Атрофия	Уменьшение малых половых губ и клитора	Малые половые губы и клитор не определяются

2.3 Лабораторные методы исследования

Определение показателей общего анализа крови проводили утром натощак до 09.00. Исследовали уровень эритроцитов ($N=3,8-5,3 \times 10^{12}/л$); лейкоцитов

($N=4,5-11,0 \times 10^9$ /л); гемоглобина ($N=117-155$ г/л); гематокрита ($N=35-45\%$); скорость оседания эритроцитов (СОЭ) ($N=0-30$ мм/ч).

Кровь для проведения анализов забиралась стандартным способом, утром, натощак, из локтевой вены через 12-14 часов после последнего приема пищи. У пациенток определяли биохимические показатели крови.

2.4 Вульвоскопия

С целью подтверждения диагноза нами проводилась вульвоскопия с использованием оптического цифрового видеокольпоскопа Kernel KN 2200 A HD. В процессе осмотра изображение обследуемого участка можно увеличить в 20 раз, если при этом применяется цифровая обработка – в 320 крат. Стандартным увеличением для дерматоскопов является 10-кратное. А для мониторинга эффективности терапии или прогрессирования заболевания предусмотрена возможность делать и сохранять фотографические записи. Последовательная цифровая дерматоскопия на сегодняшний день является стандартом в проведении исследований, направленных на выявление заболеваний кожи. Этот метод заключается в сравнении цифровых фотографий одного и того же изображения, сделанных в разное время [196].

Для диагностики СЛ при вульвоскопии мы применяли утверждённые клиническими рекомендациями основные дерматоскопические критерии СЛВ (Таблица 3) [139].

Таблица 3 - Дерматоскопические критерии СЛВ

Дерматоскопическая картина	Описание
Белесые бесструктурные пятна	Представляют собой атрофию эпителия или гиперкератоз, типичные для ранней стадии. Вместе с камедоно-подбными отверстиями являются статистически достоверными признаками дерматоскопической картины СЛ

Продолжение таблицы 3

Дерматоскопическая картина	Описание
Сосуды	Беспорядочные телеангиоэктазии, измененные сосуды в виде запятой, шпильки, пунктира и расширенные сосуды в зоне атрофического эпидермиса, на ранней стадии заболевания. Разноцветные диффузные геморрагические зоны при буллезном СЛ
Элементы подобные открытым камедонам	Фолликулярные элементы при гистологическом исследовании, выявляющиеся на ранней стадии. Можно использовать чернильный тест для лучшей визуализации
Серо-синие точки	Меланофаги в эпидерме и перифолликулярных зонах
Розетки	Четыре ярко-белые точки или шарики, сгруппированные в виде четырехлистников. Их присутствие не является специфичным. Они могут наблюдаться при красном плоском лишае, перниозе, апокринной гидрокистеме, актиническом кератозе и плоскоклеточной карциноме
белые структуры, похожие на куколки	Блестящие, ярко-белые, параллельные, организованные или хаотичные линейные полосы. Не являются специфичными для СЛ и выявляются при ограниченной склеродермии, красном плоском лишае, дерматофибrome, базальноклеточной карциноме, невусе Шпица и меланоме

2.5 Морфологические исследования биоптатов кожи вульвы

С целью исследования биоптатов кожи вульвы были иссечены кусочки ткани размером 3х3 мм у 66 больных в возрасте от 4 до 17 лет. Все девочки находились на стационарном лечении в отделении гинекологии детей и подростков РДКБ г. Уфы. Длительность заболевания в исследуемой группе составляла от 2 и до 5 лет. Для подтверждения диагноза СЛ больным после получения информированного добровольного согласия под наркозом проводилась биопсия кожи вульвы. Для гистологического исследования ткани фиксировали в 10%-ном растворе нейтрального формалина, обезвоживали в серии спиртов

возрастающей концентрации и заливали в парафин по общепринятой методике. Срезы готовили на микротоме LEICA RM 2145 (Германия), которые окрашивали гематоксилином и эозином, по ван-Гизону.

Для иммуногистохимического исследования парафиновые срезы толщиной 4 мкм окрашивали с помощью иммуногистостейнера Leica Microsystems Bond™ (Германия). В качестве первых антител применяли PCNA (ядерный антиген пролиферирующих клеток), NF (нейрофиламент) Ресам (эндотелиоциты) в разведении 1:300 (Santa Cruz Biotechnology, США). Для демаскировки использовали непрямую стрептавидин-биотиновую систему детекции Leica BOND (Novocastra™, Германия). Исследование и визуализацию препаратов проводили с использованием светового микроскопа Leica DMD 108 (Германия).

Для электронно-микроскопического исследования из аутопсийных кусочков вырезали фрагменты тканей размером 1 - 2 мм³ и фиксировали в 2,5%-ном растворе глутаральдегида, приготовленного на какодилатном буфере (pH 7,2–7,4) с дофиксацией в 1%-ном растворе OsO₄ на том же буфере. Материал обезвоживали в спиртах возрастающей концентрации и заливали в эпон-812 по общепринятой методике. Предварительно готовили полутонкие срезы на ультратоме EM UC 7 (Leica, Германия) и окрашивали их раствором толуидинового синего на 2,5%-ном растворе безводной соды. На данных срезах выбирали участки для электронно-микроскопического исследования. Ультратонкие срезы контрастировали 2% водным раствором уранилацетата, цитратом свинца по Рейнольдсу и изучали в трансмиссионном микроскопе JEM-1011 (Jeol, Япония).

2.6 Статистический анализ

Статистический анализ полученных данных проводился на персональном компьютере с использованием пакетов прикладных программ MS EXCEL и IBM SPSS 23.

По всем исследуемым показателям в каждой группе были подсчитаны параметры распределения (среднее значение, стандартное отклонение, частотный анализ).

Оценка достоверности различий между исследуемыми группами проводилась с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни. Показатели, представленные в номинативной шкале, оценивались с помощью частотного анализа, с применением критерия Хи – квадрат Пирсона. Для удобства сравнительной визуализации количественные показатели в исследуемых группах представлены графически.

Все полученные различия рассматривались на уровне значимости не ниже $p \leq 0,05$.

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Эпидемиология склерозирующего лишена вульвы у девочек в Республике Башкортостан

Поскольку истинная распространённость СЛ у девочек неизвестна, что связано с тем, что лечение этой патологии проводят как дерматологи, так и акушеры гинекологи, а при распространении процесса на перианальную область больные обращаются к детским хирургам. Каждый специалист, в связи с особенностями оплаты по системе ОМС, шифрует заболевание под соответствующим своей специальности кодом МКБ-10 и проследить динамику заболеваемости СЛ по данным отчётов не представляется возможным.

Так как в детские гинекологические отделения, обслуживающие девочек с гинекологической патологией Республики Башкортостан, на протяжении 1995 по 2023 гг. находились больные с верифицированным диагнозом, мы посчитали, что данные отчетов стационаров помогут нам получить наиболее реальную картину эпидемиологии СЛВ. Мы провели изучение динамики количества девочек со СЛВ, выписанных из гинекологического отделения ГБУЗ РДКБ МЗ РБ за период с 2015 по 2023 годы, первые 9 лет работы (группа 2). С целью изучения динамики заболеваемости СЛВ у девочек в Республики Башкортостан данные II группы мы сравнили с показателями работы детского гинекологического отделения ГБУЗ МЗ РБ «Больница скорой медицинской помощи» (группа I) за соответствующий период времени, с 1996 по 2004 годы (первые 9 лет работы) (Таблица 4).

Таблица 4 - Динамика ежегодного поступления больных со СЛВ в гинекологическое отделение ГБУЗ РДКБ МЗ РБ с 2015 по 2024 гг. и детское гинекологическое отделение ГБУЗ МЗ РБ «БСМП» с 1996 по 2004 гг.

Год	Количество больных СЛВ	Общее количество госпитализи- рованных больных	% больных со СЛВ	Год	Количество больных СЛВ	Общее количество госпитализи- рованных больных	% больных со СЛВ
Группа 1				Группа 2			
1996	1	554	0,18	2015	2	271	0,73
1997	3	672	0,44	2016	6	350	1,71
1998	8	846	0,95	2017	4	358	1,12
1999	12	908	1,32	2018	8	357	2,24
2000	17	940	1,81	2019	15	352	4,26
2001	11	977	1,13	2020	10	490	2,04
2002	26	1020	2,55	2021	26	736	3,53
2003	39	1058	3,69	2022	75	826	9,08
2004	39	1112	3,51	2023	59	1146	5,14
Итого	103	8087	1,28	Итого	202	3740	5,40

Следует отметить, что количество поступающих на лечение в стационар больных не отражает истинную распространенность заболевания, а скорее характеризует знание о заболевании и навыки его диагностики у врачей амбулаторного звена. Первые 6 лет работы в обоих отделениях количество поступавших больных не отличалось, число больных было крайне малым. Обучение врачей поликлиник на специальных семинарах и конференциях, позволило повысить их уровень знаний, что привело к увеличению количества выявленных больных. Рост числа больных через 6 лет от момента открытия отделений был абсолютно идентичен в обоих случаях. На 7-й год работы количество больных увеличилось в 2,5 раза как в 1 группе (КБСМП) в 2002 году, так и во второй (РДКБ) в 2021 г. Однако дальнейший рост количества больных в

75 за 2022 и 59 за 2023 г. почти в 2 раза превышал этот показатель за 2003 и 2004 годы – 39 и 39. Скорее всего, это связано не только с повышением грамотности врачей первичного звена, но и с истинным ростом заболеваемости СЛВ у девочек в Республике Башкортостан (Рисунок 5).

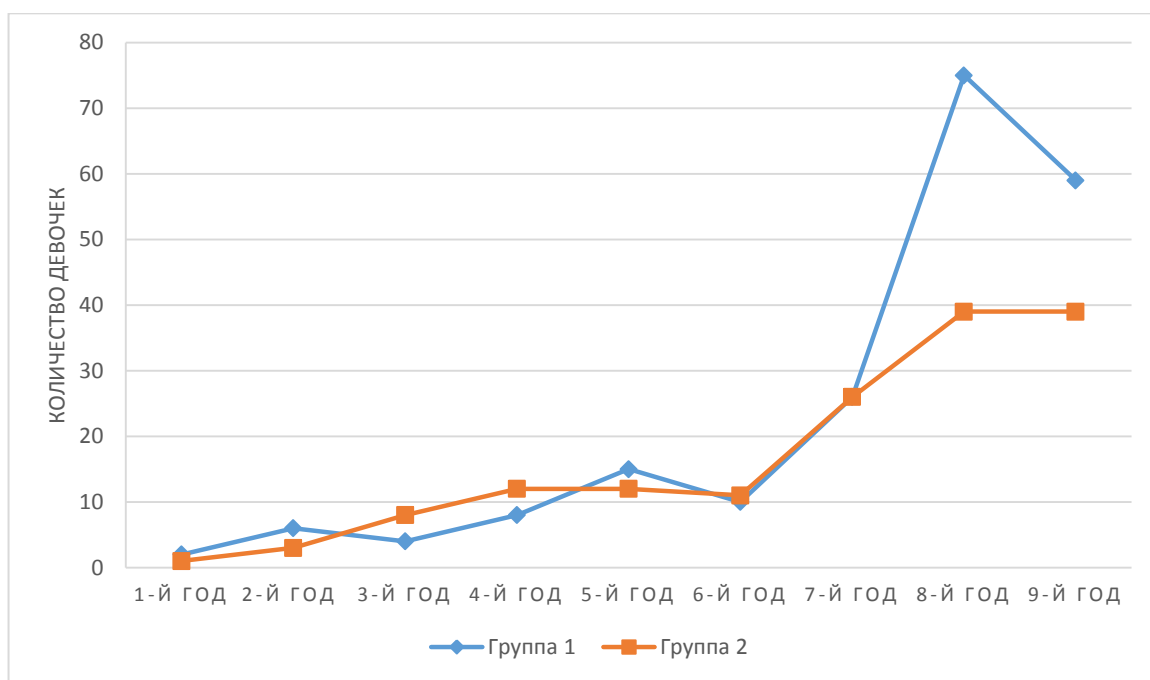


Рисунок 5 - Сравнительная динамика ежегодного поступления больных со СЛВ в отделение детской гинекологии КБСМП за период 1996 по 2004 годы и в гинекологическое отделение РДКБ за период 2015-2023 гг.

Каждый возрастной период детства характеризуется определёнными и взаимосвязанными изменениями эндокринной и иммунной систем, которые в свою очередь обуславливают формирование определенных заболеваний [5].

Исходя из этого, мы провели анализ не только связи частоты заболевания у девочек с календарным возрастом, но и с определенным возрастным периодом детства. Все больные были разделены на группы по возрастам в соответствии с основными этапами формирования репродуктивной системы женщины [7].

Нами был изучен возрастной состав больных за оба промежутка времени (Таблица 5).

Таблица 5 - Распределение девочек со СЛВ, госпитализированных в гинекологическое отделение по возрасту в 1 и 2 группах

Период детства	Возраст, лет	Группа 1 (1996–2004 гг.)			Группа 2 (2015–2023 гг.)		
		n (%)	n (%)	M±SD 95 % ДИ 95 % CI	n (%)	n (%)	M±SD 95 % ДИ 95 % CI
Раннее детство	1	–	0 (0)	6,8±3,06 6,256– 7,464 p <0,05	–	2 (0,99)	12,6±8,4 11,437– 13,813 p <0,05
	2	–			2 (0,99)		
Среднее детство	3	2 (1,9)	20 (19,4)		2 (0,99)	18 (8,9)	
	4	5 (4,9)			5 (2,5)		
	5	13 (12,6)			11 (5,4)		
Позднее детство	6	12 (11,6)	20 (19,4)		19 (9,4)	48 (23,8)	
	7	8 (7,8)			29 (14,4)		
Препубертатный	8	6 (5,8)	31 (30,1)		21 (10,4)	99 (49,0)	
	9	5 (4,9)			23 (11,4)		
	10	4 (3,9)			17 (8,4)		
	11	8 (7,8)			23 (11,4)		
	12	8 (7,8)			15 (7,4)		
Пубертатный	13	9 (8,7)	32 (31,1)		7 (3,5)	35 (17,3)	
	14	5 (4,9)			8 (3,9)		
	15	9 (8,7)			5 (2,5)		
	16	4 (3,9)			7 (3,5)		
	17	5 (4,9)			8 (3,9)		
Итого		103 (100,0)	103 (100,0)		202 (100,0)	202 (100,0)	

Анализ возрастной структуры девочек, госпитализированных по поводу СЛВ за оба периода времени, помог выявить значительные различия. Средний возраст пациенток в обеих группах не имел достоверных отличий, так в группе 1 составил $9,8 \pm 0,4$ лет, а в группе 2 – $9,4 \pm 0,3$ года ($p = 0,44$). Однако если в первой группе преобладали девочки в возрасте препубертатного 30,1% ($n = 31$) и пубертатного периодов 31,1 ($n = 32$), то во второй было достоверно больше девочек в периодах позднего детства 23,8% ($n = 48$) и препубертатного периода 23,8% ($n = 48$). Таким образом, спустя 20 лет СЛВ стал чаще диагностироваться в более раннем возрастном периоде, что так же может свидетельствовать об улучшении диагностики (Рисунок 6).

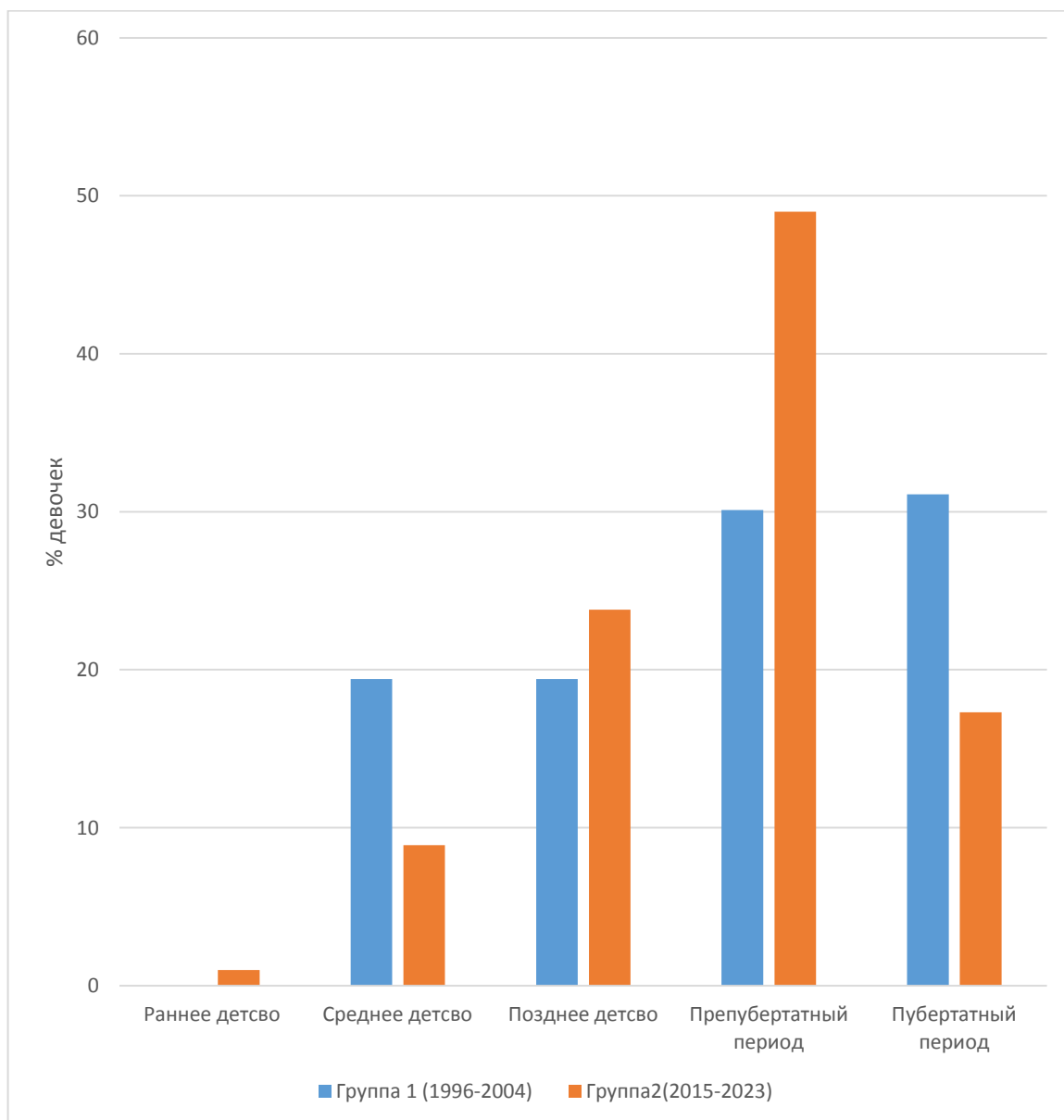


Рисунок 6 - Динамика возрастного состава госпитализированных в специализированные отделения РБ девочек со СЛВ за 20 лет.

Мы провели сравнение накопленной заболеваемости в городах и районах Республики Башкортостан по данным гинекологических отделений, обслуживавших девочек РБ за 2 равных промежутка времени соответствующие первым 9 годам работы – I группа (с 1996 по 2004 гг.) и II группа (с 2015 по 2023 гг.) (Таблица 6).

Таблица 6 - Сравнение накопленной заболеваемости девочек СЛВ за 9 лет работы детских гинекологических отделений КБСМП (1096-2004 гг.) и РДКБ (2015-2923 гг.)

	Населённые пункты РБ	Число госпитализированных в стационар девочек со СЛВ		Количество девочек в возрасте от 0 до 17 лет включительно (в среднем за период		Распространенность заболевания на 1000 девочек	
		Группа 1 (КБСМП)	Группа 2 (РДКБ)	2002 *	2023 [bdex.ru]	2004	2023
1	Уфа	36	83	102379	126690	0,35	0,65
2	Стерлитамак	14	25	30932	30127	0,45	0,83
3	Салават	8	5	16180	16404	0,49	0,30
4	Нефтекамск	5	9	15246	15505	0,33	0,6
5	Октябрьский	-	4	11998	12675	0	0,58
6.	Белебей	-	2	10146	6456	0	0,31
7.	Туймазы	1	5	8391	7439	0,12	0,67
8.	Белорецк	3	-	7836	7084	0,38	0
9.	Ишимбай	1	-	8210	6882	0,12	0
10.	Кумертау	-	4	7531	6900	0	0,58
11.	Мелеуз	4	1	7569	6177	0,53	0,16
13.	Сибай	4	1	7636	6739	0,52	0,15
14.	Бирск	-	1	5499	5274	0	0,19
15.	Учалы	1	4	4717	4131	0,21	0,97
16.	Благовещенск	1	2	4069	3790	0,25	0,53
17.	Дюртюли	-	1	3726	3420	0	0,29
18.	Давлеканово	-	-	2752	2548	0	0
17.	Янаул	-	1	3385	2737	0	0,37
18.	Баймак	-	1	2340	1873	0	0,53
19.	Агидель	-	-	2840	1550	0	0
20.	Село	25	53	187545	144096	0,13	0,37
21.	ИТОГО	103	202	472366	440159	0,22	0,46

Примечание: *данные Всероссийской переписи населения 2002 года.

Данные проведенного нами эпидемиологического исследования показали, что частота выявления девочек со СЛВ за 20 лет в РБ увеличилась более чем в 2 раза, что связано не только с обучением врачей первичного звена, но и с истинным ростом заболеваемости. Снижение возраста больных, поступающих в гинекологическое отделение в последние годы по сравнению с данными 20-летней давности, также свидетельствует об улучшении диагностики СЛВ. Накопленная заболеваемость за 2 сопоставимых периода с разницей в 20 лет, выросла более чем в 2 раза с 0,22‰ до 0,46 ‰. Тенденция к росту заболеваемости отмечается как в крупных промышленных городах РБ, таких как Уфа – с 0,35‰ до 0,65‰, Стерлитамак – с 0,45‰ до 0,83‰, Нефтекамск – с 0 до 0,6‰, Учалы с 0,21‰ до 0,97‰, так и в сельской местности – с 0,13‰ до 0,37‰.

3.2 Особенности клиники склерозирующего лихена вульвы у девочек различных возрастных групп

3.2.1 Возраст дебюта и длительность заболевания

Возраст дебюта заболевания может косвенно характеризовать его патофизиологию, поскольку каждый возрастной период жизни ребенка имеет специфические физиологические, морфологические и психологические характеристики, которые являются важными при выявлении факторов риска развития заболеваний [5].

Основываясь на данных опроса девочек и их родителей о времени появления первых симптомов заболевания, мы попытались выяснить возраст дебюта СЛ (Таблица 7).

Третья часть наших больных отмечала первые симптомы заболевания в возрасте 5-6 лет (67 девочек – 33,1%). Пик заболеваемости приходился на время перехода от периода среднего к периоду позднего детства. Наименьшее число

девочек отмечало первые симптомы болезни в возрасте 2 и 17 лет (по 2 ребенка – 0,99%). Заболеваемость резко снижалась в возрастном промежутке 11-14 лет) что соответствует возрасту менархе, началу I фазы пубертатного периода Средний возраст больных составил $7,2 \pm 4,4$ (Рисунок 7).

Таблица 7 - Возраст дебюта СЛВ у девочек

Возраст, лет	n (%)	Период детства	n (%)
До 1 года	5 (2,4)	Раннее детство	7 (3,5)
2	2 (0,99)		
3	13 (6,6)	Среднее детство	66 (32,7)
4	19 (9,4)		
5	34 (16,8)		
6	33 (16,3)	Позднее детство	52 (25,7)
7	19 (9,4)		
8	15 (7,4)	Препубертатный период	58 (28,7)
9	19 (9,4)		
10	14 (6,9)		
11	5 (2,5)		
12	5 (2,5)	I фаза пубертатного периода	10 (4,95)
13	3 (1,5)		
14	3 (1,5)		
15	4 (1,98)	II фаза пубертатного периода	9 (6,4)
16	7 (3,5)		
17	2 (0,99)		
Итого	202 (100,0)		202 (100,0)

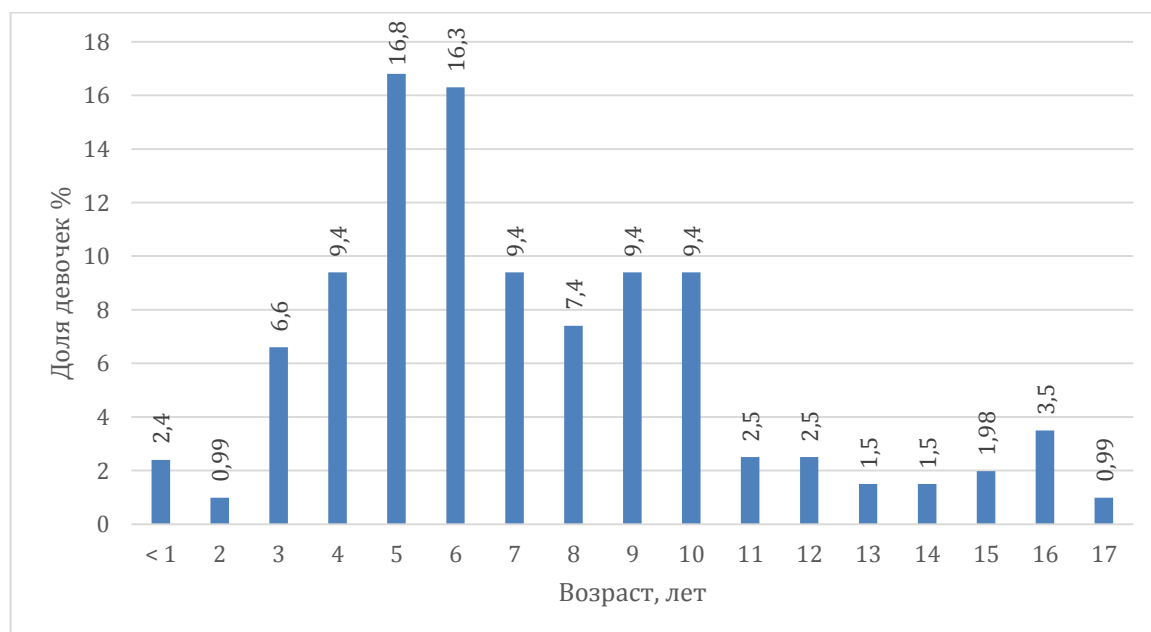


Рисунок 7 - Возраст манифестации СЛВ.

Длительность заболевания даёт четкое представление о знаниях врачей педиатрической практики об особенностях диагностики и лечения склерозирующего лишена, поэтому мы провели подробный анализ этого показателя (Таблица 8).

Таблица 8 - Длительность заболевания СЛВ до поступления в стационар (1 группа)

Длительность заболевания	До 1 года	1 год	2 года	3 года	4 года	5 лет	6 лет	7 лет	8 лет	9 лет	ИТОГО
п	29	47	42	30	27	11	5	6	2	3	202
%	14,4	23,3	20,8	14,9	13,4	5,4	2,5	2,9	0,99	1,5	100
р	р<0.001	р<0.001	р<0.001	р<0.001	р<0.001	р<0.001	р<0.001	р<0.001	р<0.001	р<0.001	р<0.001

Наибольшее количество больных имеют продолжительность заболевания до госпитализации в стационар и точной верификации диагноза 1-2 года (89 пациенток – 44,0%), а в 14,4% (29) случаев СЛВ диагностируется уже в первый год от начала заболевания (Рисунок 8).

