КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ДЕРМАТОЗОВ

© СЕМЕНЧАК Ю.А., 2019

Семенчак Ю.А.

СКЛЕРОАТРОФИЧЕСКИЙ ЛИХЕН – СОВРЕМЕННЫЕ ДАННЫЕ ОБ ЭТИОЛОГИИ, ПАТОГЕНЕЗЕ, ОСОБЕННОСТЯХ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ И ЛЕЧЕНИИ

Кафедра кожных венерических болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), 119991, г. Москва, Россия

Склероатрофический лихен (СЛ) – хронический аутоиммунный дерматоз, один из клинических вариантов ограниченной склеродермии. СЛ имеет мультифакториальный генез, развиваясь на фоне иммунологических изменений, сосудистых и обменных нарушений в соединительной ткани; характеризуется выраженной очаговой атрофией кожи и слизистых оболочек наружных половых органов. Это изнурительное заболевание, вызывающее зуд, боль, дизурию и нарушение мочеиспускания, диспареунию и значительную сексуальную дисфункцию у женщин и мужчин. В данной статье представлен обзор современных данных литературы об этиологии и патогенезе, клинической картине, классификации, дифференциальной диагностике заболевания, а также о методах лечения больных. Обзор основан на анализе соответствующих данной тематике 64 статей, полученных в информационных системах eLibrary, PubMed, NCBI, Embase.

Ключевые слова: *ограниченная склеродермия; склероатрофический лихен; аногенитальная локализация; лихен вульвы; лихен полового члена; инфекции передающиеся половым путем; лечение*

Для цитирования: Семенчак Ю.А. Склероатрофический лихен – современные данные об этиологии, патогенезе, особенностях клинического течения и лечения. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2019; 22(3–4): 73-85.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 19.09.2019
Принята к печати 27.11.2019

Semenchak Yu.A.

SCLEROATROPHIC LICHEN – CURRENT DATA ON THE ETIOLOGY, PATHOGENESIS, CLINICAL FEATURES AND TREATMENT

Department of Dermatology and Venereology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, 119991, Russian Federation

Scleroatrophic lichen (SL) – chronic autoimmune dermatosis, is one of the clinical variants of limited scleroderma, characterized by multifactorial genesis of development against the background of immunological changes, vascular and metabolic disorders in the connective tissue, which is characterized by severe focal atrophy of the skin and mucous membranes of the external genitals. SL is a debilitating disease causing itching, pain, dysuria and impaired urination, dyspareunia and significant sexual dysfunction in women and men. This article presents a review of current literature data on the etiology and pathogenesis, clinical picture, classification, differential diagnosis of the disease, as well as methods of treatment of patients. This review is based on the analysis of 64 articles, which were obtained from eLibrary, PubMed, NCBI, Embase.

Keywords: limited scleroderma; lichen sclerosis; anogenital localization; lichen sclerosis vulva Lychen; lichen sclerosis of the penis; sexually transmitted infections; treatment.

For citation: Semenchak Yu.A. Scleroatrophic lichen – current data on the etiology, pathogenesis, clinical features and treatment. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases (Rossiyskii Zhurnal Kozhnykh i Venericheskikh Boleznei).* 2019; 22(3–4): 73-85. (in Russian).

Acknowledgments. The study had no sponsorship.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 19 Sept 2019
Accepted 27 Nov 2019

Для корреспонденции:
Семенчак Юлия Александровна, аспирант кафедры кожных венерических болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет). 119991, г. Москва, Россия. E-mail: julia19921992@bk.ru

For correspondence:
Semenchak Yulia Aleksandrovna, Department of Dermatology and Venereology of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, (Sechenov University), Moscow, 119991, Russian Federation. E-mail: julia19921992@bk.ru

Information about author: Semenchak Yulia A., https://orcid.org/0000-0002-6608-0301.

Склероатрофический лихен (СЛ) представляет собой клиническую разновидность ограниченного варианта склеродермии [1–4]. Первые описания дерматоза были даны H. Hallopeau в 1887 г. и J. Darier в 1892 г. В дальнейшем в литературе появился ряд синонимов этого заболевания: каплевидная морфия, белый лишай Цумбуша, болезнь белых пятен, лихеноидная склеродермия, атрофическая точечная лейкодерма и др. [1–5].

СЛ – хронический аутоиммунный дерматоз, протекающий с очаговой атрофией кожи; возможно поражение тканей аногенитальной области. Типичная клиническая картина СЛ представлена мелкими рассеянными или сгруппированными белесоватыми папулами («белыми пятнами») размером 0,5–1,5 см. Папулы имеют выраженную тенденцию к слиянию в крупные бляшки неправильной формы. При прогрессировании заболевания по периферии очагов появляется ярко розовая с фиолетовым оттенком зона гиперемии, в дальнейшем развивается атрофия и центральная часть пятен западает [5]. Как и при других формах ограниченной склеродермии, при СЛ субъективные ощущения отсутствуют или минимальны, основные жалобы пациенты предъявляют на появление выраженных косметических дефектов кожного покрова. Распространённость заболевания колеблется от 0,1 до 1,7%, при этом СЛ у женщин встречается чаще, чем у мужчин в соотношении 3:1 [6, 7]. A. Goldstein и соавт. [6] установили, что распространённость СЛ вульвы в общей гинекологической практике составляет 1,7%. J. Powell, F. Wojnarowska [8] выявили, что уровень диагностированного СЛ вульвы у девушек в период пременархе составляет 0,1%. W. Kizer и соавт. [9] изучили истории болезни 153 432 пациентов мужского пола и обнаружили, что у 0,07% мужчин установлен диагноз «аногенитальный СЛ». D. Nelson, A. Peterson [10] провели подсчёт распространённости СЛ в выборке из 42 648 923 мужчин и обнаружили, что поражение аногенитальной зоны СЛ встречается только у 0,0014% мужчин. В ряде исследований авторы считают, что частота заболеваемости СЛ с поражением вульвы составляет 14,6 случаев на 100 тыс. женщин в год, в Германии поражение аногенитальной зоны СЛ встречается в 0,15% случаев [11]. Отмечается, что частота диагностирования поражения аногенитальной зоны СЛ в практике гинекологов составляет 69%, дерматологов – 14%, врачей общей практики – 12%, урологов – 5% от всех случаев СЛ [11, 12]. В Европе аногенитальный СЛ встречается в любом возрасте и у обоих полов. Соотношение мужчин и женщин варьирует от 1:3 до 1:10 [12]. В США заболеваемость аногенитальным СЛ составляет 150–200 женщин и 70–100 мужчин ежегодно на 1 млн населения [9]. Поскольку аногенитальный СЛ может протекать бессимптомно и не всегда может быть выявлен врачом, распространённость СЛ этой локализации может быть значительно выше, чем сообщается. Генитальный СЛ может развиться в любом возрасте, однако пик заболеваемости у детей приходится на препубертатный возраст 9–11 лет, у женщин в климактерическом и/или постклимактерическом периоде – на возраст 45–55 лет, у мужчин обычно после 40 лет [2–5, 9, 13]. Существуют единичные сообщения о благополучном разрешении поражения аногенитальной зоны СЛ, начавшегося в препубертатном возрасте, к моменту половой зрелости. Однако большинство исследователей не только опровергают эту теорию, но и подчёркивают возможность развития целого ряда коморбидных заболеваний [8, 14]. В проспективном исследовании, проведённом S. Smith и соавт. [14] с участием 12 пациентов с генитальным СЛ, было выявлено, что у 75% пациентов по-прежнему наблюдалось активное течение заболевания после полового созревания.

Вопросы этиопатогенеза СЛ остаются до конца не изученными, несмотря на имеющиеся многочисленные исследования, в которых выражен акцент на полигенный характер наследования и мультифакториальность в реализации процесса (различные экзо- и эндогенные триггерные факторы: инфекционные, эндокринные, физические и химические) [13].

Развитие СЛ связывают с рядом эндогенных факторов, в частности, наследственной предрасположенностью, нейроэндокринными и дисгормональными расстройствами, нарушениями микроциркуляции, стрессами и хроническими воспалительными заболеваниями. На характер клиники и течения заболевания влияют экзогенные воздействия: переохлаждения, механические повреждения, вирусные и бактериальные инфекции [15]. Значительная роль в патогенезе развития СЛ, также как и других вариантов ограниченной склеродермии, отводится аутоиммунному механизму. Большой интерес представляют факты выявленной ассоциации СЛ с рядом аутоиммунных заболеваний, таких как гнёздная алопеция, витилиго, аутоиммунный тиреоидит, пернициозная анемия, системная красная волчанка, сахарный диабет 1-го типа [16].

Обсуждается вопрос о роли наследственности в развитии СЛ. По данным исследователей [17, 18], семейная предрасположенность в развитии СЛ с поражением вульвы наблюдается у 8,7–12% пациенток.

