

Склероатрофический лишай: этиология, клиника, лечение

Ю.Э.Доброхотова, Е.И.Боровкова, М.В.Бурденко, А.Ю.Азимова,
Д.С.Давыдова, С.В.Прилуцкая, Д.А.Блинникова

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова,
Москва, Российская Федерация

Склероатрофический лишай (лихен) – доброкачественное прогрессирующее заболевание, характеризующееся выраженным кожным воспалением, истончением эпителия и зудом. Этиология склероатрофического лишая неизвестна. В патогенезе заболевания указываются аутоиммунные, гормональные, воспалительные и генетические факторы. Доминирующей клинической картиной является выраженный зуд, истончение ткани, диспареуния и дизурия. Хроническое воспаление постепенно приводит к необратимым изменениям архитектоники ткани. Препаратами первой линии терапии являются топические глюкокортикостероиды в течение 4–6 нед. Для улучшения трофики ткани эффективно комбинированное применение местных средств с гиалуроновой кислотой и ланолином.

Ключевые слова: склероатрофический лишай, лишай, вульводиния, топические глюкокортикостероиды, диспареуния, гиалуроновая кислота, ланолин, суперлимф

Для цитирования: Доброхотова Ю.Э., Боровкова Е.И., Бурденко М.В., Азимова А.Ю., Давыдова Д.С., Прилуцкая С.В., Блинникова Д.А. Склероатрофический лишай: этиология, клиника, лечение. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2023; 22(2): ??-??. DOI: 10.20953/1726-1678-2023-2-

Scleroatrophic lichen: etiology, clinical presentation, and treatment

Yu.E.Dobrokhotova, E.I.Borovkova, M.V.Burdenko, A.Yu.Azimova,
D.S.Davydova, S.V.Prilutskaia, D.A.Blinnikova

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Scleroatrophic lichen (lichen sclerosus) is a benign progressive disease characterized by marked skin inflammation, epithelial thinning, and itching. The etiology of scleroatrophic lichen is unknown. Autoimmune, hormonal, inflammatory, and genetic factors are indicated in the pathogenesis of the disease. Dominant clinical manifestations include marked itching, tissue thinning, dyspareunia, and dysuria. Chronic inflammation gradually leads to irreversible changes in tissue architectonics. Topical glucocorticosteroids for 4–6 weeks are the first-line treatment for scleroatrophic lichen. To improve tissue trophism, the combined use of topical agents with hyaluronic acid and lanolin is effective.

Key words: scleroatrophic lichen, lichen, vulvodynia, topical glucocorticosteroids, dyspareunia, hyaluronic acid, lanolin, superlymph

For citation: Dobrokhotova Yu.E., Borovkova E.I., Burdenko M.V., Azimova A.Yu., Davydova D.S., Prilutskaia S.V., Blinnikova D.A. Scleroatrophic lichen: etiology, clinical presentation, and treatment. *Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology)*. 2023; 22(2): ??-??. (In Russian). DOI: 10.20953/1726-1678-2023-2-

Склероатрофический лишай (лишай) – это доброкачественное, хроническое, прогрессирующее дерматологическое заболевание, характеризующееся выраженным воспалением, истончением эпителия и кожными изменениями, сопровождающимися симптомами зуда и боли [1]. Лихен обычно возникает в аногенитальной области (85–98%), экс-

трагенитальная локализация встречается у 15% пациентов [2, 3].

Истинная распространенность лишая неизвестна, среди пациенток постменопаузального возраста его частота составляет 1 случай на 30–59 женщин, а в общей популяции – 1 на 300–1000 пациенток [5]. Согласно данным голландского

Для корреспонденции:

Доброхотова Юлия Эдуардовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова

Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
Телефон: (495) 722-6399
E-mail: pr.dobrokhotova@mail.ru
ORCID: 0000-0002-7830-2290

Статья поступила ???.2023, принята к печати ???.2023

For correspondence:

Yuliya E. Dobrokhotova, MD, PhD, DSc, Professor, head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Pirogov Russian National Research Medical University

Address: 1 Ostrovityanov str., Moscow, 117997, Russian Federation
Phone: (495) 722-6399
E-mail: pr.dobrokhotova@mail.ru
ORCID: 0000-0002-7830-2290

The article was received ???.2023, accepted for publication ???.2023

реестра заболеваний, частота склероатрофического 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. [4].

Лишен может развиваться в любом возрасте, но манифестация чаще всего происходит в препубертатном периоде и в пери- и постменопаузе [4].