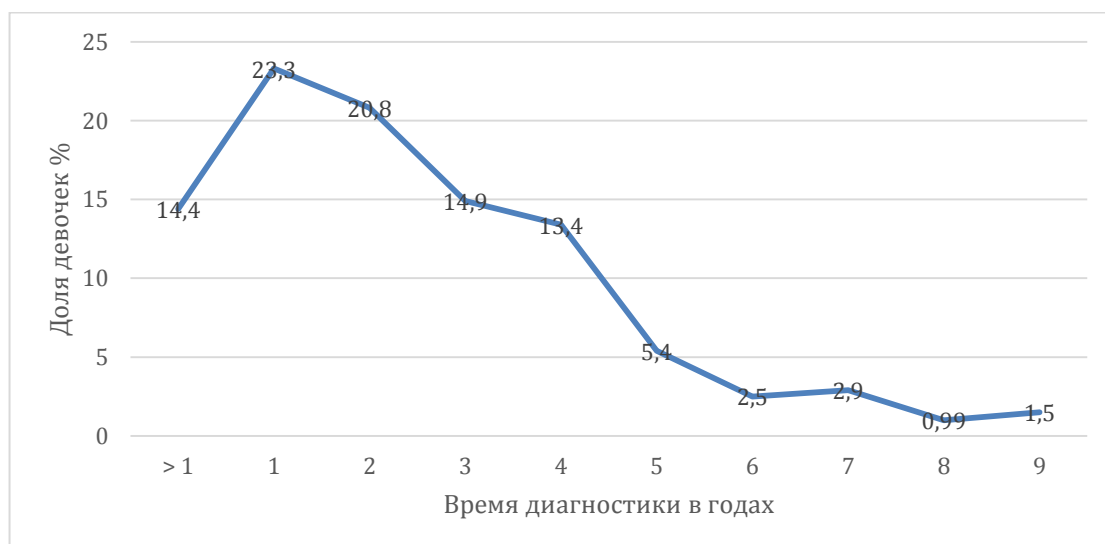


Рисунок 8 - Продолжительность заболевания СЛВ до поступления в стационар.

Но, если провести подробный анализ зависимости продолжительности заболевания у девочек от времени их поступления в наше отделение, то картина меняется (Таблица 9).

Таблица 9 - Длительность заболевания СЛВ до поступления в стационар в динамике за 2015 -2023 гг.

Годы	<1 г	2 г	3 г	4 г	5 л	6 л	7 л	8 л	9 л	Σ	Средняя продолжительность заболевания (μ)	
2015	0	0	1	1	0	0	0	0	0	2	3,5	p=0.45
2016	1	0	0	0	1	0	3	0	1	6	6	p=0.096
2017	0	0	1	0	3	2	1	0	0	7	5,2	p=0.087
2018	0	0	0	2	2	1	0	0	1	6	5,5	p=0.26
2019	0	0	1	14	0	0	0	0	0	15	3,9	0
2020	0	2	7	1	0	0	0	0	0	10	2,9	0
2021	1	17	5	1	1	0	1	0	0	26	2,5	0
2022	36	18	12	6	1	0	1	0	0	75	1,9	0
2023	37	13	5	2	1	1	0	0	0	59	1,6	0
ИТО-ГО	75	50	31	26	9	4	6	0	2	202	2,5	0
%	37,1	24,8	15,3	12,9	4,5	1,9	2,9	0	0,9	100	-	0
*p	0	0	0	0	p=0.12	p=0.08	p=0.04	-	p=0.32	0		

Если средняя продолжительность заболевания за весь период наблюдения составила $2,61 \pm 0,13$ года, то в динамике с 2015 по 2023 годы этот показатель ежегодно сокращался на 0,4-1% за счет уменьшения числа пациенток с длительностью заболевания от 5 до 9 лет. В 2022 году был отмечен значительный прирост (с 1 до 36 случаев) числа девочек, у которых СЛВ был выявлен на

профилактических осмотрах, что привело к уменьшению средней продолжительности заболевания с 2,5 до 1,9 лет. Данная тенденция отражена на диаграмме (Рисунок 9).

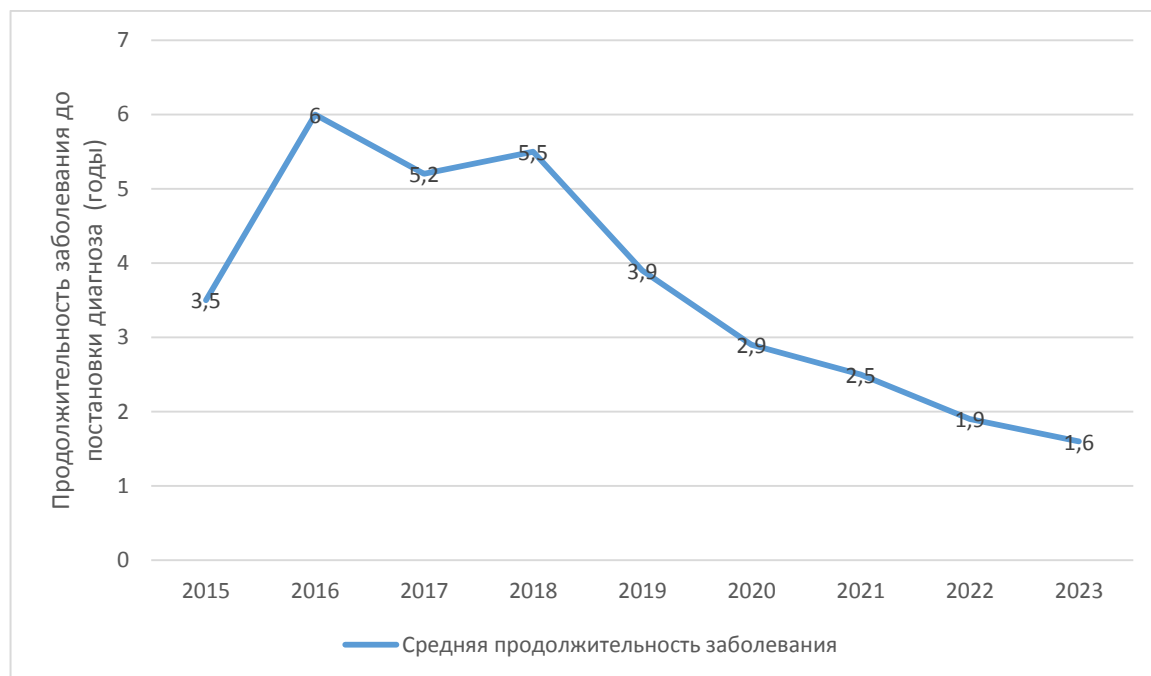


Рисунок 9 - Средняя продолжительность заболевания СЛВ у девочек в годах в динамике с 2015 по 2023 годы.

За 9 лет средняя продолжительность заболевания до начала лечения сократилась с 6 до 1,5 лет. Скорее всего, эта тенденция отражает возросшую информированность врачей амбулаторного звена о клинике СЛВ и совершенствованием его диагностики в РБ.

По нашим данным возраст дебюта СЛВ у девочек приходится на время перехода от периода среднего к периоду позднего детства. У 33,1% ($n = 67$) первые симптомы заболевания появляются в возрасте 5-6 лет. Средняя продолжительность заболевания до поступления в специализированное ЛПУ составляет 2,5 лет с диапазоном колебаний от нескольких месяцев до 9 лет. С 2018 года, в связи с повышением информированности врачей общего профиля о СЛ, наблюдалась тенденция к сокращению продолжительности заболевания до поступления девочек в специализированное ЛПУ с 5,5 до 1,6 года.

3.2.2 Особенности анамнеза девочек больных склерозирующим лихеном вульвы

Данные о сопутствующей патологии у девочек мы получили не только при опросе девочек и их родителей, но и из амбулаторных карт (форма 112/у: история развития ребенка). Нами учитывались подтвержденные диагнозы. Для сравнения мы использовали данные годового отчета Министерства здравоохранения Республики Башкортостан по форме 12 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации» за 2023 год (Таблица 10).

Таблица 10 - Характер сопутствующей патологии у девочек со СЛВ

Нозология	Количество	%	Данные ф. 12 по РБ (%)	р
Атопический дерматит	19	9,4	8,9	$\leq 0,05$
Миопия	19	9,4	4,6	$\leq 0,05$
Аллергический ринит	12	5,9	0,3	$\leq 0,05$
Аутоиммунный тиреоидит	3	1,4	0,05	$\leq 0,05$
Витилиго	4	1,9		-
Ожирение	1	0,5	1,1	$\leq 0,05$
РВНС	2	0,99	4,8	$\leq 0,05$
Хр. тонзиллит	1	0,5	-	-
ППС	1	0,5	-	-
Ихтиоз	1	0,5	-	-
Эпилепсия	1	0,5	0,4	-
Хр. тубулоинстициальный нефрит	1	0,5	0,6	$\leq 0,05$
Долихосигма, колит	1	0,5	-	-
Непереносимость лактозы	1	0,5	-	-
Не имели хронических заболеваний	154	76,2	-	-
ИТОГО	202	100	-	-

Большая часть девочек со СЛВ страдала аллергическими заболеваниями. Подтверждённый атопический дерматит имели 9,4% (n=19) пациенток, что превышало средний показатель заболеваемости детей в РБ равный 8,9%. В два раза чаще, чем в среднем по РБ девочки со СЛВ страдали аллергическим ринитом. Доля этих больных в нашем исследовании равнялась 5,9% (n =12), а в целом по Республике всего 0,3%. Таким образом, доля девочек с зарегистрированной аллергической патологией в нашем исследовании составила 15,3% (n = 31).

Обращало на себя внимание и превышение частоты аутоиммунного тиреоидита. У девочек со СЛВ он был зарегистрирован в 1,4% (n = 3), а в целом по РБ 0,05%. Четыре пациентки имели диагноз витилиго (1,9%). Таким образом, уже в детском возрасте 3,3% (n = 7) имели подтвержденную аутоиммунную патологию.

Интересным является то, что в группе больных СЛВ девочек с высокой частотой наблюдалась миопия (9,4%, n =19). Доля девочек с миопией превышала среднереспубликанский показатель более чем в 2 раза, 9,4% и 4,6% соответственно.

При изучении аллергологического анамнеза наших пациенток мы подробно выясняли у родителей причины и характер аллергических реакций, которые они наблюдали у ребенка (Таблица 11).

Таблица 11 - Аллергические проявления у девочек со СЛВ

Нозология	Количество пациенток (n = 202)	%
Пищевая аллергия	31	15,3
Лекарственная аллергия	11	5,4
Бытовая аллергия	4	1,9
Поллиноз	5	2,5
ИТОГО	50	24,8

Наличие тех или иных проявлений аллергии мы выявили у 24,8% (n = 50) девочек. Чаще всего присутствовали упоминания о пищевой аллергии, она была выявлена у 15,3 % (n = 31) юных пациенток. В 5,4% (n = 11) случаях отмечалась лекарственная аллергия. Бытовую аллергию имели 1,9% (n = 4) и поллиноз 2,5% (n = 5).

Таким образом, доля девочек с зарегистрированными в листе уточнённых диагнозов формы 112/у аллергических заболеваний составила 15,3%. А наличие тех или иных проявлений аллергии выявлено ещё 24,8% юных пациенток со СЛВ.

Так же нами было проведено изучение частоты аллергических и аутоиммунных заболеваний у ближайших родственников наших пациенток (родители, братья и сестры, бабушки и дедушки) (Таблица 12).

Таблица 12 - Заболевания у ближайших родственников девочек со СЛВ

Заболевания	Количество наблюдений	%
Аллергические заболевания	20	9,9
Аутоиммунная патология	15	7,4
Псориаз	13	6,4
Склерозирующий лихен вульвы	8	3,96
Гипотиреоз	3	1,49
Экзема	2	0,99
Итого	58	28,7

Так же, как и сами девочки их ближайшие родственники часто имели аллергическую патологию, она наблюдалась у них в 9,9% (n = 20). Аутоиммунными заболеваниями страдали родители 15 девочек, что составило 7,4%. Чаще, в 9 случаях, эти заболевания были выявлены у матерей наших пациенток, у отцов и бабушек они отмечались только в 4 и 2 случаях соответственно. На третьем месте по частоте заболеваний у ближайших родственников девочек со СЛВ располагается псориаз. Интересно, что этим дерматозом страдали в основном папы и дедушки наших пациенток. Так у отцов

он был выявлен в 9 случаях, у дедушек в 3 и только в одном случае псориазом болела бабушка. Экземой страдали мамы двух пациенток.

Доля семейного характера СЛВ в нашем исследовании составила всего 3,96 % (n = 8). В пяти случаях СЛВ болели мамы, а в 3 бабушки по материнской линии. У одной из матерей со СЛВ был выявлен рак языка, развившийся на фоне СЛ языка. Ранее начало заболевания, в возрасте 2 лет, отмечено у одной пациентки с семейным характером СЛВ. Возраст остальных девочек колебался в пределах от 4 до 9 лет. Средний возраст в этой группе составил 7,14 лет и был значимо ниже среднего возраста в общей группе больных равного $9,4 \pm 0,3$ года. Возможно, при семейном характере СЛ, заболевание начинается в более раннем возрасте.

На основании изучения анамнеза девочек со СЛВ было выявлено, что 15,3% (n = 31) из них имели зарегистрированную в медицинских документах аллергическую патологию, а еще 24,8% (n = 50) отмечали наличие тех или иных проявлений аллергии. В целом 40,1% (n = 81) больных СЛВ имели отягощённый аллергологический анамнез, а их ближайшие родственники имели аллергические заболевания в 9,9% (n = 20) случаев. Подтвержденная аутоиммунная патология присутствовала только у 3,3% (n = 7) пациенток, а у ближайших родственников она была зарегистрирована в 7,4%.

3.2.3 Характер жалоб девочек с склерозирующим лихеном вульвы в зависимости от возраста

Типичными жалобами, которые предъявляют больные со СЛВ считаются зуд, дискомфорт в области вульвы, жжение при мочеиспускании, сухость кожи вульвы, изменения структуры и цвета кожи вульвы, наличие трещин, дисхезия. Мы провели анализ клинических проявлений СЛВ у девочек различных возрастных групп (Таблица 13).

Не предъявляли никаких жалоб 27,7% (n = 56) девочек. Чаше бессимптомное течение СЛВ наблюдалось в младших возрастных группах: у 50% девочек в периоде раннего детства, у 55,6% - в периоде среднего детства и 27,7% -

в периоде позднего детства. Возможно, это объясняется недостаточным вниманием родителей к жалобам ребенка. В препубертатном и пубертатном периодах бессимптомное течение СЛВ отмечалась с одинаковой частотой и равнялось 23,2 (n = 23) и 25,7% (n = 9) соответственно.

Таблица 13 - Сравнительная характеристика жалоб девочек различных возрастных групп со СЛВ

Жалобы Период детства	Нет n (%)	Зуд n (%)	Изменения структуры и цвета кожи n (%)	Трещины n (%)	Дисхезия, запоры n (%)	Дизурия n (%)	Всего больных n (%)
Раннее детство (1–2 года)	1 (50,0)	1 (50,0)	1 (50,0)	1 (50,0)	1 (50,0)	1 (50,0)	2 (100,0)
Среднее детство (3–5 лет)	10 (55,6)	5 (27,8)	1 (5,6)	5 (27,8)	5 (27,8)	5 (27,8)	18 (100,0)
Позднее детство (6–8 лет)	13 (27,1)	28 (58,3)	12 (25,0)	16 (33,3)	16 (33,3)	16 (33,3)	48 (100,0)
Препубертатный (9–12 лет)	23 (23,2)	64 (64,6)	26 (26,3)	33 (33,3)	34 (34,3)	34 (34,3)	99 (100,0)
Пубертатный (13–17 лет)	9 (25,7)	21 (60,0)	17 (48,6)	10 (28,6)	11 (28,6)	11 (28,6)	35 (100,0)
Всего	56 (27,7)	119 (58,9)	57 (28,2)	65 (32,2)	67 (33,2)	67 (33,2)	202 (100,0)
p	p>0,05	p>0,05	p <0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	

На зуд жаловались более половины юных пациенток – 59,4% (n = 120), у 26,2% (n = 53) девочек зуд был единственной жалобой. Эрозии и трещины беспокоили около трети всех наших пациенток – 32,2% (n = 65). Эти же девочки предъявляли жалобы на дисхезию и дизурию (по 67 пациенток – 33,2%). Частота данных осложнений СЛВ не зависела от возраста девочки и колебалась от 27,8% до 33,3%. Таким, образом, эти симптомы тесно связаны между собой.

Реже всего больных беспокоили изменения структуры и цвета кожи в области вульвы. У девочек младшего возраста мамы обращали внимание на появление белых пятен, трещин и кровоизлияний. Пациентки старшего возраста ощущали изменение плотности и влажности кожи вульвы при гигиенических процедурах. Это послужило поводом к обращению к врачу 6,9% (n = 14) девочек, у которых не было других жалоб.

В результате изучения изменений характера жалоб в зависимости от возраста девочек мы можем сделать вывод о том, что СЛВ не имеет специфических жалоб, кроме изменения структуры и цвета кожи вульвы, на которые обращают внимание только 6,9% (n = 14). На зуд предъявляли жалобы 59,4% (n = 120), но только у 26,2% (n = 53) девочек он являлся единственной жалобой.

3.2.4 Клиническая картина склерозирующего лишена вульвы у девочек различных возрастных групп

Тяжесть дерматологического заболевания, прежде всего, характеризует распространенность процесса, поэтому в первую очередь мы провели оценку площади поражения кожи и вовлеченность в процесс различных областей у девочек различных возрастных групп. В соответствии с рекомендациями практического руководства ISSVD «Склерозирующий лишень» от 2024 года нами учитывались 5 зон поражения: клитор, малые половые губы, внутренняя поверхность больших половых губ, промежность и перианальная область. В первую очередь мы провели анализ количества зон поражения у больных различных возрастных групп (Таблица 14).

Таблица 14 - Число зон поражения кожи у девочек со склерозирующим лихеном вульвы в зависимости от возрастного периода

Период детства	Число зон поражения					Всего больных n (%)
	1 n (%)	2 n (%)	3 n (%)	4 n (%)	5 n (%)	
Раннее детство (1–2 года)	0 (0)	1 (50,0)	0 (0)	0 (0)	1 (50,0)	2 (100,0)
Среднее детство (3–5 лет)	0 (0)	0 (0)	3 (16,7)	2 (11,1)	13 (72,2)	18 (100,0)
Позднее детство (6–8 года)	0 (0)	1 (2,1)	6 (12,5)	11 (22,9)	30 (62,5)	48 (100,0)
Препубертатный (9–12 лет)	0 (0)	6 (6,1)	5 (5,1)	9 (9,1)	79 (79,8)	99 (100,0)
Пубертатный (13–17 лет)	0 (0)	1 (2,9)	3 (8,6)	2 (5,7)	29 (82,9)	35 (100,0)
Всего / Total	0 (0)	9 (4,6)	17 (8,4)	24 (11,9)	152 (75,2)	202 (100,0)
p	p>0,05	p<0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	
ИТОГО	202	0	9	17	24	152
%	100	0	4,6	8,4	11,9	75,2

Мы не выявили ни одной больной, которая имела всего одну зону поражения СЛ. Среди девочек всех возрастных периодов в большей части случаев выявлялось поражение всех 5 зон. В периоде раннего детства обширные поражения были выявлены у 1 из 2 больных; в периоде среднего детства в 72,2% (n = 13); в периоде позднего детства – в 62,5 % (n = 30); в препубертатном- в 79,8 (n = 79) и пубертатном периоде - в 82,9% (n = 29) наблюдений. В целом три четверти девочек 75,2% (n = 152) имели обширное поражение кожи склерозирующим лихеном включавшее все 5 зон (Рисунок 10).

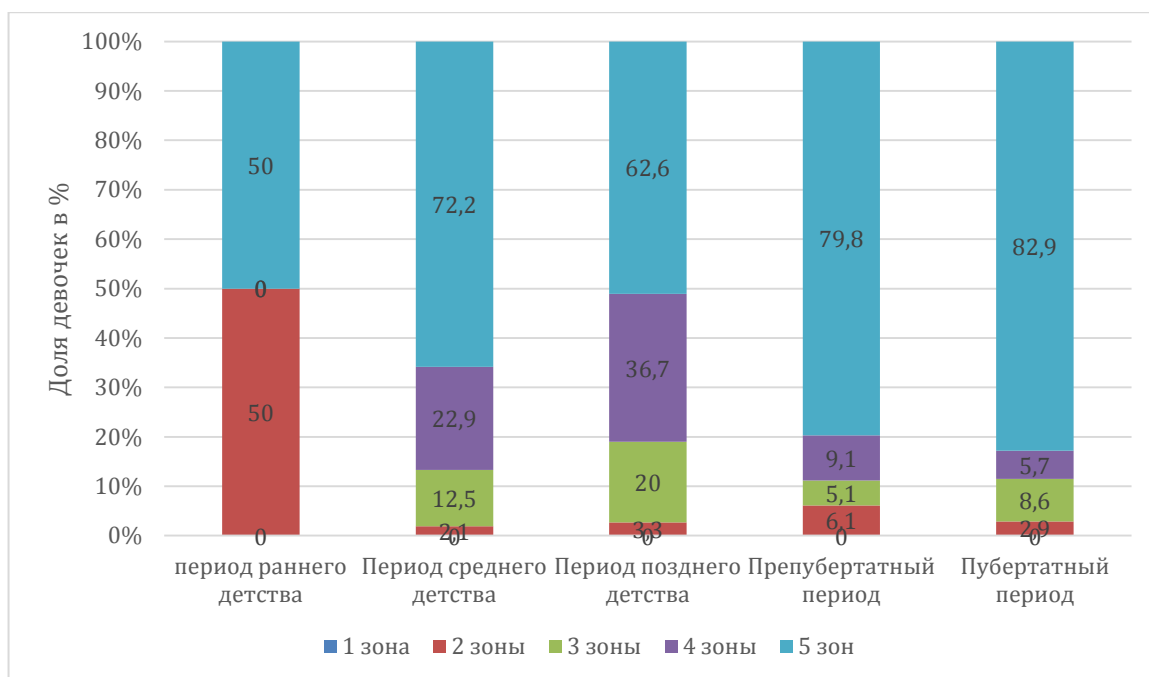


Рисунок 10 - Соотношение количества зон поражения у девочек со СЛВ в зависимости от возрастного периода.

Таким образом, наиболее характерным признаком поражения при СЛВ являлась фигура в виде «8», в которую входили клитор, малые половые губы, внутренняя поверхность больших половых губ, промежность и перианальная область.

Мы провели также анализ частоты поражения тех или иных зон у девочек различных возрастных групп (Таблица 15).

Подсчет частоты поражения клитора, малых половых губ, внутренней поверхности больших половых губ, промежности и перианальной области показал, что наиболее частой локализацией очагов СЛ является внутренняя поверхность больших половых губ (95,03%, $n = 192$). Эта локализация наиболее часто встречалась во всех возрастных группах. Несколько реже поражение распространялось на промежность, эта локализация была выявлена в 88,2% ($n = 178$) наблюдений. Практически не различались частота поражения клитора и малых половых губ 84,4% ($n = 170$) и 85,1% ($n = 172$) соответственно. Поражения в перианальной области были выявлены у 67,7% ($n = 137$) девочек.

Таблица 15 - Частота поражения различных зон СЛ у девочек различных возрастных групп

Зоны поражения	n	Клитор	Малые половые губы	Внутренняя поверхность больших половых губ	Промежность	Перианальная область
Период раннего детства (<2 лет)	2	2	2	2	1	1
Период среднего детства (3-5 лет)	18	14	17	17	17	17
Период позднего детства (6-7 лет)	48	35	35	44	42	29
Препубертатный период (8-12 лет)	99	96	94	97	95	73
Пубертатный период (13-17 лет)	35	23	24	32	23	17
ИТОГО	202	170	172	192	178	137
%	100	84,4	85,1	95,03	88,2	67,7
p	p < 0.001					

С целью выяснения тяжести СЛВ у наших пациенток в различных возрастных группах нами была использована общепринятая система клинической оценки СЛВ (Таблица 16).

Таблица 16 - Оценка степени тяжести склерозирующего лишена вульвы

Клинические проявления	1 степень (умеренные изменения)	2 степень (выраженные изменения)
Эрозии	1-2 маленькие эрозии, невидимые без микроскопии	Макроскопически определяемые эрозии или сливные поражения
Клинические проявления	1 степень (умеренные изменения)	2 степень (выраженные изменения)
Гиперкератоз	Поражение <10% кожи вульвы и перианальной области	Поражение >10% кожи вульвы и перианальной области
Трещины	По краю задней спайки	Множественные трещины кожи вульвы
Сращения	Частичные сращения препуция и головки клитора и малых половых губ	Полные сращения препуция и головки клитора и малых половых губ
Стеноз	Сужение преддверья влагалища, допускающее введение только 2 пальцев	Сужение преддверья влагалища, не допускающее введение 2 пальцев
Атрофия	Уменьшение малых половых губ и клитора	Малые половые губы и клитор не определяются

Результаты оценки выраженности клинических проявлений склерозирующего лишена у девочек различных возрастных групп представлена в таблице 17.

Эрозии мы наблюдали в 43% (n = 88) случаях, из этого числа в 14,9% (n = 30) они выявлялись без применения оптики или имели сливной характер. Необходимо отметить, что эрозии появляются и проходят. Их нельзя считать постоянным симптомом СЛ. Они влияют на самочувствие пациентки, но не характеризуют стадию морфологических изменений. Характер эрозий не коррелирует с характером других клинических проявлений СЛВ.

Таблица 17 - Тяжесть клинических проявлений СЛВ в зависимости от возрастного периода детства девочек

Клинические проявления	n	Эрозии		Гиперкератоз		Трещины		Сращения		Стеноз		Атрофия	
Степень		1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
Период раннего детства (<2 лет)	2	1	0	1	1	0	0	1	0	1	0	1	-
Период среднего детства (3-5 лет)	18	4	4	1	17	5	2	17	0	2	0	4	-
Период позднего детства (6-7 лет)	48	15	6	5	43	8	0	43	0	4	0	2	0
Препубертатный период (8-12 лет)	99	27	15	9	90	9	1	66	2	10	1	10	4
Пубертатный период (13-17 лет)	35	11	5	2	33	1	0	13	4	3	0	4	5
ИТОГО	202	58	30	18	184	23	3	140	6	20	1	21	9
%	100	28,7	14,9	8,9	91,1	11,3	1,5	69,3	2,9	9,9	0,6	10,4	4,4
p		0.032		<0.001		0.021		<0.001		0.003		0.015	

Гиперкератоз присутствовал у 100% (n = 202) пациенток и только в 8,9% (n = 18) зона его не превышала 10% площади вульвы и перианальной области. Но и при небольших площадях гиперкератоза выявлялись такие признаки склероза и фиброза как сращения и атрофия малых половых губ и клитора.

Трещины мы выявили у 12,8 % ($n = 26$). В большинстве случаев – 11,3% ($n = 23$) они были небольшими и располагались по задней спайке. Множественные трещины кожи вульвы наблюдались в 1,5% ($n = 3$) случаев. Как и эрозии трещины не являются постоянным проявлением СЛВ и не коррелируют с тяжестью рубцовых изменений.



A b

Рисунок 11 – а) Сращения препуция и малых половых губ у больной со СЛВ 4 лет; б) Сращения препуция с погружением клитора и малых половых губ у больной 9 лет.

Сращения между малыми половыми губами, в области кожи вульвы у задней спайки, препуцием и головкой клитора были выявлены 72,3% ($n = 146$) пациенток. В подавляющем большинстве, в 69,3% ($n = 140$) случаев, это были небольшие короткие спайки. И только у 6 девочек (2,9%) мы выявили полные сращения препуция и головки клитора и малых половых губ (Рисунок 11 а, б).