Голландские исследования продемонстрировали, что по крайней мере 8,6% пациентов с генитальным проявлением СЛ имеют указания на семейный анамнез, при этом генитальный СЛ у мужчин в семьях встречается значительно реже, чем у женщин [12]. По данным литературы, прослеживается довольно уверенная связь между СЛ и аутоиммунными

заболеваниями, такими как тиреоидит, витилиго, очаговая алопеция, аутоиммунное заболевание кишечника, ревматоидный артрит, билиарный цирроз печени, B12-дефицитная анемия, локализованная склеродермия, системная красная волчанка и рассеянный склероз, которые более часто описаны в ассоциации с генитальным СЛ. Ассоциация СЛ с аутоиммунными заболеваниями чаще встречается у женщин (19–54%), чем у мужчин (3–5%) [19]. Проведённое масштабное исследование 350 женщин с проявлениями СЛ продемонстрировало, что в 21,5% случаев пациенты имели одно или даже несколько аутоиммунных заболеваний, в 21% случаев пациенты имели неблагоприятный семейный анамнез аутоиммунных заболеваний и в 42% случаев у пациентов обнаружены аутоиммунные антитела. Наиболее распространённые аутоиммунные заболевания в этой группе – аутоиммунный тиреоидит (12%), очаговая алопеция (9%), витилиго (6%) и B12-дефицитная анемия (2%) [20].

На основании исследований, проведённых D. Birenbaum и R. Young [21], было выявлено, что распространённость заболевания щитовидной железы у 211 женщин с СЛ вульвы (подтверждённым биопсией) составила 30%. У мужчин ассоциация с аутоиммунным заболеванием (тиреоидит, очаговая алопеция, витилиго) слабее.

В Англии проведено перспективное исследование больных СЛ с участием 73 мужчин с СЛ и 219 мужчин в контрольной группе, у которых в семейном анамнезе было выявлено наличие других аутоиммунных заболеваний, таких как сахарный диабет, витилиго, очаговая алопеции, заболевания щитовидной железы, что даёт основания считать, что аутоиммунные заболевания являются факторами риска для развития СЛ [22].

Иммуногенетические исследования показали значительную ассоциацию развития СЛ с антигеном HLA класса II DQ7и DRB1*12 и DRB1*12 (DR12) и гаплотипом DRB1*12/DQB1*0301/04/09/010, и реже DRB1*0301/04 (DR17) и гаплотипом DRB1*03/DQB1*02DRB1*0301/DQB1*0201/02/03 у больных по сравнению с контрольной группой. Антигены HLA-DR и DQ или их гаплотипы, по-видимому, участвуют как в восприимчивости, так и в защите от СЛ. Наличие подобного восприимчивого гена к склерозу подчёркивает высокий риск развития и аутоиммунных заболеваний. Важно отметить, что антиген (HLA) DQ7 с одинаковой частотой встречается как у женщин, так и у мужчин с СЛ. Однако антигены (HLA) DQ8 и DQ9 чаще встречаются у женщин с поражением тканей вульвы, а антигены (HLA) DR11 и DR12 чаще выявляются у мужчин с поражением тканей полового члена [23].

В ряде исследований сообщается об увеличении частоты встречаемости аутоантител к белку 1 внеклеточного матрикса (ECM1) и аутоантител к антигену BP180 [24, 25]. Эти данные поддерживают идею о том, что СЛ является аутоиммунным (гуморальным) заболеванием. ECM1 был выделен в 1997 г. С тех пор несколько важных биологических функций были приписаны к гликопротеину ECM1. В эпидермисе ECM1 регулирует дифференцировку кератиноцитов. В дерме ECM1 участвует в структурной организации дермы и интерстициальных коллагеновых волокон, а также в связывании фактора роста и регулировке функции кровеносных сосудов.

У 74% больных СЛ вульвы выявляют аутоантитела к ECM1. Важно отметить, что аутореактивность ECM1 чаще наблюдалась у лиц, продолжительность заболевания которых превышала 1 год и/или у лиц с более обширным заболеванием, что свидетельствует о том, что аутореактивность ECM1 может служить фактором для прогрессирования заболевания, а не пусковым механизмом [24].

В исследовании у трети больных СЛ вульвы были обнаружены антитела, нацеленные на базальную мембрану многослойного плоского эпителия (basement membrane zone – BMZ), и антитела к полудесмосомам (BP180 и BP230) [24, 25]. Однако T. Gambichler и соавт. [26] позже не отметили значительных различий в уровнях аутоантител к BMZ между пациентами с генитальным СЛ и контрольной группой.

M. Baldo и соавт. [25] выявили, что у 43% пациентов с вульварным СЛ антиген NC16A BP180 базальной мембраны эпителия является мишенью для циркулирующих Т-клеток, а также выявлены ассоциированные аутоантитела к BP180.

У 45% девочек с СЛ вульвы были обнаружены циркулирующие аутоантитела к BMZ. Однако последние исследования показали, что только у 3,4% из 149 пациентов с СЛ, по сравнению 0% из 36 здоровых людей в группе контроля, были повышены уровни антител к BMZ [27], из чего следует, что патогенетическая роль антител к BMZ остаётся всё ещё недоказанной. В связи с этим некоторые авторы полагают, что аутоантитела у пациентов с генитальным СЛ представляют собой скорее эпифеноменон, чем истинный компонент патогенеза СЛ [28].

В развитии СЛ с поражением слизистых половых органов важное значение уделяется целому ряду механических повреждений как триггерному механизму; среди них выделяют трение, окклюзию, хирургическую травму [2, 4, 29]. Исследователи отмечают, что риск возникновения СЛ был выше у рожавших женщин, чем у нерожавших женщин, что может свидетельствовать о том, что повреждение тканей во время родов является фактором риска [2]. В литературе широко обсуждается вопрос об участии эстрогенов и прогестерона, а также

некоторых других гормонов в реакциях синтеза коллагена и других компонентов соединительной ткани в развитии СЛ [30]. Наибольшая частота встречаемости СЛ аногенитальной зоны у женщин отмечается в пре- и постменопаузе, что ряд учёных связывают с патогенной ролью половых гормонов. Свободные фракции тестостерона и андростендиона значительно снизились у больных с нелеченым генитальным СЛ (была отмечена аномальная активность фермента 5α-редуктазы). Есть ряд исследований, в которых роль лидирующего фактора в возникновении СЛ отводится гипоэстрогении. Болеют преимущественно женщины в постменопаузе, так как с 30 лет стероидогенез неуклонно снижается – на 1–3% в год, к 50-и годам уменьшаясь минимум на 20%. Значит, большинство случаев развития СЛ протекает на фоне гипоэстрогении. Отмечается развитие СЛ у девочек в препубертатном периоде, когда уровень эстрогенов и эстрогенная насыщенность органов-мишеней низки. С возрастом наблюдается повышение уровня эстрадиола, в связи с чем в некоторых случаях может отмечаться регресс патологических очагов [31].

Существует ряд предположений о роли концентрации вульварных рецепторов к эстрогенам. В норме рецепторы к эстрогенам ответственны за гидратацию кожи и необходимый для её тургора уровень коллагена и гликозаминогликанов. В постменопаузе основной пул рецепторов к эстрогенам и прогестерону у всех женщин, и у больных, и у здоровых, сконцентрирован в базальном слое эпидермиса тканей вульвы. Однако у пациенток с дистрофическим поражением вульвы в первые 5 лет постменопаузы концентрация эстрогеновых рецепторов падает наиболее интенсивно [30, 31].

Важную роль в патогенезе СЛ может играть и дисбаланс различных типов эстрогеновых рецепторов в коже вульвы. В Великобритании было изучено влияние эстрогена на различные типы эстрогеновых рецепторов в вульве и показано, что в фибромускулярном слое чувствительных клеток α-типа практически не было. Их место занимали β-эстрогеновые рецепторы, в норме не присущие ткани этой локализации [32].

По данным Е.А. Буровой [33] при изучении большой группы девочек в возрасте от 3 до 5 лет, больных СЛ вульвы, было показано, что у 12,5% из них имелись экстрагенитальные очаги СЛ, у 5% были выявлены очаги бляшечной склеродермии. Автор выделяет 6 клинических форм СЛ: папулёзная, эритематозно-отёчная, витилигинозная, буллёзная, атрофическая, эрозивно-язвенная. Для всех клинических вариантов СЛ вульвы общим было, по наблюдению автора, недоразвитие малых половых губ, спонтанное образование трещин, наличие геморрагий и зуда у большинства больных. Кроме того, есть указания на то, что у девочек с симптомами СЛ вульвы наблюдается гормональный дисбаланс (повышение секреции фолликулостимулирующего гормона и тестостерона, снижение уровня эстрадиола и прогестерона), а также активация калликреин-кининовой системы.

В этиопатогенезе СЛ (наряду с такими многочисленными теориями, как гормональная, генетическая, нейрогенная, аутоиммунная) имеются указания на инфекционную составляющую, которая связывает эти процессы с вирусом папилломы человека (ВПЧ, HPV), Borrelia burgdorferi, вирусом простого герпеса I и II типа (HSV I/II), вирусом Эпштейна–Барр (ЭБВ), цитомегаловирусом (CMV) [34, 35].