Этиология склероатрофического лишена неизвестна. В настоящее время установлена генетическая предрасположенность к развитию заболевания, причем имеет значение семейный анамнез как по материнской, так и по отцовской линии. Методом полноэкзомного секвенирования у неродственных пациентов со склероатрофическим лихеном были обнаружены варианты зародышевой линии в четырех генах, включая два связанных с функцией нейтрофилов и макрофагов [6].

Наличие генетической предрасположенности не означает обязательного развития болезни, но воздействие провоцирующих агентов, например травмы, может стать пусковым моментом для манифестации лишена (феномен Кебнера) [7].

Большое значение имеют местные факторы. Экспериментальное исследование показало, что при пересадке пораженного лишеном участка с вульвы на бедро происходит нормализация строения ткани. Трансплантат же здоровой кожи, помещенный на вульву пациенток с лихеном, постепенно приобретает морфологические склероатрофические изменения [8].

Иммунологическая теория развития лишена является одной из наиболее разработанных [9, 10]. Склероатрофический лихен часто развивается у пациенток с аутоиммунными болезнями, такими как очаговая алопеция, витилиго, заболевания щитовидной железы, пернициозная анемия, сахарный диабет и глютеновая непереносимость [11, 12]. В одном исследовании, включившем 350 женщин с гистологически подтвержденным лихеном, у 22% присутствовали аутоиммунные заболевания и у 42% выявлялись циркулирующие аутоантитела (анти тиреоидные, антинуклеарные, антимитохондриальные, антитела к париетальным клеткам желудка и гладкой мускулатуре) [13]. У 75% пациенток отмечен повышенный титр антител против белка внеклеточного матрикса 1, являющегося ключевым компонентом дермы [14].

Гормональные и инфекционные факторы также имеют значение. Дефицит эстрогенов (до менархе и в постменопаузе) ассоциируется с повышением риска развития склероатрофического лишена [13], другие стероидные гормоны (прогестерон, тестостерон, андростендион) не имеют доказанного значения [15, 16]. Инфекционные агенты, такие как *Borrelia burgdorferi* и вирус папилломы человека, также ассоциированы с риском развития лишена [17].

Клиника

В ряде случаев лихен протекает бессимптомно и диагностируется только при осмотре, когда выявляются участки тонкой, белой, морщинистой кожи и изменения в архитектуре вульвы. Однако в большинстве случаев имеется яркая клиническая симптоматика.

Зуд вульвы является отличительной чертой заболевания, он часто бывает настолько интенсивным, что нарушает ночной сон. При локализации поражения в перианальной зоне,

помимо зуда, отмечается болезненность при дефекации, появление анальных трещин и ректальных кровотечений. У детей частым симптомом может быть запор [18].

Диспареуния и другие формы сексуальной дисфункции часто встречаются у женщин с лихеном [19]. Они возникают из-за зуда, сухости, интроитального стеноза, трещин или заднего отклонения сросшихся тканей половых губ во время интромиссии. Дизурия и затрудненное мочеиспускание присоединяются на поздних стадиях заболевания при сращении малых половых губ над уретрой.

Классический склероз вульвы внешне проявляется в виде белых атрофических папул, которые могут сливаться в бляшки. Реже встречаются геморрагический, пурпурный, гиперкератотический, буллезный, эрозивный или изъязвленный склероатрофический лихен [20]. Поражения чаще всего локализованы на малых и/или больших половых губах, хотя побеление может распространяться на промежность, вокруг ануса в виде замочной скважины, на генито-бедренные складки или ягодицы [21]. Трещины часто видны в области задней спайки, перианально, в межгубных складках или вокруг клитора. Интроитус может иметь желтый восковой вид. Пятна Фордайса (небольшие возвышающиеся папулы вдоль внутренней стороны малых половых губ, которые представляют собой нормальные сальные железы) исчезают.

Расчесы могут привести к эксфолиациям и вторичной легкой лихенификации (утолщение эпидермиса с гиперплазией нормальных кожных линий), часто связанной с отеком малых половых губ. Даже незначительное трение или половой акт могут привести к кровоизлияниям и появлению петехий с пурпурой и экхимозам из-за хрупкости пораженной кожи.

Архитектура вульвы остается интактной на ранних стадиях, но по мере прогрессирования заболевания различие между большими и малыми половыми губами теряется и клитор оказывается скрытым под сросшейся крайней плотью.

Диагностика

Диагноз склероатрофического лишена вульвы основывается на наличии характерных клинических проявлений, в идеале с гистологическим подтверждением [20]. В рекомендациях Европейской академии дерматологии и венерологии указано, что у взрослых не во всех случаях требуется подтверждающая гистология. Биопсия необходима для переоценки диагноза, если первоначальное лечение неэффективно или при подозрении на злокачественный процесс [22]. У детей диагноз ставится только на основании клинического осмотра [23, 24].