В классификации тяжести клинических проявлений СЛВ преддверье влагалища считается суженным если возможно введение только 2 пальцев. В детском возрасте этот критерий использовать невозможно. Мы считали стенозом преддверья влагалища наличие плотных спаек между малыми и большими половыми губами у клитора и задней спайки, которые ограничивали растяжимость тканей, или вход во влагалище был сужен из-за выраженных

рубцовых изменений окружающих тканей (Рисунок 12 а, b, c). Как правило, стеноз наблюдался у девочек с выраженными рубцовыми изменениями тканей вульвы и сопровождался атрофией клитора и малых половых губ (Рисунок 12) и был выявлен у 10,4% ($n = 21$). К 1 степени стеноза мы отнесли изменения, позволяющие увидеть ткани преддверья влагалища, уретру и девственную плеву (Рисунок 12 а, b), доля таких пациенток составила 12,4% (20). Ко второй степени стеноза были отнесены случаи с практически полным заращением входа во влагалище. Мы наблюдали только один такой случай (Рисунок 12 c).

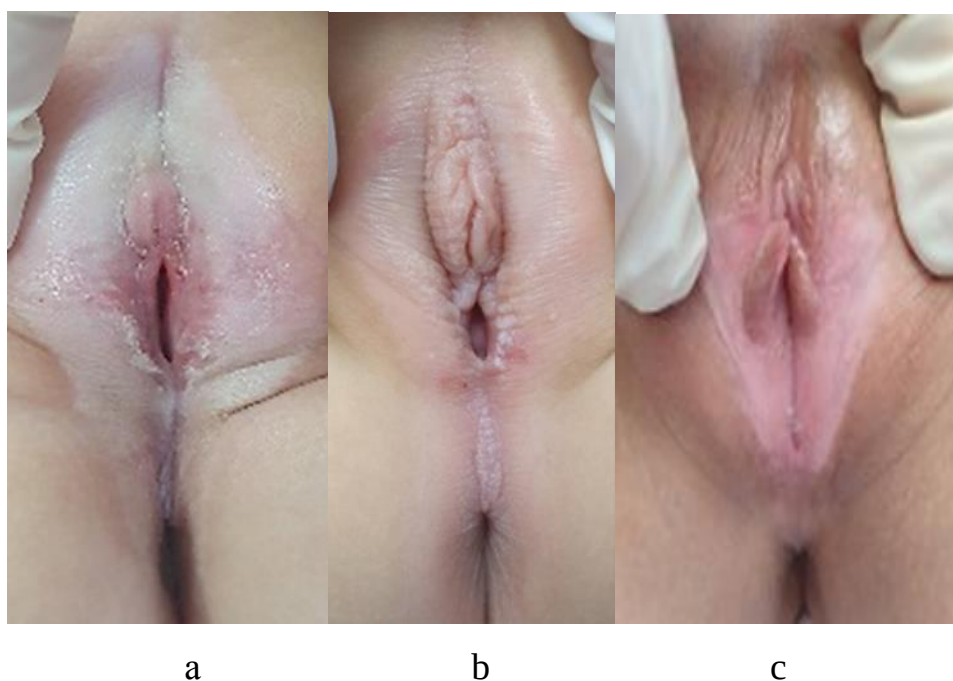


Рисунок 12 – а) Наличие плотных спаек между препуцием и головкой клитора, малыми и большими половыми губами, сужение входа во влагалище у девочки 5 лет. Длительность заболевания 1 год; б) Сужение входа во влагалище из-за выраженного фиброза окружающих тканей у больной 7 лет. Длительность заболевания 2 года; c) Полное заращение входа во влагалище у девочки 16 лет. Длительность заболевания 1 год.

Атрофия малых половых губ и клитора наблюдалась у 14,9% ($n = 30$) из них 1 степень в 10,4% ($n = 21$), а 2 степень в 4, 5% ($n = 9$).

Площадь поражения вульвы и перианальной области значительно больше, чем 10% имело 90,7% ($n = 183$) девочек и, согласно данной классификации, всех

этих пациенток можно отнести ко 2 степени поражения. Однако, только у 1 (0,6%) больной был выявлено полное заращение входа во влагалище, 2,9% имели полные сращения препуция и головки клитора и малых половых губ и всего 4,5% ($n = 9$) имели тяжелую атрофию малых половых губ и клитора. Таким образом, площадь гиперкератоза не отражает тяжесть течения СЛВ.

Мы провели сравнение частоты характерных поражений кожи вульвы при СЛ в различные возрастные периоды детства (Рисунок 13).

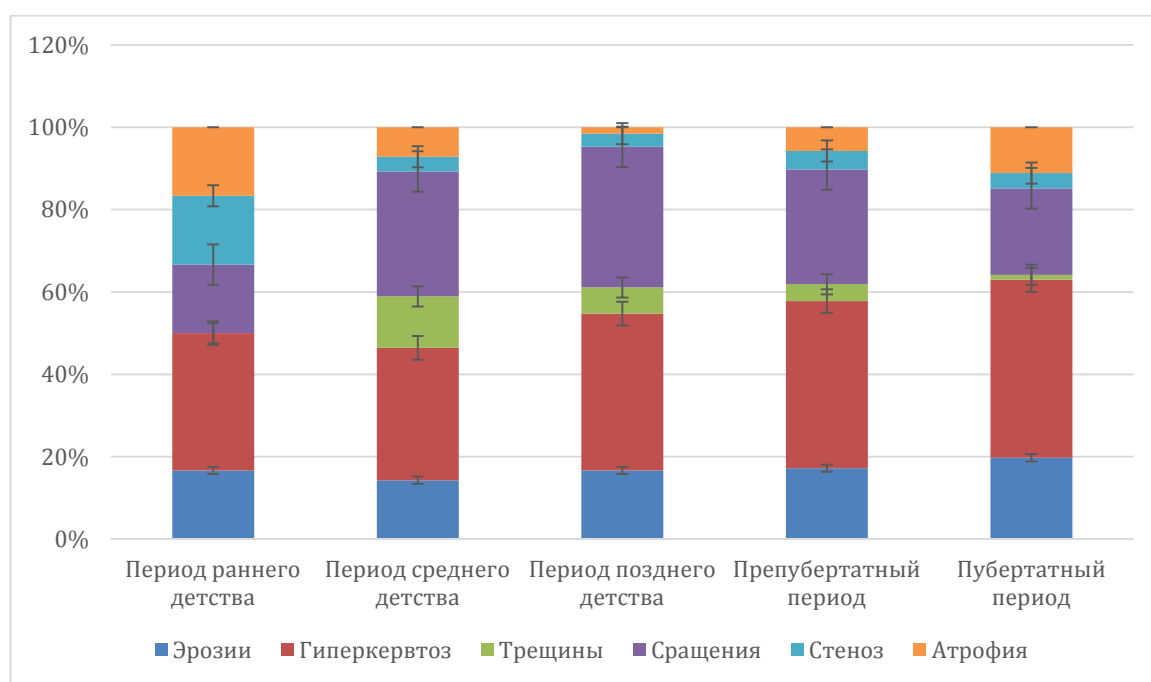


Рисунок 13 - Сравнение частоты характерных клинических признаков СЛВ у девочек различных возрастных групп.

Учитывая стандартную погрешность, достоверная разница определялась лишь по наличию трещин, чаще они наблюдались у девочек в периоде среднего детства. Но мы сравнивали клинику при первом обращении, а трещины не присутствуют постоянно. Сращения чаще наблюдались у девочек в периоде среднего детства. Атрофия наиболее часто проявлялась в пубертатном периоде.

Результат анализа клинических признаков СЛВ у девочек, показал, что тяжесть заболевания должна определяться по таким признакам как сращения, стеноз и атрофия. Появление эрозий и трещин провоцируют появление жалоб, но

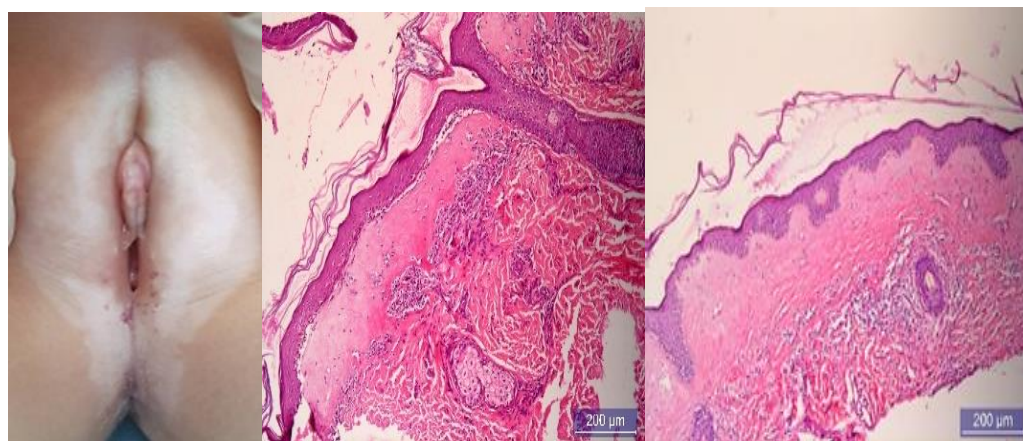
не характеризуют тяжесть и глубину поражения кожи вульвы и не требуют кардинального пересмотра терапевтической тактики. Площадь гиперкератоза также не отражает степени поражения кожи вульвы.

3.2.5 Характеристика очагов поражения склерозирующего лишена вульвы у девочек различных возрастных групп

С целью подтверждения диагноза нами проводилась вульвоскопия с использованием оптического цифрового видеокольпоскопа Kernel KN 2200 A HD. С помощью этого прибора изображение обследуемого участка можно увеличить в 20 раз, если при этом применяется цифровая обработка – в 320 крат. Для дерматоскопов стандартным увеличением является 10-кратное. Таким образом, полученные изображения позволяли нам исследовать большинство дерматоскопических критериев, принятых международным сообществом для диагностики СЛ, которые возможно верифицировать без применения иммерсионного метода.

Считается, что при склерозирующем лихене на ранней стадии характерны гиперкератоз, а на поздней склероз и атрофия. При проведенном нами исследовании мы выявили, что у девочек встречаются все типы поражений: склероатрофические бляшки, каплевидные бляшки, гиперкератотические бляшки и смешанные.

Склероатрофические бляшки представляют собой бесструктурные области жемчужного и молочного цвета с редкими сосудами, а иногда практически с полным их отсутствием (сосудистая пустыня) (Рисунок 14 а).



a

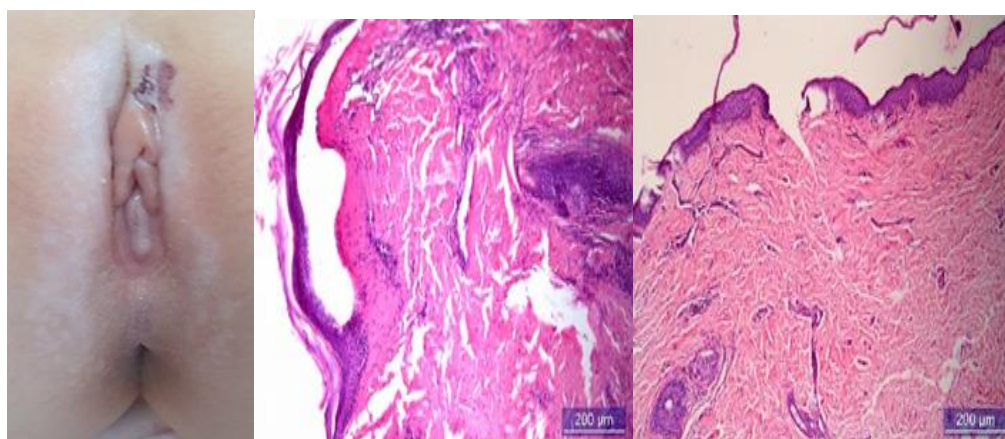
b

c

Рисунок 14 – а) Склероатрофические бляшки у больной 5 лет; b), c) Гиперкератоз и уплощение многослойного плоского эпителия, разрушение базальной мембраны, широкая зона гомогенизированных коллагеновых волокон, очагами лимфоцитарной инфильтрации и отсутствием васкуляризации. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. x200.

При гистологическом исследовании покровный многослойный плоский эпителий уплощен, с выраженным гиперкератозом, акантозом. Сосочковый слой дермы сглажен, с наличием широких зон отечных гомогенизированных коллагеновых волокон и очаговой лимфоцитарной инфильтрацией. Коллагеновые волокна плотные, розоватого цвета. В норме дерма представлена рыхлой соединительной тканью и сосудами, в то время как при склерозирующем лихине васкуляризация коллагенизированного участка полностью отсутствует (Рисунок 14 b, c).

Каплевидные бляшки представляют собой белые мелкие округлые атрофические очаги, похожие на капли, которые иногда сливаются друг с другом (Рисунок 15 а).



a

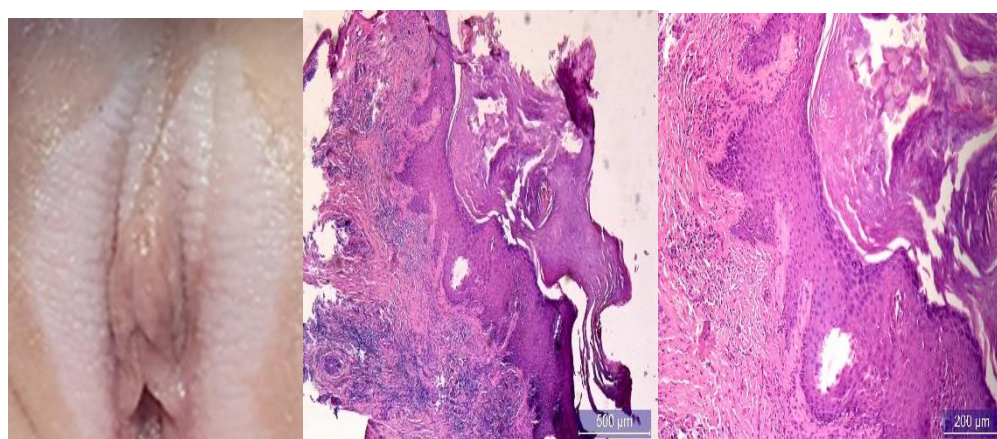
b

c

Рисунок 15 а - Каплевидные бляшки у больной 7 лет. b,c - плоский ороговевающий эпителий тонкий, равномерной толщины, субэпителиально располагаются фокусы фиброизирования и единичные кожные придатки.

При гистологическом исследовании многослойный плоский ороговевающий эпителий тонкий, равномерной толщины, субэпителиально располагаются фокусы фиброизирования и единичные кожные придатки.

Гиперкератотические очаги представляют собой толстые исчерченные очаги гиперкератоза, с блестящей поверхностью, молочного или жемчужного цвета (Рисунок 16 a,b,c).



a

b

c

Рисунок 16 а - Гиперкератотические бляшки у больной 7 лет. b,c - многослойный плоский ороговевающий эпителий, неравномерно утолщен с явлениями акантоза, стратификации и выраженного гиперкератоза, с формированием роговых кист.

Кератин плотно лежит на поверхности эпителия. Субэпителиально выявляется диффузная лимфоцитарная инфильтрация.

При гистологическом исследовании многослойный плоский ороговевающий эпителий, неравномерно утолщен с явлениями акантоза, стратификации и выраженного гиперкератоза, с формированием роговых кист. Кератин плотно лежит на поверхности эпителия. Субэпителиально выявляется диффузная лимфоцитарная инфильтрация.

Иногда наблюдается сочетание различных типов очагов у одной и той же больной (Рисунок 17).



Рисунок 17 - Смешанный характер поражения у больной 8 лет.

Таким образом, при гистологическом исследовании склероатрофических бляшек помимо изменений покровного эпителия, выявлены изменения сосочкового слоя дермы с наличием широких зон отечных гомогенизированных коллагеновых волокон. При каплевидных бляшках процесс выраженного коллагенообразования и фиброобразования не выражен. Это позволяет сделать вывод о том, что при склероатрофических бляшках изменения эпителия, а именно дермы носят более выраженный характер и гиперкератотические изменения эпителия (гиперкератотические бляшки) являться начальной стадией развития склерозирующего лишая.

Мы проанализировали частоту различных видов очагов СЛВ у девочек различных возрастных групп (Таблица 18).

Таблица 18 - Частота различных очагов СЛВ у девочек различных возрастных групп

Дермато- скопические данные	n	Склеро- атрофические бляшки	Капле- видные бляшки	Гипер- керато- тические бляшки	Смешанные
Период раннего детства	2	0	1	0	1
Период среднего детства	18	14	1	1	2
Период позднего детства	48	28	2	11	7
Препубертатны период	99	52	7	23	17
Пубертатный период	35	12	2	19	2
ИТОГО	202	106	13	54	29
%	100	52,4	6,4	26,7	14,3
p		<0.001	0.083	<0.001	0.003

У обследованных нами пациенток наблюдались все виды поражений – склероатрофические, каплевидные и гиперкератотические бляшки. Иногда у девочек с большой зоной поражения можно было увидеть их сочетание. Склероатрофические бляшки встречались в 52,4% (n = 106) наблюдений, то есть более чем у половины пациенток. У больных в периоде раннего детства не было выявлено чистых склероатрофических поражений. В одном случае мы наблюдали каплевидные бляшки, а в другом – гиперкератотические бляшки сочетались со склероатрофическими и каплевидными. У девочек в периоде среднего детства в 14 из 18 наблюдений были выявлены склероатрофические бляшки и только в единичных случаях выявлялись прочие виды поражений. С периода позднего

детства стала увеличиваться доля больных с гиперкератотическими бляшками и их соотношение составило 11 из 48, а у девочек пубертатного периода она превысила половину и составила 19 из 35 наблюдений. Доля каплевидных поражений в целом составил 6,4% и наблюдалась в единичных случаях. Доля смешанных поражений была достоверно выше у девочек препубертатного периода и составляла 17 из 99 (17,2%) (Рисунок 18).

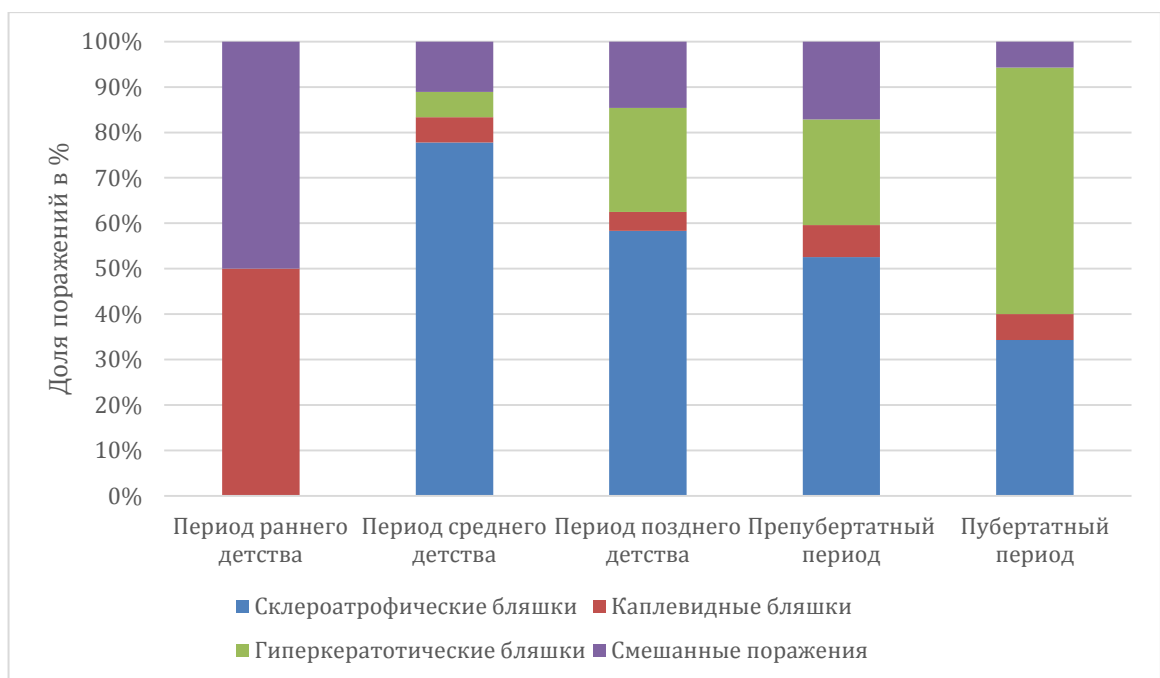


Рисунок 18 - Соотношение различных видов поражений вульвы при СЛВ у девочек различных возрастных групп.

Таким образом, в результате изучения характера поражения СЛВ у девочек различных возрастных групп нами было выявлено, что для пациенток младшего возраста наиболее характерны склеротрофические бляшки, а у девочек пубертатного периода преобладают гиперкератотиченские бляшки. Что говорит о более быстром развитии и более тяжелых поражениях у девочек младших возрастных групп.

В результате проведенного исследования нами было выделено 3 степени тяжести поражения кожи вульвы при СЛ у девочек:

- первая степень тяжести характеризуется наличием гиперкератотических бляшек, небольшой площадью поражения (1-2 зоны), отсутствием сращений, атрофии и стеноза, при гистологическом исследовании характерным признаком является наличие лимфоцитарных инфильтратов в дерме.

- вторая степень тяжести характеризуется появлением склероатрофических очагов, увеличением зоны поражения и началом проявлений атрофии и стеноза, при гистологическом исследовании выявляются очаги фиброза.

- К третьей степени тяжести были отнесены больные с склероатрофическими очагами поражения и проявлениями атрофии и стеноза.

В нашем исследовании 1 степень тяжести СЛ была выявлена у 74,8% (n = 151) девочек, 2 степень – у 20,3 (n = 41) и 3 степень у 4,9% (n = 10).

3.2.6 Вульвоскопия – сочетания типичных дерматоскопических признаков склерозирующего лишена вульвы у девочек различных возрастных групп

Для определения возможностей выявления типичных дерматоскопических признаков СЛВ при помощи цифрового кольпоскопа и с целью улучшения дифференциальной диагностики СЛВ у девочек нами были подробно изучены частота их выявления в различных возрастных группах. Нами было выявлено, что без применения контактной дерматоскопии и иммерсионного метода, а только с помощью цифрового кольпоскопа у девочек можно выявить все описанные дерматоскопические признаки СЛВ. Частота выявления отдельных дерматоскопических признаков в зависимости от возрастной группы достоверно отличалась друг от друга (Таблица 19).

У всех пациенток, в 100% ($n = 202$) случаев, были выявлены жемчужного или молочного цвета бесструктурные бессосудистые области от каплевидных очагов малых размеров до больших, захватывающих всю площадь вульвы, промежности и перианальной области (Рисунок 19 a-f). На втором месте по частоте встречаемости находятся борозды, они встречаются в 70% ($n = 142$) наблюдений. Характерные для гиперкератотических бляшек линейные нерегулярные структуры определяются у 55,9% ($n = 113$) девочек, а структуры куколки – у 34,2% ($n = 69$) больных (Рисунок 19 d). Кератотические пробки присутствуют у половины пациенток – в 48% ($n = 97$) случаях (Рисунок 19 c). Сосуды, телеангиоэктазии и экхимозы наблюдаются только у 36% ($n = 72$) больных (Рисунок 19 a, b).

Таблица 19 - Частота выявления типичных дерматоскопических признаков СЛВ у девочек различных возрастных групп

Дермато- скопические признаки Возрастной период	Белые области без структуры	Структуры куколки	Линейные нерегулярные структуры	Перифолликулярные чешуйки	Кератотическая пробка	Розетки	Комедиоподобные отверстия	Перец пигмента	Борозды	Сосуды, телеангиоэктазии и акхимозы	ИТОГО
Период раннего детства (<2 лет)	2	1	1	0	2	0	0	0	1	0	7
Период среднего детства (3-5 лет)	18	6	13	4	15	0	1	0	15	3	75
Период позднего детства (6-7 лет)	48	15	21	12	28	0	15	0	36	15	190
Препубертат- ный период (8-12 лет)	99	38	57	32	38	3	54	16	63	41	441
Пубертатный период (13-17 лет)	35	9	21	5	14	0	13	14	27	13	151
ИТОГО	202	69	113	53	97	3	59	30	142	72	202 840
%	100	34,2	55,9	26,2	48,0	1,5	29,2	14,9	70	36, 0	100
p	<0.00 1	0.00 2	0.01 8	0.03 9	0.21 0	<0.00 1	<0.00 1	<0.00 1	0.00 7	0.0 03	

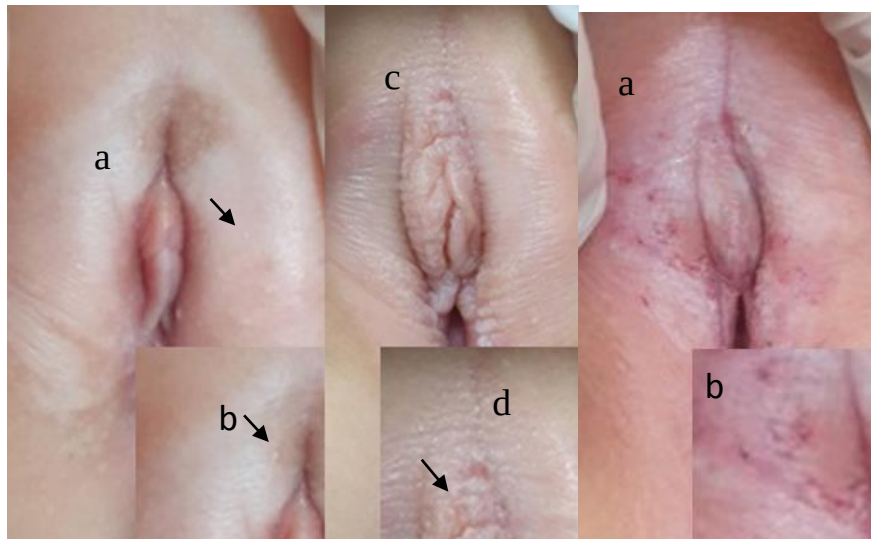


Рисунок 19 – а) Молочного цвета бесструктурная бессосудистая область; б) Кератотические пробки (короткие стрелки); в) Гиперкератотическая бляшка; г) линейные нерегулярные полосы и куколки (стрелка); е) Сосуды, телеангиоэктазии; ф) Беспорядочные телеангиоэктазии, измененные сосуды в виде запятой, шпильки, пунктира и расширенные сосуды в зоне атрофического эпидермиса.

Значительно реже определяются комеоподобные отверстия, которые выглядят как овальные или круглые кратеры – 29,2% ($n = 59$) и перифолликулярные чешуйки – 26,2 ($n = 53$).

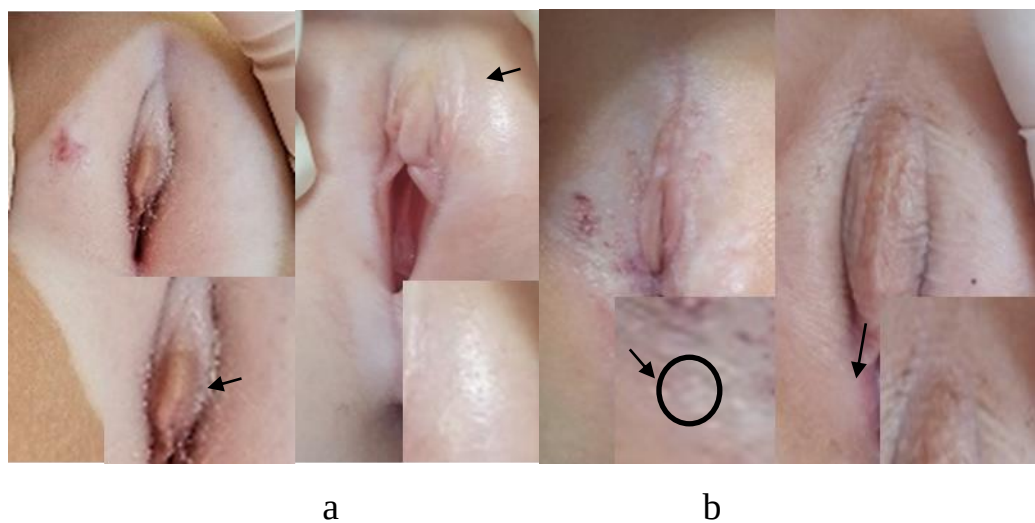


Рисунок 20 – а) Перифолликулярные чешуйки (стрелка); б) комеоподобные отверстия (стрелка).

