

Подходы к ведению пациенток с атрофическим вариантом течения склеротического лишена вульвы

Е.В. Колесникова^{✉1}, А.В. Жаров^{1,2}, Г.А. Пенжоян¹, Н.В. Мингалева¹

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

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

Аннотация

Цель. Оптимизировать подходы к диагностике и тактике ведения женщин с атрофическим вариантом течения склеротического лишена (СЛ) вульвы.

Материалы и методы. Обследованы 58 пациенток с атрофическим вариантом течения СЛ вульвы от 20 до 70 лет. Контроль – 30 условно-здоровых женщин 20–70 лет. Атрофический вариант течения СЛ установлен на основании субъективных (сухость и дискомфорт в области вульвы, поверхностная вульводина и диспареуния, легкий зуд) и объективных симптомов (выраженная атрофия тканей наружных половых органов вплоть до аплазии малых половых губ и клитора, стеноз влагалища, минимальная гипопигментация, отсутствие склероза). Определяли уровни цитокинов интерлейкина (ИЛ)-20, 23, 10, фактора некроза опухоли α , интерферона γ в периферической крови пациенток до и после иммунотерапии дезоксирибонуклеатом натрия.

Результаты. У всех больных отмечалось быстрое уменьшение малых половых губ и клитора, истончение дермы и эпидермиса с их легкой травматизацией, способствующей присоединению вторичной инфекции и образованию синехий вплоть до полного сращения влагалища. Для атрофического варианта СЛ наиболее характерно возрастание ИЛ-23 (19,01 [18,0; 38,5] относительно контроля 16,6 [12,98; 20,71]), снижение уровней фактора некроза опухоли α в 2,7 раза ($p < 0,03$), интерферона γ и ИЛ-20. Установлена иммуномодулирующая и клиническая эффективность дезоксирибонуклеата натрия. Выраженная вульводина до лечения отмечалась у 29 (50%) пациенток, после терапии – ни у одной пациентки (0%); 44 (75,8%) пациентки после лечения отметили полное отсутствие поверхностной вульводины, а до лечения пациентки без жалоб на вульводинию отсутствовали (0%). Легкий зуд до лечения отмечали 20 (40%) пациенток, после лечения – 2 (3,4%) пациентки. С учетом показателей цитокинов применение топических глюкокортикоидов при атрофическом варианте течения СЛ нецелесообразно, может привести к усугублению атрофии и иммуносупрессии, способствуя развитию вторичной инфекции.

Заключение. Выявленные различия в содержании цитокинов у пациенток с атрофическим вариантом течения СЛ вульвы подтверждают рациональность клинической классификации СЛ по вариантам течения, обосновывают целесообразность их использования для диагностики СЛ и контроля эффективности иммунотерапии, а также предполагают дифференцированный подход к лечению различных вариантов течения СЛ с учетом влияния применяемых лекарственных средств на цитокиновый статус.

Ключевые слова: склеротический лишень, лишай вульвы, атрофия вульвы, цитокины, иммунотерапия

Для цитирования: Колесникова Е.В., Жаров А.В., Пенжоян Г.А., Мингалева Н.В. Подходы к ведению пациенток с атрофическим вариантом течения склеротического лишена вульвы. Гинекология. 2022;24(5):362–368. DOI: 10.26442/20795696.2022.5.201898

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

ORIGINAL ARTICLE

Management of patients with the atrophic variant of vulvar lichen sclerosis

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

¹Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia;

²Regional Clinical Hospital №2, Krasnodar, Russia

Abstract

Aim. The objective is to optimize the diagnosis and management of the atrophic variant of the vulvar lichen sclerosis (LS).

Materials and methods. We examined 58 female patients from 20 to 70 years old with the atrophic variant of the vulvar LS. The control group included 30 deemed healthy females 20–70 years old. The atrophic variant of LS was diagnosed based on symptoms (dryness and discomfort in the vulva, superficial vulvodynia and dyspareunia, mild itching) and signs (marked atrophy of the external genitalia tissue up to aplasia of the labia minora and clitoris, vaginal stenosis, minimal hypopigmentation, absence of sclerosis). In addition, the following cytokines were measured in the peripheral blood of patients: interleukin (IL)-20, 23, 10, tumor necrosis factor- α , and interferon- γ . The measurements were performed before and after immunotherapy with sodium deoxyribonucleate.

Results. In all patients, there was a rapid shrinkage of the labia minora and clitoris, thinning and easy traumatization of the dermis and epidermis, contributing to secondary infection and synechia formation up to complete vaginal occlusion. An increase in IL-23 (19.01 [18.0; 38.5] vs. 16.6 [12.98; 20.71] in the control group), 2.7-fold ($p < 0.03$) decrease in tumor necrosis factor- α , interferon- γ and IL-20 are common for the atrophic variant of LS. The immunomodulatory and clinical efficacy of sodium deoxyribonucleate was demonstrated. Severe vulvodynia before treatment was noted in 29 (50%) patients and no patient (0%) after therapy; 44 (75.8%) patients reported complete reversal of superficial vulvodynia after treatment, and there were no patients without vulvodynia before treatment (0%). Mild itching before treatment was noted by 20 (40%) patients and 2 (3.4%) patients after treatment. Considering the cytokine levels, topical glucocorticoids in atrophic LS are inappropriate and can lead to atrophy and immunosuppression aggravation, contributing to the secondary infection.