Пункционная биопсия вульвы проводится с забором материала диаметром до 4 мм. Гистологическими характеристиками лишена являются истончение эпидермиса, участки гиперкератоза, умеренный неравномерный эпидермальный акантоз и гомогенизация коллагена с полосой лимфоцитов в верхней дерме [25, 26].

Лечение

Лечение пациенток со склероатрофическим лихеном необходимо проводить даже при отсутствии жалоб, для предотвращения прогрессирования заболевания. Основной целью терапии является устранение симптомов (зуд, боль,

сухость) и признаков заболевания (гиперкератоз, трещины, экхимозы) [21]. Атрофия и депигментация могут уменьшаться на фоне лечения, но рубцовая ткань остается неизменной [22, 27, 28].

Терапия первой линии включает обучение пациента и медикаментозное лечение. Как и при других хронических прогрессирующих заболеваниях, обучение женщин является ключевым компонентом.

Общими рекомендациями является исключение ношения колготок (заменить на чулки), синтетического нижнего белья (носить хлопчатобумажное белье или ходить без белья), джинсов (предпочтение свободным брюкам, юбкам, платьям), купальников, трико, стрингов, одежды из лайкры. Для интимной гигиены не использовать ароматизированное мыло или шампуни (заменить на мыло без отдушек с нейтральным pH), ванну с пеной, детские салфетки, женские спреи, спринцевания и присыпки. Также лучше исключить использование мочалки, прокладок и фена для вульвы. Подмываться лучше руками, деликатно промокать вульву мягким полотенцем, не тереть. Можно использовать тампоны или ватные диски.

Пациенты должны ежемесячно самостоятельно осматривать область вульвы с помощью зеркала и незамедлительно обращаться к врачу при обнаружении утолщенных участков кожи или язв, которые не заживают, особенно после периода интенсивной местной терапии.

Медикаментозная терапия

Препаратами первой линии являются топические кортикостероиды [29]. Внутриочаговая терапия инъекционными кортикостероидами проводится при наличии толстых гипертрофических бляшек, через которые местные препараты не могут адекватно проникать.

Стартовое лечение начинают с применения очень сильных глюкокортикостероидов, например клобетазола пропионата (2 раза в день в 1 мес., затем 1 раз в день 2 мес.) [21, 22, 28–30]. Альтернативой клобетазолу является сильный глюкокортикостероид мометазона фууроат [3, 31, 32]. В 12-недельном открытом исследовании 89% из 54 женщин с клинически или гистологически подтвержденным диагнозом склероатрофического лишая, получавшие терапию 0,05%-й мазью клобетазола пропионата или 0,1%-й мазью мометазона фууроата (5 дней в неделю в течение 4 нед., через день в течение 4 нед., а затем 2 раза в неделю в течение 4 нед.), отметили хорошую эффективность вне зависимости от используемого средства [31].

Схемы лечения, используемые для терапии кортикостероидами местного действия, различаются и определяются индивидуально, но продолжительность начального курса должна составлять 6–12 нед. [30, 32, 33]. Одной из наиболее распространенных схем терапии является нанесение мази на ночь 4 нед., далее через день в течение 4 нед. и затем 2 раза в неделю еще 4 нед. [21]. Мазь наносят и распределяют пленкой по пораженному участку. За одно применение можно наносить крем, выдавленный из тюбика на длину, равную половине протяженности проксимальной фаланги указательного пальца (приблизительно 0,5 г). Эффект от терапии пациенты начинают замечать в течение первых 1–2 нед. лечения.

Оценка эффективности терапии проводится через 6–12 нед. терапии [21]. После прекращения лечения симптомы часто рецидивируют, поэтому обычно назначается поддерживающий режим нанесения глюкокортикостероидов до 2–3 раз в неделю в зависимости от переносимости [22, 27, 28]. Если симптомы повторяются во время или после снижения дозы, частоту нанесения увеличивают до тех пор, пока не будет достигнуто удовлетворительное клиническое улучшение. Применение 0,1%-й мази мометазона фууроата в пролонгированном режиме дважды в неделю признано безопасным.

Сильнодействующие местные кортикостероиды могут вызывать атрофию кожи, телеангиэктазии и стрии уже через 2–3 нед. ежедневного применения. Однако слизистые оболочки половых губ и клитора относительно устойчивы к побочным эффектам местных кортикостероидов при долгосрочном применении [34]. Рекомендовано использовать в среднем не более одного 30-граммового тюбика сильных топических стероидов каждые 6 мес. при поддерживающей терапии.