Отечественные и зарубежные исследователи большое внимание уделяют инфекционному механизму развития заболевания как фактору инфекционной сенсибилизации организма. Существуют работы, подтверждающие связь СЛ с боррелиозной инфекцией (Borrelia burgdorferi). Большой интерес представляет роль ЭБВ в развитии СЛ, его выявляют в биоптате поражённой ткани вульвы в 26% случаев. В предварительном исследовании ДНК ЭБВ была обнаружена в 26,5% из 34 биопсий вульвы у пациенток с СЛ по сравнению с 0% в контроле [34]. Ещё более вероятной инфекционной причиной следует считать ВПЧ, обладающий тропностью к плоскому эпителию. По данным Е.В. Степановой [35], у 64% пациенток с СЛ отмечается развитие заболевания на фоне вирусной инфекции, в частности ВПЧ, наибольшую значимость имеют серотипы 58 и 83. ВПЧ является высококонтагиозным ДНК-содержащим эпителиотропным вирусом семейства Papillomaviridae. Согласно таксономической классификации, вирусы папилломы делятся на роды (греческие буквы alpha-papilomavirus, beta-papilomavirus, gamma-papilomavirus и т. д), виды (арабские цифры и буква рода, например, alpha-7, alpha-9, beta-1 и т. д.), типы (арабские цифры, например, 16, 18, 6, 11 и т. д.). Эпидемиологическими исследованиями последних лет показано, что к группе «высокого канцерогенного риска» (ВПЧ ВКР) принадлежат типы 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 и 82. Именно эти типы ВПЧ согласно классификации Международного Агентства по Изучению Рака (IARC) были отнесены к первой группе канцерогенов вместе с вирусом Эпштейна–Барр, вирусами гепатитов В и С и вирусом иммунодефицита человека 1-го типа. Позднее было доказано, что приобретение высококанцерогенного типа ВПЧ увеличивает вероятность персистирующей инфекции, ведущей к вирусной интеграции, и что только интегрированная форма ВПЧ способна к злокачественной трансформации. Совершенствование методов лабораторной диагностики позволило

заняться изучением присутствия ВПЧ и оценить степень реализации вирусом своего онкогенного потенциала в кожных поражениях склероатрофического характера генитальной локализации как у женщин, так и у мужчин. Присутствие вируса с выраженным онкогенным потенциалом в дистрофически изменённых тканях само по себе вызывает настороженность. Однако результаты проводимых исследований демонстрировали весьма неоднозначные результаты [34].

Тогда специалисты, не отвергая саму идею вирусной инициации (или «вирусного толчка») как провокатора онкогенной прогрессии при склероатрофических поражениях, разграничили процессы канцерогенеза в области гениталий на две группы, ориентируясь на результаты клинико-патологических, вирусологических, цитоморфометрических и генетических исследований. Так, были выделены «вирусзависимый» сценарий онкогенеза (1-й тип) и «вируснезависимый» процесс малигнизации в тех участках кожи, где изначально уже присутствовали склероатрофические изменения (2-й тип). Однако независимо от принадлежности к одной или другой группе, вероятность возрастания числа случаев генитального плоскоклеточного рака остаётся высокой. По результатам гистопатологических исследований тканей с генитальным плоскоклеточным раком, около 60% новообразований возникают в склероатрофически изменённых зонах. В ситуации прогрессирования склероатрофического процесса кожи, а эти заболевания имеют долгую историю развития, хроническое воспаление и постоянная механическая травматизация участка поражения также рассматриваются как «пусковой механизм» для онкологического прогрессирования [35].

В литературе существуют единичные указания на роль инфекционных факторов, в частности, обсуждается влияние условно-патогенных микроорганизмов (аэробно-анаэробно-бактериально-грибковых ассоциаций) [36, 37]. Многие условно-патогенные микроорганизмы входят в состав нормальной микрофлоры или являются облигатными патогенами человека. Среди таких возбудителей грамотрицательные, грамположительные микроорганизмы, аэробные и анаэробные бактерии. С одной стороны, данные микроорганизмы считаются представителями нормальной микрофлоры репродуктивной системы и, препятствуя заселению патогенов, обеспечивают колонизационную резистентность экологической ниши. С другой стороны, при определённых условиях, приобретая агрессивный потенциал, они могут явиться этиологическим фактором воспалительного процесса [36]. На территории РФ проводились немногочисленные и довольно разрозненные исследования с участием небольшого количества женщин с СЛ аногенитальной локализации в возрастном диапазоне от 18 до 65 лет. У пациенток проводили молекулярно-генетическое и микробиологическое исследование отделяемого мочеполовых путей с определением чувствительности сопутствующей микрофлоры к антибиотикам [36, 37]. Результаты показали, что 52,4% микроорганизмов, ассоциированных с условно-патогенной микрофлорой, выявлены в группе женщин с СЛ. Были выявлены некоторые многокомпонентные сочетания, которые могут приводить к выраженным инфекционно-воспалительным и дисбиотическим нарушениям: *Ureaplasma urealyticum* + *Gardnerella vaginalis* + *St. haemolyticus*; *Gardnerella vaginalis* + *St. haemolyticus* + *Enterobacter*; *Gardnerella vaginalis* + *Candida*; *Candida* + *Enterobacter*; *Candida* + *St. Haemolyticus*, *Ureaplasma urealyticum* + *Candida*. В процессе проведённых исследований выявлены следующие патогены: у 26,7% больных – *Ureaplasma* spp., у 10% больных – *Chl. trachomatis*, у 43,3% – *Gardnerella vaginalis*, *Mycoplasma genitalium* – у 3,3%, грибы рода *Candida* – у 56,7% больных, CMV – у 13,3%, HSV I/II – у 13,3%, HPV 16/18 – у 46,7% [36, 37]. Рассматривая патогенетические аспекты развития СЛ, нужно отметить, что в основе аутоиммунного механизма развития СЛ лежат иммуноопосредованные воспалительные реакции в ответ на антигены, в результате чего активируются Т-лимфоциты, которые вырабатывают лимфокины, стимулирующие фибробласты. Повышенный уровень коллагеновых белков является источником антигенной стимуляции, которая при генетической предрасположенности вызывает аутоиммунные реакции. СЛ, являясь клиническим вариантом ограниченной склеродермии, характеризуется нарушениями иммунологической реактивности в клеточном звене иммунитета, при которых наблюдается активация хелперной субпопуляции на фоне угнетения супрессорной субпопуляции Т-лимфоцитов и снижения функциональной активности естественных киллерных клеток. При этом в показателях гуморального иммунитета отмечается повышение уровня сывороточных глобулинов класса IgG, IgM, IgA на фоне нормального или повышенного содержания В-лимфоцитов. Также часто обнаруживают антинуклеарные и антигистоновые антитела, антитела к циркулирующему рецептору Fcγ, митохондриальной оксиациддегидрогеназе [37].

Особое значение в патогенезе СЛ отводится нарушениям в микроциркуляторном русле, где отмечается поражение стенок мелких артерий, артериол, капилляров иммунными комплексами с характерным воспалением сосудистой стенки, которое в свою очередь приводит к деструкции эндотелия, гиперплазии интимы и склерозированию. Каскад микроциркуляторных нарушений провоцирует выработку перицитами и гладкомышечными клетками васкулярных медиаторов, таких

Рис. 1. Склероатрофический лихен с поражением больших половых губ.

как эндотелины, цитокины, хемокины и факторы роста, на фоне специфического эндоваскулярного фенотипа сосудов реализуется сложный механизм взаимодействия эндотелиальных клеток, лимфоцитов, макрофагов, фибробластов. Характерное для СЛ повреждение сосудов происходит вследствие роста продукции и накопления экстрацеллюлярных белков матрикса с избыточным отложением коллагена, фибронектина, гликозаминогликанов и протеогликанов в стенках сосудов и формированием периваскулярной инфильтрации [38]. Запуск целого каскада аутоиммунных, сосудистых и обменных нарушений приводит к прогрессирующему нарушению метаболизма в соединительных тканях, которое в свою очередь реализуется гиперпродукцией коллагена (I, III, IV и VII типов) и других компонентов экстрацеллюлярного матрикса фибробластами, которые откладываются в коже и подлежащих тканях. Стимулирующее влияние на фибробласты оказывают цитокины и различные факторы роста, такие как трансформирующий фактор роста-β, фактор роста фибробластов, инсулиноподобные факторы, факторы роста соединительной ткани, интерлейкины IL-1, IL-4, IL-6. Действие этих медиаторов приводит к формированию специфического фиброгенного фенотипа фибробластов, синтезирующих повышенное количество коллагена. Вместе с этим при СЛ отмечается и нарушение процессов деградации коллагена за счёт недостаточного синтеза и сниженной активности интерстициальной коллагеназы – фермента деструкции коллагена [39].

Необходимо отметить, что при СЛ страдают все элементы соединительной ткани – как коллагеновые, эластичные, ретикулярные волокна, так и межуточные клетки и склеивающее вещество. Также рассматривается роль окислительных процессов в патогенезе СЛ. Увеличение продуктов перекисного окисления липидов обнаружено в базальных клеточных слоях эпидермиса СЛ. Окислительное повреждение ДНК было обнаружено во всех образцах при биопсии поражённых СЛ тканей, что указывает на то, что окислительное повреждение липидов, ДНК и белков может способствовать прогрессированию склероза, развитию аутоиммунного компонента СЛ и канцерогенезу. Обсуждается также возможная роль мутаций гена TP53 (опухолевый протеин TP53) и перспектива развитии рака вульвы при СЛ аногенитальной локализации [39, 40].

Поражение аногенитальной зоны является одной из характерных особенностей СЛ. Высокие риски развития озлокачествления (50%) делают эту проблему особо значимой и диктуют необходимость дальнейшего детального изучения механизмов этиопатогенеза этого варианта ограниченной склеродермии, а также разработки адаптированных методов лечения [40].

СЛ с поражением аногенитальной зоны может как носить изолированный характер, так и иметь широкое распространение на кожный покров, в частности на области шеи, плеч, грудных желёз, туловища, конечностей.

Заболевание нередко сочетается с другими клиническими формами ограниченной склеродермии: бляшечной, линейной, атрофодермией Пазини–Пьерини, генерализованной пятнистой morphea [41].