Conclusion. The observed differences in cytokine levels in patients with atrophic vulvar LS confirm the relevance of LS clinical classification by variants, support their use for LS diagnosis and immunotherapy efficacy control, and also suggest a differentiated approach to the treatment of different LS variants considering the effect of the drugs used on cytokine status.

Keywords: lichen sclerosis, vulvar lichen, vulvar atrophy, cytokines, immunotherapy

For citation: Kolesnikova EV, Zharov AV, Penzhoyan GA, Mingaleva NV. Management of patients with the atrophic variant of vulvar lichen sclerosis. Gynecology. 2022;24(5):362–368. DOI: 10.26442/20795696.2022.5.201898

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Колесникова Екатерина Викторовна – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО КубГМУ. E-mail: jokagyno@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-6537-2572

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

Склеротический лихен (СЛ) является хроническим воспалительным прогрессирующим заболеванием кожи, чаще поражающим аногенитальную область [1]. СЛ может встречаться в любом возрасте и у обоих полов, но наиболее часто – у женщин. В последние годы во всем мире наблюдается значительный рост заболеваемости СЛ вульвы, как и его «омоложение» [2]. В среднем распространенность СЛ вульвы составляет от 0,1% в препубертатный до 3% в постменопаузальный периоды [3, 4]. Однако необходимо учитывать недооценку данной патологии, связанную как с ошибками в постановке диагноза, так и с низкой обращаемостью женщин с СЛ вульвы к специалистам, особенно на ранних стадиях заболевания. При этом СЛ вульвы значительно снижает качество жизни пациенток, начиная с сексуальной дисфункции и заканчивая развитием тревожно-депрессивных расстройств [5]. Кроме того, патология может трансформироваться в плоскоклеточный рак вульвы (абсолютный риск колеблется от 0,0 до 21,88%) [6].

Среди основных патогенетических гипотез развития СЛ на сегодняшний день лидируют иммунная (аутоиммунная) и генетическая, также рассматривается возможная роль инфекционных, эндокринных, нейрогенных и других факторов [7–9]. Наличие иммунной дисфункции у пациенток с СЛ [10–12] указывает на перспективу использования иммунокоррекции в лечении СЛ вульвы. Однако среди ученых и специалистов всего мира по-прежнему нет единого мнения о патогенезе СЛ, его диагностике и лечении [13]. Между тем, по нашему мнению, основной проблемой недостаточной эффективности терапии СЛ вульвы является отсутствие единой клинической классификации СЛ вульвы с учетом особенностей течения и клинической картины заболевания, что послужило основанием для разработки клинической классификации различных вариантов течения СЛ вульвы, основанной на выявлении объективных и субъективных клинических критериев (атрофия, склероз, депигментация, стеноз преддверия влагалища, зуд, вульводиния, диспареуния и др.), и в зависимости от особенностей и преобладания тех или иных критериев выделено 3 клинических варианта течения СЛ вульвы: склерозирующий, склероатрофический и атрофический [14, 15]. Соответственно, при выборе терапии СЛ необходимо учитывать, какой вариант течения имеет место у конкретной пациентки. В частности, в данной статье изложены и проанализированы особенности ведения пациенток с атрофическим вариантом течения СЛ вульвы.

Цель исследования – оптимизация подходов к диагностике и тактике ведения женщин с атрофическим вариантом течения СЛ вульвы.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 58 пациенток с атрофическим вариантом течения СЛ вульвы. У всех пациенток проводились такие исследования, как опрос, сбор анамнеза, общеклинический и гинекологический осмотр, вульвоскопия, а также биопсия вульвы с морфологическим исследованием

биоптата, в результате чего диагноз СЛ морфологически подтвержден. Атрофический вариант течения СЛ установлен на основании субъективных (выраженная сухость и дискомфорт в области вульвы, поверхностная вульводиния и диспареуния, легкий зуд либо его отсутствие) и объективных симптомов (выраженная атрофия тканей наружных половых органов – НПО, включая дерму и подкожную жировую клетчатку, на фоне аплазии малых половых губ и клитора, стеноз преддверия влагалища 1–3-й степени, минимальные проявления гипопигментации, отсутствие склероза и утолщения кожи вульвы). Кроме того, оценивалось содержание в плазме крови пациенток цитокинов интерлейкина (ИЛ)-20, 23, 10, фактора некроза опухоли α (ФНО- α), интерферона (ИФН) γ до и после проведения им иммунотерапии с использованием препарата нуклеиновых кислот (международное непатентованное наименование: дезоксирибонуклеат натрия). Выбор цитокинов обоснован следующими известными данными: ИЛ-20 усиливает продукцию провоспалительных цитокинов, участвует в репарации эпителия при воспалительных процессах [16], а также подавляет ангиогенез, гиперпролиферацию кератиноцитов и нарушает эпидермальную дифференцировку при его сверхэкспрессии, т.е. играет важную роль в патогенезе аутоиммунных заболеваний кожи (например, при псориазе) [17]; при системной склеродермии снижение экспрессии ИЛ-20 приводит к уменьшению пролиферации кератиноцитов, вызывая атрофические изменения в эпидермисе [18], кроме того, цитокины подсемейства ИЛ-20, не являясь канцерогенными сами по себе, могут оказывать как стимулирующее, так и супрессивное действие на опухоли эпителиального происхождения в зависимости от стадии и местного воспалительного окружения [16]; ИЛ-23 принадлежит к семейству ИЛ-12 и также является активным участником аутоиммунного воспаления, повышая секрецию ИЛ-17 и 22 [19], а при псориазе способствует развитию гиперплазии кератиноцитов в остистом (шиповатом) слое и нарушению дифференцировки гранулярного слоя, приводя к утолщению эпидермиса [20]; низкий уровень ФНО- α ассоциирован с некоторыми аутоиммунными заболеваниями [21], так же, как и ИФН- γ , способствует их развитию [22]; противовоспалительный ИЛ-10, являясь антагонистом ряда провоспалительных цитокинов (ИФН- γ , ФНО- α и ИЛ-6), может ингибировать экспрессию молекул главного комплекса гистосовместимости дендритными клетками с последующим ограничением активности Th2 [17].