Утолщенные гипертрофические бляшки могут плохо реагировать на местные кортикостероиды. В этих случаях проводятся инъекции триамцинолона гексацетонида или триамцинолона ацетонида непосредственно в область поражения 1 раз в месяц в течение 3 мес. [35]. При небольших поражениях (не более 2 × 2 см) добавляют 2 мл физиологического раствора к 1 мл триамцинолона (10 мг/мл), чтобы получить раствор с концентрацией 3,3 мг/мл, затем вводят от 0,5 до 1 мл внутриочагово с помощью иглы калибра 25–30 G. Не рекомендовано вводить более 3 мл за сеанс лечения.

В случае отсутствия эффекта от проводимой терапии важно исключить сопутствующие факторы, такие как суперинфекция (стафилококки, стрептококки, кандидоз), вульвовагинальная атрофия в постменопаузе, невропатическая боль, вызывающая вульводинию, аллергическая реакция на компоненты лекарственного носителя, консервант или сам кортикостероид.

Когда местная терапия кортикостероидами неэффективна или плохо переносится, лечением второй линии является применение местного ингибитора кальциневрина (такролимус 0,1%, пимекролимус 1%). Трехмесячное рандомизированное исследование, в котором 58 пациенток получали лечение 0,1%-й мазью такролимуса (1 раз в день) или 0,05%-й мазью клобетазола пропионата (1 раз в день), показало большую эффективность применения клобетазола [32].

Другие методы лечения, которые используются для терапии склероатрофического лишая вульвы, включают системные ретиноиды (ацитретин 20–30 мг/сутки до 16 нед.), фракционный термолит СО₂-лазером, фототерапию (ультрафиолетовая терапия дальнего длинноволнового диапазона (УФА-1) средней дозы 50 Дж/см²), фотодинамическую терапию [36–39], энтеросорбцию [40], использование мезенхимальных стволовых клеток, полученных из жировой ткани, и введение богатой тромбоцитами плазмы (platelet-rich plasma/PRP) [41–43].

Всем пациентам со склероатрофическим лишаем рекомендовано дополнительно применять увлажняющие и смягчающие средства, например гиалуронат натрия в комбинации

с фитокомплексом в форме дозированного крема или геля (эстрогиал) – в преддверие влагалища по 1 дозе 1–2 раза в день в течение 20–30 дней, далее 2–3 раза в неделю в течение 3–4 нед., затем 1–2 раза в неделю (длительность применения не ограничена) [42, 43].

Применение эмоленгов и смягчающих средств в составе комплексной терапии пациенток со склероатрофическим лихеном показало эффективность и позволяет снизить частоту нанесения глюкокортикостероидов при проведении продленного курса лечения.

В нашем исследовании оценивалась эффективность (уменьшение выраженности признаков и симптомов) иммуномодулятора с антибактериальным эффектом Суперлимф (суппозитории вагинальные 25 Ед) в сочетании с крем-бальзамом Суперлимф с ланолином. Свечи вводились вагинально 1 раз в сутки, а крем-бальзам наносился наружно 2 раза в сутки, длительность терапии составила 20 дней. В исследовании приняли участие 23 пациентки со склерозирующим лишаем, не получавшие лечения топическими глюкокортикостероидами в течение по крайней мере 1 мес.

В 1-ю группу были включены 13 пациенток с жалобами на зуд и жжение, во 2-ю – 10 пациенток с основной жалобой на сухость слизистых, появление трещин и диспареунию. Возраст пациенток 1-й группы составил $52,4 \pm 2,6$ года, 2-й группы – $54,7 \pm 1,3$ года ($p = 0,72$). Все пациентки находились в периоде менопаузы и не получали менопаузальную гормональную терапию.

После формирования выборочных совокупностей пациентки заполняли индивидуальные карты и проходили тестирование по шкалам самооценки уровня тревожности Ч.Д.Спилбергера – Ю.Л.Ханина, степени выраженности зуда (по 10-балльной визуально-аналоговой шкале).

При балльной оценке психологического статуса женщин с наличием склерозирующего лихена установлено, что средний уровень тревожности был значительно повышен как в 1-й ($66,4 \pm 2,9$ балла), так и во 2-й группе ($60,8 \pm 0,3$ балла) ($p = 0,72$).

По шкале выраженности проявлений зуда в 1-й группе 10 (76,9%) женщин оценили его в 7 баллов, 3 (23%) – в 8 баллов. Во 2-й группе зуда не было, но по чувству дискомфорта и сухости оценка составила у 7 (70%) пациенток 3–4 балла, у 3 (30%) – 5 баллов. Пациентки с выраженным зудом отказывались от применения топических кортикостероидов в связи с индивидуальными особенностями.

Через 20 дней от начала терапии средний показатель качества жизни по шкале Ч.Д.Спилбергера – Ю.Л.Ханина в 1-й группе составил $61,1 \pm 1,3$ балла, во 2-й группе снизился до $49,2 \pm 1,8$ балла ($p = 0,04$). Средний уровень тревожности значимо снижался во 2-й группе.