Серо-синие точки или перец-пигмента выявлялись только у девочек препубертатного и пубертатного возраста в 16,2% ($n = 16$) и 40% ($n = 14$) наблюдений соответственно (Рисунок 20 b). Розетки были выявлены нами всего у 3 девочек препубертатного периода (Рисунок 20 а).

Таким образом, наиболее характерными дерматоскопическими признаками СЛВ у девочек являются жемчужного или молочного цвета бесструктурные бессосудистые области, борозды и структуры характерные для гиперкератотических бляшек (линейные нерегулярные полосы, куколки и кератотические пробки. Характерные сосуды, телеангиоэктазии и экхимозы встречаются только у 36% больных.

Типичные для СЛВ дерматоскопические признаки значительно отличаются у девочек различных возрастных групп (Рисунок 21).

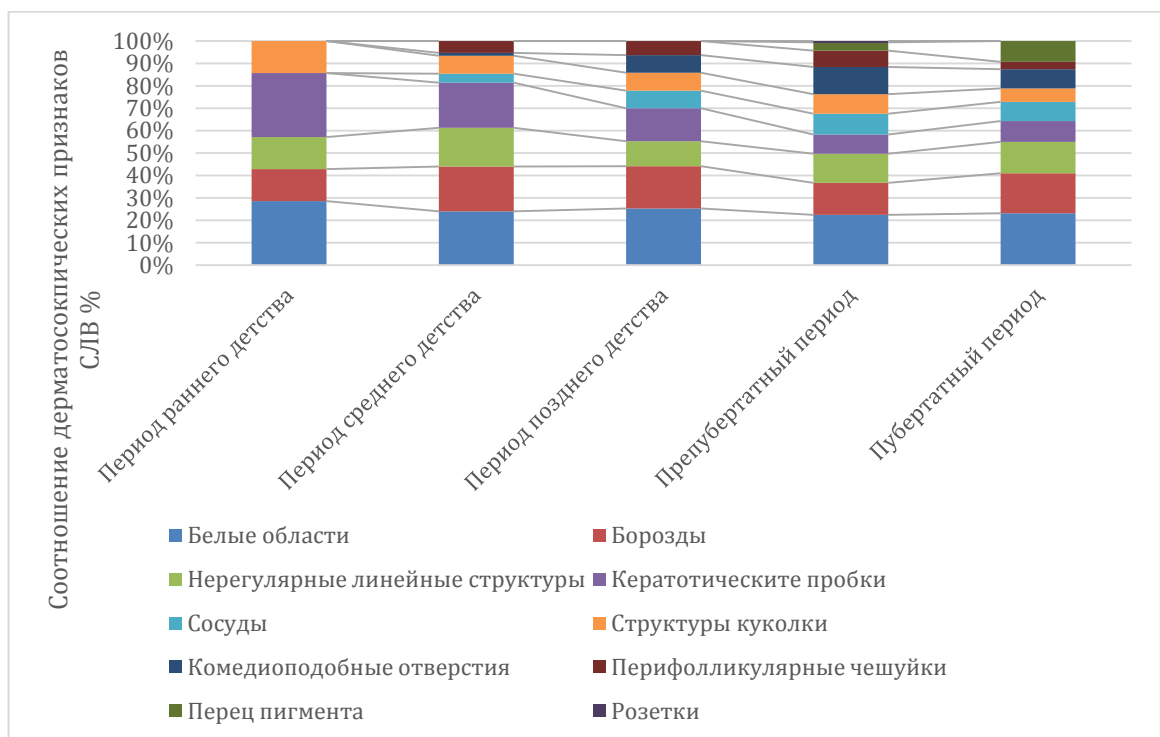


Рисунок 21 - Распределение типичных дерматоскопических признаков СЛВ у девочек различных возрастных групп.

Количество выявленных типичных дерматоскопических признаков СЛВ увеличивалось прямо пропорционально возрасту, и если у девочек в раннем

периоде детства было выявлено только 5 из 10 типичных дерматоскопических признака СЛ, то в препубертатном периоде мы наблюдали все признаки. У девочек в среднем периоде детства появились периофолликулярные чешуйки ($n = 4$), комеоподобные отверстия ($n = 1$) и сосуды ($n = 3$). В позднем периоде детства доля этих трех признаков в общем их количестве возросла с 9,3 % ($n = 7$) до 22% ($n = 42$). В препубертатном периоде в 16,2% ($n = 16$) был выявлен признак «перец пигмента, и его доля составила 3,6% ($n = 16$). У девочек пубертатного периода увеличилось количество больных с признаком «перец пигмента» до 9,3% ($n = 14$).

Однако во всех группах наиболее часто встречающимися дерматоскопическими признаками СЛ являлись белые области, борозды и нерегулярные линейные структуры их доля колебалась от минимальной в препубертатном периоде равной 49,7% ($n = 219$) до максимальной в периоде среднего детства равной 61,3% ($n = 46$).

Таким образом, частота выявления типичных дерматоскопических признаков СЛВ увеличивается с возрастом девочек с 5 до 10. Но, основными наиболее часто выявляемыми признаками являются белые бесструктурные области, борозды и нерегулярные линейные структуры.

3.2.7 Морфологические особенности склерозирующего лишена вульвы у девочек

При микроскопии биоптатов кожи вульвы у девочек со СЛВ, взятых из участка с наиболее выраженным гиперкератозом и окрашенных гематоксилином-эозином в наружных слоях многослойного плоского ороговевающего эпителия определялись гиперкератоз, паракератоз и акантоз.

Как в эпителиальном слое, так и в собственной пластинке присутствовали признаки дистрофических процессов. В эпителиальном слое выявлялся пара- и гиперкератоз, гиперплазия эпителиоцитов базальных слоев и шиповатых клеток. Акантоз проявлялся в виде удлиненных эпителиальных выростов, направленных в строму (Рисунок 22).

В сосочковом слое определялась выраженная воспалительно-клеточная инфильтрация (преимущественно лимфоцитарная), стеноз и облитерация кровеносных сосудов. В сетчатом слое обнаруживался склероз стромы (Рисунок 23).

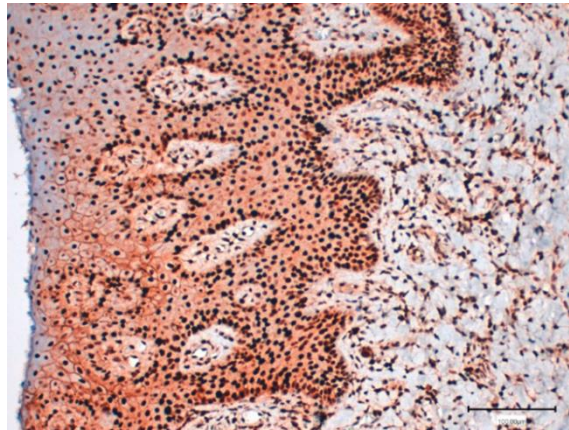


Рисунок 22 - Склерозирующий лихен вульвы. Акантоз, PCNA позитивное окрашивание базальных и шиповатых клеток эпителия. Непрямой иммунопероксидазный метод выявления PCNA с докраской гематоксилином. Ув. x200.

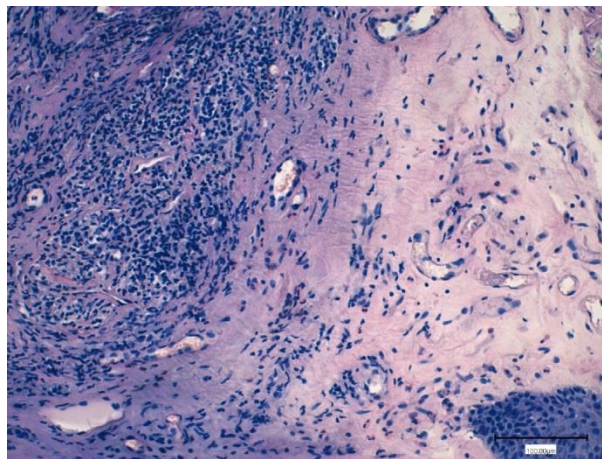


Рисунок 23 - Воспалительно-клеточная инфильтрация, склероз стромы при Склерозирующем лихене вульвы. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. x200.

В гиподерме вульвы отмечены признаки нервной уоллеровской дегенерации, проявляющиеся фрагментацией нервных волокон и деструкцией

аксонов. Безмиелиновые нервные волокна встречались редко и определялись в виде укороченных фрагментов: точек, палочек и/или крючочков. В цитоплазме нервных волокон обнаруживались многочисленные осмиофильные включения, крупные вакуоли, периферический хроматолиз. Наблюдалось набухание митохондрий, с просветлением матрикса, укорочением и разрушением крист и лизированием клеток цитолеммы (Рисунок 24).

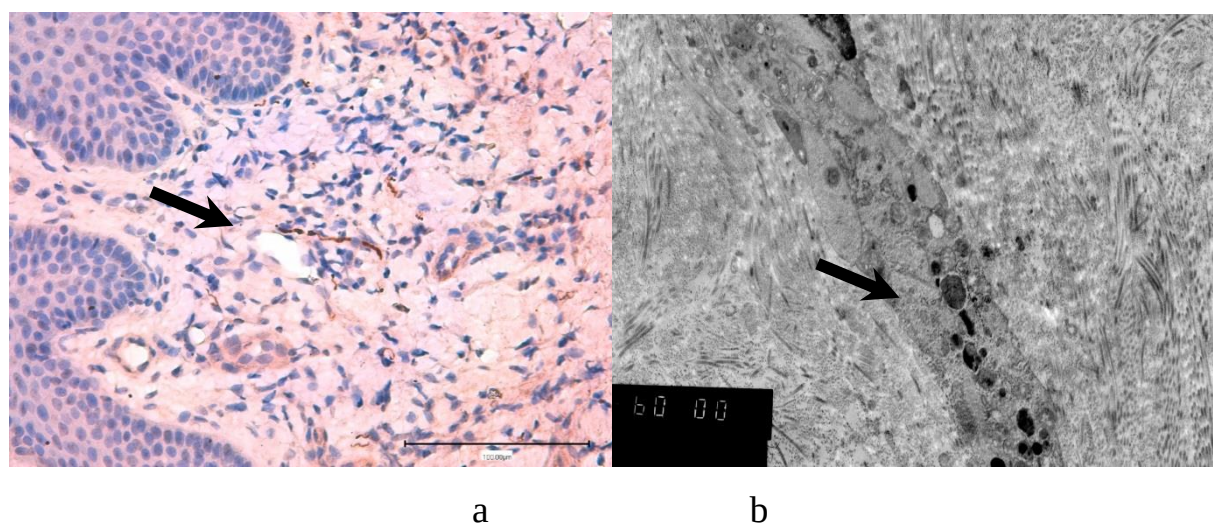
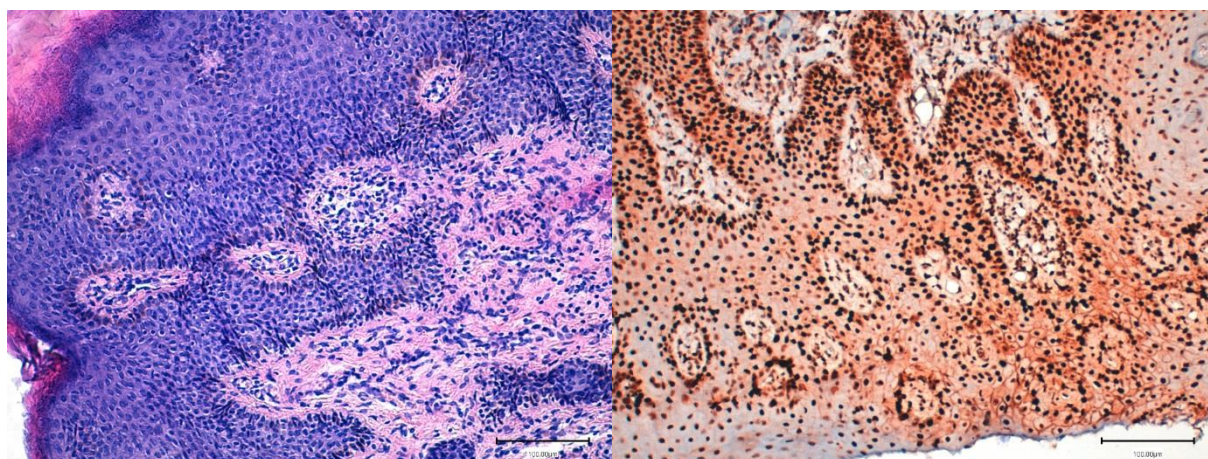


Рисунок 24 - Нейродегенерация при склерозирующем лихене вульвы. а) Разрушенные безмиелиновые нервные волокна NF (↑) в строме дермы. Непрямой иммунопероксидазный метод выявления NF с докраской гематоксилином; б) Большое количество фагосом, остаточных телец (↑) в безмиелиновых нервных волокнах (↑). Электронограмма. Ув. X 15000.

В шиповатом и зернистом слоях эпителия выявлялись признаки гидропической дистрофии в виде перинуклеарного отека клеток. В базальном слое клетки располагались в 2-3 ряда. Слой шиповатых клеток был утолщен за счет увеличения рядов эпителиоцитов. Выявлялась усиленная пролиферация как в камбиальном, так и шиповатом слоях. Ядра данных эпителиоцитов окрашивались PCNA позитивно – что говорит о высокой пролиферативной активности (Рисунок 25).



a

b

Рисунок 25 - Многослойный плоский эпителий при склерозирующем лихене. а) Гиперкератоз и акантоз. Окраска гематоксилином и эозином; б) Проллиферативная активность клеток эпителия. Непрямой иммунопероксидазный метод выявления PCNA с докраской гематоксилином.

Интерстициальные пространства между эпителиоцитами были расширены в них определялись обломки разрушенных клеток и клетки воспалительного ряда – полиморфноядерные лейкоциты и лимфоциты. Происходил разрыв межклеточных мостиков. Базальная мембрана, граничащая с сосочковым слоем дермы, имела признаки разволокнения и набухания. Границы эпителиального барьера не имели четкости и были размыты (Рисунок 26).

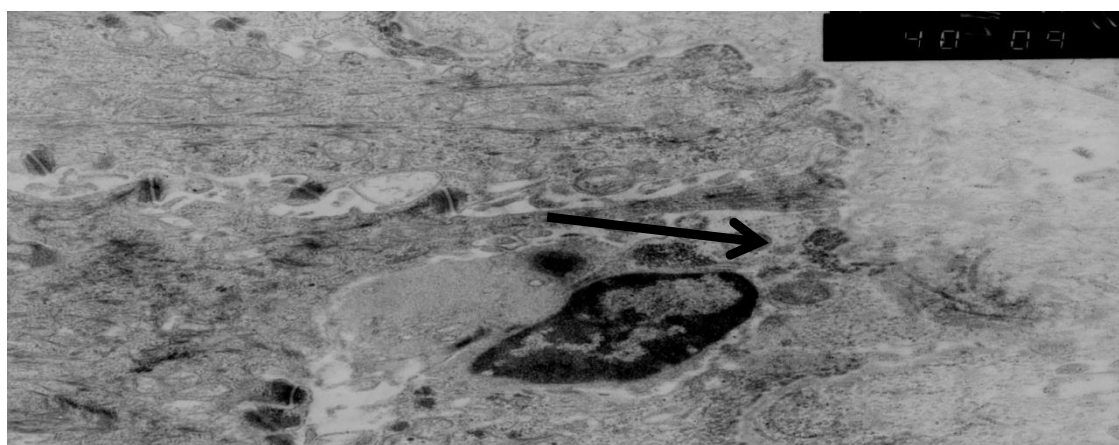


Рисунок 26 - Склерозирующий лихен. Разволокнение и набухание базальной мембраны эпителия (↑). Лимфоцит (ЛЦ). Электронограмма.

В подлежащей соединительнотканной ткани выявлялись признаки дистрофических изменений. В строме сосочкового слоя были выявлены признаки деградации коллагеновых волокон, проявлявшиеся наличием хлопьевидных масс и разрозненных фибриллы между ними. В сетчатом слое коллагеновые волокна подвергались фибриноидному набуханию с дальнейшим склерозированием. Происходило изменение их тинкториальных свойств – пикринофилия за счет потери четвертичной структуры, исчезновение регулярной поперечной исчерченности (Рисунок 27).

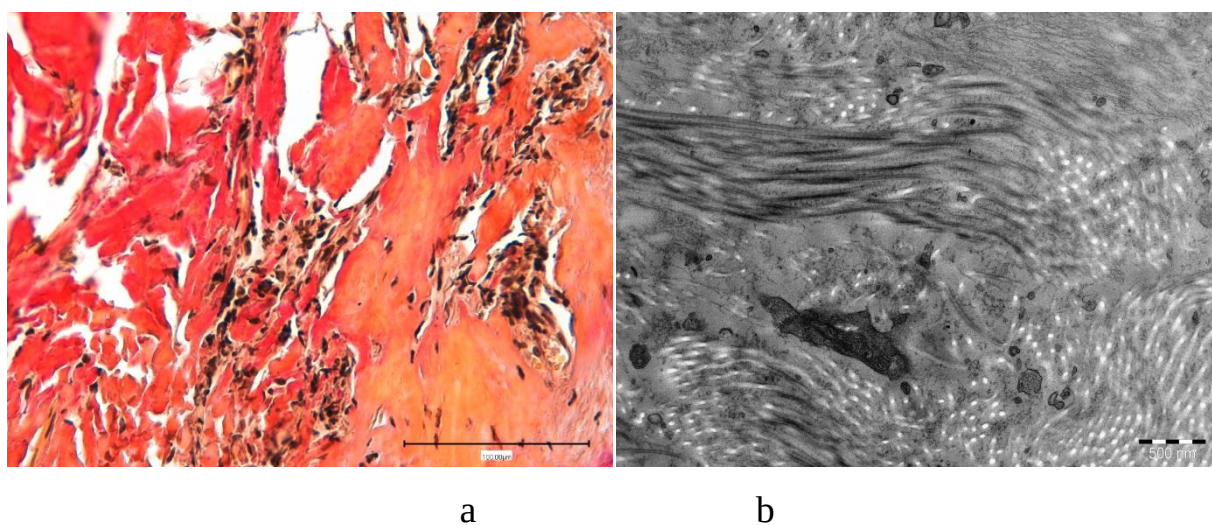


Рисунок 27 - Строма дермы вульвы при склерозирующем лихене. а) Пикринофилия сетчатого слоя дермы кожи вульвы. Окраска по ван-Гизон; б) Фрагментация, фибриноидное набухание коллагеновых волокон. Электронограмма.

Кроме этого, в строме встречались обширные очаги воспалительно-клеточной инфильтрации, включающие в себя нейтрофилы, лимфоциты, макрофаги, лаброциты и эозинофилы (Рисунок 28).

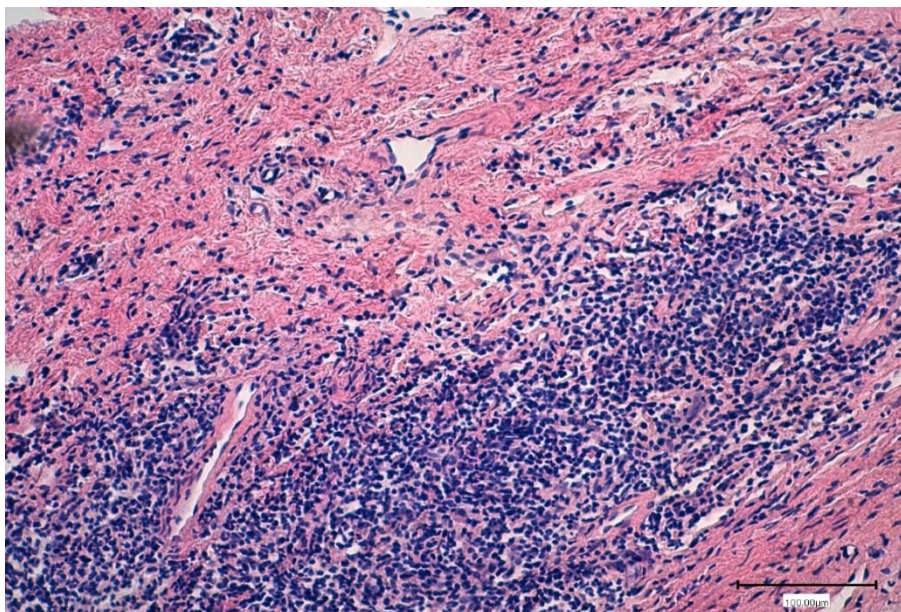


Рисунок 28 - Склерозирующий лихен. Очаги воспалительной клеточной инфильтрации в строме дермы. Окраска гематоксилином и эозином.

В дерме часто обнаруживались лимфоцитарно-макрофагальные комплексы, которые формировались возле клеточного детрита или деструктивных стромальных элементов. Группы макрофагов концентрировались около лимфоцитов и образовывали с ними цитоплазматические контакты.

Макрофаги отличались удлинёнными выростами цитолеммы с образованием интердигитаций. Посредством них они переплетались друг с другом, сливались и формировали эпителиоидные клетки и гигантские клетки инородных тел – один из основных признаков хронического гранулематозного воспаления. Ультраструктура макрофагов характеризовалась функционально неактивными ядрами с глубокими инвагинациями. Гетерохроматин распределялся вдоль внутренней ядерной мембраны. В эпителиоидных клетках фагосомы, характерные для макрофагов, не обнаруживались, наблюдались лишь лизосомы и митохондрии.

В свободных макрофагах выявлялись признаки перенапряжения ультраструктур и перегруженности цитоплазмы. Объем цитоплазмы приобретал большие размеры. Цитозоль была сплошь заполнена вторичными фагосомами и остаточными осмиофильными тельцами. Помимо этого, обнаруживались вакуоли,

первичные фагосомы, многочисленные полиморфные митохондрии. Комплекс Гольджи состоял из 4-6 уплощенных цистерн, от которых отпочковывались везикулы. Каналы гранулярного эндоплазматического ретикулума выглядели удлиненными и расширенными. Обнаруженные в клетках изменения указывают на угнетение секреторной и фагоцитарной активности под воздействием лимфокинов (Рисунок 29).

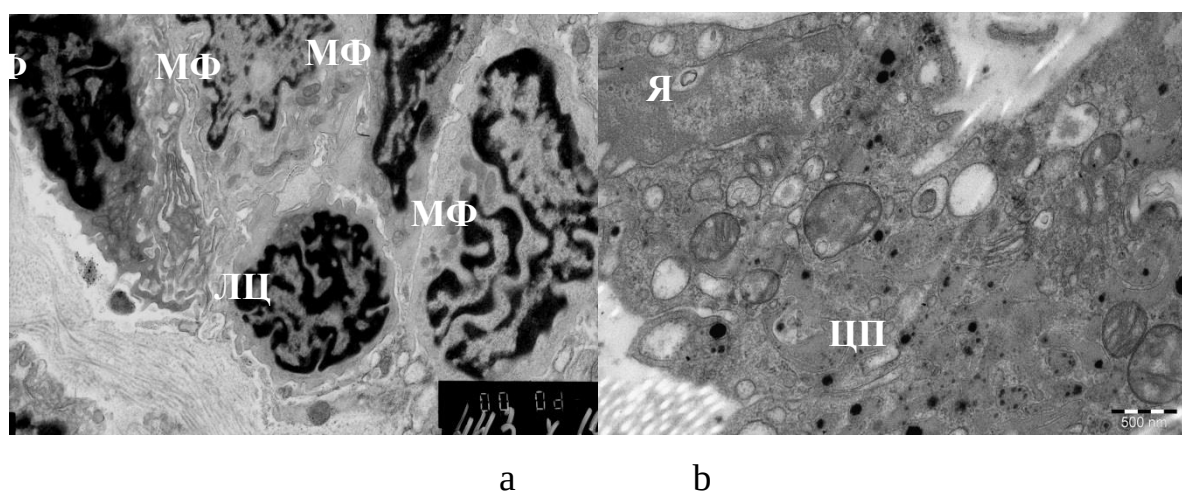


Рисунок 29 - Макрофагальная реакция при склерозирующем лихене вульвы. а) Эпителиоидные клетки – макрофаги (МФ) в контакте с лимфоцитом (ЛЦ); б) свободные перегруженные макрофаги. Я – ядро, ЦП - цитоплазма.

Электроннограмма.

В тоже время обнаруживались ультраструктурные признаки активной коллагенсинтетической деятельности в фибробластах (коллагеноблстах II типа).

Во всех зонах склероза в дерме выявлялось радикальное снижение численности кровеносных сосудов. Наблюдалась редукция капиллярного звена, что свидетельствует о нарушении микроциркуляции ткани и гистогематического барьера. Расширение фенестр, исчезновение плотных межэндотелиальных контактов, ворсинчатость апикальной поверхности эндотелиоцитов, выраженный микро- пиноцитоз, набухание и разволокнение базальной мембраны в сохранившихся гемокапиллярах сосочкового слоя дермы свидетельствовали об усилении проницаемости сосудистой стенки. Вены характеризовались

«высоким эндотелием» по отношению к их толщине, наблюдалось выдавливание эндотелиоцитов в просвет капилляра, что так же свидетельствует о нарушении проницаемости их стенок (Рисунок 30).

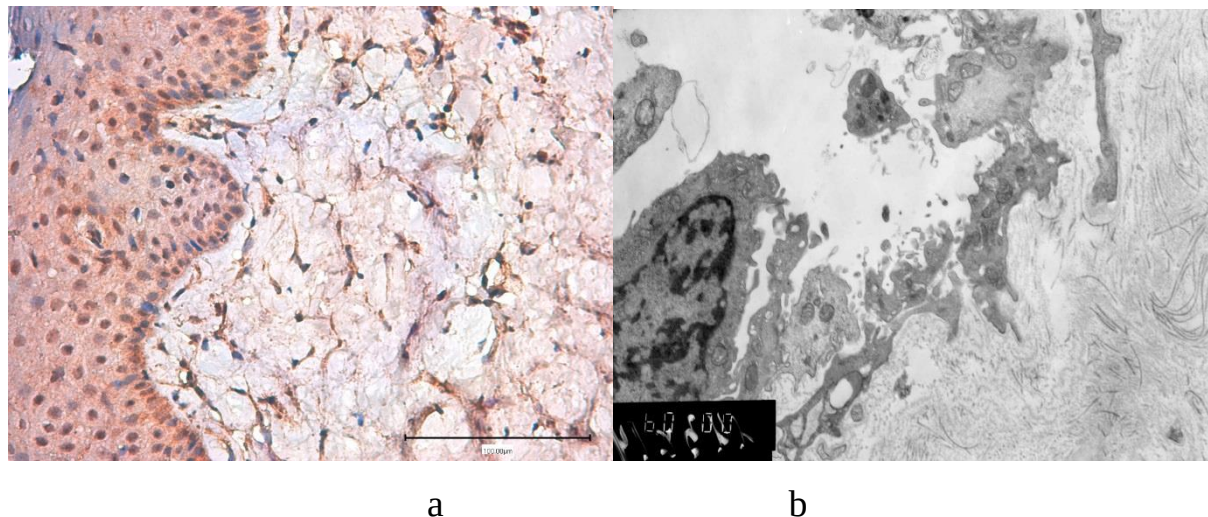


Рисунок 30 - Нарушение микроциркуляции. а) Редукция гемокапилляров в дерме вульвы при склерозирующем лихене (коричневое окрашивание). Непрямой иммунопероксидазный метод выявления Ресат с докраской гематоксилином; б) Усиление проницаемости гемокапилляров, выбухание эндотелиоцитов в просвет капилляра. Электронограмма.