С учетом возрастного диапазона исследуемых пациенток и возможного влияния возрастных особенностей на показатели цитокинов исходно при проведении иммунологического исследования пациентки распределены на подгруппы по возрасту (20–39, 40–55 и 56–70 лет), однако выявленные уровни цитокинов не имели достоверных различий в зависимости от возраста пациенток, что позволило нам оставить одну общую группу пациенток с атрофическим вариантом СЛ вульвы в возрасте от 20 до 70 лет. Кроме того, в контрольной группе также не выявлено достоверных отличий в показателях цитокинов в зависимости от возраста пациенток.

Жаров Александр Владимирович – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО КубГМУ, врач – акушер-гинеколог, онколог ГБУЗ ККБ №2. E-mail: zharov.1966@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-5460-5959

Пенжоян Григорий Артемович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО КубГМУ. E-mail: pga05@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8600-0532

Мингалев娜 Наталья Вячеславовна – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО КубГМУ. E-mail: mingalevan008@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-5440-3145

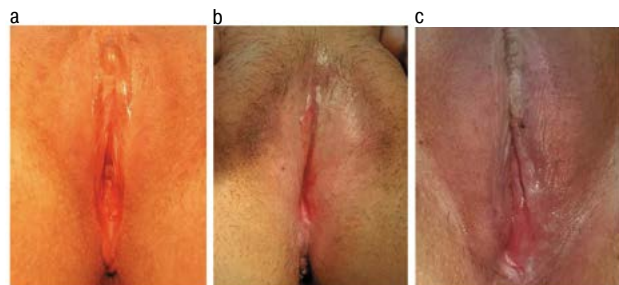
Alexandr V. Zharov – D. Sci. (Med.), Kuban State Medical University, Regional Clinical Hospital №2. E-mail: zharov.1966@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-5460-5959

Grigory A. Penzhoyan – D. Sci. (Med.), Prof., Kuban State Medical University. E-mail: pga05@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8600-0532

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

Рис. 1. Атрофический вариант СЛ вульвы: а – пациентке 29 лет, длительность процесса 4 года; б – пациентке 36 лет, длительность процесса 5 лет; с – пациентке 40 лет, длительность процесса 10 лет.

Fig. 1. Atrophic variant of vulvar lichen sclerosus (LS): a – 29-year-old patient, the disease duration is 4 years; b – 36-year-old patient, the disease duration is 5 years; c – 40-year-old patient, the disease duration is 10 years.



Важно отметить, что в первую очередь цитокины регулируют развитие местных (локальных) защитных воспалительных реакций, однако при их несостоятельности воспаление прогрессирует, цитокины поступают в кровотоки и реализуют свои эффекты на системном уровне [17]. Последнее позволяет по содержанию цитокинов на системном уровне (периферическая кровь) косвенно судить о локальных патологических процессах [23], что подтверждается показательными исследованиями уровня цитокинов в сыворотке крови у пациентов с заболеваниями кожи, в том числе при СЛ вульвы [24–27]. Применение иммунокоррекции на I этапе терапии СЛ вульвы обосновано большим количеством имеющихся в научной литературе данных о роли иммунологических факторов в патогенезе СЛ [28–30]. Кроме того, применение иммуномодуляторов при СЛ вульвы рекомендовано Американской ассоциацией детских и подростковых гинекологов при отсутствии эффекта и/или при отказе пациентов от препаратов, содержащих глюкокортикоиды (ГК) [31].

В качестве иммуномодулирующей терапии нами выбран препарат на основе ДНК эукариот: дезоксирибонуклеат натрия, Деринат, производства «Техномедсервис ЗАО ФП», Россия. Выбор этого отечественного иммуномодулятора связан с тем, что он, являясь агонистом патоген-распознающих рецепторов (TLR9) клеток врожденного иммунитета [32], обладает иммунорегуляторной способностью, а также репаративными свойствами [33], что особенно важно при атрофическом варианте течения СЛ вульвы. Кроме того, несомненным преимуществом дезоксирибонуклеата натрия, отличающим его от многих других иммуномодулирующих препаратов, является отсутствие противопоказаний для его применения в случаях наличия признаков аутоиммунного процесса (согласно официальной инструкции к применению).