По шкале выраженности проявлений зуда 12 (92,3%) женщин в 1-й группе сообщили об отсутствии каких-либо изменений и оценили ее в 7–8 баллов, 1 (7,6%) пациентка отметила значительное улучшение и оценила степень выраженности зуда в 3 балла.

Во 2-й группе пациентки оценивали не выраженность зуда, а ощущение сухости и дискомфорта слизистых. 9 (90%) пациенток оценили положительный увлажняющий эффект и отсутствие появления микротрещин, жалобы со-

хранялись в пределах 1–2 баллов, 1 (10%) пациентка отмечала полное отсутствие каких-либо неприятных ощущений.

В конце исследования у 13 участниц (12 из 1-й группы и 1 из 2-й группы) все еще сохранялись клинические признаки склерозирующего лихена ($\chi^2 = 6,53$, $p = 0,018$). Однако у значительно большего числа пациенток во 2-й группе ($n = 9$) симптомы отсутствовали ($\chi^2 = 9,37$, $p = 0,003$).

Таким образом, проведенное исследование выявило, что качество жизни женщин со склерозирующим лихеном значительно снижено. Субъективная оценка качества жизни и уровень тревожности у пациенток позволяют отнести их в группу высокого риска по развитию синдрома вегетативной дисфункции. На фоне 20-дневного курса применения комбинированной терапии Суперлимф свечи + крем-бальзам было выявлено существенное улучшение показателей качества жизни пациенток с беззудным течением склерозирующего лихена. В качестве монотерапии у пациенток с зудом вульвы применение данной комбинации не показало эффективности.

Вероятность улучшения или ремиссии заболевания связана с возрастом. В одном проспективном исследовании полная клиническая и гистологическая ремиссия наступила у 54% из 83 пациенток, получавших клобетазола пропионат. Ни у одной пациентки старше 70 лет не было полной клинической и гистологической ремиссии. Рецидивы отмечались в среднем у 50% пациенток в течение 16 мес. и у 84% в течение последующих 4 мес. [27].

Заключение

Поскольку склероатрофический лихен является хроническим доброкачественным прогрессирующим дерматологическим заболеванием, его терапия проводится пожизненно, сочетая гормональные и негормональные методы.

Крайне важным является комплаентность пациентов и соблюдение ими правил личной гигиены, поведенческих рекомендаций и проведение самоосмотров.

Поскольку существует небольшое повышение риска развития плоскоклеточного рака вульвы у пациенток со склероатрофическим лихеном, осмотры должны проводиться не реже одного раза в год с биопсией подозрительных очагов, а сами женщины должны ежемесячно осматривать кожу и ощупывать ее кончиками пальцев.

Медикаментозная терапия склероатрофического лихена вульвы приводит к облегчению симптомов у большинства женщин, однако при прекращении лечения рецидивирование отмечается у 85% пациенток. Поэтому крайне важно рекомендовать непрерывное лечение с чередованием препаратов лечебного и поддерживающего действия.

Препаратом первого выбора является сильный топический кортикостероид клобетазола пропионат в виде 0,05% мази. Он наносится на пораженные участки ежедневно на ночь в течение 6–12 недель, а далее в поддерживающем режиме 2–3 раза в неделю. В промежутках между нанесением мази или одновременно с ней для увлажнения, защиты слизистых от дегидратации и мацерации эффективно использовать препараты гиалуроновой кислоты и комбинацию супрелимфа с ланолином в виде крем-бальзама. За счет ланолина на поверхности слизистых образуется

защитная пленка, по принципу эмульгентов, предотвращающая испарение влаги. Благодаря суперлимфу достигается иммуномодулирующий и противовоспалительный эффект, способствующий поддержанию цитокинового равновесия в тканях.

Информация о финансировании

Финансирование данной работы не проводилось.

Financial support

No financial support has been provided for this work.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interest.

Информированное согласие

При проведении исследования было получено информированное согласие пациентов.

Informed consent

In carrying out the study, written informed consent was obtained from all patientes.