Наряду с патологическими изменениями эпителиальных и стромально-клеточных взаимоотношений, обращало на себя внимание нарушение структуры нервных волокон. Так, безмиелиновые нервные волокна в строме кожи вульвы встречались редко, проявлялись в виде укороченных фрагментов: точек, палочек и/или крючков. Ультраструктурно, наблюдались признаки их деструкции, нарушение целостности нейролеммы, накопление в нейроплазме вторичных вакуолей и остаточных телец, вакуолизация пластинчатых органелл, набухание митохондрий и разрушение крист (Рисунок 31).

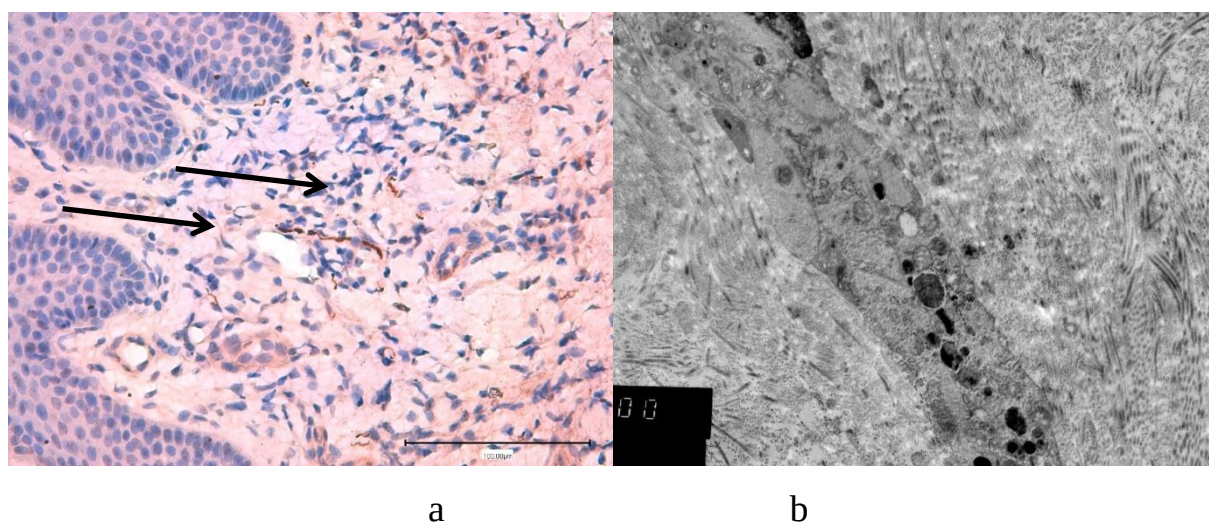


Рисунок 31 - Нарушение структуры нервных волокон. а) Фрагментация нервных волокон. Непрямой иммунопероксидазный метод выявления NF с докраской гематоксилином; б) Деструкция нервных волокон, накопление вторичных вакуолей и остаточных телец. Электронограмма.

Таким образом, при СЛ в эпителиальном слое были выявлены признаки снижения барьерной функции за счет воспалительно-клеточной инфильтрации, отека перинуклеарных и межклеточных пространств. Гиперпластические изменения эпителия, проявляющиеся увеличением PCNA⁺ клеток, как в базальном слое, так и в шиповатом.

В дерме также обнаружено нарушение микроциркуляции, нейродистрофия, деградация коллагеновых волокон стромы и замещение их аваскулярной плотной волокнистой неоформленной соединительной тканью – рубцом.

3.3 Результаты рутинной терапии склерозирующего лишена вульвы у девочек

С целью лечения СЛВ у девочек на амбулаторном этапе гинекологи детского и юношеского возраста используют более 20 видов различных кремов и мазей, а также таблетированные препараты – пробиотики и антигастаминные. Не получали никакого лечения по поводу СЛВ 43% (n = 87) девочек, поскольку у них не было жалоб или они были сразу направлены в РДКБ. В 36,3% (n = 74) больным назначались препараты из группы стимуляторов регенерации тканей, такие как

мази с метилурацилом, бепантеном и солкосерилом. Лечение топическими кортикостероидными гормонами получили 10,4% (n = 21). Из этого числа 15 пациенток получали чистые ТГКС, а шестерым, после окончания курса, назначались стимуляторы регенерации тканей. Из группы топических глюкокортикоидов наиболее часто назначалась мазь метилпреднизолона ацепоната (Адвантан). Двум девочкам были назначены комбинированные препараты, содержащие ГКС и антимикробные средства (лоринден, акридерм) и одной комбинированный препарат, содержащий натамицин, неомицин и гидрокортизон микронизированный (Пимафукорт). ТГКС из группы очень сильных были назначены только одной пациентке (клобетазол - дермовейт), сильные ТГКС (метилпреднизолон ацепонат 0,1%, бетаметазон дипропионат 0,05%) – 7 больным и слабые ГК (гидрокортизоновая мазь 1%) – 1. Курс лечения во всех случаях не превышал 2-х недель.

Шесть пациенток (2,9%) получали топические препараты эстриола – Овестин и Орнион. В единичных случаях назначались, антибиотики (синтомициновая мазь, метрогил гель, мирамистин), антимикотики (клотримазол), эмоленты (растительное масло и топикрем) и антигистаминные препараты (фенистил гель). Трём пациенткам были назначены сидячие ванночки с отварами трав. Эффективность лечения представлена в таблице 20.

Из группы стимуляторов регенерации тканей чаще, в 31,6% (n = 64) случаев, применялась метилурациловая мазь. Длительность ее применения колебалась в пределах от 14 дней до 1 года. При применении стимуляторов регенерации более 6 месяцев у 77% (n = 57) больных зуд полностью исчезал, а уменьшение зоны гиперкератоза наблюдалось только в 18,9% (n = 14) случаев. После прекращения лечения симптомы СЛВ возобновлялись спустя 7 – 180 дней, в результате девочки направлялись в РДКБ г. Уфы.

Таблица 20 - Варианты местной терапии СЛВ у девочек, назначенные до поступления в стационар

п/п	Вид лечения	Количество пациентов	Длительность терапии (в днях)	Результат							
				Исчезновение зуда				Уменьшение зоны гиперкератоза			
				да		нет		да		нет	
				п	%	п	%	п	%	п	%
1.	Метилурациоловая мазь	64	30 - 360	52	81,3	12	18,8	0	0	64	100
2.	Бипантен	2	30 - 360	1	50	1	50	0	2	0	2
3.	Сочетания (метилурацил, бипантен, солкосерил)	8	По 10	4	50	4	50	0	0	8	100
4.	Итого	74	30	57	77	17	22,9	14	18,9	60	8,1
5.	ТГКС	8	7-14	8	100	0	0	3	37,5	5	71,4
6.	ТГКС + метилурациловая мазь	7	7-14	7	100	0	0	3	42,9	4	57,1
7.	ТГКС + противомикробное средство + метилурациловая мазь	6	7-14	5	83,3	1	16,6	2	33,3	4	66,7
8.	Итого	21	7-14	20	95,2	1	4,8	8	38,1	13	61,9
9.	ТГКС + овестин	2	14	2	100	0	0	1	50	1	50
10.	Овестин орнион	6	14	0	0	6	100	0	0	6	100
11.	Редицил	1	90	1	100	0	0	1	100	0	0

Несмотря на короткие курсы лечения ГКС в 95,2% (n = 20) зуд полностью исчезал, а уменьшение размеров гиперкератоза констатировали 38,1% (n = 8). Почти сразу после окончания лечения у больных возобновлялись жалобы.

Топический препарат эстриола (Овестин орнион) был использован для лечения СЛВ у 6 девочек, курс лечения равнялся 14 дням. Эффекта от использования овестина не отметила ни одна больная. Сравнение эффективности топических препаратов при лечении СЛВ у девочек показано в таблице 21.

Таблица 21 - Сравнение эффективности различных топических препаратов при лечении СЛВ у девочек

Препараты	n	Исчезновение зуда		Уменьшение зоны гиперкератоза	
		n	%	n	%
Стимуляторы регенерации	74	57	77	14	18,9
Топические ГК	21	20	95,2	8	38,1
Эстриол	6	0	0	0	0

Таким образом, наиболее эффективными при лечении СЛВ у девочек были ТГКС. Однако применение коротких курсов лечения привело к быстрому возникновению рецидива.

Физиотерапевтические методы лечения были использованы при лечении 9 девочек (n = 4,4%) (Таблица 22).

Таблица 22 - Эффективность физиотерапевтических процедур при лечении СЛВ у девочек

№ п/п	Вид лечения	Количество пациентов	Длительность заболевания (годы)	Количество сеансов	Результат			
					Исчезновение зуда		Уменьшение зоны гиперкератоза	
					да	нет	да	нет
1.	Гелий-неоновое лазерное облучение	4		15 - 20	4	0	2	2
2.	Магнитотерапия	4	1		4	0	2	2
3.	УЗ-терапия	1	3		0	1	0	1

Гелий-неоновый лазер и магнитотерапия показали одинаковую эффективность, зуд исчез у всех больных (у 4 из 4), а уменьшение зоны гиперкератоза наблюдалось в половине случаев (у 2 из 4). УЗ-терапию получала одна пациентка и положительного эффекта после окончания курса лечения не отметила.

3.4 Результаты лечения склерозирующего лишена вульвы у девочек с помощью диспергированного биоматериала Аллоплант

В течение 8 лет в РДКБ г. Уфа наблюдались 202 девочки в возрасте от 2 до 17 лет, страдающие СЛВ с длительностью заболевания от 3 месяцев до 9 лет. С целью лечения устойчивого к традиционным методам лечения СЛВ у 121 девочки в возрасте от 8 до 17 лет мы использовали диспергированный аллогенный биоматериал (ДАБ) с торговой маркой «Аллоплант®» с размером частиц 50-80 мкм, который был разработан в ФГБУ «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии» МЗ РФ г. Уфы.

Он изготавливается согласно ТУ 42-2-537-87, сертифицирован (Рисунок 32) и разрешен к применению в клинической практике приказом МЗ СССР №87 901-87 от 22.07.1987 года (Рисунок 33).



Рисунок 32 - Сертификат соответствия.



Рисунок 33 - Регистрационное удостоверение.

Для оценки эффективности терапии проводилась дерматоскопия. Девочкам старше 15 лет, после получения информированного добровольного согласия через 14 дней, 2 и 6 месяцев после проведенной лечебной процедуры проводилась биопсия кожи вульвы.

Методика обкалывания заключалась во внутривенном введении ДБМА разведенного в 3 мл физиологического раствора. Расстояние между вколами равнялось 5 мм, что являлось оптимальным для создания инфильтрата, располагающегося не только в зоне поражения, но распространяющегося на 0,5 см от его границы (Рисунок 34).



Рисунок 34 - Методика обкалывания ДБМА кожи вульвы.

В среднем, для девочки в возрасте 12-17 лет, для обкалывания зоны клитора и малых половых губ использовался 1 флакон ДБМА. По одному флакону ДБМА использовалось для обкалывания зон внутренних поверхностей больших половых губ, а также промежности и перианальной области. В целом на процедуру при поражении всех 5 зон расходовалось 4 флакона ДБМА. Больным с большой зоной поражения и выраженной атрофией проводились повторные обкалывания в сроки через 3 и 6 месяцев (Таблица 23).

Таблица 23 - Количество процедур введения ДБМА

Количество процедур	1		2		3		
	п	%	п	%	п	%	
Кол-во больных	94	77,7	22	18,2	5	4,1	Итого
							121

Динамика состояния кожи вульвы отслеживалась ежемесячно. В подавляющем большинстве случаев зуд исчезал ко 2-3 дню после процедуры. Через 3 месяца наблюдалось увеличение гиперкератоза – очаги становились рыхлыми с неровной исчерченной поверхностью, т.е. атрофические бляшки превращались в гиперкератотические. Через 6 месяцев площадь гиперкератотических бляшек начинала сокращаться и этот процесс продолжался до 1 года. Однако спустя год положительная динамика прекращалась и наблюдался рецидив заболевания (Рисунок 35 a,b,c,d,e).

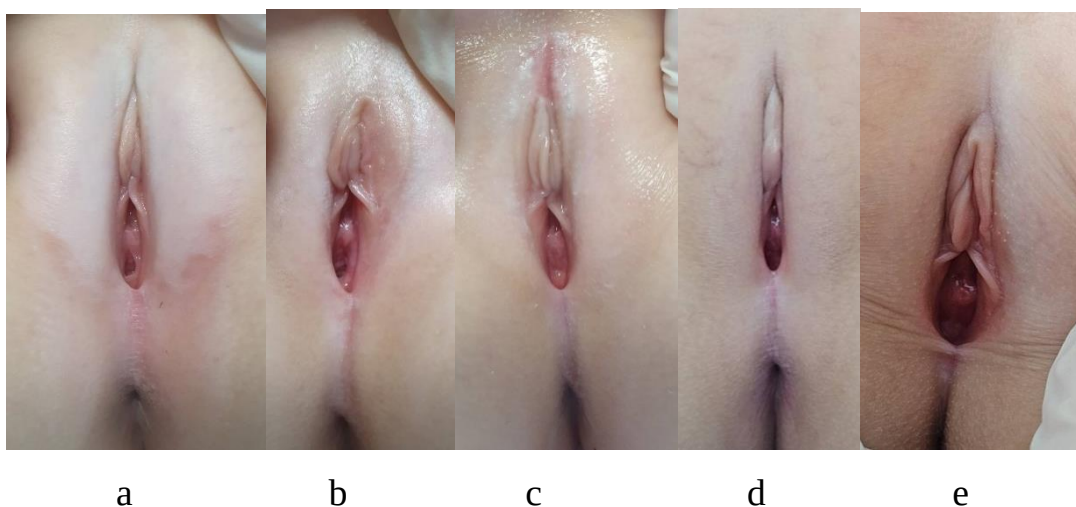


Рисунок 35 – а) Больная 3. 6 лет. Склероатрофический СЛВ, вид до лечения; б) Вид через 3 месяца после введения ДБМА. Появление зон гиперкератоза, сокращение площади поражения; с) Вид через 6 месяцев после введения ДБМА.

Восстановление нормальной структуры кожи и сохранение небольших изолированных бляшек вдоль складок между клитором и большими половыми губами; d) Вид вульвы через 1 год 6 месяцев после введения ДБМА. Появления новых склероатрофических бляшек в области клитора и промежности; e) Через 2 года после введения ДБМА. Распространение зоны поражения на внутреннюю поверхность большой половой губы слева.

Повторное введение ДБМА через 6 месяцев у больных с распространенным процессом позволило добиться лучшего восстановления структуры кожи. Процесс проходил через трансформацию склероатрофических бляшек в

гиперкератотические и затем восстанавливалась нормальная структура кожи (Рисунок 36 а,b,c,e).



а

b

с

d

е

Рисунок 36 – а) Больная К. 7 лет при первичном осмотре перед началом лечения ТГКС; б) Через 6 месяцев перед введением ДБМА. Истончение бляшек, некоторое уменьшение площади поражения; с) Через 3 месяцев после введения ДБМА.

Трансформация в гиперкератотическую бляшку; d) Через 6 месяцев после введения ДБМА. Уменьшение зоны поражения. Произведено повторное введение ДБМА; е) Через 3 месяца после повторного введения ДБМА. Сокращение зоны поражения.

Введение ДБМА позволяет добиться восстановления нормальной анатомии вульвы при выраженном склерозе за счет исчезновения сращений (Рисунок 37 а,b,c).

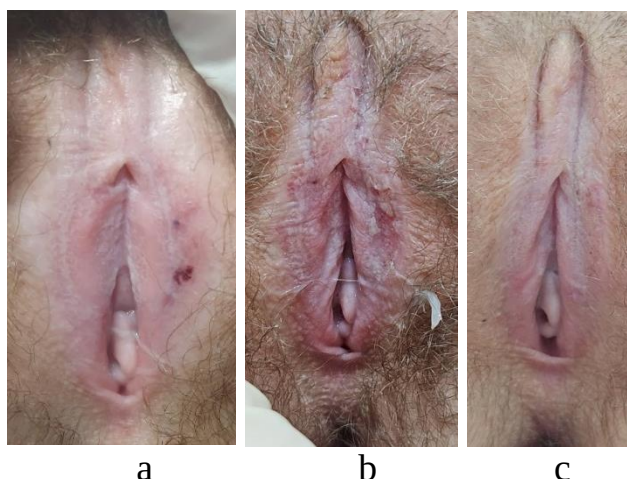


Рисунок 37 – а) Больная Ш. 11 лет до лечения. Выраженный склероз кожи вульвы, погружение клитора за счет сращения складок капюшона, сужение половой щели за счет сращения малых половых губ; б) Через 6 месяцев после введения ДБМА.

Трансформация в гиперкератотические бляшки, появление отечности и гиперемии и исчезновение сращений малых половых губ; с) Через 9 месяцев после введения ДБМА. Сокращение зоны поражения.

При большой площади поражения хороший результат достигается повторным введением ДБМА каждые 6-9 месяцев в зависимости от динамики. Зоны плотных склероатрофических бляшек труднее поддаются лечению, чем гиперкератотических. В представленном клиническом случае больной С. в возрасте 8 лет с большой зоной поражения с вовлечением вульвы, промежности и перианальной области нами было проведено 3 кратное введение ДБМА с промежутком 9 месяцев, что позволило добиться полного восстановления нормальной структуры кожи (Рисунок 38 а-г).

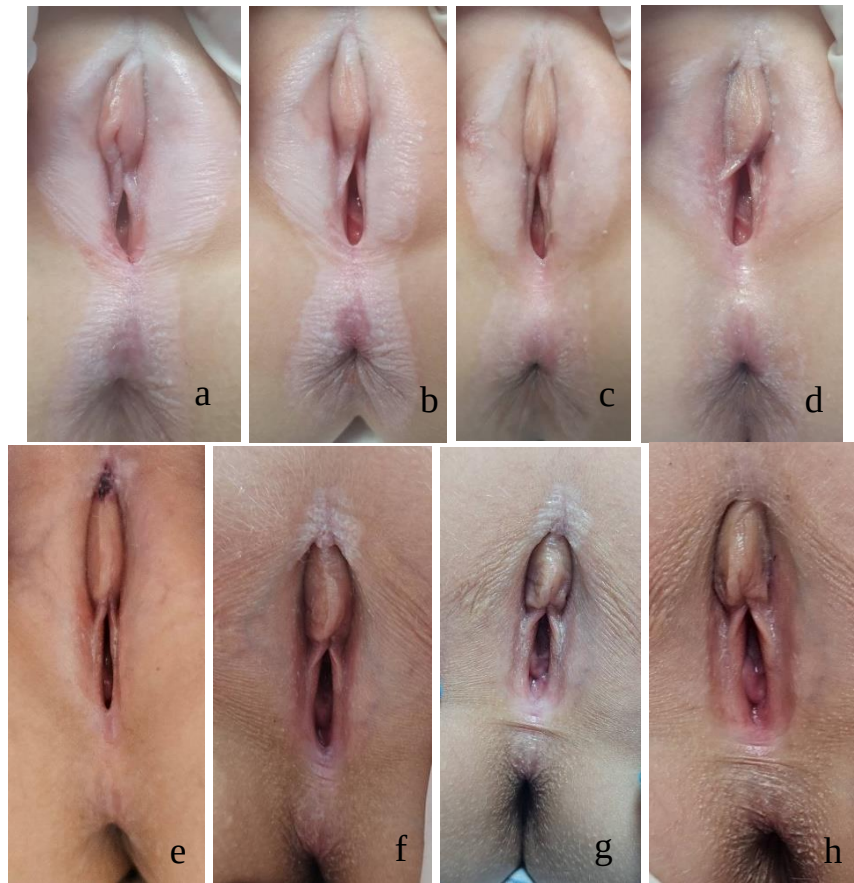


Рисунок 38 – а) Зона поражения СЛВ у больной С. 8 лет до начала лечения. б) Сочетание склероатрофических и гиперкератотических бляшек в области вульвы и в промежности и перианальной областях. вид через 3 месяца после 1-го введения ДБМА. Трансформация склероатрофических в гиперкератотические бляшки. Заживление трещин; с) Через 6 месяцев после 1-го введения ДБМА. Сокращение зоны поражения истончение слоя кератоза; d) Через 9 месяцев после 1-го введения ДБМА. Значительное сокращение зоны гиперкератоза. Гиперкератотические бляшки сохраняются в области передней спайки и верхней трети правой большой половой губы. На коже вульвы, промежности и перианальной области множество мелких каплевидных бляшек; е) Через 3 месяца после повторного введения ДБМА. Значительное сокращения числа каплевидных бляшек; f) Через 6 месяцев после повторного введения ДБМА. Полное исчезновение бляшек в области вульвы, промежности и перианальной зоны; g) Через 9 месяцев после повторного введения ДБМА Сохраняется бляшка в области передней спайки, в связи с чем произведено третье введение ДБМА; h) Через 6 месяцев после 3-его введения ДБМА полное восстановление структуры кожи вульвы, промежности и перианальной зоны.

Таким образом, однократная процедура введения ДБМА не позволяет добиться полного восстановления структуры кожи, пораженной СЛВ. Для достижения стойкой ремиссии необходимо проводить повторные процедуры

через 6 или 9 месяцев в зависимости от динамики процесса и площади зоны поражения.

Динамика исчезновения симптомов и восстановления структуры кожи в очагах СЛ представлена в таблице 24.

Таблица 24 - Динамика исчезновения симптомов и восстановления структуры кожи в очагах СЛ.

№ п/п	Вид лечения	Результат											
		Исчезновение зуда сразу после обкалывания				Трансформация склероатрофических бляшек в гиперкератотические бляшки				Уменьшение зоны гиперкератоза			
		да		нет		да		нет		да		нет	
		п	%	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%
1.	Инъекции ДБМА	110	90,9	11	9,09	54	96,4	2	3,6	116	95,9	5	4,1

Результаты исследования показали, что после введения ДБМА у 90,9% (n = 110) в течение 1 дней больных наблюдается полное исчезновение зуда. Трансформация склероатрофических бляшек в гиперкератотические наблюдается после введения ДБМА у 96,4% (n = 54) девочек. Уменьшение зоны гиперкератоза наблюдается у 95,9% (n = 116) больных и начинается уже спустя 3 месяца от момента процедуры.

При гистологическом исследовании биоптатов кожи вульвы спустя 14 дней, 2 месяца и 6 месяцев нами были выявлены процессы регенерации дермы в очагах поражения.

Через 14 дней при микроскопии было выявлено увеличение количества нервных волокон, которые определялись в виде удлиненных лент (Рисунок 39).

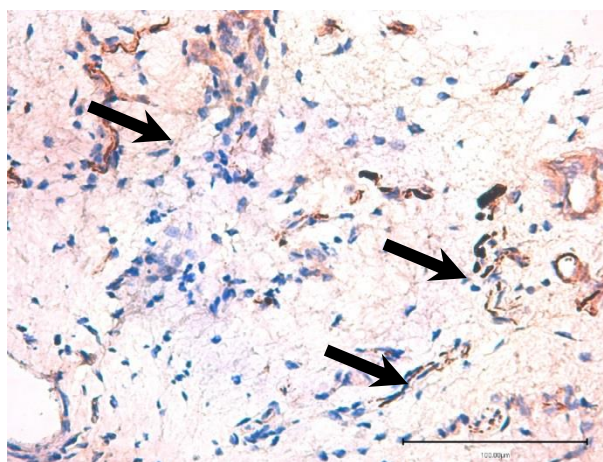


Рисунок 39 - Склерозирующий лишень вульвы через 14 дней после введения ДБМА. Прорастанье нервных волокон - NF после введения аллогенного биоматериала. Непрямой иммунопероксидазный метод выявления NF с докраской гематоксилином. Ув. x400.

В это же время отмечается усиление степени васкуляризации ткани. Появляются многочисленные гемокапилляры с расширенными и свободными просветами. Ресам⁺ клетки (эндотелиоциты) выявляются и в сосочковом, и сетчатом слоях собственной пластинки в виде эндотелиальной выстилки сосудов и почек роста (Рисунок 40).

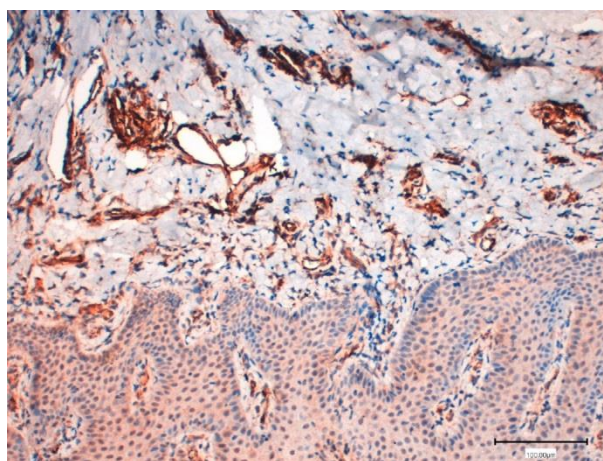
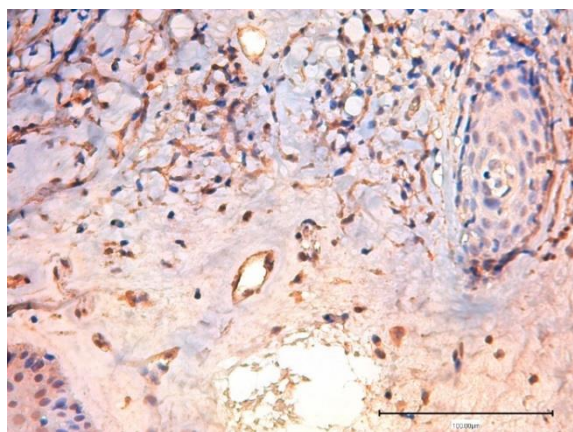
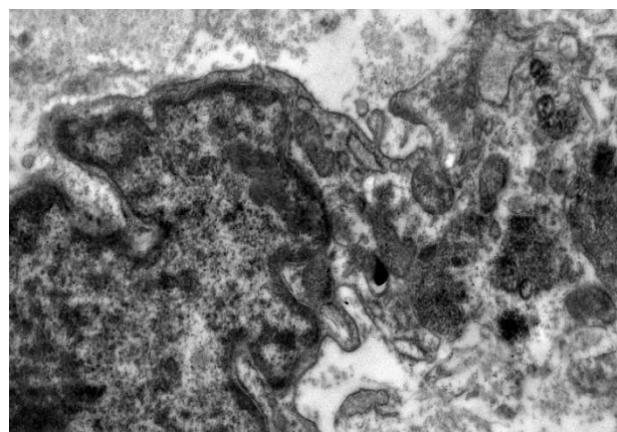


Рисунок 40 - Склерозирующий лишень вульвы через 14 дней после введения ДБМА. Появление Ресам⁺ эндотелиальных клеток после введения аллогенного биоматериала. Непрямой иммунопероксидазный метод выявления Ресам с докраской гематоксилином. Ув. x200.

Через 2 месяца после введения ДБМА в строме происходит снижение лимфоцитарной клеточной инфильтрации и замена ее на лимфо-макрофагальную с наличием фибробластических клеток. Появляются макрофаги, находящиеся на различных стадиях развития от малодифференцированных до зрелых гистиоцитов. Зрелые макрофаги имеют большие размеры и содержат эухроматин. Ядерно-цитоплазматическое отношение в макрофагах превышает единицу в сторону ядра. Они имеют инвагинированные ядра, что значительно увеличивает площадь их поверхности. В широком ободке цитоплазмы определяются лизосомы, фаголизосомы и остаточные тельца. Комплекс Гольджи хорошо развит и состоит из удлинённых цистерн и отпочковывавшихся везикул. Гранулярный эндоплазматический ретикулум представлен короткими каналами с фиксированными рибосомами. Ультраструктура клеток указывает на высокую секреторную и фагоцитарную активность (Рисунок 41).