Экстрагенитальные поражения наблюдаются чаще у женщин, чем у мужчин, и отмечены у 13% женщин в исследовании S. Simpkin и A. Oakley [42].

СЛ аногенитальной локализации у женщин встречается в 10 раз чаще, чем у мужчин [43]. Преимущественной локализацией СЛ у женщин является зона наружных половых органов: большие и малые половые губы (**рис. 1**), зона клитора, задней спайки с переходом на зону ануса; при этом образуется специфический контур, напоминающий фигуру «восьмёрки». Малые половые губы поражаются у 87% женщин, промежность у 85%, клитор у 72%,

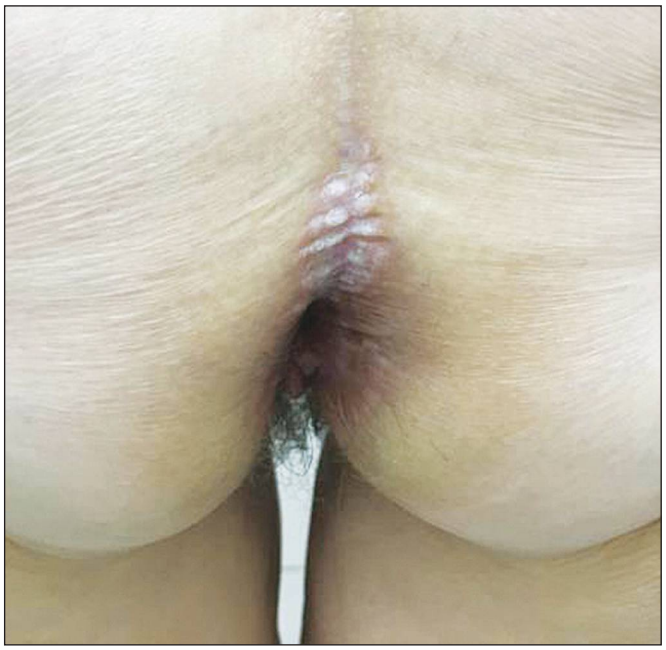

Рис. 2. Склероатрофический лихен с поражением перианальной области.

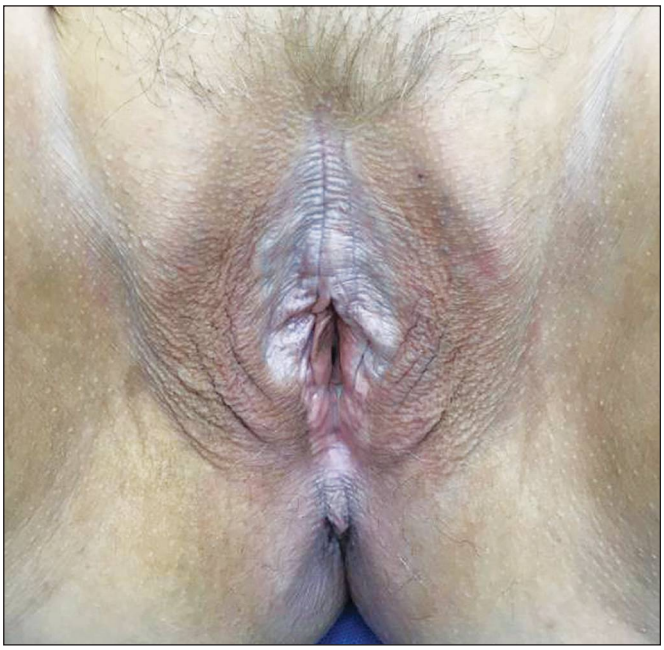

Рис. 3. Склероатрофический лихен с поражением больших, малых половых губ, зоны клитора, задней спайки с переходом на зону ануса.

перианальная область у 50% (**рис. 2**). [42, 43]. Для клинической картины аногенитального СЛ характерны мелкие (диаметром в среднем около 5 мм), чётко контурированные очаги – пятнистые, папулёзные, бляшечные (**рис. 3**). Окраска поражённой кожи белесоватая, с перламутровым или ливидным оттенком. Элементы высыпаний могут быть рассеянными или сгруппированными [41–44]. Особенностью локализации СЛ в зоне вульвы является появление белых папул или бляшек на переднем участке вульвы и вокруг клитора, при этом бляшки выглядят гипопигментированными, поверхность их напоминает папиросную бумагу. Постепенно количество и размер папул увеличиваются, они вскоре сливаются, далее происходит истончение эпидермиса и возникновение атрофии. Субъективные ощущения характеризуются парестезией – ощущением покалывания, «ползающих мурашек», умеренного зуда, который провоцирует расчёсы и травматизацию вульвы (часто во сне, неосознанно).

У женщин, испытывающих хронический аногенитальный зуд в течение многих месяцев и даже лет, происходит истощение нервной системы, возможны тяжёлые нервно-психические расстройства, вплоть до утраты трудоспособности [44].

Прогрессирование СЛ протекает на фоне воспаления и отёка слизистой и тканей промежности, постепенно начинается процесс склерозирования тканей и появляется атрофия наружных половых органов, что приводит к потере структуры вульвы и её редукции (**рис. 4**). Вульва легко травмируется, возникает диспареуния. Складки половых губ уплощаются и сглаживаются, клитор и малые половые губы определить практически не удаётся, также как и линию Гарта, из-за выраженного склероза тканей вход во влагалище сужается, уменьшаются размеры преддверия влагалища и наружного отверстия мочеиспускательного канала. СЛ вульвы с хроническим

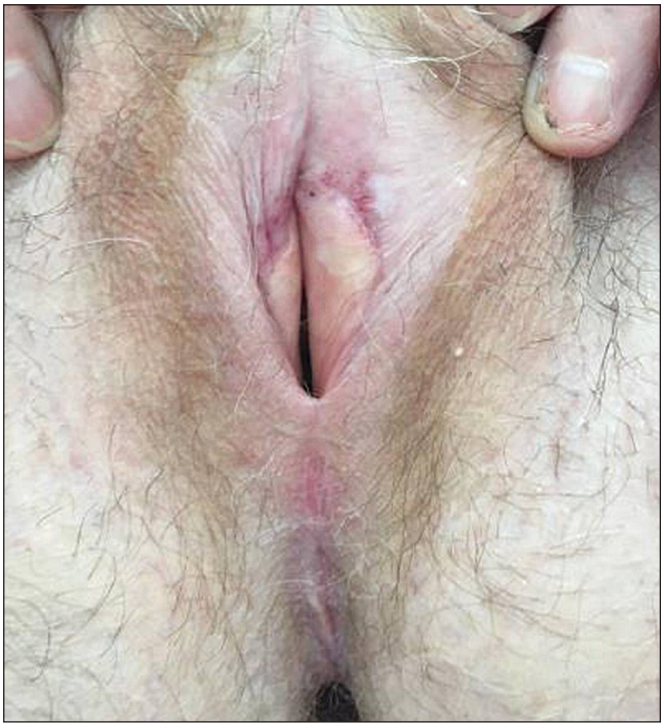

Рис. 4. Склероатрофический лихен с тотальным поражением гениталий и частичной редукцией тканей.

Рис. 5. Склероатрофический лихен с поражением тканей крайней плоти и головки полового члена.

Рис. 6. Склероатрофический лихен с поражением тканей крайней плоти и головки полового члена.

гиперкератозом и эрозиями может осложниться плоскоклеточной карциномой [45].

СЛ полового члена у мужчин встречается чаще, чем экстрагенитальная форма заболевания. Особенностью локализации СЛ у мужчин является расположение папул циркулярно вокруг полового члена, а также на внутреннем и наружном листке крайней плоти, в том числе и на коже головки пениса (glans penis) (**рис. 5, 6**). Болезненность, ощущения дискомфорта появляются у мужчин из-за трещин крайней плоти, возникающих при эрекции и при половом контакте [45, 46]. При подобной локализации высыпаний СЛ у мужчин возможно развитие фимоза и парафимоза. Типичным проявлением СЛ на glans penis являются атрофические белые пятна или бляшки, описаны также лиловые, слегка шелушащиеся пятна с телеангиэктазиями и слабой пурпурой. Течение СЛ сначала почти бессимптомное, но в дальнейшем могут появиться зуд, жжение и болезненность. Лихеноидный постит при СЛ приводит к сглаженности уздечки glans penis, при прогрессировании процесс захватывает и ткани уретры [47].

Стеноз мочеиспускательного канала может привести к проблемам с мочеиспусканием и дизурии. Заболевание уретры может быть тяжёлым осложнением. Считается, что СЛ чаще поражает необрезанных или поздно обрезанных мужчин и лишь в редких случаях встречается у тех, кто был обрезан при рождении. О сексуальных нарушениях, таких как болезненная эрекция и эректильная дисфункция, сообщают 55% мужчин с генитальным СЛ; 18% сообщают об урологических симптомах, таких как дизурия, сужение мочевого потока и плохой мочевой поток; у 29% заболевание протекает без сопутствующих симптомов. Серьёзным осложнением СЛ полового члена является плоскоклеточная карцинома, на долю которой приходится до 50% случаев рака полового члена у мужчин [43, 45, 46].

СЛ аногенитальной локализации оказывает значительное влияние на качество жизни. Большинство больных СЛ половых органов сообщают, что ощущают пагубное влияние на сексуальную жизнь, а также отмечают нарушения архитектоники половых органов, появление диспареунии, апареунии [46–48].