Критериями включения в исследование являлись: возраст 20–70 лет, атрофический вариант течения СЛ вульвы, отсутствие лечения иммуностропными препаратами в течение последнего года. **Критерии исключения:** вирусные инфекции (вирус папилломы человека, вирус простого герпеса 1, 2-го типов); инфекции, передаваемые половым путем; острый инфекционный процесс (в том числе вульвит и вагинит); наличие онкологического процесса; тяжелая экстрагенитальная патология; беременность; нежелание пациентки участвовать в исследовании.

В контрольную группу вошли 30 условно здоровых женщин без патологии вульвы в возрасте от 20 до 70 лет. Все

клинические исследования проводились после получения информированного согласия пациенток. Оценку субъективных симптомов (жалоб) до и после лечения проводили с помощью Числовой рейтинговой шкалы для боли (Numeric rating scale for pain), являющейся цифровой версией визуально-аналоговой шкалы (VAS) [34], где 0 – «отсутствие боли», 5 – «умеренная боль» и 10 – «сильнейшая боль, какую можно только представить».

Исследование содержания ИЛ-20, ИЛ-23, ФНО- α , ИФН- γ и ИЛ-10 в периферической крови пациенток проводилось иммуноферментным методом с использованием фотометра Multiscan FC (Финляндия) и тест-систем производства R&D Systems (США), Bender Medsystems (Австрия) до и через 1 мес после иммунотерапии. Дезоксирибонуклеат натрия применяли по 1 ампуле (15 мг/мл) внутримышечно 1 раз в сутки с интервалом в 48 ч, курс – 10 инъекций, сочетали с местными (перед сном на область вульвы) аппликациями растительного (льняного) масла в качестве эмолента. Статистическая обработка полученных данных выполнялась с применением статистической программы GraphPad Prism 6.0 с оценкой непараметрического U-критерия Манна–Уитни без оценки нормальности распределения. Статистически значимым считали различия при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

При анализе возраста дебюта заболевания у пациенток с атрофическим вариантом течения СЛ вульвы установлено, что дебют СЛ возникает не только у пожилых женщин в постменопаузе, как считалось ранее. Чаще начало заболевания приходилось на период до наступления менопаузы (54,5 \pm 4,9%), наиболее часто – в возрасте 35–55 лет.

Важной особенностью стало то, что практически все пациентки с атрофическим вариантом СЛ вульвы отмечали быстрое прогрессивное уменьшение малых половых губ и клитора вплоть до их полного исчезновения.

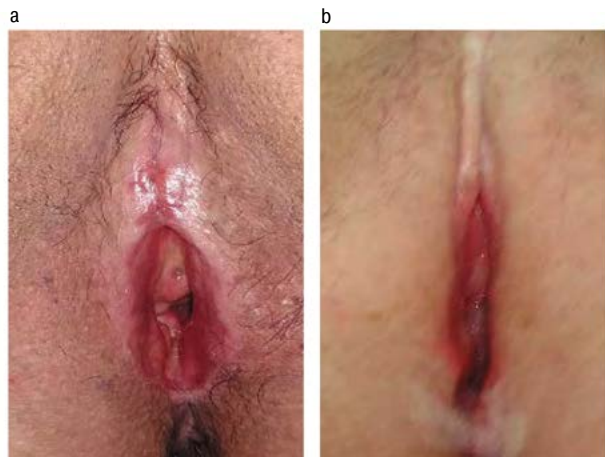
На рис. 1 представлен атрофический вариант СЛ вульвы у пациенток разного возраста. На рис. 1, а представлено изображение вульвы 29-летней пациентки с атрофическим вариантом СЛ. Возникло заболевание в довольно молодом возрасте – 25 лет. Жалобы на сухость в области вульвы, быстрое уменьшение и затем полное исчезновение малых половых губ. Зуд вульвы пациентка отмечала как незначительный (1 балл по шкале от 0 до 10). Депигментация тканей практически отсутствует. При обследовании НПО с помощью ватного тампона отмечается болезненность при касании кожи вульвы и слизистой в области преддверия влагалища (поверхностная вульводина – 6 баллов по шкале от 0 до 10), при вагинальном исследовании (одним пальцем) глубоких болей не отмечено. Осмотр в зеркалах затруднен в связи с наличием стеноза преддверия влагалища 2-й степени.

На рис. 1, б у больной 36 лет отмечены подобные жалобы и изменения тканей, как у пациентки на рис. 1, а, но зуд не беспокоил (0 баллов). Длительность заболевания – 5 лет. Кожа сухая, более гладкая и блестящая по типу «пергаментной» на фоне невыраженной депигментации. В области преддверия влагалища сквозь истонченный эпителий просвечивает сосудистая сеть. Утолщений кожи и изменений по типу склероза тканей нет. При обследовании НПО с помощью ватного тампона также выявлена умеренная поверхностная вульводина (5 баллов), при вагинальном исследовании болей нет. Осмотр в зеркалах возможен только при использовании гинекологического зеркала малого размера (S).