а



б

Рисунок 41 - Склерозирующий лишай вульвы. Инфильтрация CD68⁺ клетками через 2 месяца после введения ДБМА (коричневое окрашивание клеток). а)

Непрямой иммунопероксидазный метод выявления CD68 с докраской гематоксилином. Ув. х400. б) фагоцитирующий макрофаг. Электронограмма. Ув. х 10000.

Через 6 месяцев после лечения ДАБ происходит восстановление нормального строения всех слоев дермы и структуры клеток многослойного

плоского эпителия. В соединительнотканной строме выявляются плотные, оформленные пучки коллагеновых волокон, которые располагаются под углом друг к другу и содержат умеренное количество основного вещества, что свидетельствует о полном восстановлении фибриллярной структуры. В сосочковом слое увеличивается степень васкуляризации. Появляются тонкостенные сосуды, мелкого калибра, что свидетельствует о восстановлении гистогематического барьера. Отсутствует стаз эритроцитов в просветах капилляров. Клеточный состав, включающий в себя фибробласты, зрелые макрофаги и единичные лимфоциты и приближается к норме (Рисунок 42).

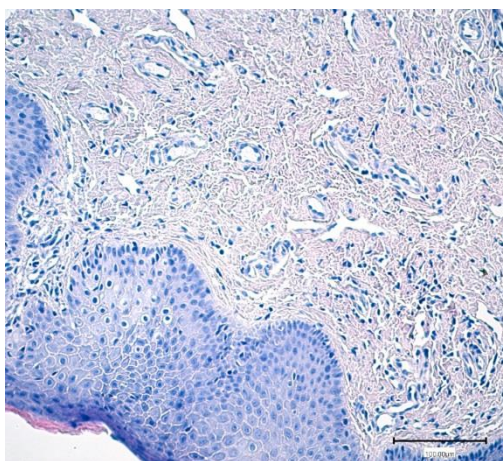


Рисунок 42 - Восстановление структуры кожи вульвы после введения аллогенного биоматериала через 6 месяцев. Окраска гематоксилином и эозином.

Таким образом, метод внутрикожного введения диспергированного биоматериала Аллоплант позволяет добиться полного восстановления нормальной структуры кожи в очагах склерозирующего лишая. Количество препарата и кратность введения зависят от вида бляшек и площади зоны поражения. При склероатрофических бляшках и большой зоне поражения необходимо проведение повторных процедур с промежутками 6-9 месяцев.

ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Исследование, которое было опубликовано в 2001 году показало, что частота СЛ у девочек в возрасте 2–16 лет составляет 1:900 [134]. В 2020 году L.E. Melnick с соавт., оценили распространенность заболевания в 0,1% среди населения США в целом и только 0,01% в детской подгруппе (пациенты до 18 лет) [130]. Полученные нами данные показывают, что частота накопленной заболеваемости СЛ у девочек в возрасте от 0 до 17 лет, проживающих в Республике Башкортостан в 2023 году, составила 0,46 ‰. В крупных городах она значительно превышает среднереспубликанский показатель. Так в г. Уфе (крупном промышленном центре с населением более 1 млн. человек) она равняется 0,63 ‰, а в Стерлитамаке (втором по величине городе РБ) – 0,83 ‰. Доля больных со СЛ в структуре гинекологических заболеваний у девочек РБ составляет 5,4%. Эти цифры позволяют говорить о том, что, несмотря на заключение информационного центра по генетическим и редким заболеваниям (GARD), Национальной организации по редким заболеваниям (NORD) и Национального института здоровья (NIH) [135], СЛ у девочек РБ нельзя отнести к орфанному заболеванию.

Опубликованные данные голландского реестра заболеваний показали, что частота СЛ возросла в 2 раза: с 7,4 на 100 000 женщин в 1991 г. до 14,6 на 100 000 женщин в 2011 г. [138]. Однако в доступной литературе мы не нашли данных о динамике заболеваемости СЛ у девочек. Проведённое нами сравнение количества поступающих больных с СЛ в детские гинекологические отделения, которые обслуживали всех девочек республики Башкортостан в разные периоды времени позволили продемонстрировать значительный прирост количества девочек со СЛ за последние 20 лет, начиная с 1996 года. Общее количество юных пациенток со СЛ за период 1996-2005 составило 103 человек, а за период 2015-2023 годы – 202. Таким образом, количество больных за одинаковые промежутки времени увеличилось на 96,2%.

В последнее время широко обсуждается влияние бытовых и гигиенических факторов на риск развития и характер течения СЛ вульвы [4]. Уровень жизни населения Республики Башкортостан, гигиенические навыки, пищевые предпочтения с 90-х годов до середины второго десятилетия 21 века претерпели значительные изменения. Для выявления причин роста заболеваемости СЛ необходимо провести детальное изучение этих параметров.

В большинстве исследований, посвященных эпидемиологии СЛ подчеркивается значимость возраста дебюта заболевания. Выявлено, что СЛ чаще всего поражает женщин в периоды физиологической гипоэстрогении, то есть в возрасте 40–60 лет, и препубертатном периоде [97]. Каждый возрастной период детства характеризуется определенными и взаимосвязанными изменениями эндокринной и иммунной систем, которые в свою очередь обуславливают формирование определенных заболеваний [5]. Исходя из этого мы провели анализ частоты выявления СЛ у девочек не только с календарным возрастом, но и с определенным возрастным периодом детства. Средний возраст пациенток в обеих группах практически не отличался и составил в 1 группе $9,8 \pm 0,4$ лет, а во 2 группе – $9,4 \pm 0,3$ года ($p = 0,44$). Но, основная часть больных второй группы представлена пациентками препубертатного периода, в то время как в группе 1 большинство больных распределялись поровну в препубертатном и пубертатном периоде. Таким образом, большинство девочек со СЛ вульвы находятся в препубертатном периоде, которые в отличие от более ранних периодов детства характеризуется активацией работы коры надпочечников и ростом секреции половых гормонов.

Есть данные, что пик заболеваемости у девочек приходится на возрастной период от четырех до шести лет, а доля больных этого возраста составляет 7–15% всех случаев склерозирующего лишая вульвы [37,156]. Выявлено, что средний возраст появления симптомов у девочек со склерозирующим лишаем вульвы равен 7,1 года, а средняя задержка от появления симптомов до постановки диагноза равна 1,3 года [83].

Изучение данных, полученных нами при опросе родителей наших пациенток, о дебюте заболевания у девочек в зависимости от возраста и возрастного периода показало, что у третьей части больных первые симптомы заболевания появлялись в возрасте 5-6 лет (67 девочек – 33,1%). Пик заболеваемости приходился на время перехода от периода среднего к периоду позднего детства. Наименьшее число девочек отмечало первые симптомы болезни в возрасте 2 и 17 лет (по 2 ребенка – 0,99%). Резко снижалась заболеваемость в возрастном промежутке 11-14 лет, что соответствует возрасту менархе, началу I фазы пубертатного периода.

В проведенных клинических исследованиях получен ряд доказательств возможного участия аутоиммунного дисбаланса, в частности аутоиммунного ответа на кожный антиген(ы), в LS. Показана связь СЛ с аутоиммунными заболеваниями, такими как псориаз, красный плоский лишай или морфея [66]. Было выявлено, что у 48% пациентов с ЛС наблюдаются активные тканевые аутоантитела [174]. У обследованных нами 202 девочек в возрасте от 2 до 17 лет аутоиммунные заболевания такие как аутоиммунный тиреоидит и витилиго выявлялись чаще, чем в среднем у детей в Республике Башкортостан. В частности, по аутоиммунному тиреоидиту это соотношение составило 1,4 против 0,5% ($p \leq 0,05$), а доля этих пациенток составила 3,3%. По данным зарубежных исследований, у женщин со СЛ аутоиммунные заболевания щитовидной железы были выявлены в 4,7% случаев, а анти tiroидные антитела в 2,7% [58].

Имеются данные о том, что несмотря на то, что у детей только 4% имеют сопутствующие аутоиммунные заболевания, но 56% их родителей или бабушек и дедушек имели их. Наличие в семейном анамнезе аутоиммунной патологии чаще встречается у детей с ранним началом СЛ, и чаще связан с наличием DQ7 [134].

В нашем исследовании наличие аутоиммунной патологии у ближайших родственников (аутоиммунный тиреоидит, ревматоидный артрит, гнездная алопеция, красная волчанка) отмечено всего у 15 девочек, что составило 7,4%. В 6,4% ($n = 13$) наблюдений в семейном анамнезе было отмечено наличие псориаза у отцов и дедушек. В целом аутоиммунные заболевания были выявлены у 13,8%

ближайших родственников девочек со СЛВ, что сопоставимо с данными, полученными S. Simpkin, A. Oakley (2007), которые равнялись 5% [174]. Однако в последних работах, посвященных оценке антител к тиреоглобулину и анти тиреоидной пероксидазе при педиатрическом СЛВ не было выявлено статистической значимости между исследуемой и контрольной группами (анти-ТГ $p = 0,379$, анти-ТПО $p = 0,96$) и значимой корреляции с анти тиреоидными антителами у девочек, имеющих семейный анамнез аутоиммунных заболеваний [59,186].

Проведенные недавно исследования показывают, что 15–34% взрослых женщин и 14% у девочек со СЛ, страдают аллергией [124]. Среди обследованных нами девочек со СЛ значительным было и число имеющих аллергические заболевания. Доля пациенток с зарегистрированными в листе уточненных диагнозов формы 112/у аллергических заболеваний у наших пациенток составила 15,3% ($n = 31$). Наличие тех или иных проявлений аллергии мы выявили у 24,8% ($n = 50$) девочек. Чаще всего присутствовали зарегистрированные в медицинских документах проявления пищевой аллергии, она была выявлена у 15,3 % ($n = 31$) пациенток. В 5,4% ($n = 11$) случаях отмечалась лекарственная аллергия. Бытовую аллергию имели 1,9% ($n = 4$) и поллиноз 2,5% ($n = 5$) девочек. Таким образом, аллергия или аутоиммунная патология была выявлена у 43,4% наших пациенток. Такая высокая доля клинических проявлений нарушения иммунитета у девочек с СЛ вульвы подтверждает их роль в патогенезе этого заболевания. Так же, как и сами девочки их ближайшие родственники часто имели аллергическую патологию, она наблюдалась у них в 9,9% ($n = 20$).

Описано, что у 5 - 10 -12% пациентов со склеротическим лишаем есть родственники с тем же заболеванием [174,185], но, возможно, этот процент намного выше [126]. Эта группа пациентов заслуживает пристального внимания, так как так как у них выше риск развития рака кожи вульвы (4,1% против 1,2%, $P < 0,05$) [185].

Доля семейного характера СЛ в нашем исследовании составила всего 3,96 % ($n = 8$). В пяти случаях СЛ болели мамы, а в 3 бабушки по материнской линии. У

одной из матерей со СЛ вульвы был выявлен рак языка, развившийся на фоне СЛ. Ранее начало заболевания, в возрасте 2 лет, отмечено только у одной пациентки с семейным характером СЛ. Возраст остальных девочек колебался в пределах от 4 до 9 лет. Средний возраст в этой группе составил 7,14 лет, что не отличается от среднего возраста дебюта заболевания в целом, который равен 7,2 годам.

Трудности дифференциальной диагностики СЛ с другими лихеноидными дерматозами стимулируют исследователей к поиску специфических критериев диагностики этих заболеваний одним из направлений этого поиска является дерматоскопия [1,98,120,146]. Единственное исследование, посвящённое изучению дерматоскопических критериев СЛВ у девочек показало, что обычными структурами в очагах поражения являются желтовато-белые бесструктурные области, белые линейные полосы, фолликулярные кератотические пробки и структуры, похожие на клеверные листья. Жёлтовато-белые бесструктурные области и белые линейные полосы показали самую высокую специфичность. Дерматоскопические результаты различались в зависимости от различных поражённых областей, что, по мнению авторов, является основой для дальнейшего понимания характеристик различных участков склерозирующего лишена вульвы в детской популяции [112]. При проведении анализа наиболее часто встречающихся дерматоскопических признаков мы выявили, что наиболее часто выявляемыми признаками являются белые бесструктурные области, борозды и нерегулярные линейные структуры. Частота выявления типичных дерматоскопических признаков СЛВ увеличивается с возрастом девочек с 5 до 10. Мы считаем наиболее важным для проведения дифференциальной диагностики выявление гиперкератотических (для них характерно наличие нерегулярной линейной структуры) или склероатрофических бляшек и нормальный цвет окружающей кожи.

Поскольку определение тяжести процесса позволяет выбрать оптимальную схему терапии [21;26], предложено несколько классификаций тяжести заболевания, но все они разработаны для взрослых женщин [86;182]. Е.В. Колесникова с соавторами на основании изучения морфологической и

клинической характеристик различных вариантов течения СЛВ у взрослых женщин сделали вывод, что морфологические характеристики не являются специфичными и разработали клиническую классификацию, на основании которой предложили дифференцированные схемы лечения [26]. Полученные нами данные о характерных клинических признаках СЛВ у девочек, показали, что тяжесть заболевания должна определяться по таким признакам как сращения, стеноз и атрофия. В предложенной для взрослых женщин классификации степени тяжести СЛВ преддверье влагалища считается суженным, если возможно введение только 2 пальцев [79]. В детском возрасте этот критерий использовать невозможно. Мы считали стенозом преддверья влагалища наличие плотных спаек между малыми и большими половыми губами у клитора и задней спайки, которые ограничивали растяжимость тканей, или вход во влагалище был сужен из-за выраженных рубцовых изменений окружающих тканей. Стеноз наблюдался 10,4% (n = 21) девочек за счет выраженных рубцовыми изменениями тканей вульвы и сопровождался атрофией клитора и малых половых губ. Эрозии и трещины не являются постоянными проявлениями СЛВ и, хотя провоцируют жалобы, но не характеризуют тяжесть и глубину поражения кожи вульвы. Площадь гиперкератоза так же не коррелирует с тяжестью поражения кожи вульвы [131].

Сопоставление вида бляшек и их гистологической структуры позволило нам предположить, что при склероатрофических бляшках изменения эпителия, а именно дермы носят более выраженный характер и гиперкератотические изменения эпителия (гиперкератотические бляшки) являться начальной стадией развития склерозирующего лишена (Рисунки 14, 16). При лечении было выявлено что на первом этапе склероатрофические бляшки могут трансформироваться в гиперкератотические (Рисунки 37, 38), что подтверждает сделанное предположение.

В результате проведенного исследования нами было выделено 3 степени тяжести поражения кожи вульвы при СЛ у девочек:

- первая степень тяжести характеризуется наличием гиперкератотических бляшек, небольшой площадью поражения (1-3 зоны), отсутствием сращений, атрофии и стеноза, при гистологическом исследовании характерным признаком является наличие лимфоцитарных инфильтратов в дерме.

- вторая степень тяжести характеризуется появлением склероатрофических очагов, увеличением зоны поражения и началом проявлений атрофии и стеноза, при гистологическом исследовании выявляются очаги фиброза.

- третья степень тяжести была характеризуется склероатрофическими очагами поражения и проявлениями атрофии и стеноза.

1 степень тяжести СЛ была выявлена у 74,8% (n = 151) девочек, 2 степень – у 20,3 (n = 41) и 3 степень у 4,9% (n = 10).

В. Morrel с соавт. (2020) провели изучение гистопатологических признаков СЛ вульвы в подростковой популяции, он включал биопсию кожи, взятых у 100 пациенток и подробный анализ наличия или отсутствия наиболее важных гистопатологических признаков. Гистологические исследования показали, что гиперкератоз, склероз гомогенизированного коллагена/кожи и значительная вакуолизация эпидермальных кератиноцитов наблюдались почти всегда; эпидермальная атрофия присутствовала в половине случаев. Умеренная или глубокая периваскулярная инфильтрация и расширенные сосуды наблюдались у трех четвертей субъектов. Перифолликулярный дерматит был выявлен более чем в половине случаев, а обструкция волосяных фолликулов в одной трети случаев. Характерные для СЛВ изменения нервов и потовых желез не были выявлены. Интерстициальный инфильтрат в 80% случаев был глубоким, хотя большая его часть была поверхностной. Большинство оцененных гистопатологических признаков статистически не отличались от периода до или после полового созревания. В совокупности авторы пришли к выводу, что ряд гистопатологических особенностей, характерных для взрослого СЛ, также присутствовали для СЛ у детей даже в очень молодом возрасте, включая гистопатологические особенности, связанные с аутоиммунным заболеванием, что подтверждает идею о схожем патогенезе [181]. Нами при изучении морфологии

СЛ у девочек с помощью микроскопии, иммуногистохимии и электронной микроскопии было выявлено, что в эпителиальном слое проявляются признаки снижения барьерной функции за счет воспалительно-клеточной инфильтрации, отека перинуклеарных и межклеточных пространств. Гиперпластические изменения эпителия, проявляющиеся увеличением PCNA⁺ клеток, как в базальном слое, так и в шиповатом, по мнению ряда авторов, является отражением местной тканевой гипоксии [29].

В дерме обнаружено также нарушение микроциркуляции, нейродистрофия, деградация коллагеновых волокон стромы и замещение их аваскулярной плотной волокнистой неоформленной соединительной тканью – рубцом. В воспалительных инфильтратах наблюдалась высокая активность лимфоцитов, приводящая к разрушению клеток соединительной ткани и, возможно, образованию аутоантигенов, возникающих при разрушении коллагена. Что способствует хронизации воспалительного процесса с наличием аутоиммунного компонента. Это подтверждается тем, что присутствующие в очагах макрофаги – немаловажные по значимости иммунные клетки – отличались морфофункциональной незрелостью и были в дефиците.

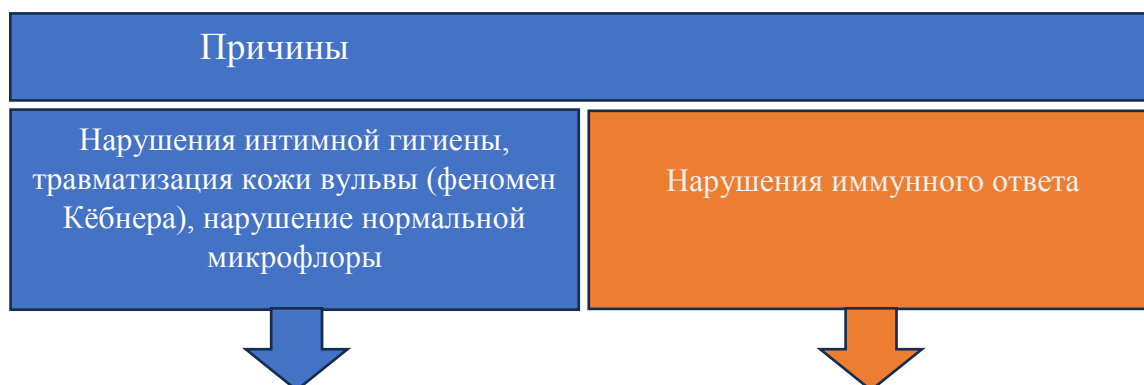
Изменения в дерме при СЛ не имели различий зависящих от возраста больных, что подтверждается данными литературы [172]. Происходило разрушение эпителиоцитов, нарушение базальной мембраны, формирование обширных очаги с воспалительно-клеточной инфильтрацией (нейтрофилы, лимфоциты, макрофаги, лаброциты и эозинофилы), нарушение микроциркуляции, нейродистрофию, деградацию коллагеновых волокон стромы и замещение их аваскулярной плотной волокнистой неоформленной соединительной тканью – рубцом. Обнаруженные при СЛ изменения в клетках дермы указывают на угнетение секреторной и фагоцитарной активности макрофагов под воздействием лимфокинов, что является признаком аутоиммунного процесса. В исследованиях последних лет высказано предположение о том, что типичная лимфоцитарная клеточная инфильтрация может указывать на участие интерлейкина-1 (IL-1) и антагониста рецептора IL-1, а некоторые типы антигенов лимфоцитов человека

связаны как с более высоким, так и с более низким риском развития склеротического лишая вульвы [82].

На основании выявленной микроструктурной патологии дермы вульвы патогенез СЛ можно представить следующим образом (Рисунок 43).

Разнообразие средств, которые гинекологи детского и юношеского возраста применяют для лечения СЛВ у девочек свидетельствует об отсутствии у врачей амбулаторного звена знаний современных зарубежных клинических рекомендаций. Данные проведенного нами анализа позволяют утверждать, что наиболее эффективным методом лечения являются ТГКС, однако и они не позволяют добиться длительной ремиссии. Это утверждение полностью соответствует общепринятым положениям. Сверхмощные или мощные местные стероиды, например, клобетазола пропионат или мометазона фуроат, являются препаратами первой линии для лечения генитального СЛ (GRADE 1, A) [46,97]. Однако в России на сегодняшний день отсутствуют утвержденные клинические рекомендации по диагностике и лечению СЛВ не только у детей, но и у взрослых.

Проведённое нами изучение сравнения эффективности топических глюкокортикоидов при лечении СЛВ у девочек показало, что после 30-дневного курса ТГКС зуд исчезает у 95,2% ($n = 20$) больных, а уменьшение зоны гиперкератоза наблюдается в 28,6% ($n = 6$) случаев, что превышает показатели, полученные зарубежными исследователями. В литературе описано, что хотя 60 до 70% пациентов с склерозирующим лихеном вульвы достигают полной ремиссии с помощью терапии первой линии, но от 30 до 40% пациентов продолжают жаловаться на зуд и дискомфорт [177] и более чем у двух третей больных возникают рецидивы заболевания уже в течение первого года [148].



Микроструктурные изменения в дерме	
- Снижение барьерной функции за счёт воспалительно-клеточной инфильтрации, отёка перинуклеарных и межклеточных пространств.	Образование лимфоцитарно-макрофагальных комплексов возле клеточного детрита или деструктивных стромальных элементов.
Нарушение микроциркуляции, нейродистрофия, деградация коллагеновых волокон стромы и замещение их аваскулярной плотной волокнистой, неоформленной соединительной тканью – рубцом.	Признаки перенапряжения ультраструктур и перегруженности цитоплазмы в свободных макрофагах. Угнетение секреторной и фагоцитарной активности под воздействием лимфокинов.
Клинические проявления	
Лихенезация, трещины, экхимозы эрозии, атрофия и фиброз.	Высокая частота аллергических заболеваний у девочек с СЛВ. Сочетание СЛВ с ветилиго. Хроническое-рецидивирующее течение. Положительный эффект при лечении ГКС.

Рисунок 43 - Патогенез СЛ.

При использовании стимуляторов регенерации исчезновение зуда наблюдалось только в 77% ($n = 57$), а уменьшение площади гиперкератоза было зарегистрировано в 18,9% случаев ($n = 14$). Применение топического препарата эстриола ни в одном из наблюдений не привело к исчезновению зуда и уменьшению площади гиперкератоза (Рисунок 44). При гистологическом исследовании биопсий кожи вульвы у девочек, получавших указанные виды лечения, мы не выявили случаев восстановления структуры дермы. Есть указания на то, что в отличие от дерматологической практики, в гинекологии применение топических ГКС с выраженной активностью может привести к выраженному

увеличению системной абсорбции и, соответственно, риску побочных эффектов [125]. Доказано, что длительное использование ГК приводит к необратимой атрофии кожи, рубцеванию и гипопигментации [142].

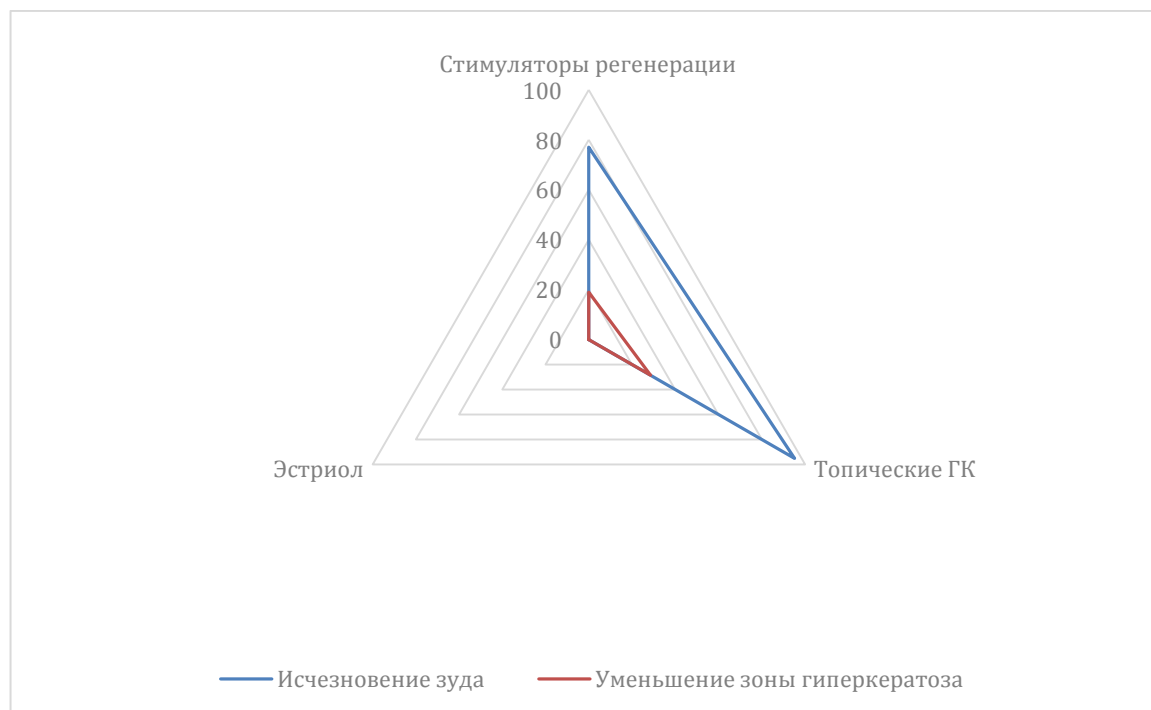


Рисунок 44 - Сравнение эффективности различных топических препаратов при лечении СЛВ у девочек.

После введения аллогенного биоматериала происходила полноценная регенерация кожи вульвы. Клинически это проявлялось в сокращении площади или полном исчезновении участков гиперкератоза (Рисунки 35 – 38), зуда и улучшения качества жизни больных. Морфологически определялось снижение воспалительно-клеточной инфильтрации, восстановление иннервации и васкуляризации, структуры стромальных элементов и, как следствие, эпителиального покрова (Рисунки 39 – 42).

Таким образом, применение для лечения атрофии и склероза при тяжелых форма СЛ у девочек приводит к восстановлению всех слоёв дермы.

ВЫВОДЫ

1. В Республике Башкортостан наблюдается увеличение выявляемости девочек со склерозирующим лихеном. Дебют склерозирующего лихена у девочек приходится на возраст 5-6 лет (33,1%). Накопленная заболеваемость склерозирующего лихена увеличилась за период с 1996 по 2004 годы и с 2015 по 2023 годы с 0,22 до 0,46 ‰, а число девочек, наблюдающихся в лечебно-профилактических учреждениях, возросло на 96,1%, с 103 до 202.

2. Тяжесть заболевания определяется видом бляшек СЛВ (гиперкератотические бляшки – начальная стадия, склероатрофические – поздняя), выраженностью фиброза и склероза тканей вульвы, протяженностью сращений малых половых губ и степенью их атрофии, стенозом входа во влагалище, поскольку интенсивность жалоб и величина бляшек не отражает глубину поражения кожи вульвы.