В литературе описаны случаи трансформации СЛ аногенитальной локализации как у мужчин, так и у женщин в плоскоклеточный рак. В случаях длительного поражения СЛ вульвы есть риск развития веррукозной карциномы, однако случаев развития меланомы, базальноклеточной карциномы или карциномы Меркеля в литературе не описано [50].

Риск развития генитального плоскоклеточного рака у больных СЛ оценивается от 4 до 5% в течение жизни [41, 49, 50]. В исследовании, проведённом у 130 мужчин с генитальным СЛ, гистологические изменения в виде плоскоклеточного рака были найдены у 8 пациентов, веррукозная карцинома – у 2 пациентов, эритроплазия Кейра – у 1 пациента [51]. У женщин развитие генитального плоскоклеточного рака составляет 2 случая на 100 тыс. населения, у мужчин на долю рака полового члена приходится менее 0,5% от всех раковых заболеваний; в основном это плоскоклеточный рак [52, 53].

Типичная гистологическая картина СЛ представляет собой атрофию эпидермиса и выраженный лихеноидный инфильтрат в области дермо-эпидермального соединения. На ранних стадиях СЛ обычно отмечается отёк сосочкового слоя дермы, который постепенно, по мере созревания очага, замещается фиброзом с гомогенизацией кислых мукополисахаридов. Лимфоцитарный инфильтрат при СЛ содержит большое количество Т-, В-клеток, а также антигенпрезентирующие дендритные клетки фенотипов CD8+ и CD57+ класса II главного комплекса гистосовместимости. Моноклональная реаранжировка Т-клеточного рецептора γ-цепи указывает на наличие антигена СЛ, возможно также присутствие ECM1, который распознаётся аутоантителами. Гиперплазия и/или дисплазия эпидермиса, наблюдаемая при СЛ в биоптатах вульвы, ассоциируется с повышением риска злокачественной трансформации [54].

Особенности локализации СЛ на половых органах вызывает большие сложности в проведении дифференциального диагноза с неспецифическим баланопоститом, атрофической формой красного плоского лишая, витилиго, краурозом, базальноклеточным раком, контактным дерматитом; также возможно развитие тяжёлых осложнений в виде стриктуры уретры, фимоза и парафимоза полового члена, атрофии половых губ и слизистой влагалища, грубых косметических дефектов в аногенитальной зоне [45–48].

Для эффективного лечения СЛ с поражением аногенитальной зоны применяют методы стандартного лечения, разработанные для лечения ограниченной склеродермии. Лечение должно быть многокурсовым и комплексным, в его стандарты обязательно входит использование антибиотиков пенициллинового ряда, препаратов на основе гиалуронидазы, препаратов для улучшения микроциркуляции, иммунорегуляторов, витаминов, ферментов, физиотерапевтических методов.

Всем пациентам в острую стадию заболевания проводят курсовую антибиотикотерапию препаратами пенициллинового ряда (суммарная доза пенициллина на курс 15 000 000–20 000 000 ЕД). Первые 3 курса лечения обязательно включают 3 курса антибиотикотерапии с интервалом 1,5–2 мес. При непереносимости антибиотиков пенициллинового ряда назначают оксациллин, фузидовую кислоту, амоксициллин, ампициллин [55]. D-пеницилламин относится к числу высокоэффективных препаратов и является продуктом гидролиза пенициллина, оказывает иммуносупрессивное, противовоспалительное действие, а также ингибирует образование нерастворимого коллагена. При торпидности процесса и быстром прогрессирующем течении заболевания эффективным является назначение системных глюкокортикостероидов: преднизолон 20–40 мг/сут или внутриочаговое введение бетаметазона в дозе 0,2 мл/см2 1 раз в 2–4 нед.

Одним из наиболее важных аспектов лечения СЛ является достижение дефиброзирующего эффекта. Наиболее эффективным препаратом, обладающим противовоспалительным, выраженным противофиброзным, антиоксидантным действием, является фермент гиалуронидаза [55, 56]. Его применение способствует улучшению микроциркуляции в тканях и торможению процессов склероза в очагах. Лидазу вводят внутримышечно по 32–64 ЕД (на курс 12–15 инъекций) или в виде аппликаций с электрофорезом. Курс повторяют 2–3 раза в год. В настоящее время показана эффективность применения бовгиалуронидазы азоксимера (лонгидазы).

С учётом важной роли нарушения микроциркуляции в патогенезе СЛ назначают сосудистые препараты (ангиопротекторы, вазодилятаторы). Лечение проводят курсом в 1 мес, с интервалами 3–4 мес 2 раза в год. Больным также показано назначение препаратов, улучшающих метаболизм в тканях, например, актовегина [55, 56].

Несмотря на наличие большого числа лекарственных препаратов, лечение СЛ аногенитальной локализации представляет собой большую проблему ввиду локализации и сложности ранней и дифференциальной диагностики.

Из проанализированной нами доступной литературы видно, что в качестве основных наружных средств при СЛ аногенитальной локализации наиболее часто назначают топические глюкокортикостероиды, эстрогены, прогестерон, андрогены, пимекролимус и такролимус [56–64].

В ряде исследований отмечается эффективность и безопасность местного применения такролимуса при лечении СЛ [57]. Была проведена серия исследований для оценки безопасности и эффективности мази 0,1%-ного такролимуса для лечения СЛ у 84 больных СЛ (49 женщин, 32 мужчины и 3 девочки) в возрасте от 5 до 85 лет (79 с аногенитальным и 5 с экстрагенитальным СЛ) получали лечение 2 раза в день в течение 16 нед. Положительный эффект был достигнут у 43% пациентов после 24 нед лечения, частичное разрешение – у 34% пациентов. Максимальный эффект наблюдался между 10-й и 24-й неделями терапии. В течение первых нескольких дней лечения отмечалось два наиболее распространённых побочных эффекта – зуд и жжение, а также у 2% пациентов возникли генитальный герпес и кандидозный вульвовагинит. В течение 18-месячного периода наблюдения злокачественных новообразований не наблюдалось [57, 58].

В исследовании была отмечена высокая эффективность такролимуса в лечении генитального СЛ у мужчин [59]. A. Virgili и соавт. [60] сообщили,

что у 11 женщин с генитальным СЛ после 3 мес лечения 0,1%-ной мазью такролимуса в 36% случаев была достигнута ремиссия, в 55% случаев – частичная ремиссия. Лечение экстрагенитального СЛ 0,1%-ной мазью такролимуса в сочетании с ультрафиолетовым излучением успешно применяли у некоторых пациентов [59, 60]. Недавнее исследования показали сравнительную оценку применения топического 0,1%-ного такролимуса и клобетазола пропионата 0,05% у 55 женщин с генитальным СЛ, в результате была доказана одинаковая эффективность после 12 нед ежедневного применения [58]. Сравнивали эффективность и безопасность пимекролимуса (1%-ная мазь) и клобетазола пропионата (0,05%-ная мазь) у 38 женщин с генитальным СЛ. Обе группы показали улучшение, что говорит об эффективности применения препаратов. Эффективность лечения генитального СЛ пимекролимусом была доказана в исследованиях [61].

Показана эффективность локального применения препаратов женских половых гормонов в комплексной терапии пациенток. Для этого 1–2 раза в сутки в течение 2–3 нед применяют крем, в состав которого входит эстриол, обладающий тропностью к эпителию нижнего отдела мочеполового тракта и не оказывающий стимулирующего влияния на эндометрий. В зарубежной литературе описан опыт применения топического эстрогена и тестостерона. Авторы рекомендуют лечение топическим эстрогеном, так как при применении топического тестостерона отмечались побочные андрогензависимые эффекты. Прогестерон (крем) назначают 2 раза в сутки в течение 3–4 нед. Обладает менее выраженным противозудным эффектом, чем крем с андрогенами, несмотря на то что впоследствии прогестерон метаболизируется в андрогены [61, 62].

В исследовании, проведённом A. Gunthert и соавт. [63], отмечен положительный клинический эффект от применения 8%-ного крема прогестерона у молодых женщин с СЛ. Эффективность местного применения 2%-ной мази тестостерона пропионата 2 раза в день на протяжении 2–3 нед даёт более выраженный противозудный и тонизирующий эффект.

Существуют исследования, в которых женщины с аногенитальным СЛ лечились 2%-ным топическим тестостероном пропионатом, на фоне которого отмечено улучшение, однако также выявлены побочные эффекты (гирсутизм, акне, аменорея и др.) [62, 63].

Отмечается эффективность применения физиотерапевтических методов лечения при СЛ, таких как гипербарическая оксигенация, УФА1-терапия, ПУВА-терапия и другие методы фототерапии, магнитотерапия, ультразвук, лекарственный фонофорез [63, 64].