На рис. 1, с – изменения тканей вульвы, возникшие в течение 10 лет от дебюта заболевания (начало заболевания – в 30 лет). Жалобы лишь на небольшую сухость кожи.

Рис. 2. Атрофический вариант СЛ вульвы с воспалительным процессом в области вульвы и входа во влагалище: а – пациентке 55 лет, длительность процесса 2 года; б – пациентке 28 лет, длительность процесса 3 года.

Fig. 2. Atrophic variant of vulvar LS with inflammation of the vulva and vaginal opening: a – 55-year-old patient, the disease duration is 2 years; b – 28-year-old patient, the disease duration is 3 years.



У матери больной также выявлен СЛ вульвы. С учетом опыта матери пациентка с самого начала заболевания проводила профилактику и лечебные мероприятия для предупреждения обострений и прогрессии СЛ вульвы, в связи с чем даже через 10 лет имела минимальные субъективные и объективные признаки, в основном проявляющиеся аплазией клитора и малых половых губ. Зуд вульвы пациентку не беспокоил, вульводинии и диспареунии не отмечено.

Важной особенностью атрофического варианта течения СЛ вульвы является быстро возникающая атрофия тканей вульвы с истончением дермы и эпидермиса с их легкой травматизацией, что часто приводит к присоединению вторичной инфекции, воспалению и образованию синехий. На рис. 2 представлены пациентки с атрофическим вариантом течения СЛ вульвы, осложненным воспалительным процессом.

В обоих случаях отмечаются полная атрофия клитора и малых половых губ, сухость в области НПО, чувство стягивания кожи, жжения, периодические рези и боли при мочеиспускании. На фоне истонченного эпидермиса, особенно в области преддверия влагалища, отмечаются фокусы воспаления (гиперемии) за счет вторичного инфицирования.

Рецидивирующие воспалительные процессы на фоне атрофии вульвы при отсутствии своевременного лечения приводят к серьезным и зачастую необратимым осложнениям, таким как стеноз влагалища различной степени вплоть до полного его заращения. На рис. 3 представлено изображение НПО пациентки 69 лет с осложнением атрофического варианта СЛ в виде стеноза преддверия влагалища 3-й степени. Моча через небольшое отверстие попадает во влагалище, где скапливается и затем через небольшое отверстие 2 мм в диаметре медленно вытекает наружу. Данное осложнение связано именно с длительным течением атрофического варианта СЛ (23 года), сопровождающимся частыми эпизодами воспалительных процессов в области вульвы и влагалища. Истонченные ткани на фоне воспалительного процесса слипались, а затем срастались. На протяжении 23 лет пациентку беспокоили незначительный зуд, сухость кожи, затем присоединились рези при мочеиспускании.

Рис. 3. Атрофический вариант течения СЛ у пациентки 69 лет, осложненный стенозом влагалища 3-й степени (длительность процесса 23 года).

Fig. 3. Atrophic variant of LS in a 69-year-old female patient complicated by grade 3 vaginal stenosis (the disease duration is 23 years).



На изображении мы видим изменения кожи по типу «пергаментной», полное исчезновение малых и срастание больших половых губ на фоне умеренного нарушения пигментации кожи. Пациентке успешно проведена срединная резекция вульвы с пластической реконструкцией преддверия влагалища.

В результате проведенного иммунологического исследования у пациенток с атрофическим вариантом течения СЛ вульвы выявлено значительное достоверное снижение уровня провоспалительных цитокинов: ФНО- α – в 2,7 раза ($p < 0,03$), ИФН- γ – в 2 раза ($p < 0,03$) по сравнению с группой контроля. Также имелась тенденция к снижению концентрации в крови уровня ИЛ-20 (4,91 [3,54; 8,11]) по сравнению с его уровнем в контрольной группе (7,66 [1,71; 20,6]). Концентрация противовоспалительного ИЛ-10 соответствовала возрастной норме, в то время как содержание ИЛ-23 достоверно возросло (19,01 [18,0; 38,5]) относительно группы контроля (16,6 [12,98; 20,71]). Таким образом, для атрофического варианта СЛ наиболее характерным является сочетание возрастания ИЛ-23 со снижением ФНО- α , а также снижение уровня большинства провоспалительных цитокинов. При этом известно, что ИЛ-23 способен усиливать секрецию ИЛ-17 и ИЛ-22 – активных участников аутоиммунитета [19], а ФНО- α помимо провоспалительной активности способен инициировать фибротический процесс [35]. Возможно, именно из-за низкой концентрации ФНО- α у пациенток с атрофическим вариантом СЛ отсут-

Таблица 1. Отклонения в цитокиновом статусе и иммуномодулирующие эффекты препарата ДНК эукариот при лечении пациенток с атрофическим вариантом течения СЛ (Ме [Q1; Q3])

Table 1. Cytokine status abnormalities and immunomodulatory effects of eukaryotic DNA during treatment atrophic LS (Me [Q1; Q3])