3. Цифровая вульвоскопия позволяет выявить основные дерматоскопические признаки склерозирующего лихена, имеющие характерные особенности в зависимости от возрастного периода детства.

4. Сравнительное изучение стандартных методов лечения и лечения с использованием аллогенного диспергированным биоматериала позволило не только восстановить нормальную структуру дермы в очагах поражения, но и уменьшить атрофию и склероз кожи вульвы. Применение сверхсильных и сильных топических ГКС не приводит к полному исчезновению очагов склерозирующего лихена, а длительное их применение усиливает склероз и атрофию.

5. Разработанный алгоритм лечения склерозирующего лихена вульвы у девочек с учетом тяжести заболевания (вида очагов, их площади, выраженности стеноза входа во влагалище, атрофии малых половых губ и капюшона клитора) позволяет получить стойкую ремиссию без нежелательных эффектов и может быть рекомендован к широкому клиническому применению.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

При профилактических осмотрах девочек в возрасте 3 и 6 лет необходимо проводить тщательный осмотр кожи вульвы и перианальной области.

Девочек не зависимо от наличия жалоб на зуд в области вульвы, при выявлении у них очагов депигментации и гиперкератоза необходимо направлять на прием к гинекологу, обслуживающему детей и подростков.

При приеме девочек с жалобами на зуд вульвы или имеющими зоны депигментации, гиперкератоза для проведения дифференциальной диагностики необходимо использовать вульвоскопию. Выявление таких характерных дерматоскопических элементов, как белые бессосудистые очаги и нормальный фон окружающей кожи, гиперкератотические или склероатрофические бляшки, борозды и полосы служат подтверждением диагноза СЛ. Учитывая сложность дифференциальной диагностики лихеноидных дерматозов кожи вульвы необходимо провести консультации с дерматологом.

Степень тяжести СЛ определяется по характеру бляшек СЛВ, выраженности атрофии, сращений и склероза.

Лечение СЛ необходимо начинать как можно быстрее, применяя сверхсильные топические кортикостероиды в течение 3 месяцев. Затем при достижении полноценной ремиссии переходить на поддерживающую терапию.

У больных с обширными склероатрофическими бляшками, и при выраженных проявлениях атрофии и склероза лечение нужно начать с внутрикожных инъекций диспергированного биоматериала Аллоплант. При резистентности к ГКС так же необходимо перейти на внутрикожные инъекции диспергированного биоматериала Аллоплант. Повторные инъекции ДБМА следует проводить через 6-9 месяцев при сохранении бляшек СЛ.

Учитывая хронический рецидивирующий характер заболевания, больные нуждаются в постоянном диспансерном наблюдении с кратностью 1 раз в 3 месяца.

С целью мониторинга эффективности терапии или своевременного выявления прогрессирования заболевания рекомендуется делать фотографические записи.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- ADSC – стволовые клетки, полученные из жировой ткани
- ePAQ–vulva – опросник личного здоровья — вульва
- IL–1 – интерлейкин–1
- IL–10 – интерлейкин–10
- MMP9 – металлопротеиназа 9
- НИИ – Национальный институт здоровья
- NORD – Национальная организация по редким заболеваниям
- Th1 – Т–хелперы 1 типа
- VASS – шкала тяжести архитектуры вульвы
- ВПЧ – вирус папилломы человека
- ДАБ – диспергированный аллогенный биоматериал
- ингибиторы АПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
- КП – клобетазол пропионата
- КПЛ – красный плоский лишай
- ЛЦ – лимфоциты
- МИК – местные ингибиторы кальциневрина
- МФ – макрофаги
- ОТП – обогащенная тромбоцитами плазма
- ПЛ – простой хронический лишай
- СЛ – склерозирующий лишай
- ТКС – топические кортикостероиды
- ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России – федеральное государственное бюджетное образовательное учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
- ФДТ – фотодинамическая терапия
- ЦП – цитоплазма
- Я – ядро

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аполихина, И. А. Вульвоскопия в практике акушера-гинеколога / И. А. Аполихина, Д. А. Малышкина // Акушерство и гинекология. – 2020. – № 56. – С. 18-26.
2. Аполихина, И. А. Инновационные подходы к лечению заболеваний вульвы на основе высокочастотного фокусированного ультразвука / И. А. Аполихина, Д. А. Малышкина, Т. А. Тетерина // Акушерство и гинекология. – 2020. – № 12. – С. 230-233.
3. Белая, Ю. М. Опыт проведения ультразвуковой кавитации в лечении склерозирующего лишена у девочек / Ю. М. Белая, Н. В. Зароченцева // Вопросы практической кольпоскопии. Генитальные инфекции. – 2022. – № 3. – С. 60-65.
4. Бытовые и гигиенические факторы риска и их влияние на развитие и течение склеротического лишена вульвы / Е. В. Колесникова, А. В. Жаров, М. А. Пенжоян, М. В. Слащева // Женское здоровье и репродукция. – 2023. – № 4 (59). – С. 35-41.
5. Ваганов, П. Д. Периоды детского возраста / П. Д. Ваганов, Э. Ю. Яновская, Э. Т. Манджиева // Российский медицинский журнал. – 2018. – Т. 24, № 4. – С. 185-190.
6. Восстановление физиологического состояния эпителия вульвы у девочек и девушек с дерматозом различного генеза / Е. В. Уварова, А. К. Джангишиева, З. К. Батырова [и др.] // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2022. – Т. 18, № 3. – С. 46-54.
7. Вульвовагинит: пособие по обследованию состояния репродуктивной системы детей и подростков / сост.: Е. В. Уварова, Д. И. Тарусин. – М., 2009. – 232 с.
8. Джангишиева, А. К. Склерозирующий лишень вульвы: современный взгляд на клинические проявления, диагностику и методы лечения (аналитический обзор) / А. К. Джангишиева, Е. В. Уварова, З. К. Батырова // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2018. – Т. 14, № 3. – С. 34-50.

9. Дикке, Г. Б. Влагалищные дилататоры в профилактике и лечении стеноза и болевых синдромов влагалища / Г. Б. Дикке, В. В. Остроменский, Е. Ю. Щербатых // *Акушерство и гинекология*. – 2023. – № 12. – С. 181-188.
10. Жарикова, П. С. Патогенез генитального склероатрофического лихена: потенциальные генетические и иммунные маркеры развития / П. С. Жарикова, К. И. Плахова // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. – 2022. – Т. 21, № 1. – С. 95-100.
11. Зароченцева, Н. В. Влияние витамина D на течение склерозирующего лихена у девочек / Н. В. Зароченцева, Ю. М. Белая, Т. А. Клищенко // *Вопросы практической кольпоскопии. Генитальные инфекции*. – 2023. – № 2. – С. 24-28.
12. Зароченцева, Н. В. Перспективные методы лечения в терапии склерозирующего лихена вульвы / Н. В. Зароченцева, Л. К. Джиджихия // *Вопросы практической кольпоскопии. Генитальные инфекции*. – 2022. – № 2. – С. 56-64.
13. Зароченцева, Н. В. Склероатрофический лихен вульвы: современный взгляд на проблему / Н. В. Зароченцева, Л. К. Джиджихия // *Российский вестник акушера-гинеколога*. – 2018. – № 6. – С. 41-50.
14. Зырянов, С. К. Топические глюкокортикостероиды: эффективность и безопасность в гинекологии / С. К. Зырянов, О. И. Бутранова // *Акушерство и гинекология*. – 2021. – № 5. – С. 166-173.
15. Иммунопатогенез и иммунотерапия склерозирующего варианта течения склеротического лихена вульвы: проспективное когортное исследование / Е. В. Колесникова, А. В. Жаров, М. А. Пенжоян, Д. И. Дуплеева // *Кубанский научный медицинский вестник*. – 2023. – Т. 30, № 5. – С. 41-53.
16. Капошина, Т. П. Этиология патогенез и лечения склерозирующего лишая вульвы / Т. П. Капошина, А. Ю. Филюшкина // *Вестник РГМУ*. – 2014. – № 3. – С. 41-45.
17. Клинико-морфологические стадии склерозирующего лихена вульвы / А. В. Соколова, И. А. Аполихина, Н. В. Зайцев, Л. В. Чернуха // *Гинекология*. – 2020. – Т. 22, № 4. – С. 22-27.

18. Колесникова, Е. В. Клинико-морфологические и иммунологические аспекты фоновых заболеваний вульвы / Е. В. Колесникова, Г. А. Пенжоян, А. В. Жаров // *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. – 2019. – Т. 7, № 2. – С. 38-41.
19. Комплексная противорецидивная терапия различных вариантов течения склеротического лишена вульвы / Е. В. Колесникова, А. В. Жаров, Н. В. Мингалева, М. А. Пенжоян // *Гинекология*. – 2024. – Т. 26, № 2. – С. 176-184.
20. Кузьменко-Москвина, Ю. А. Вульварный склероатрофический лишень: терминология и клинико-морфологическая характеристика ассоциированных облигатных предраковых поражений вульвы / Ю. А. Кузьменко-Москвина, Т. А. Бич // *Евразийский онкологический журнал*. – 2019. – Т. 7, № 2. – С. 238-250.
21. Кузьменко-Москвина, Ю. А. Морфологическая, иммуногистохимическая и иммунофлюоресцентная диагностика типичных ранних и поздних элементов склероатрофического лишена / Ю. А. Кузьменко-Москвина // *Вестник ВГМУ*. – 2018. – Т. 17, № 6. – С. 55-63.
22. Лечение склерозирующего лишена вульвы фракционным CO₂ – лазером: проспективное клиническое исследование / И. А. Аполихина, А. В. Соколова, И. С. Балашов [и др.] // *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. – 2020. – Т. 8, № 2. – С. 48-50.
23. Лихеноидные дерматозы вульвы — клиника, морфология и дерматоскопическая картина / О. В. Парыгина, И. О. Смирнова, М. В. Оганесян [и др.] // *РМЖ. Медицинское обозрение*. – 2020. – № 4 (10). – С. 617-624.
24. Локализованная склеродермия. Клинические рекомендации. – [Б.м.], 2020. – Режим доступа: <https://www.rodv.ru/klinicheskie-rekomendacii/> (Дата обращения: 24.05.2025).
25. Малоинвазивная диагностика заболеваний вульвы с использованием панч-биопсию / И. А. Аполихина, А. В. Соколова, А. К. Мусаева, Н. В. Зайцев // *Акушерство и гинекология*. – 2020. – № 8. – С. 141-148.

26. Морфологические особенности различных вариантов течения склеротического лишена вульвы / Е. В. Колесникова, А. В. Жаров, С. С. Тодоров [и др.] // Вестник РУДН. – 2023. – Т. 27, № 1. – С. 17-38.
27. Новые подходы к лечению склеротического лишена вульвы в педиатрии / Е. В. Сибирская, И. В. Караченцова, И. А. Меленчук [и др.] // Эффективная фармакотерапия. – 2023. – № 19 (23). – С. 10-15.
28. Особенности микробиоценоза влагалища у девочек в возрасте от 3 до 8 лет со склерозирующим лихеном вульвы / А. К. Джангишиева, В. В. Муравьева, Е. В. Уварова [и др.] // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2022. – Т. 18, № 4. – С. 31-36.
29. Перспективы клеточной терапии в гинекологии / А. В. Соколова, К. А. Ушакова, Д. А. Борис, И. А. Аполихина // Женское здоровье и репродукция. – 2024. – № 2 (63). – С. 22-31.
30. Применение неодимового лазера в лечении дистрофических заболеваний вульвы / Ю. Э. Доброхотова, А. Ю. Азимова, Е. И. Боровкова [и др.] // РМЖ. Мать и дитя. – 2023 – Т. 6, № 2. – С. 138-144.
31. Психозмоциональный профиль больных склерозирующим лихеном вульвы / А. Г. Солопова, Е. Е. Ачкасов, А. Д. Макацария [и др.] // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2020. – Т. 14, № 2. – С. 203-210.
32. Семейный случай склероатрофического лишена / И. А. Горланов, Д. В. Заславский, О. К. Минеева [и др.] // Вестник дерматологии и венерологии. – 2017. – № 3. – С. 58-62.
33. Симакова, Е. Л. Новые технологии с применением аллогенных биоматериалов в терапии склероатрофического лишена / Е. Л. Симакова, И. В. Сахаутдинова, С. Ю. Муслимова // Онкогинекология. – 2016. – № 2. – С. 59-64.
34. Склероатрофический лишень вульвы. Комплексный подход к лечению / Е. А. Межевитинова, В. Н. Прилепская, М. А. Кепша [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2023. – Т. 22, № 6. – С. 46-53.

35. Склероатрофический лишень у детей: систематический обзор 4516 случаев / Г. Балакирски, Дж. Гротхаус, Дж. Альтенгартен, Х. Отт // Британский журнал дерматологии. – 2020. – Т. 182, № 1. – С. 231-233.

36. Склероатрофический лишень: этиология, клиника, лечение / Ю. Э. Доброхотова, Е. И. Боровкова, М. В. Бурденко [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2023. – Т. 22, № 2. – С. 109-114.

37. Склерозирующий лишень вульвы. Новые возможности негормонального лечения у девочек / А. Г. Джангишиева, З. К. Батырова, Е. В. Уварова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2020. – № 4. – С. 73-74.

38. Снарская, Е. С. Склероатрофический лишень аногенитальной локализации: клинико-морфологические, дифференциально-диагностические особенности и комплексный метод лечения / Е. С. Снарская, Ю. А. Семенчак // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2019. – № 3 (12). – С. 9-13.

39. Суркичин, С. И. Склерозирующий лишень вульвы / С. И. Суркичин, Л. С. Круглова, И. А. Аполихина // Акушерство и гинекология. – 2021. – № 8. – С. 160-165.

40. Суркичин, С. И. Фотодинамическая терапия в лечении склероатрофического лишена вульвы / С. И. Суркичин, Л. С. Круглова, И. А. Аполихина // Физиотерапевт. – 2023. – № 25. – С. 16-25.

41. Уилкинсон, Э. Заболевания вульвы: клиническое руководство / Э. Уилкинсон, И. Стоун. – М.: Бином, 2009. – 248 с.

42. Фотодинамическая терапия при дистрофических заболеваниях вульвы / Н. А. Арутюнян, С. Н. Кацалап, В. Ф. Хмелевская, А. И. Алехин // Радиация и риск. – 2022. – Т. 31, № 3. – С. 121-130.

43. Хрянин, А. А. Склероатрофический лишень: современные представления и гипотезы / А. А. Хрянин, А. В. Соколовская, В. К. Бочарова // Гинекология. – 2022. – Т. 24, № 3. – С. 212-218.

44. Чернова, Н. И. Эффективность применения липосомального гелевого покрытия с дигидрокверцетином фламена в терапии склеротического лишая

вульвы / Н. И. Чернова, И. С. Задорожная // Доктор.Ру. – 2022. – Т. 20, № 6. – С. 102-106.

45. Шперлинг, Н. В. Терапия склероатрофического лишена у женщин / Н. В. Шперлинг, Н. Б. Воронина, И. А. Шперлинг // Фарматека. – 2018. – № 6. – doi: 10.18565/pharmateca.2018.6.29-35.

46. 2021 European guideline for the management of vulval conditions / W. I. van der Meijden, M. J. Boffa, B. Ter Harmsel [et al.] // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. – 2022. – Vol. 36, № 7. – P. 952-972.

47. A double-blind, randomized prospective study evaluating topical clobetasol propionate 0.05% versus topical tacrolimus 0.1% in patients with vulvar lichen sclerosis / D. Funaro, A. Lovett, N. Leroux, J. Powell // J. Am. Acad. Dermatol. – 2014. – Vol. 71, № 1. – P. 84-91.

48. Abu-Gnameh, A. Principles and applications of fat grafting in plastic surgery / A. Abu-Gnameh, A. T. Perdanasari, E. M. Rees // Semin. Plast. Surg. – 2019. – Vol. 33, № 3. – P. 147-154.

49. Adipose tissue stromal vascular fraction and adipose tissue stromal vascular fraction plus platelet-rich plasma grafting: New regenerative perspectives in genital lichen sclerosis / M. Tedesco, B. Bellei, V. Garelli [et al.] // Dermatol. Ther. – 2020. – Vol. 33, № 6. – P. e14277.

50. Akel, R. Updates in lichen sclerosis: British Association of Dermatologists guidelines for the management of lichen sclerosis 2018 / R. Akel, C. Fuller // Br. J. Dermatol. – 2018. – Vol. 178, № 4. – P. 823-824.

51. Al-Niaimi, F. Peristomal lichen sclerosis: the role of occlusion and urine exposure? / F. Al-Niaimi, C. Lyon // Br. J. Dermatol. – 2013. – Vol. 168, № 3. – P. 643-646.

52. Altered global methylation and hydroxymethylation status in vulvar lichen sclerosis: further support for epigenetic mechanisms / T. Gambichler, S. Terras, A. Kreuter, M. Skrygan // Br. J. Dermatol. – 2014. – Vol. 170, № 3. – P. 687-693.

53. An autoimmune phenotype in vulvar lichen sclerosus and lichen planus: a Th1 response and high levels of microRNA-155 / A. Terlou, L. A. Santegoets, W. I. van der Meijden [et al.] // *J. Invest. Dermatol.* – 2012. – Vol. 132, № 3. – P. 658-666.
54. Anogenital lichen sclerosus / M. M. Gautam, V. Singh, N. J. Nadkarni, S. P. Patil // *Indian J. Sex. Transm. Dis. AIDS.* – 2020. – Vol. 41, № 1. – P. 1-9.
55. Anogenital lichen sclerosus et atrophicus lesions in a case series of cancer patients on immunotherapy / V. Conteduca, M. Medri, L. Mazzoni [et al.] // *Cancer Immunol. Immunother.* – 2022. – Vol. 71, № 6. – P. 1545-1548.
56. Arif, T. Extragenital lichen sclerosus: a comprehensive review / T. Arif, R. Fatima, M. Sami // *Australas. J. Dermatol.* – 2022. – Vol. 63, № 4. – P. 452-462.
57. Arlen, A. M. Lichen sclerosus in prepubertal girls: an uncommon but treatable cause of lower urinary tract symptoms / A. M. Arlen, M. Wang, A. Vash-Margita // *Urology.* – 2020. – Vol. 137. – P. e1-e2.
58. Association of autoimmune diseases with lichen sclerosus in 532 male and female patients / A. Kreuter, Y. Kryvosheyeva, S. Terras [et al.] // *Acta Derm. Venereol.* – 2013. – Vol. 93, № 2. – P. 238-241.
59. Associations vulvar lichen sclerosus with autoimmune thyroid diseases / M. J. Zieba-Domalik, D. Orszulak, K. Nizinski [et al.] // *Ginekol. Pol.* – 2025. – Vol. 96, № 4. – P. 235-240.
60. Athota, K. Vulvar lichen sclerosus in children: a prospective study over a 3 year period / K. Athota, S. A. Kolalapudi // *Indian J. Paediatr. Dermatol.* – 2021. – Vol. 22, № 2. – P. 131-135.
61. Attili, V.R. Clinical and histopathological spectrum of genital lichen sclerosus in 133 cases: focus on the diagnosis of pre-sclerotic disease / V. R. Attili, S. K. Attili // *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.* – 2022. – Vol. 88, № 6. – P.774-780.
62. Autoantibodies to extracellular matrix protein 1 in lichen sclerosus / N. Oyama, I. Chan, S. M. Neill [et al.] // *Lancet.* – 2003. – Vol. 362, № 9378. – P. 118-123.

63. Autoimmune and dermatologic conditions associated with lichen sclerosis / A. K. Bieber, A. B. Steuer, L. E. Melnick [et al.] // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2021. – Vol. 85, № 1. – P. 228-229.
64. Balanitis xerotica obliterans with urethral stricture after hypospadias repair / S. Uemura, J. M. Hutson, A. A. Woodward [et al.] // *Pediatr. Surg. Int.* – 2000. – Vol. 16, № 1-2. – P. 144-145.
65. Baldo, M. The contribution of drugs to lichen sclerosis / M. Baldo, I. Ali, F. Wojnarowska // *Clin. Exp. Dermatol.* – 2014. – Vol. 39, № 2. – P. 234.
66. Beigi, P. K. M. The immunogenetics of morphea and lichen sclerosis / P. K. M. Beigi // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2022. – Vol. 1367. – P. 155-172.
67. Bercaw-Pratt, J. L. Clinical recommendation: Pediatric lichen sclerosis / J. L. Bercaw-Pratt, L. A. Boardman, J. S. Simms-Cendan // *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.* – 2014. – Vol. 27, № 2. – P. 111-116.
68. Birenbaum, D. L. High prevalence of thyroid disease in patients with lichen sclerosis / D. L. Birenbaum, R. C. Young // *J. Reprod. Med.* – 2007. – Vol. 52, № 1. – P. 28-30.
69. British Association of Dermatologists guidelines for the management of lichen sclerosis, 2018 / F. M. Lewis, F. M. Tatnall, S. S. Velangi [et al.] // *Br. J. Dermatol.* – 2018. – Vol. 178, № 4. – P. 839-853.
70. Calleja-Agius, J. The urogenital system and the menopause / J. Calleja-Agius, M. P. Brincat // *Climacteric J. Int. Menopause Soc.* – 2015. – Vol. 18, № 1. – P. 18-22.
71. Case series of patients with chronic foot ulcers treated with autologous platelet-rich plasma / R. R. Yotsu, S. Hagiwara, H. Okochi, T. Tamaki // *J. Dermatol.* – 2015. – Vol. 42, № 3. – P. 288-295.
72. Chamli, A. Lichen sclerosis / A. Chamli, A. Souissi. – Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022. – 9 p.
73. Characterization of freshly isolated and cultured cells derived from the fatty and fluid portions of liposuction aspirates / K. Yoshimura, T. Shigeura, D. Matsumoto [et al.] // *J. Cell Physiol.* – 2006. – Vol. 208, № 1. – P. 64-76.

74. Characterization of IgG autoantibodies to extracellular matrix protein 1 in lichen sclerosis / I. Chan, N. Oyama, S. M. Neill [et al.] // Clin. Exp. Dermatol. – 2004. – Vol. 29, № 5. – P. 499-504.
75. Childhood lichen sclerosis--a challenge for clinicians / M. Lagerstedt, K. Karvinen, M. Joki-Erkkilä [et al.] // Pediatr. Dermatol. – 2013. – Vol. 30, № 4. – P. 444-450.
76. Clinical evaluation of efficacy of triamcinolone acetonide with tacrolimus in the management of oral lichen planus: a pilot prospective observational study / C. Walia, N. S. Rallan, A. Premkumar, S. Roy // Contemp. Clin. Dent. – 2022. – Vol. 13, № 3. – P. 236-241.
77. Clinical features, complications and autoimmunity in male lichen sclerosis / D. Kantere, G. Alvergren, M. Gillstedt [et al.] // Acta Derm. Venereol. – 2017. – Vol. 97, № 3. – P. 365-369.
78. Clinical parameters in male genital lichen sclerosis: a case series of 329 patients / E. V. Edmonds, S. Hunt, D. Hawkins [et al.] // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. – 2012. – Vol. 26, № 6. – P. 730-737.
79. Clinical scoring system for vulvar lichen sclerosis / A. R. Günthert, K. Duclos, B. G. Jahns [et al.] // J. Sex. Med. – 2012. – Vol. 9, № 9. – P. 2342-2350.
80. Collagen-derived dipeptide, proline-hydroxyproline, stimulates cell proliferation and hyaluronic acid synthesis in cultured human dermal fibroblasts / H. Ohara, S. Ichikawa, H. Matsumoto [et al.] // J. Dermatol. – 2010. – Vol. 37, № 4. – P. 330-338.
81. Comorbid vulvar lichen planus and lichen sclerosis / T. Day, S. Moore, T. G. Bohl [et al.] // J. Low. Genit. Tract Dis. – 2017. – Vol. 21, № 3. – P. 204-208.
82. Cytokine alterations in lichen sclerosis: An immunohistochemical study / A. M. Farrell, D. Dean, P. Millard [et al.] // Br. J. Dermatol. – 2006. – Vol. 155, № 5. – P. 931-940.
83. Dendrinosis, M. L. Lichen sclerosis in children and adolescents / M. L. Dendrinosis, E. H. Quint // Curr. Opin. Obstet. Gynecol. – 2013. – Vol. 25, № 5. – P. 370-374.

84. Dermoscopy of morphea and cutaneous lichen sclerosis: clinicopathological correlation study and comparative analysis / E. Errichetti, A. Lallas, Z. Apalla [et al.] // *Dermatology*. – 2017. – Vol. 233, № 6. – P. 462-470.
85. Development and psychometric testing of an Electronic Patient-Reported Outcome Tool for Vulval Disorders (ePAQ-Vulva) / T. G. Gray, C. Alexander, G. L. Jones [et al.] // *J. Low. Genit. Tract Dis.* – 2017. – Vol. 21, № 4. – P. 319-326.
86. Development and validation of a clinical grading scale to assess the vulvar region: the Vulvar Architecture Severity Scale / A. Almadori, N. Zenner, D. Boyle [et al.] // *Aesthet. Surg. J.* – 2020. – Vol. 40, № 12. – P. 1319-1326.
87. Development of multifocal squamous cell carcinoma in lichen sclerosis et atrophicus of the penis associated to HCV hepatitis / P. Ena, P. Lorrai, A. Pintus [et al.] // *Andrologia*. – 2004. – Vol. 36, № 1. – P. 38-40.
88. Diagnosis and management of cutaneous and anogenital lichen sclerosis: recommendations from the Italian Society of Dermatology (SIDeMaST) / M. Papini, A. Russo, O. Simonetti [et al.] // *Ital. J. Dermatol. Venerol.* – 2021. – Vol. 156, № 5. – P. 519-533.
89. Diagnostic usefulness of dermatoscopy in differentiating lichen sclerous et atrophicus from morphea / W. H. Shim, S. W. Jwa, M. Song [et al.] // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2012. – Vol. 66, № 4. – P. 690-691.
90. Direct evidence of localised immunological damage in vulvar lichen sclerosis et atrophicus / R. J. Dickie, C. H. Horne, H. W. Sutherland [et al.] // *J. Clin. Pathol.* – 1982. – Vol. 35, № 12. – P. 1395-1397.
91. Does treatment of vulvar lichen sclerosis influence its prognosis? / S. M. Cooper, X. H. Gao, J. J. Powell, F. Wojnarowska // *Arch. Dermatol.* – 2004. – Vol. 140, № 6. – P. 702-706.
92. Dumitrescu, R. G. Epigenetic markers of early tumor development / R. G. Dumitrescu // *Methods Mol. Biol.* – 2012. – Vol. 863. – P. 3-14.
93. EC-SOD induces apoptosis through COX-2 and galectin-7 in the epidermis / J. S. Lee, L. Ys, B. Jeon [et al.] // *J. Dermatol. Sci.* – 2012. – Vol. 65, № 2. – P. 126-133.