Несмотря на значительные достижения в области изучения патогенеза СЛ, локализующегося на кожном покрове, сегодня остаётся актуальной проблема изучения патогенеза СЛ аногенитальной локализации и разработки нового патогенетического метода лечения СЛ аногенитальной локализации, что позволило бы улучшить раннюю диагностику и предотвратить прогрессирование заболевания, а также развитие нарушений репродуктивных функций у пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гусева Н.Г. Системная склеродермия – мультидисциплинарная проблема. *Научно-практическая ревматология*. 2011; 2: 10–4.
2. Higgins C.A., Cruickshank M.E. A population-based case-control study of aetiological factors associated with vulval lichen sclerosus. *J. Obstet. Gynaecol.* 2012; 32(3): 271–5.
3. McPherson T., Cooper S. Vulval lichen sclerosus and lichen planus. *Dermatol. Ther.* 2010; 23(5): 523–32.
4. Edmonds E.V., Hunt S., Hawkins D., Dinneen M., Francis N., Bunker C.B. Clinical parameters in male genital lichen sclerosus: a case series of 329 patients. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2012; 26(6): 730–7.
5. Молочков В.А., Снарская Е.С., Ромашкина А.С. Очаговая склеродермия, ассоциированная с другими аутоиммунными заболеваниями и спектром различных аутоантител. *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2011; 4: 33–36.
6. Goldstein A.T., Marinoff S.C., Christopher K., Srodon M. Prevalence of vulvar lichen sclerosus in a general gynecology practice. *J. Reprod. Med.* 2005; 50(7): 477–80.
7. Kreuter A., Kryvosheyeva Y., Terras S., Moritz R., Mollenhoff K., Altmeyer P., et al. Association of autoimmune diseases with lichen sclerosus in 532 male and female patients. *Acta Derm. Venereol.* 2013; 93(2): 238–41.
8. Powell J., Wojnarowska F. Childhood vulvar lichen sclerosus: an increasingly common problem. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2001; 44(5): 803–6.
9. Kizer W.S., Prarie T., Morey A.F. Balanitis xerotica obliterans: epidemiologic distribution in an equal access health care system. *South Med. J.* 2003; 96(1): 9–11.
10. Nelson D.M., Peterson A.C. Lichen sclerosus: epidemiological distribution in an equal access health care system. *J. Urol.* 2011; 185(2): 522–5.
11. Bleeker M.C., Visser P.J., Overbeek L.I., van Beurden M., Berkhof J. Lichen sclerosus: incidence and risk of vulvar squamous cell carcinoma. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2016; 25(8): 1224–30.
12. Kirtschig G., Kuik D.J. A dutch cohort study confirms familial occurrence of anogenital lichen sclerosus. *J. Women's Health Care*. 2014; 3(6): 209–11.
13. Соколова А.А, Гребенюк В.Н., Доля О.В. Клинические особенности генитального склероатрофичкеского лихена у мужчин и женщин. *Клиническая дерматология и венерология*. 2016; 1: 54–9.
14. Smith S.D., Fischer G. Childhood onset vulvar lichen sclerosus does not resolve at puberty: a prospective case series. *Pediatr. Dermatol*. 2009; 26(6): 725–9.
15. Соколова А.А., Гребенюк В.Н., Доля О.В. Клиническая характеристика склероатрофического лихена у детей. *Клиническая дерматология и венерология*. 2015; 1: 75–8.
16. Padmavathy L., Lakshmana Rao L., Dhana Laksnmi M., Sylvester N., Ethirajan N. Lichen sclerosus atrophicus (LSA) in the Areolae: a case report. *Case Rep. Dermatol. Med.* 2012; 2012: 825963.

17. Sahn E.E., Bluestein E.L., Oliva S. Familial lichen sclerosus et atrophicus in childhood. *Pediatr. Dermatol.* 1994; 11(2): 160–3.
18. Sherman V., McPherson T., Baldo M., Salim A., Gao X.H., Wojnarowska F. The high rate of familial lichen sclerosus suggests a genetic contribution: an observational cohort study. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2010; 24(9): 1031–4.
19. Kreuter A., Kryvosheyeva Y., Terras S., Moritz R., Mollenhoff K., Altmeyer P., et al. Association of autoimmune diseases with lichen sclerosus in 532 male and female patients. *Acta Derm. Venereol*. 2013; 93(2): 238–41.
20. Murphy R. Lichen sclerosus. *Dermatol. Clin.* 2010; 28(4): 707–15.
21. Birenbaum D.L., Young R.C. High prevalence of thyroid disease in patients with lichen sclerosus. *J. Reprod. Med.* 2007; 52(1): 28–30.
22. Leese G.P., Flynn R.V., Jung R.T., Macdonald T.M., Murphy M.J., Morris A.D. Increasing prevalence and incidence of thyroid disease in Tayside, Scotland: the Thyroid Epidemiology Audit and Research Study (TEARS). *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 2008; 68(2): 311–6.
23. Gao X.H., Barnardo M.C., Winsey S., Ahmad T., Cook J., Agudelo J.D., et al. The association between HLA DR, DQ antigens, and vulval lichen sclerosus in the UK: HLA DRB112 and its associated DRB112/DQB10301/04/09/010 haplotype confers susceptibility to vulval lichen sclerosus, and HLA DRB10301/04 and its associated DRB10301/04/DQB10201/02/03 haplotype protects from vulval lichen sclerosus. *J. Invest. Dermatol*. 2005; 125(5): 895–9.
24. Howard A., Dean D., Cooper S., Kirtschig G., Wojnarowska F. Circulating basement membrane zone antibodies are found in lichen sclerosus of the vulva. *Ausralas J. Dermatol.* 2004; 45(1): 12–5.
25. Baldo M., Bailey A., Bhogal B., Groves R.W., Ogg G., Wojnarowska F. T cells reactive with the NC16A domain of BP180 are present in vulval lichen sclerosus and lichen planus. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol*. 2010; 24(2): 186–90.
26. Gambichler T., Hoxtermann S., Skrygan M., Eberz B., Regauer S., Scola N., Kreuter A. Occurrence of circulating anti-bullous pemphigoid antibodies in patients with lichen sclerosus. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2011; 25(3): 369–70.
27. Gambichler T., Terras S., Kreuter A., Skrygan M. Altered global methylation and hydroxymethylation status in vulvar lichen sclerosus – further support for epigenetic mechanisms. *Br. J. Dermatol*. 2014; 170(3): 687–93.
28. Patsatsi A., Kyriakou A., Mantas A., Vavilis D., Patsialas C., Sotiriadis D. Circulating anti-BP180 NC16a and anti-BP230 autoantibodies in patients with genital lichen sclerosus do not correlate with the disease activity and pruritus. *Acta Dermatol. Venereol*. 2014; 94(6): 711–2.
29. Abdelbaky A.M., Aluru P., Keegan P., Greene D.R. Development of male genital lichen sclerosus in penile reconstruction skin grafts after cancer surgery: an unreported complication. *B.J.U. Int.* 2012; 109(5): 776–9.
30. Neill S.M., Lewis F.M., Tatnall F.M., Cox N.H.; British Association of Dermatologists. British Association of Dermatologists guidelines for the management of lichen sclerosus, 2010. *Br. J. Dermatol.* 2010; 163(4): 672–82.
31. Rimoin L.P., Kwatra S.G., Yosipovitch G. Female-specific pruritus from childhood to postmenopause: clinical features, hormonal factors, and treatment considerations. *Dermatol. Ther.* 2013; 26(2): 157–67.
32. Taylor A.H., Guzail M., Al-Azzawi F. Differential expression of oestrogen receptor isoforms and androgen receptor in the normal vulva and vagina compared with vulval lichen sclerosus and chronic vaginitis. *Br. J. Dermatol*. 2008; 158(2): 319–28.
33. Бурова Е.А. *Особенности экскреции половых гормонов и гонадотропинов у девочек, больных склероатрофическим лихеном гениталий. Патогенез и лечение дерматозов у детей.* Сборник научных трудов. Горький; 1988: 32–41.
34. Aide S., Lattario F.R., Almeida G., do Val I.C., da Costa Carvalho M. Epstein-Barr virus and human papillomavirus infection in vulvar lichen sclerosus. *J. Low Genit. Tract. Dis.* 2010; 14(4): 319–22.
35. Ашрафян Л.А., Харченко Н.В., Степанова Е.В, Бабаева Н.А. Рак вульвы – этиопатогенетические факторы. *Российский онкологический журнал*. 2004; 5: 22–5.
36. Реуцкая М.А., Кулинич С.И. Роль инфекций в генезе заболеваний вульвы. *Сибирский медицинский журнал*. 2010; 6: 239–42.
37. Шарапова Л.Е. К вопросу об этиологии и патогенезе хронических дистрофических заболеваний вульвы. *Российский вестник акушерства и гинекологии*. 2010; 1: 29–34.
38. Bono W., Dupin N. Localized scleroderma (morphea). *Presse Med.* 2006; 35(12, Pt. 2): 1923–8.
39. Дворников А.С. Терапия больных локализованной склеродермией препаратом гиалуронидазы. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2013; 3: 96–100.
40. Wallace H.J. Lichen sclerosus et atrophicus. *Trans. St. Johns Hosp. Dermatol. Soc.* 1971; 57(1): 9–30.
41. Cooper S.M., Gao X.H., Powell J.J., Wojnarowska F. Does treatment of vulvar lichen sclerosus influence its prognosis? *Arch. Dermatol.* 2004;140(6): 702–6.
42. Simpkin S., Oakley A. Clinical review of 202 patients with vulval lichen sclerosus: a possible association with psorasis. *Australas J. Dermatol.* 2007; 48(1): 28–31.
43. Кряжева С.С., Ромашкина А.С. Поражение наружных половых органов при различных формах ограниченной склеродермии. *Актуальные вопросы дерматовенерологии и дерматоонкологии.* 2009; 6: 49–50.
44. Schlosser B.J., Mirowski G.W. Lichen sclerosus and lichen planus in women and girls. *Clin. Obstet. Gynecol.* 2015; 58(1): 125–42.
45. Bunker C.B. Genital diseases in men. В кн.: Вольф К., Голдсмит Л.А., Кац С.И., Джилкрест Б.А., Паллер Э.С., Леффель Д.Дж., ред. *Дерматология Фицпатрика в клинической практике*. Пер. с англ. М.: Изд. Панфилова; БИНОМ. Лаборатория знаний; 2012. т. 2: 731–2.
46. Aynaud O., Piron D., Casanova J.M. Incidence of preputial lichen sclerosus in adults: histologic study of circumcision specimens. *J. Am. Acad. Dermatol*. 1999; 41(6): 923–6.
47. Kantere D., Lowhagen G.B., Alvengren F., Måneskold A., Gillstedt M., Tunback P. The clinical spectrum of lichen sclerosus in male patients-a retrospective study. *Acta Derm. Venereol.* 2014; 94(5): 542–6.
48. Fistarol S.K., Itin P.H. Diagnosis and treatment of lichen sclerosus. *Am. J. Clin. Dermatol.* 2013; 14(1): 27–47.
49. Pugliese J.M., Morey A.F., Peterson A.C. Lichen sclerosus: review of literature and current recommendations for management. *J. Urol.* 2007; 178(6): 2268–76.
50. Wang S.H., Chi C.C., Wong Y.W., Salim A., Manek S., Wojnarowska F. Genital verrucous carcinoma is associated with lichen sclerosus: a retrospective study and review of the literature. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2010; 24(7): 815–9.
51. Barbagli G., Palminteri E., Mirri F., Guazzoni G., Turini D., Lazzeri M. Penile carcinoma in patients with genital lichen sclerosus: a multicenter survey. *J. Urol.* 2006; 175(4): 1359–63.
52. Regauer S. Vulvare und penile karzinogenese: transformierende HPV-high-risk-infektionen und dermatosen (lichen sclerosus und lichen planus). *J. Urol. Urogynakol.* 2012; 19: 22–5.
53. Cancer Research UK. UK Vulva Cancer incidence statistics. http://info.cancerresearchuk.org/cancerstats/ (accessed 24th March 2010).
54. Голдсмит Л.А., Кац С.И., Гилкрест Б.А., Паллер Э.С., Леффелл Д.Дж., Вольф К., ред. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine.* Пер. с англ. 8th ed. М.: Практика–McGraw-Hill; 2015: 286–9.
55. Юсупова Л.А., Филатова М.А. Локализованная склеродермия: диагностика, клиника, лечение. *Лечащий врач.* 2014; 5: 51–5.
56. Vilela F.A., Carneiro S., Ramos-e-Silva M. Treatment of morphea or localized scleroderma: review of the literature. *J. Drugs. Dermatol.* 2010; 9(10): 1213–9.
57. Zwischenberger B.A., Jacobe H.T. A systematic review of morphea treatments and therapeutic algorithin. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2011; 65(5): 925–41.