Показатель, пкг/мл	2-я группа (контроль; n=30)	1-я группа (атрофический вариант СЛ; n=58)	
		До лечения	После лечения
ИЛ-20	7,66 [1,71; 20,6]	4,91 [3,54; 8,11]	7,05 [5,95; 7,98]
ИЛ-23	16,6 [12,98; 20,71]	19,01 [18,0; 38,5] <i>p</i> <0,012*	16,31 [12,03; 21,51] <i>p</i> <0,012**
ФНО-α	1,830 [1,61; 1,95]	0,66 [0,583; 0,94] <i>p</i> <0,03*	1,85 [1,613; 1,940]
ИФН-γ	18,17 [17,71; 19,00]	8,83 [8,258; 9,3] <i>p</i> <0,03*	18,09 [14,87; 19,74] <i>p</i> <0,03**
ИЛ-10	3,41 [3,03; 3,65]	3,4 [3,1; 3,4]	3,6 [3,35; 3,72]

*Статистическая значимость различий по сравнению с контролем, **по сравнению с исходным уровнем.

ствуют явления фиброза и склероза тканей, характерные для других вариантов течения СЛ.

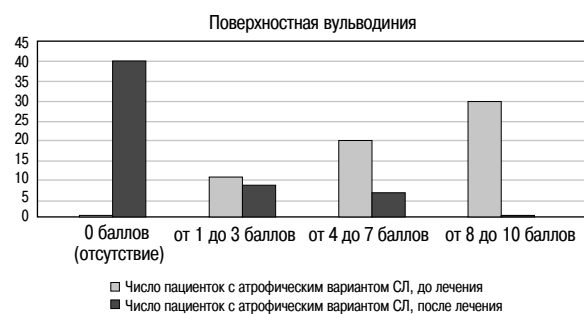
После проведения иммунотерапии (через 1 мес) у пациенток с атрофическим вариантом СЛ установлена иммуномодулирующая эффективность препарата ДНК эукариот в виде входящая большинства показателей в пределы нормы, что подтверждает целесообразность его применения у данной категории пациенток, а также подтверждает возможность использования показателей цитокинов в качестве критериев эффективности проводимой иммунотерапии (табл. 1).

Кроме нормализации иммунологических показателей, через 1 мес после проведенного курса лечения у значительной части пациенток отмечено клиническое улучшение в отношении основных субъективных критериев, в первую очередь наиболее часто и выраженно симптома – поверхностной вульводинии. При балльной оценке выраженности поверхностной вульводинии у пациенток с атрофическим вариантом течения СЛ вульвы до лечения выраженную вульводинию (от 8 до 10 баллов) отмечали 29 пациенток из 58 (50%), в то время как через месяц после терапии ни одна пациентка не отметила наличие выраженной поверхностной вульводинии от 8 до 10 баллов (0%). Лишь 6 (10%) пациенток после лечения оценили выраженность вульводинии от 4 до 7 баллов, тогда как до лечения таких пациенток отмечено 19 (32,7%). В то же время 44 (75,8%) пациентки после проведенного лечения отметили полное отсутствие поверхностной вульводинии, при том что до лечения пациентки без жалоб на вульводинию отсутствовали (0%). Клиническая эффективность иммунотерапии в отношении поверхностной вульводинии у пациенток с атрофическим вариантом течения СЛ вульвы представлена на рис. 4. Что касается зуда вульвы, то он является менее характерным симптомом для данного варианта течения СЛ, и до лечения проявлялся лишь в виде легкого зуда у 20 (40%) пациенток. После лечения жалобы на незначительный зуд остались лишь у 2 (3,4%) пациенток. Полученные данные подтверждают не только иммунологическую, но и клиническую эффективность применения препарата ДНК эукариот у пациенток с атрофическим вариантом течения СЛ вульвы.

Что же касается стандартной терапии СЛ вульвы, то полученные результаты уровня цитокинов при атрофическом варианте течения СЛ не только подтверждают целесообразность разделения данной патологии на различные варианты клинического течения, но и обосновывают дифференциро-

Рис. 4. Динамика клинической симптоматики у пациенток с атрофическим вариантом течения СЛ вульвы до и после лечения препаратом ДНК эукариот (субъективная оценка выраженности поверхностной вульводинии в баллах).

Fig. 4. Change over time of signs and symptoms in patients with the atrophic vulvar LS before and after the treatment with eukaryotic DNA (self-assessment of the superficial vulvodynia severity in points).



ванный подход к терапии пациенток с СЛ в зависимости от варианта его течения. Так, известно, что к терапии 1-й линии при СЛ относится применение местных ГК [36]. При этом в литературе встречаются противоречивые данные об эффективности топических ГК в лечении СЛ вульвы, свидетельствующие как о позитивных [37], так и о негативных (истончение кожи, реакции рикошета, рубцевание тканей, реактивация грибковой и папилломавирусной инфекции) результатах [38]. По нашему мнению, столь противоположные результаты лечения СЛ с помощью ГК можно объяснить отсутствием учета клинических вариантов течения СЛ. В частности, при наличии низких уровней провоспалительных цитокинов у пациенток с атрофическим вариантом течения СЛ применение ГК, обладающих иммуносупрессорным действием [39, 40], может только усугубить течение СЛ, а также усилить атрофию вульвы и вызвать еще большее снижение концентрации цитокинов в очаге поражения, что лишь повысит риски присоединения вторичной инфекции. Этим можно объяснить результаты многих клинических исследований с применением топических ГК у пациенток с СЛ вульвы, в которых в среднем у 30% пациенток клинический эффект либо отсутствовал, либо отмечены негативные последствия такой терапии. Возможно, у этих 30% пациенток имел место атрофический вариант течения СЛ, что и объясняет неэффективность применяемой терапии.