94. Efficacy of 5-Aminolevulinic acid (ALA)-photodynamic therapy (PDT) in refractory vulvar lichen sclerosis: preliminary results / F. Zhang, D. Li, L. Shi [et al.] // *Med. Sci. Monit.* – 2021. – Vol. 27. – P. e927406.
95. Efficacy of topical progesterone versus topical clobetasol propionate in patients with vulvar lichen sclerosis - a double-blind randomized phase II pilot study / A. R. Günthert, A. Limacher, H. Beltraminelli [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2022. – Vol. 272. – P. 88-95.
96. Eshtiaghi, P. Fact or fiction? Adipose-derived stem cells and platelet-rich plasma for the treatment of vulvar lichen sclerosis / P. Eshtiaghi, L. A. Sadownik // *J. Low. Genit. Tract Dis.* – 2019. – Vol. 23, № 1. – P. 65-70.
97. Evidence-based (S3) guideline on (anogenital) lichen sclerosis / G. Kirtschig, K. Becker, A. Günthert [et al.] // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* – 2015. – Vol. 29, № 10. – P. e1-e43.
98. Exploring reflectance confocal microscopy as a non-invasive diagnostic tool for genital lichen sclerosis / D. Kantere, N. Neittaanmäki, K. Maltese [et al.] // *Exp. Ther. Med.* – 2022. – Vol. 23, № 6. – P. 410.
99. Expression of galectin-7 in vulvar lichen sclerosis and its effect on dermal fibroblasts / Y. Zhao, S. Zhao, H. Li [et al.] // *Oncol. Lett.* – 2018. – Vol. 16, № 2. – P. 2559-2564.
100. Expression of the CDK inhibitor p27kip1 and oxidative DNA damage in non-neoplastic and neoplastic vulvar epithelial lesions / G. F. Zannoni, B. Faraglia, E. Tarquini [et al.] // *Mod. Pathol.* – 2006. – Vol. 19, № 4. – P. 504-513.
101. Extracellular matrix protein 1 autoantibodies in male genital lichen sclerosis / E. V. Edmond, N. Oyama, I. Chan [et al.] // *Br. J. Dermatol.* – 2011. – Vol. 165, № 1. – P. 218-219.
102. Extracellular matrix protein 1 inhibits the activity of matrix metalloproteinase 9 through high-affinity protein/protein interactions / N. Fujimoto, J. Terlizzi, S. Aho [et al.] // *Exp. Dermatol.* – 2006. – Vol. 15, № 4. – P. 300-307.

103. Extragenital bullous lichen sclerosus on the anterior lower extremities: report of a case and literature review / N. Arnold, M. Manway, S. Stephenson, H. Lipkin // *Dermatol. Online J.* – 2017. – Vol. 23, № 6. – P. 13030/qt8dn3p7kv.
104. Fistarol, S. K. Diagnosis and treatment of lichen sclerosus: an update / S. K. Fistarol, P. H. Itin // *Am. J. Clin. Dermatol.* – 2013. – Vol. 14, № 1. – P. 27-47.
105. Gene expression profiling in male genital lichen sclerosus / E. Edmonds, G. Barton, S. Buisson [et al.] // *Int. J. Exp. Pathol.* – 2011. – Vol. 92, № 5. – P. 320-325.
106. Gerkowicz, A. Photodynamic therapy in the treatment of vulvar lichen sclerosus: a systematic review of the literature / A. Gerkowicz, P. Szczepanik-Kułał, D. Krasowska // *J. Clin. Med.* – 2021. – Vol. 10, № 23. – P. 5491.
107. Gibbon, K. L. Labial fusion in children: A presenting feature of genital lichen sclerosus? / K. L. Gibbon, A. P. Bewley, J. A. Salisbury // *Pediatr. Dermatol.* – 1999. – Vol. 16, № 5. – P. 388-391.
108. Goldstein, A. T. Topical calcineurin inhibitors for the treatment of vulvar dermatoses / A. T. Goldstein, D. Thaçi, T. Luger // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2009. – Vol. 146, № 1. – P. 22-29.
109. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations / G. H. Guyatt, A. D. Oxman, G. E. Vist [et al.] // *BMJ.* – 2008. – Vol. 336, № 7650. – P. 924-926.
110. Griffin, M. F. Use of lipotransfer in scleroderma / M. F. Griffin, A. Almadori, P. E. Butler // *Aesthet. Surg. J.* – 2017. – Vol. 37, № 3. – P. S33-S37.
111. Hallopeau, H. Leçons cliniques sur les maladies cutanées et syphilitiques / H. Hallopeau // *Union Med. Can.* – 1887. – Vol. 43. – P. 472.
112. Han, Y. Dermatoscopic features of vulvar lichen sclerosus in children: A retrospective study / Y. Han, R. Liu, Y. Li // *Pediatr. Dermatol.* – 2024. – Vol. 41, № 6. – P. 1091-1095.
113. Harrington, C. I. An investigation into the incidence of auto-immune disorders in patients with lichen sclerosus and atrophicus / C. I. Harrington, I. R. Dunsmore // *Br. J. Dermatol.* – 1981. – Vol. 104, № 5. – P. 563-566.

114. HCV poly U/UC sequence-induced inflammation leads to metabolic disorders in vulvar lichen sclerosis / Q. Cong, X. Guo, S. Zhang [et al.] // *Life Sci. Alliance*. – 2021. – Vol. 4, № 8. – P. e202000906.
115. High-intensity focused ultrasound treatment for non-neoplastic epithelial disorders of the vulva / L. Ruan, Z. Xie, H. Wang [et al.] // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* – 2010. – Vol. 109, № 2. – P. 167-170.
116. Hussein, M. R. A. Immunohistological analysis of CD34-positive dermal dendritic cells and microvessel density in the genital and extragenital lichen sclerosis / M. R. A. Hussein // *Actas Dermosifiliogr. (Engl. Ed.)*. – 2021. – Vol. 112. – P. 747-754.
117. Immunohistochemical evaluation of androgen receptors in genital and extragenital lichen sclerosis: Evidence for loss of androgen receptors in lesional epidermis / M. M. Clifton, I. B. Garner, S. Kohler, B. R. Smoller // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 1999. – Vol. 41, № 1. – P. 43-46.
118. Immunohistochemical evidence of skin immune system involvement in vulvar lichen sclerosis et atrophicus / P. Carli, A. Cattaneo, N. Pimpinelli [et al.] // *Dermatologica*. – 1991. – Vol. 182, № 1. – P. 18-22.
119. Inactivation of the CDKN2A and the p53 tumour suppressor genes in external genital carcinomas and their precursors / N. Soufir, S. Queille, M. Liboutet [et al.] // *Br. J. Dermatol.* – 2007. – Vol. 156, № 3. – P. 448-453.
120. Ink test: a useful technique to enhance extragenital lichen sclerosis diagnosis / D. Ramos-Rodríguez, M. Arteaga-Henríquez, V. Lukoviek, M. Markthaler // *Pediatr. Dermatol.* – 2022. – Vol. 39, № 4. – P. 648-649.
121. Is urinary incontinence associated with vulval lichen sclerosis in women? A cross-sectional study / L. Kirby, S. Gran, F. Orekoya [et al.] // *Br. J. Dermatol.* – 2021. – Vol. 185, № 5. – P. 1063-1065.
122. Ismail, D. Paediatric vulval lichen sclerosis: A retrospective study / D. Ismail, C. M. Owen // *Clin. Exp. Dermatol.* – 2019. – Vol. 44. – P. 753-758.
123. Jain, N. K. Platelet-rich plasma: a healing virtuoso / N. K. Jain, M. Gulati // *Blood Res.* – 2016. – Vol. 51, № 1. – P. 3-5.

124. Jensen, L. S. Childhood lichen sclerosis is a rare but important diagnosis / L. S. Jensen, A. Bygum // *Dan. Med. J.* – 2012. – Vol. 59, № 5. – P. A4424.
125. Kirtschig, G. Genital lichen sclerosis and lichen planus / G. Kirtschig, M. Kinberger // *Dermatologie (Heidelb).* – 2024. – Vol. 75, № 1. – P. 22-29.
126. Kirtschig, G. Lichen sclerosis-presentation, diagnosis and management / G. Kirtschig // *Dtsch. Arztebl. Int.* – 2016. – Vol. 113, № 19. – P. 337-343.
127. Klaber, R. Lichen sclerosis et atrophicans (Hallopeau) / R. Klaber // *Proc. R. Soc. Med.* – 1937. – Vol. 30, № 8. – P. 977-979.
128. Level of Foxp3, DNMTs, methylation of Foxp3 promoter region, and CD4 + CD25 + CD127low regulatory T cells in vulvar lichen sclerosis / L. Wang, J. L. Yi, H. Y. Chen [et al.] // *Kaohsiung J. Med. Sci.* – 2021. – Vol. 37, № 6. – P. 520-527.
129. Li, J. Underestimation of genital lichen sclerosis incidence in boys with phimosis: results from a systematic review / J. Li, C. Deng, Q. Peng // *Pediatr. Surg. Int.* – 2018. – Vol. 34, № 11. – P. 1245-1250.
130. Lichen sclerosis among women in the United States / L. E. Melnick, A. B. Steuer, A. K. Bieber [et al.] // *Int. J. Womens Dermatol.* – 2020. – Vol. 6, № 4. – P. 260-262.
131. Lichen sclerosis et atrophicus induced by carbamazepine: A case report / G. Pranteda, M. Muscianese, M. Grimaldi [et al.] // *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* – 2013. – Vol. 26, № 3. – P. 791-794.
132. Lichen sclerosis following genital piercing / S. Chan, R. E. Watchorn, A. Muneer, C. B. Bunker // *Int. J. STD AIDS.* – 2022. – Vol. 33, № 5. – P. 095646242210790–4.
133. Lichen sclerosis in adult men: a study of HLA associations and susceptibility to autoimmune disease / R. M. Azurdia, G. A. Luzzi, I. Byren [et al.] // *Br. J. Dermatol.* – 1999. – Vol. 140, № 1. – P. 79-83.
134. Lichen sclerosis premenarche: autoimmunity and immunogenetics / J. Powell, F. Wojnarowska, S. Winsey [et al.] // *Br. J. Dermatol.* – 2001. – Vol. 142, № 3. – P. 481-484.

135. Lichen sclerosis: an autoimmunopathogenic and genomic enigma with emerging genetic and immune targets / D. A. Tran, X. Tan, C. J. Macri [et al.] // *Int. J. Biol. Sci.* – 2019. – Vol. 15, № 7. – P. 1429-1439.
136. Lichen sclerosis: an immunohistochemical study / P. Marren, D. Dean, M. Charnock, F. Wojnarowska // *Br. J. Dermatol.* – 1997. – Vol. 136, № 4. – P. 508-514.
137. Lichen sclerosis: evidence that immunological changes occur at all levels of the skin / A. M. Farrell, P. Marren, D. Dean, F. Wojnarowska // *Br. J. Dermatol.* – 1999. – Vol. 140, № 6. – P. 1087-1092.
138. Lichen sclerosis: incidence and risk of vulvar squamous cell carcinoma / M. C. G. Bleeker, P. J. Visser, L. I. H. Overbeek [et al.] // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* – 2016. – Vol. 25, № 8. – P. 1224-1230.
139. Lichen sclerosis: The 2023 update / D. A. De Luca, C. Papara, A. Vorobyev [et al.] // *Front. Med. (Lausanne).* – 2023. – Vol. 10. – P. 1106318.
140. Lichen sclerosis-incidence and comorbidity: a nationwide Swedish register study / S. J. Gulin, F. Lundin, O. Eriksson, O. Seifert // *J. Clin. Med.* – 2024. – Vol. 13, № 10. – P. 2761.
141. Liegl, B. p53 immunostaining in lichen sclerosis is related to ischaemic stress and is not a marker of differentiated vulvar intraepithelial neoplasia (d-VIN) / B. Liegl, S. Regauer // *Histopathology.* – 2006. – Vol. 48, № 3. – P. 268-274.
142. Lipkin, D. Therapies and nursing care of women with vulvar dermatologic disorders / D. Lipkin, Y. Kwon // *J. Obstet. Gynecol. Neonatal. Nurs.* – 2014. – Vol. 43, № 2. – P. 246-252.
143. Long-term maintenance therapy for vulvar lichen sclerosis: the results of a randomized study comparing topical vitamin E with an emollient / A. Virgili, S. Minghetti, A. Borghi, M. Corazza // *Eur. J. Dermatol.* – 2013. – Vol. 23, № 2. – P. 189-194.
144. Low-concentration topical tacrolimus for the treatment of anogenital lichen sclerosis in childhood: maintenance treatment to reduce recurrence / Y. Li, Y. Xiao, H. Wang [et al.] // *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.* – 2013. – Vol. 26, № 4. – P. 239-242.

145. Male and female genital lichen sclerosis. Clinical and functional classification criteria / A. Latini, C. Cota, D. Orsini [et al.] // *Postepy. Dermatol. Alergol.* – 2018. – Vol. 35, № 5. – P. 447-453.

146. Mani, S. Dermoscopic keys in extragenital bullous hemorrhagic lichen sclerosis / S. Mani, B. Oberoi // *Dermatol. Pract. Concept.* – 2022. – Vol. 12, № 2. – P. e2022063.

147. Maronn, M. L. Constipation as a feature of anogenital lichen sclerosis in children / M. L. Maronn, N. B. Esterly // *Pediatrics.* – 2005. – Vol. 115, № 2. – P. 230-232.

148. Mashayekhi, S. The treatment of vulval lichen sclerosis in prepubertal girls: a critically appraised topic / S. Mashayekhi, C. Flohr, F. M. Lewis // *Br. J. Dermatol.* – 2017. – Vol. 176. – P. 307-316.

149. McPherson, T. Vulval lichen sclerosis and lichen planus / T. McPherson, S. Cooper // *Dermatol. Ther.* – 2010. – Vol. 23, № 5. – P. 523-532.

150. Meyrick Thomas, R. H. The association of lichen sclerosis et atrophicus and autoimmune-related disease in males / R. H. Meyrick Thomas, C. M. Ridley, M. M. Black // *Br. J. Dermatol.* – 1983. – Vol. 109, № 6. – P. 661-664.

151. Milligan, A. Lichen sclerosis et atrophicus following sunburn / A. Milligan, R. A. Graham-Brown, D. A. Burns // *Clin. Exp. Dermatol.* – 1988. – Vol. 13, № 1. – P. 36-37.

152. MiR-155-5p promotes fibroblast cell proliferation and inhibits FOXO signaling pathway in vulvar lichen sclerosis by targeting FOXO3 and CDKN1B / L. Ren, Y. Zhao, X. Huo, X. Wu // *Gene.* – 2018. – Vol. 653. – P. 43-50.

153. Multi-centre, phase II trial on the safety and efficacy of topical tacrolimus ointment for the treatment of lichen sclerosis / U. R. Hengge, W. Krause, H. Hofmann [et al.] // *Br. J. Dermatol.* – 2006. – Vol. 155, № 5. – P. 1021-1028.

154. Nair, P. A. Vulvar lichen sclerosis et atrophicus / P. A. Nair // *J. Midlife Health.* – 2017. – Vol. 8, № 2. – P. 55-62.

155. Naswa, S. Physician-administered clinical score of vulvar lichen sclerosis: a study of 36 cases / S. Naswa, Y. S. Marfatia // *Indian J. Sex. Transm. Dis. AIDS.* – 2015. – Vol. 36, № 2. – P. 174-177.
156. Nerantzoulis, I. Genital lichen sclerosis in childhood and adolescence-a retrospective case series of 15 patients: Early diagnosis is crucial to avoid long-term sequelae / I. Nerantzoulis, T. Grigoriadis, L. Michala // *Eur. J. Pediatr.* – 2017. – Vol. 176, № 10. – P. 1429-1432.
157. New nomenclature for vulvar disease / R. H. Kaufman, G. R. DiPaola, E. G. Friedrich [et al.] // *J. Cutan. Pathol.* – 1976. – Vol. 3. – P. 159-161.
158. Overexpression of wild-type p53 in lichen sclerosis adjacent to human papillomavirus-negative vulvar cancer / K. Vanin, J. Scurry, H. Thorne [et al.] // *J. Invest. Dermatol.* – 2002. – Vol. 119, № 5. – P. 1027-1033.
159. Oxidative stress is implicated in the pathogenesis of lichen sclerosis / C. S. Sander, I. Ali, D. Dean [et al.] // *Br. J. Dermatol.* – 2004. – Vol. 151, № 3. – P. 627-35.
160. Paediatric lichen sclerosis: a systematic review of 4516 cases / G. Balakirski, J. Grothaus, J. Altengarten, H. Ott // *Br. J. Dermatol.* – 2020. – Vol. 182, № 1. – P. 231-233.
161. Pappas-Taffer, L. K. Lichen sclerosis treatment & management / L. K. Pappas-Taffer, W. D. James. – Режим доступа: <https://emedicine.medscape.com/article/1123316-treatment> (Дата обращения: 24.05.2025).
162. Patient satisfaction of surgical treatment of clitoral phimosis and labial adhesions caused by lichen sclerosis / A. N. Flynn, M. King, M. Rieff [et al.] // *Sex. Med.* – 2015. – Vol. 3, № 4. – P. 251-255.
163. Paulis, G. Lichen sclerosis: the role of oxidative stress in the pathogenesis of the disease and its possible transformation into carcinoma / G. Paulis, E. Berardesca // *Res. Rep. Urol.* – 2019. – Vol. 11. – P. 223-232.
164. Pediatric lichen sclerosis: a review of the literature and management recommendations / H. Dinh, S. M. Purcell, C. Chung, A. L. Zaenglein // *J. Clin. Aesthet. Dermatol.* – 2016. – Vol. 9, № 9. – P. 49-54.

165. Pediatric vulvar lichen sclerosis-a review of the literature / D. Orszulak, A. Dulcka, K. Niziński [et al.] // *Int. J. Environ. Res. Public Health.* – 2021. – Vol. 18, № 13. – P. 7153.
166. Photodynamic therapy as a therapeutic alternative in vulvar lichen sclerosis: series of 8 cases / A. Imbernón-Moya, M. Martínez-Pérez, M. Churrucá-Grijelmo [et al.] // *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* – 2016. – Vol. 32, № 5-6. – P. 307-310.
167. Photodynamic therapy with green light for the treatment of vulvar lichen sclerosis - preliminary results / B. J. Osiecka, K. Jurczyszyn, P. Nockowski [et al.] // *Photodiagn. Photodyn. Ther.* – 2017. – Vol. 17. – P. 185-187.
168. Platelet-rich plasma for the treatment of lichen sclerosis / B. K. Villalpando, S. P. Wyles, L. A. Schaefer [et al.] // *Plast. Aesthet. Res.* – 2021. – № 8. – P. 63.
169. Potential role of the skin and gut microbiota in premenarchal vulvar lichen sclerosis: A pilot case-control study / S. Chattopadhyay, J. D. Arnold, L. Malayil [et al.] // *PLoS ONE.* – 2021. – Vol. 16, № 1. – P. e0245243.
170. Prevalence of vulvar lichen sclerosis in a general gynecology practice / A. T. Goldstein, S. C. Marinoff, K. Christopher, M. Srodon // *J. Reprod. Med.* – 2005. – Vol. 50, № 7. – P. 477-480.
171. Radiation-induced lichen sclerosis of the vulva: First report in the medical literature / L. R. Edwards, E. D. Privette, J. W. Patterson [et al.] // *Wien. Med. Wochenschr.* – 2017. – Vol. 167, № 3-4. – P. 74-77.
172. Salomon-Perzyńska, M. Lichen sclerosis—Algorytm postępowania diagnostyczno-terapeutycznego / M. Salomon-Perzyńska // *Forum Ginekol.* – 2018. – Vol. 40. – P. 42-48.
173. Sheinis, M. Development of the adult vulvar lichen sclerosis severity scale-a delphi consensus exercise for item generation / M. Sheinis, A. Selk // *J. Low Genit. Tract Dis.* – 2018. – Vol. 22, № 1. – P. 66-73.

174. Simpkin, S. Clinical review of 202 patients with vulval lichen sclerosis: A possible association with psoriasis / S. Simpkin, A. Oakley // *Austr. J. Dermatol.* – 2007. – Vol. 48, № 1. – P. 28-31.
175. Simpson, R. C. Lichen sclerosis priority setting partnership steering group "Future research priority for lichen sclerosis - result of James Lind Alliance Priority Setting Partnership" / R. C. Simpson, S. M. Cooper, G. Kirtchig // *Br. J. Dermatol.* – 2019. – Vol. 180, № 5. – P. 1236-1237.
176. Singh, N. Etiology, clinical features, and diagnosis of vulvar lichen sclerosis: a scoping review / N. Singh, P. Ghatage // *Obstet. Gynecol. Int.* – 2020. – Vol. 2020. – P. 7480754.
177. Singh, N. Treatment options in vulvar lichen sclerosis: a scoping review / N. Singh, N. Mishra, P. Ghatage // *Cureus.* – 2021. – Vol. 13, № 2. – P. e13527.
178. Single-cell and spatial transcriptomics of vulvar lichen sclerosis reveal multi-compartmental alterations in gene expression and signaling cross-talk / P. Sun, C. N. Kraus, W. Zhao [et al.] // *bioRxiv.* – 2024. – DOI: 10.1101/2024.08.14.607986.
179. Smith, S. D. Childhood onset vulvar lichen sclerosis does not resolve at puberty: a prospective case series / S. D. Smith, G. Fischer // *Pediatr. Dermatol.* – 2009. – Vol. 26, № 6. – P. 725-729.
180. Smith, S. D. Paediatric vulval lichen sclerosis / S. D. Smith, G. Fischer // *Australas. J. Dermatol.* – 2009. – Vol. 50, № 4. – P. 243-248.
181. Structured analysis of histopathological characteristics of vulvar lichen sclerosis in a juvenile population / B. Morrel, P. C. Ewing-Graham, I. A. M. van der Avoort [et al.] // *Human Pathol.* – 2020. – Vol. 106. – P. 23-31.
182. The "CIV Classification," a new proposal for the architectural grading of vulvar lichen sclerosis / V. Boero, C. A. Liverani, M. Brambilla [et al.] // *J. Low. Genit. Tract Dis.* – 2021. – Vol. 25, № 4. – P. 291-295.
183. The association of lichen sclerosis and erosive lichen planus of the vulva with autoimmune disease: a case-control study / S. M. Cooper, I. Ali, M. Baldo, F. Wojnarowska // *Arch. Dermatol.* – 2008. – Vol. 144, № 11. – P. 1432-1435.

184. The biological effects of quadripolar radiofrequency sequential application: a human experimental study / G. Nicoletti, A. I. Cornaglia, A. Faga, S. Scevola // *Photomed. Laser Surg.* – 2014. – Vol. 32, № 10. – P. 561-573.
185. The high rate of familial lichen sclerosis suggests a genetic contribution: an observational cohort study / V. Sherman, T. McPherson, M. Baldo [et al.] // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* – 2010. – Vol. 24, № 9. – P. 1031-1034.
186. The need of differential diagnosis between vulvar lichen sclerosis and autoimmune dermatoses in adolescent girls / A. Dulcka, J. Bodziony, M. Janik, A. Drosdzol-Cop // *Dermatol. Ther. (Heidelb).* – 2024. – Vol. 14, № 3. – P. 759-766.
187. The period prevalence of oral lichen planus in a cohort of patients with vulvar lichen sclerosis / H. Saunders, J. A. Buchanan, S. Cooper [et al.] // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* – 2010. – Vol. 24, № 1. – P. 18-21.
188. The use of PRP (platelet-rich plasma) in patients affected by genital lichen sclerosis: clinical analysis and results / M. Tedesco, G. Pranteda, G. Chichierchia [et al.] // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* – 2019. – Vol. 33, № 2. – P. e58-e59.
189. The vulvar microbiome in lichen sclerosis and high-grade intraepithelial lesions / L. Pagan, B. W. Huisman, M. van der Wurff [et al.] // *Front. Microbiol.* – 2023. – Vol. 14. – P. 1264768.
190. Tong, L. X. Pediatric lichen sclerosis: a review of the epidemiology and treatment options / L. X. Tong, G. S. Sun, J. M. Teng // *Pediatr. Dermatol.* – 2015. – Vol. 32, № 5. – P. 593-599.
191. Topal, İ. O. An uncommon cause of vulval pruritus in childhood: Lichen sclerosis / İ. O. Topal, A. T. Sayılğan, S. Kalçın // *Türk. Pediatri. Ars.* – 2014. – Vol. 49, № 1. – P. 86-87.
192. Topical tacrolimus for recalcitrant vulvar lichen sclerosis / E. Sotiriou, Z. Apalla, A. Patsatsi, D. Panagiotidou // *Eur. J. Dermatol.* – 2009. – Vol. 19, № 5. – P. 515-516.
193. Unusual remodeling of the hyalinization band in vulval lichen sclerosis by type V collagen and ECM 1 protein / C. A. Godoy, W. R. Teodoro, A. P. Velosa [et al.] // *Clinics (Sao Paulo).* – 2015. – Vol. 70, № 5. – P. 356-362.

194. UVA1 phototherapy for genital lichen sclerosis / P. E. Beattie, R. S. Dawe, J. Ferguson, S. H. Ibbotson // *Clin. Exp. Dermatol.* – 2006. – Vol. 31, № 3. – P. 343-7.
195. UV-A1 phototherapy vs clobetasol propionate, 0.05%, in the treatment of vulvar lichen sclerosis: a randomized clinical trial / S. Terras, T. Gambichler, R. K. Moritz [et al.] // *JAMA Dermatol.* – 2014. – Vol. 150, № 6. – P. 621-627.
196. Vulval lichen sclerosis: an Australasian management consensus / J. Yeon, A. Oakley, A. Olsson [et al.] // *Austr. J. Dermatol.* – 2021. – Vol. 62, № 3. – P. 292-299.
197. Vulvar cancer risk in women with lichen sclerosis: results of a cohort study / M. Corazza, A. Borghi, R. Gafa [et al.] // *J. Dtch. Dermatol. Hes.* – 2019. – Vol. 17, № 10. – P. 1069-1071.
198. Vulvar lichen sclerosis from pathophysiology to therapeutic approaches: evidence and prospects / M. Corazza, N. Schettini, P. Zedde, A. Borghi // *Biomedicines.* – 2021. – Vol. 9, № 8. – P. 950.
199. Vulvar lichen sclerosis: current perspectives / J. M. Krapf, L. Mitchell, M. A. Holton, A. T. Goldstein // *Int. J. Women's Health.* – 2020. – Vol. 12. – P. 11-20.
200. Vulvar vitiligo and lichen sclerosis in children: a clinical challenge / G. Veronesi, A. Viridi, M. Leuzzi [et al.] // *Pediatr. Dermatol.* – 2021. – Vol. 38, № 5. – P. 1012-1019.
201. Vyas, A. Genital lichen sclerosis and its mimics / A. Vyas // *Obstet. Gynecol. Clin. N. Am.* – 2017. – Vol. 44, № 3. – P. 389-406.
202. Wallace, H. J. Lichen sclerosis et atrophicus / H. J. Wallace // *Trans. St. Johns Hosp. Dermatol. Soc.* – 1971. – Vol. 57. – P. 9-30.
203. Weyers, W. Hypertrophic lichen sclerosis sine sclerosis: clues to histopathologic diagnosis when presenting as psoriasiform lichenoid dermatitis / W. Weyers // *J. Cutan. Pathol.* – 2015. – Vol. 42, № 2. – P. 118-129.
204. Winfield, H. Connective tissue diseases / H. Winfield, C. Jaworsky // *Lever's histopathology of the skin* / ed. by D. Elder, R. Elenitsas, B. Johnson. – 10th edition. – Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2009. – P. 303-307.

205. Yang, M. Screening differential circular RNAs expression profiles in vulvar lichen sclerosis / M. Yang, K. Sun, J. Chang // Biomed. Eng. Online. – 2022. – Vol. 21, № 1. – P. 51.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Система клинической оценки СЛ вульвы

Клинические проявления	1 степень (легкая)	2 степень (средняя)	3 степень (тяжелая)
Вид очагов	Гиперкератотические бляшки	Смешанный характер поражения	Склероатрофические бляшки
Распространенность очагов	1-2 зоны	3 зоны	4-5 зон
Сращения	отсутствуют	Частичные, тонкие сращения препуция и головки клитора и малых половых губ	Полные сращения препуция и головки клитора и малых половых губ
Стеноз	отсутствует	Сужение преддверья влагалища, позволяющее увидеть наружное отверстие уретры и девственную плеву	Сужение преддверья влагалища, не позволяющее увидеть наружное отверстие уретры и девственную плеву
Атрофия	отсутствует	Уменьшение и уплотнение клитора и малых половых губ	Малые половые губы и клитор не определяются

Алгоритм лечения склерозирующего лишена у девочек