58. Funaro D., Lovett A., Leroux N., Powell J. A double-blind, randomized prospective study evaluating topical clobetasol propionate 0.05% versus topical tacrolimus 0.1% in patients with vulvar lichen sclerosus. *J. Am. Acad. Dermatol*. 2014; 71(1): 84–91.
59. Valdivielso-Ramos M., Bueno C., Hernanz J.M. Significant improvement in extensive lichen sclerosus with tacrolimus ointment and PUVA. *Am. J. Clin. Dermatol.* 2008; 9(3): 175–9.
60. Virgili A., Lauriola M.M., Mantovani L., Corazza M. Vulvar lichen sclerosus: 11 women treated with tacrolimus 0.1% ointment. *Acta Dermatol. Venereol.* 2007; 87(1): 69–72.
61. Chi C.C., Kirtschig G., Baldo M., Brackenbury F., Lewis F., Wojnarowska F. Topical interventions for genital lichen sclerosus. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2011; (12): CD008240.
62. Burrows L.J., Creasey A., Goldstein A.T. The treatment of vulvar lichen sclerosus and female sexual dysfunction. *J. Sex. Med.* 2011; 8(1): 219–22.
63. Gunthert A.R., Faber M., Knappe G., Hellriegel S., Emons G. Early onset vulvar Lichen Sclerosus in premenopausal women and oral contraceptives. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2008; 137(1): 56–60.
64. Buense R., Duarte I.A., Bouer M. Localized scleroderma: assessment of the therapeutic response to phototherapy. *An. Bras. Dermatol.* 2012; 87(1): 63–9.

REFERENCES

1. Guseva N.G. Systemic scleroderma is a multidisciplinary problem. *Scientific and practical rheumatology. Russian Journal (Nauchno-prakticheskaya revmatologiya)*. 2011; 2: 10–4. (in Russian)
2. Higgins C.A., Cruickshank M.E. A population-based case-control study of aetiological factors associated with vulval lichen sclerosus. *J. Obstet. Gynaecol.* 2012; 32(3): 271–5.
3. McPherson T., Cooper S. Vulval lichen sclerosus and lichen planus. *Dermatol. Ther.* 2010; 23(5): 523–32.
4. Edmonds E.V., Hunt S., Hawkins D., Dinneen M., Francis N., Bunker C.B. Clinical parameters in male genital lichen sclerosus: a case series of 329 patients. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2012; 26(6): 730–7.
5. Molochkov V.A., Snarskaya E.S., Romashkina A.S. Focal scleroderma associated with other autoimmune diseases and the spectrum of various autoantibodies. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases. Russian Journal (Rossiyskii Zhurnal Kozhnykh i Venericheskikh Boleznei)*. 2011; 4: 33–6. (in Russian)
6. Goldstein A.T., Marinoff S.C., Christopher K., Srodon M. Prevalence of vulvar lichen sclerosus in a general gynecology practice. *J. Reprod. Med.* 2005; 50(7): 477–80.
7. Kreuter A., Kryvosheyeva Y., Terras S., Moritz R., Mollenhoff K., Altmeyer P., et al. Association of autoimmune diseases with lichen sclerosus in 532 male and female patients. *Acta Derm. Venereol.* 2013; 93(2): 238–41.
8. Powell J., Wojnarowska F. Childhood vulvar lichen sclerosus: an increasingly common problem. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2001; 44(5): 803–6.
9. Kizer W.S., Prarie T., Morey A.F. Balanitis xerotica obliterans: epidemiologic distribution in an equal access health care system. *South Med. J.* 2003; 96(1): 9–11.
10. Nelson D.M., Peterson A.C. Lichen sclerosus: epidemiological distribution in an equal access health care system. *J. Urol.* 2011; 185(2): 522–5.
11. Bleeker M.C., Visser P.J., Overbeek L.I., van Beurden M., Berkhof J. Lichen sclerosus: incidence and risk of vulvar squamous cell carcinoma. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2016; 25(8): 1224–30.
12. Kirtschig G., Kuik D.J. A dutch cohort study confirms familial occurrence of anogenital lichen sclerosus. *J. Women's Health Care*. 2014; 3(6): 209–11.
13. Sokolova A.A., Grebenyuk V.N., Dolya O.V. Clinical features of genital lichen sclerosus atrophic in males and females. *Clinical dermatology and venereology. Russian journal (Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya)*. 2016; 1: 54–9. (in Russian)
14. Smith S.D., Fischer G. Childhood onset vulvar lichen sclerosus does not resolve at puberty: a prospective case series. *Pediatr. Dermatol*. 2009; 26(6): 725–9.
15. Sokolova A.A., Grebenyuk V.N., Dolya O.V. Clinical characteristics of lichen sclerosus in children. *Clinical dermatology and venereology. Russian journal (Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya)*. 2015; 1: 75–8. (in Russian)
16. Padmavathy L., Lakshmana Rao L., Dhana Laksnmi M., Sylvester N., Ethirajan N. Lichen sclerosus atrophicus (LSA) in the Areolae: a case report. *Case Rep. Dermatol. Med.* 2012; 2012: 825963.
17. Sahn E.E., Bluestein E.L., Oliva S. Familial lichen sclerosus et atrophicus in childhood. *Pediatr. Dermatol.* 1994; 11(2): 160–3.
18. Sherman V., McPherson T., Baldo M., Salim A., Gao X.H., Wojnarowska F. The high rate of familial lichen sclerosus suggests a genetic contribution: an observational cohort study. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2010; 24(9): 1031–4.
19. Kreuter A., Kryvosheyeva Y., Terras S., Moritz R., Mollenhoff K., Altmeyer P., et al. Association of autoimmune diseases with lichen sclerosus in 532 male and female patients. *Acta Derm. Venereol*. 2013; 93(2): 238–41.
20. Murphy R. Lichen sclerosus. *Dermatol. Clin.* 2010; 28(4): 707–15.
21. Birenbaum D.L., Young R.C. High prevalence of thyroid disease in patients with lichen sclerosus. *J. Reprod. Med.* 2007; 52(1): 28–30.
22. Leese G.P., Flynn R.V., Jung R.T., Macdonald T.M., Murphy M.J., Morris A.D. Increasing prevalence and incidence of thyroid disease in Tayside, Scotland: the Thyroid Epidemiology Audit and Research Study (TEARS). *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 2008; 68(2): 311–6.
23. Gao X.H., Barnardo M.C., Winsey S., Ahmad T., Cook J., Agudelo J.D., et al. The association between HLA DR, DQ antigens, and vulval lichen sclerosus in the UK: HLA DRB112 and its associated DRB112/DQB10301/04/09/010 haplotype confers susceptibility to vulval lichen sclerosus, and HLA DRB10301/04 and its associated DRB10301/04/DQB10201/02/03 haplotype protects from vulval lichen sclerosus. *J. Invest. Dermatol.* 2005; 125(5): 895–9.
24. Howard A., Dean D., Cooper S., Kirtschig G., Wojnarowska F. Circulating basement membrane zone antibodies are found in lichen sclerosus of the vulva. *Ausralas J. Dermatol.* 2004; 45(1): 12–5.
25. Baldo M., Bailey A., Bhogal B., Groves R.W., Ogg G., Wojnarowska F. T cells reactive with the NC16A domain of BP180 are present in vulval lichen sclerosus and lichen planus. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol*. 2010; 24(2): 186–90.
26. Gambichler T., Hoxtermann S., Skrygan M., Eberz B., Regauer S., Scola N., Kreuter A. Occurrence of circulating anti-bullous pemphigoid antibodies in patients with lichen sclerosus. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2011; 25(3): 369–70.
27. Gambichler T., Terras S., Kreuter A., Skrygan M. Altered global methylation and hydroxymethylation status in vulvar lichen sclerosus – further support for epigenetic mechanisms. *Br. J. Dermatol*. 2014; 170(3): 687–93.
28. Patsatsi A., Kyriakou A., Mantas A., Vavilis D., Patsialas C., Sotiriadis D. Circulating anti-BP180 NC16a and anti-BP230 autoantibodies in patients with genital lichen sclerosus do not correlate with the disease activity and pruritus. *Acta Dermatol. Venereol*. 2014; 94(6): 711–2.
29. Abdelbaky A.M., Aluru P., Keegan P., Greene D.R. Development of male genital lichen sclerosus in penile reconstruction skin grafts after cancer surgery: an unreported complication. *B.J.U. Int.* 2012; 109(5): 776–9.
30. Neill S.M., Lewis F.M., Tatnall F.M., Cox N.H.; British Association of Dermatologists. British Association of Dermatologists guidelines for the management of lichen sclerosus, 2010. *Br. J. Dermatol.* 2010; 163(4): 672–82.
31. Rimoin L.P., Kwatra S.G., Yosipovitch G. Female-specific pruritus from childhood to postmenopause: clinical features, hor-