Таким образом, при лечении атрофического варианта течения СЛ вульвы в первую очередь необходимо исключить либо выявить и пролечить сопутствующий инфекционный процесс в области вульвы и влагалища. Кроме того, применение 1-й линии терапии в виде топических ГК у данной категории пациенток не только нецелесообразно, но и может привести к усугублению патологических процессов в вульве, еще большей атрофии и локальной иммуносупрессии, способствуя развитию вторичных бактериальных, грибковых и вирусных инфекций. В периоде обострения атрофического варианта СЛ вульвы наиболее рационально применение иммунокорректирующей терапии (дезоксирибонуклеат натрия), локальной противовоспалительной терапии (по показаниям), а также постоянное (пожизненное) применение эмолентов. Что касается топических препаратов женских половых гормонов, то их местное применение при атрофическом варианте СЛ обосновано лишь в том случае, если женщина находится в периоде пери- или постменопаузы.

Заключение

Выявленные различия в содержании цитокинов у пациенток с атрофическим вариантом течения СЛ вульвы подтверждают рациональность предлагаемой нами клинической классификации СЛ вульвы по вариантам его течения, обосновывают целесообразность оценки их содержания на этапе диагностики СЛ и с целью контроля эффективности иммуномодулирующей терапии, а также дифференцированный подход к лечению различных вариантов течения СЛ вульвы с учетом влияния применяемых лекарственных средств на цитокиновый статус.

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

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

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Е.В. Колесникова – разработка концепции, дизайн исследования, сбор и обработка материала, проведение исследования, подготовка визуализации данных, написание текста; А.В. Жаров – разработка концепции, сбор и обработка материала, проведение исследования, подготовка визуализации данных; Г.А. Пенжоян – утверждение окончательного варианта статьи; Н.В. Мингалева – подготовка и редактирование текста.

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

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

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

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен независимым этическим комитетом ФГБОУ ВО КубГМУ (протокол №103 от 12.10.2021). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the Independent Ethical Committee of the Kuban State Medical University (protocol №103 dated 12.10.2021). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