Литература / References

1. Luu Y, Cheng AL, Reisz C. Elevated body mass index, statin use, and cholecystectomy are associated with vulvar lichen sclerosis: A retrospective, case-control study. *J Am Acad Dermatol.* 2023 Feb 1;S0190-9622(23)00158-5. DOI: 10.1016/j.jaad.2023.01.023
2. Жарикова ПС, Плахова КИ. Патогенез генитального склероатрофического лишая: потенциальные генетические и иммунные маркеры развития. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2022;21(1):95-100. / Zharikova PS, Plakhova KI. Pathogenesis of vulvar lichen sclerosis: potential genetic and immune markers of development. *Vopr. ginekolog. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology).* 2022;21(1):95-100. DOI: 10.20953/1726-1678-2022-1-95-100 (In Russian).
3. Truong K, Jones-Caballero M, Chou S, Carlino MS, Consuegra-Romero G, Araujo RR. Lichen sclerosis and immune checkpoint inhibitors: A case and review of the literature. *Australas J Dermatol.* 2023 Feb;64(1):158-161. DOI: 10.1111/ajd.13941
4. Bleeker MC, Visser PJ, Overbeek LI, van Beurden M, Berkhof J. Lichen Sclerosis: Incidence and Risk of Vulvar Squamous Cell Carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2016 Aug;25(8):1224-30. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-16-0019
5. Jones RW, Scurry J, Neill S, MacLean AB. Guidelines for the follow-up of women with vulvar lichen sclerosis in specialist clinics. *Am J Obstet Gynecol.* 2008 May; 198(5):496.e1-3. DOI: 10.1016/j.ajog.2007.05.031
6. Haefner HK, Welch KC, Rolston AM, Koeppel ES, Stoffel EM, Kiel MJ, et al. Genomic Profiling of Vulvar Lichen Sclerosis Patients Shows Possible Pathogenetic Disease Mechanisms. *J Low Genit Tract Dis.* 2019 Jul;23(3):214-219. DOI: 10.1097/LGT.0000000000000482
7. Todd P, Halpern S, Kirby J, Pembroke A. Lichen sclerosis and the Köbner phenomenon. *Clin Exp Dermatol.* 1994 May;19(3):262-3. DOI: 10.1111/j.1365-2230.1994.tb01183.x
8. Whimster IW. An experimental approach to the problem of spottiness. *Br J Dermatol.* 1965 Aug-Sep;77(8):397-420. DOI: 10.1111/j.1365-2133.1965.tb14671.x
9. Chan I, Oyama N, Neill SM, Wojnarowska F, Black MM, McGrath JA. Characterization of IgG autoantibodies to extracellular matrix protein 1 in lichen sclerosis. *Clin Exp Dermatol.* 2004 Sep;29(5):499-504. DOI: 10.1111/j.1365-2230.2004.01573.x
10. Oyama N, Chan I, Neill SM, South AP, Wojnarowska F, Kawakami Y, et al. Development of antigen-specific ELISA for circulating autoantibodies to extracellular matrix protein 1 in lichen sclerosis. *J Clin Invest.* 2004 Jun;113(11): 1550-9. DOI: 10.1172/JCI20373
11. Jacobs L, Gilliam A, Khavari N, Bass D. Association between lichen sclerosis and celiac disease: a report of three pediatric cases. *Pediatr Dermatol.* 2014 Nov-Dec;31(6):e128-31. DOI: 10.1111/pde.12402
12. Karadag AS, Kavala M, Ozlu E, Zindanci İ, Ozkanlı S, Turkoglu Z, et al. The co-occurrence of lichen sclerosis et atrophicus and celiac disease. *Indian Dermatol Online J.* 2014 Dec;5(Suppl 2):S106-8. DOI: 10.4103/2229-5178.14617
13. Meyrick Thomas RH, Ridley CM, McGibbon DH, Black MM. Lichen sclerosis et atrophicus and autoimmunity – a study of 350 women. *Br J Dermatol.* 1988 Jan; 118(1):41-6. DOI: 10.1111/j.1365-2133.1988.tb01748.x
14. Oyama N, Chan I, Neill SM, Hamada T, South AP, Wessagowit V, et al. Autoantibodies to extracellular matrix protein 1 in lichen sclerosis. *Lancet.* 2003 Jul 12;362(9378):118-23. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)13863-9
15. Higgins CA, Cruickshank ME. A population-based case-control study of aetiological factors associated with vulvar lichen sclerosis. *J Obstet Gynaecol.* 2012 Apr; 32(3):271-5. DOI: 10.3109/01443615.2011.649320
16. Chi CC, Kirtschig G, Baldo M, Lewis F, Wang SH, Wojnarowska F. Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials on topical interventions for genital lichen sclerosis. *J Am Acad Dermatol.* 2012 Aug;67(2):305-12. DOI: 10.1016/j.jaad.2012.02.044
17. Eisendle K, Grabner T, Kutzner H, Zelger B. Possible role of *Borrelia burgdorferi sensu lato* infection in lichen sclerosis. *Arch Dermatol.* 2008 May;144(5):591-8. DOI: 10.1001/archderm.144.5.591
18. Lagerstedt M, Karvinen K, Joki-Erkkilä M, Huotari-Orava R, Snellman E, Laasanen SL. Childhood lichen sclerosis – a challenge for clinicians. *Pediatr Dermatol.* 2013 Jul-Aug;30(4):444-50. DOI: 10.1111/pde.12109
19. Haefner HK, Aldrich NZ, Dalton VK, Gagné HM, Marcus SB, Patel DA, et al. The impact of vulvar lichen sclerosis on sexual dysfunction. *J Womens Health (Larchmt).* 2014 Sep;23(9):765-70. DOI: 10.1089/jwh.2014.4805
20. Funaro D. Lichen sclerosis: a review and practical approach. *Dermatol Ther.* 2004;17(1):28-37. DOI: 10.1111/j.1396-0296.2004.04004.x
21. Lewis FM, Tatnall FM, Velangi SS, Bunker CB, Kumar A, Brackenbury F, et al. British Association of Dermatologists guidelines for the management of lichen sclerosis, 2018. *Br J Dermatol.* 2018 Apr;178(4):839-853. DOI: 10.1111/bjd.16241
22. Kirtschig G, Becker K, Günthert A, Jasaitiene D, Cooper S, Chi CC, et al. Evidence-based (S3) Guideline on (anogenital) Lichen sclerosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015 Oct;29(10):e1-43. DOI: 10.1111/jdv.13136
23. Bercaw-Pratt JL, Boardman LA, Simms-Cendan JS; North American Society for Pediatric and Adolescent Gynecology. Clinical recommendation: pediatric lichen sclerosis. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2014 Apr;27(2):111-6. DOI: 10.1016/j.jpag.2013.11.004
24. Dendrinis ML, Quint EH. Lichen sclerosis in children and adolescents. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2013 Oct;25(5):370-4. DOI: 10.1097/GCO.0b013e328363a53c
25. Regauer S, Liegl B, Reich O. Early vulvar lichen sclerosis: a histopathological challenge. *Histopathology.* 2005 Oct;47(4):340-7. DOI: 10.1111/j.1365-2559.2005.02209.x
26. Nyirjesy P. Lichen Sclerosis and Other Conditions Mimicking Vulvovaginal Candidiasis. *Curr Infect Dis Rep.* 2002 Dec;4(6):520-524. DOI: 10.1007/s11908-002-0039-6
27. Renaud-Vilmer C, Cavalier-Balloy B, Porcher R, Dubertret L. Vulvar lichen sclerosis: effect of long-term topical application of a potent steroid on the course of the disease. *Arch Dermatol.* 2004 Jun;140(6):709-12. DOI: 10.1001/archderm.140.6.709