monal factors, and treatment considerations. *Dermatol. Ther.* 2013; 26(2): 157–67.
32. Taylor A.H., Guzail M., Al-Azzawi F. Differential expression of oestrogen receptor isoforms and androgen receptor in the normal vulva and vagina compared with vulval lichen sclerosus and chronic vaginitis. *Br. J. Dermatol*. 2008; 158(2): 319–28.
33. Бурова Е.А. *Features of excretion of sex hormones and gonadotropin in girls with genital lichen sclerosus. Pathogenesis and treatment of dermatoses in children*. In: Collection of scientific papers. Gorky; 1988: 32–41.
34. Aide S., Lattario F.R., Almeida G., do Val I.C., da Costa Carvalho M. Epstein-Barr virus and human papillomavirus infection in vulvar lichen sclerosus. *J. Low Genit. Tract. Dis.* 2010; 14(4): 319–22.
35. Ashrafyan L.A., Kharchenko N.V., Stepanova E.V., Babaeva N.A. Vulvar cancer – etiopathogenetic factors. *Russian Journal of Oncology (Rossiiskii Onkologicheskii Zhurnal)*. 2004; 5: 22–5.
36. Reutskaya M.A., Kulinich S.I. Vulvar diseases and their interrelation with genital infections. *Siberian medical journal. Russian Journal (Sibirskiy meditsinskiy zhurnal)*. 2010; 6: 239–42. (in Russian)
37. Sharapova L.E. To the etiology and pathogenesis of chronic vulvar dystrophic diseases. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist. Russian Journal (Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa)*. 2010; 1: 29–34. (in Russian)
38. Bono W., Dupin N. Localized scleroderma (morphea). *Presse Med.* 2006; 35(12, Pt. 2): 1923–8.
39. Dvornikov A.S. Treatment of localized scleroderma with hyaluronidase. *Herald of Dermatology and Venerology. Russian journal (Vestnik Dermatologii i Venerologii)*. 2013; 3: 96–100. (in Russian)
40. Wallace H.J. Lichen sclerosus et atrophicus. *Trans. St. Johns Hosp. Dermatol. Soc.* 1971; 57(1): 9–30.
41. Cooper S.M., Gao X.H., Powell J.J., Wojnarowska F. Does treatment of vulvar lichen sclerosus influence its prognosis? *Arch. Dermatol.* 2004; 140(6): 702–6.
42. Simpkin S., Oakley A. Clinical review of 202 patients with vulval lichen sclerosus: a possible association with psorasis. *Australas J. Dermatol.* 2007; 48(1): 28–31.
43. Kryazheva S.S., Romashkina A.S. Defeat of external genitals in various forms of limited scleroderma. *Actual issues of dermatovenerology and dermatooncology. Russian Journal (Aktualnye voprosy dermatovenerologii i dermatoonkologii)*. 2009; 6: 49–50. (in Russian)
44. Schlosser B.J., Mirowski G.W. Lichen sclerosus and lichen planus in women and girls. *Clin. Obstet. Gynecol.* 2015; 58(1): 125–42.
45. Bunker C.B. Genital diseases in men. In: Goldsmith L.A., Katz S.I., Gilchrest B.A., Paller A.S., Leffel D.J., Wolff K., eds. *Fitzpatricks dermatology in general medicine*. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2012. vol. 2.
46. Aynaud O., Piron D., Casanova J.M. Incidence of preputial lichen sclerosus in adults: histologic study of circumcision specimens. *J. Am. Acad. Dermatol*. 1999; 41(6): 923–6.
47. Kantere D., Lowhagen G.B., Alvengren F., Måneskold A., Gillstedt M., Tunback P. The clinical spectrum of lichen sclerosus in male patients-a retrospective study. *Acta. Derm. Venereol.* 2014; 94(5): 542–6.
48. Fistarol S.K., Itin P.H. Diagnosis and treatment of lichen sclerosus. *Am. J. Clin. Dermatol.* 2013; 14(1): 27–47.
49. Pugliese J.M., Morey A.F., Peterson A.C. Lichen sclerosus: review of literature and current recommendations for management. *J. Urol.* 2007; 178(6): 2268–76.
50. Wang S.H., Chi C.C., Wong Y.W., Salim A., Manek S., Wojnarowska F. Genital verrucous carcinoma is associated with lichen sclerosus: a retrospective study and review of the literature. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2010; 24(7): 815–9.
51. Barbagli G., Palminteri E., Mirri F., Guazzoni G., Turini D., Lazzeri M. Penile carcinoma in patients with genital lichen sclerosus: a multicenter survey. *J. Urol.* 2006; 175(4): 1359–63.
52. Regauer S. Vulvare und karzinogenese penis: transformierende high-risk HPV-infektionen und dermatosen (lichen sclerosis and lichen planus). *J. Urol. Urogynakol*. 2012; 19: 22–5.
53. Cancer research UK. Statistics of incidence of cancer of the vulva in the UK. http://info.cancerresearchuk.org/cancerstats/
54. Goldsmith L.A., Katz S.I., Gilchrest B.A., Paller A.S., Leffel D.J., Wolff K., eds. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine.* McGraw-Hill; 2015: 286–9.
55. Yusupova L.A., Filatova M.A. Localized scleroderma: diagnosis, clinic, treatment. *Attending physician. Russian Journal (Lechashchiy vrach)*. 2014; 5: 51–5. (in Russian)
56. Vilela F.A., Carneiro S., Ramos-e-Silva M. Treatment of morphea or localized scleroderma: review of the literature. *J. Drugs. Dermatol.* 2010; 9(10): 1213–9.
57. Zwischenberger B.A., Jacobe H.T. A systematic review of morphea treatments and therapeutic algorithin. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2011; 65(5): 925–41.
58. Funaro D., Lovett A., Leroux N., Powell J. A double-blind, randomized prospective study evaluating topical clobetasol propionate 0.05% versus topical tacrolimus 0.1% in patients with vulvar lichen sclerosus. *J. Am. Acad. Dermatol*. 2014; 71(1): 84–91.
59. Valdivielso-Ramos M., Bueno C., Hernanz J.M. Significant improvement in extensive lichen sclerosus with tacrolimus ointment and PUVA. *Am. J. Clin. Dermatol.* 2008; 9(3): 175–9.
60. Virgili A., Lauriola M.M., Mantovani L., Corazza M. Vulvar lichen sclerosus: 11 women treated with tacrolimus 0.1% ointment. *Acta Dermatol. Venereol.* 2007; 87(1): 69–72.
61. Chi C.C., Kirtschig G., Baldo M., Brackenbury F., Lewis F., Wojnarowska F. Topical interventions for genital lichen sclerosus. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2011; (12): CD008240.
62. Burrows L.J., Creasey A., Goldstein A.T. The treatment of vulvar lichen sclerosus and female sexual dysfunction. *J. Sex. Med.* 2011; 8(1): 219–22.
63. Gunthert A.R., Faber M., Knappe G., Hellriegel S., Emons G. Early onset vulvar Lichen Sclerosus in premenopausal women and oral contraceptives. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2008; 137(1): 56–60.
64. Buense R., Duarte I.A., Bouer M. Localized scleroderma: assessment of the therapeutic response to phototherapy. *An. Bras. Dermatol.* 2012; 87(1): 63–9.