28. Bracco GL, Carli P, Sonni L, Maestrini G, De Marco A, Taddei GL, et al. Clinical and histologic effects of topical treatments of vulvar lichen sclerosus. A critical evaluation. *J Reprod Med*. 1993 Jan;38(1):37-40.
29. Chi CC, Kirtschig G, Baldo M, Brackenbury F, Lewis F, Wojnarowska F. Topical interventions for genital lichen sclerosus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Dec 7;2011(12):CD008240. DOI: 10.1002/14651858
30. Goldstein AT, Creasey A, Pfau R, Phillips D, Burrows LJ. A double-blind, randomized controlled trial of clobetasol versus pimecrolimus in patients with vulvar lichen sclerosus. *J Am Acad Dermatol*. 2011 Jun;64(6):e99-104. DOI: 10.1016/j.jaad.2010.06.011
31. Virgili A, Borghi A, Toni G, Minghetti S, Corazza M. First randomized trial on clobetasol propionate and mometasone furoate in the treatment of vulvar lichen sclerosus: results of efficacy and tolerability. *Br J Dermatol*. 2014 Aug;171(2):388-96. DOI: 10.1111/bjd.12910
32. Funaro D, Lovett A, Leroux N, Powell J. A double-blind, randomized prospective study evaluating topical clobetasol propionate 0.05% versus topical tacrolimus 0.1% in patients with vulvar lichen sclerosus. *J Am Acad Dermatol*. 2014 Jul;71(1):84-91. DOI: 10.1016/j.jaad.2014.02.019
33. Borghi A, Corazza M, Minghetti S, Toni G, Virgili A. Continuous vs. tapering application of the potent topical corticosteroid mometasone furoate in the treatment of vulvar lichen sclerosus: results of a randomized trial. *Br J Dermatol*. 2015 Dec;173(6):1381-6. DOI: 10.1111/bjd.14074
34. Moyal-Barracco M, Edwards L. Diagnosis and therapy of anogenital lichen planus. *Dermatol Ther*. 2004;17(1):38-46. DOI: 10.1111/j.1396-0296.2004.04005.x
35. Mazdisnian F, Degregorio F, Mazdisnian F, Palmieri A. Intralesional injection of triamcinolone in the treatment of lichen sclerosus. *J Reprod Med*. 1999 Apr;44(4):332-4.
36. Niinimäki A, Kallioinen M, Oikarinen A. Etretinate reduces connective tissue degeneration in lichen sclerosus et atrophicus. *Acta Derm Venereol*. 1989;69(5):439-42.
37. Terras S, Gambichler T, Moritz RK, Stücker M, Kreuter A. UV-A1 phototherapy vs clobetasol propionate, 0.05%, in the treatment of vulvar lichen sclerosus: a randomized clinical trial. *JAMA Dermatol*. 2014 Jun;150(6):621-7. DOI: 10.1001/jamadermatol.2013.7733
38. Zawislak AA, McCluggage WG, Donnelly RF, Maxwell P, Price JH, Dobbs SP, et al. Response of vulvar lichen sclerosus and squamous hyperplasia to photodynamic treatment using sustained topical delivery of aminolevulinic acid from a novel bioadhesive patch system. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2009 Apr;25(2):111-3. DOI: 10.1111/j.1600-0781.2009.00410.x
39. Vano-Galvan S, Fernandez-Guarino M, Beà-Ardebol S, Perez B, Harto A, Jaen P. Successful treatment of erosive vulvar lichen sclerosus with methylaminolaevulinic acid and laser-mediated photodynamic therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009 Jan;23(1):71-2. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2008.02667.x
40. Манухин ИБ, Крапошина ТП, Керимова СП, Хованов АВ. Эндотоксинемия и энтеросорбция в акушерско-гинекологической практике. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2021;20(2):94-101. / Manukhin IB, Kraposhina TP, Kerimova SP, Khovanov AV. Endotoxemia and enterosorption in obstetric and gynecological practice. *Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology)*. 2021;20(2):94-101. DOI: 10.20953/1726-1678-2021-2-94-101 (In Russian).
41. Casabona F, Priano V, Vallerino V, Cogliandro A, Lavagnino G. New surgical approach to lichen sclerosus of the vulva: the role of adipose-derived mesenchymal cells and platelet-rich plasma in tissue regeneration. *Plast Reconstr Surg*. 2010 Oct;126(4):210e-211e. DOI: 10.1097/PRS.0b013e3181ea9386
42. Чернова НИ, Задорожная ИС. Современные направления в терапии склеротического лишая вульвы. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2021;20(4):142-148. / Chernova NI, Zadorozhnaya IS. Current trends in the treatment of vulvar lichen sclerosus. *Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology)*. 2021;20(4):142-148. DOI: 10.20953/1726-1678-2021-4-142-148 (In Russian).
43. Чернова НИ, Новикова ДБ, Атабиева АЯ. Простой хронический лишай вульвы. Современные возможности диагностики и лечения. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2022;21(4):139-144. / Chernova NI, Novikova DB, Atabieva AY. Lichen simplex chronicus of the vulva. Current diagnostic and treatment options. *Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology)*. 2022;21(4):139-144. DOI: 10.20953/1726-1678-2022-4-139-144 (In Russian).

Информация о соавторах:

Боровкова Екатерина Игоревна, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
ORCID: 0000-0001-7140-262X

Бурденко Марина Владимировна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
ORCID: 0000-0002-0304-4901

Азимова Амина Юсуповна, старший лаборант кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
ORCID: 0000-0001-8528-9648

Давыдова Дарья Сергеевна, клинический ординатор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
ORCID: 0000-0002-6598-9310

Прилуцкая Светлана Викторовна, студентка 4-го курса лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
ORCID: 0000-0001-9951-5159

Блинникова Дарья Алексеевна, студентка 4-го курса лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
ORCID: 0000-0001-9044-2408

Information about co-authors:

Ekaterina I. Borovkova, MD, PhD, DSc, Associate Professor, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Pirogov Russian National Research Medical University
ORCID: 0000-0001-7140-262X

Marina V. Burdenko, MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Pirogov Russian National Research Medical University
ORCID: 0000-0002-0304-4901

Amina Yu. Azimova, Senior Laboratory Assistant, Department of Obstetrics and Gynecology, Pirogov Russian National Research Medical University
ORCID: 0000-0001-8528-9648

Daria S. Davydova, Clinical Resident, Department of Obstetrics and Gynecology, Pirogov Russian National Research Medical University
ORCID: 0000-0002-6598-9310

Svetlana V. Prilutskaia, Fourth-year student, Medical Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University
ORCID: 0000-0001-9951-5159

Daria A. Blinnikova, Fourth-year student, Medical Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University
ORCID: 0000-0001-9044-2408