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

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

Литература/References

- Kirtschig G, Becker K, Gunthert A, et al. Evidence-based (S3) Guideline on (anogenital) Lichen sclerosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29:1-43. DOI:10.1111/jdv.13136
- Bleeker MC, Visser PJ, Overbeek LI, et al. Lichen Sclerosis: Incidence and Risk of Vulvar Squamous Cell Carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2016;25(8):1224-30. DOI:10.1158/1055-9965
- Fistarol SK, Itin PH. Diagnosis and treatment of lichen sclerosis: an update. *Am J Clin Dermatol*. 2013;14(1):27-47. DOI:10.1007/s40257-012-0006-4
- Nelson DM, Peterson AC. Lichen sclerosis: epidemiological distribution in an equal access health care system. *J Urol*. 2011;185(2):522-5. DOI:10.1016/j.juro.2010.09.107
- Солопова А.Г., Ачкасов Е.Е., Макасария А.Д., и др. Психосоциальный портрет пациенток со склерозирующим лихеном вульвы. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2020;14(2):203-10 [Solopova AG, Achkasov EE, Makatsariya AD, et al. Psychosocial profile of patients with vulvar lichen sclerosis. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2020;14(2):203-10 (in Russian)]. DOI:10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2020.106
- Leis M, Singh A, Li C, et al. Risk of Vulvar Squamous Cell Carcinoma in Lichen Sclerosis and Lichen Planus: A Systematic Review. *J Obstet Gynaecol Can*. 2022;44(2):182-92. DOI: 10.1016/j.jogc.2021.09.023
- Marfatia Y, Surani A, Baxi R. Genital lichen sclerosis et atrophicus in females: An update. *Indian J Sex Transm Dis AIDS*. 2019;40(1):6-12. DOI:10.4103/ijstd.IJSTD_23_19
- Guarneri F, Giuffrida R, Di Bari F, et al. Thyroid Autoimmunity and Lichen. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017;27(8):146. DOI:10.3389/fendo.2017.00146
- Hoang MP, Reutter J, Papalas JA, et al. Vulvar inflammatory dermatoses: an update and review. *Am J Dermatopathol*. 2014;36(9):689-704. DOI:10.1097/DAD.0000000000000149
- Tran DA, Tan X, Macri CJ, et al. Lichen sclerosis: an autoimmunopathogenic and genomic enigma with emerging genetic and immune targets. *Int J Biol Sci*. 2019;15(7):1429-39. DOI:10.7150/ijbs.34613
- Campanati A, Martina E, Offidani A. The Challenge Arising from New Knowledge about Immune and Inflammatory Skin Diseases: Where We Are Today and Where We Are Going. *Biomedicines*. 2022;10(5):950. DOI:10.3390/biomedicines10050950
- Филиюшкина А.Ю., Крапошина Т.П., Атанян М.А. Особенности иммунного гомеостаза у пациенток со склерозирующим лишаем вульвы. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2015;15(1):13-7 [Filyushkina AYU, Kraposhina TP, Atanyan MA. Specific features of immune homeostasis in patients with vulvar lichen sclerosis. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2015;15(1):13-7 (in Russian)]. DOI:10.17116/rosakush201515113-7
- Krapf JM, Mitchell L, Holton MA, Goldstein AT. Vulvar Lichen Sclerosis: Current Perspectives. *Int J Womens Health*. 2020;15(12):11-20. DOI:10.2147/IJWH.S191200
- Колесникова Е.В., Пенжоян Г.А., Жаров А.В. Клинико-морфологические и иммунологические аспекты фоновых заболеваний вульвы. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. 2019;7(2):38-41 [Kolesnikova EV, Penzhoyan GA, Zharov AV. Clinico-morphological and immunological aspects underlying diseases of the vulva. *Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obuchenie*. 2019;7(2):38-41 (in Russian)]. DOI:10.24411/2303-9698-2019-12004
- Колесникова Е.В., Жаров А.В., Харитоновна И.А., и др. Цитокиновые маркеры вариантов склеротического лихена у женщин. *Медицинская иммунология*. 2020;22(3):551-6 [Kolesnikova EV, Zharov AV, Kharitonova IA, et al. Cytokine markers for different variants of sclerotic lichen in women. *Medical Immunology*. 2020;22(3):551-6 (in Russian)]. DOI:10.15789/1563-0625-CMF-1864
- Rutz S, Wang X, Ouyang W. The IL-20 subfamily of cytokines – from host defence to tissue homeostasis. *Nat Rev Immunol*. 2014;14:783-95. DOI:10.1038/nri3766
- Симбирцев А.С. Цитокины в патогенезе инфекционных и неинфекционных заболеваний человека. *Медицинский академический журнал*. 2013;1(3):18-41 [Simbirtsev AS. Cytokines in the pathogenesis of infectious and non-infectious human diseases. *Meditsinskiy akademicheskij zhurnal*. 2013;1(3):18-41 (in Russian)].
- Blumberg X, Conklin D, Xu VF, et al. Interleukin 20: discovery, receptor identification, and role in epidermal function. *Cell*. 2001;104:9-19. DOI:10.1016/s0092-8674(01)00187-8
- Yoon J, Leyva-Castillo MG, Wang G, et al. IL-23 induced in keratinocytes by endogenous TLR4 ligands polarizes dendritic cells to drive IL-22

- responses to skin immunization. *J Exp Med.* 2016;213(10):2147-66. DOI:10.1084/jem.20150376
20. Clay FE, Cork MJ, Tarlow JK, et al. Interleukin 1 receptor antagonist gene polymorphism association with lichen sclerosis. *Hum Genet.* 1994;94(4):407-10. DOI:10.1007/BF00201602
21. Christodoulou C, Choy EH. Joint inflammation and cytokine inhibition in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Med.* 2006;6:13-9. DOI:10.1007/s10238-006-0088-5
22. Fröhlich E, Wahl R. Thyroid autoimmunity: role of anti-thyroid antibodies in thyroid and extra-thyroidal diseases. *Front Immunol.* 2017;8:521. DOI:10.3389/fimmu.2017.00521
23. Федоренко Т.В., Колесникова Н.В., Пашкова И.А. Ранние цитокиновые предикторы острого отторжения трансплантата почки. *Российский иммунологический журнал.* 2019;13(22):590-2 [Fedorenko TV, Kolesnikova NV, Pashkova IA. Early cytokine predictors of acute kidney transplant rejection. *Russian Journal of Immunology.* 2019;13(22):590-2 (in Russian)]. DOI:10.31857/S102872210006984-7
24. Konrad RJ, Higgs RE, Rodgers GH, et al. Assessment and Clinical Relevance of Serum IL-19 Levels in Psoriasis and Atopic Dermatitis Using a Sensitive and Specific Novel Immunoassay. *Sci Rep.* 2019;9(1):5211. DOI:10.1038/s41598-019-41609-z
25. Патрушев А.В., Самцов А.В., Сухарев А.В. Особенности цитокинового профиля и результативность санации очагов хронической инфекции у больных псориазом. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2021;97(2):32-40 [Patrushev AV, Samtsov AV, Soukharev A. Features of the cytokine profile and the effectiveness of radical treatment of focal infection in patients with psoriasis. *Vestnik dermatologii i venerologii.* 2021;97(2):32-40 (in Russian)]. DOI:10.25208/vdv1200
26. Романова Н.В., Шилкина Н.П., Капрельянц Е.Ю., Романов В.А. Иммунопатологические нарушения и цитокиновый профиль при системной и ограниченной склеродермии. *Терапевтический архив.* 2012;84(5):28-31 [Romanova NV, Shilkina NP, Kaprel'iants Elu, Romanov VA. Immunopatologicheskie narusheniia i tsitokinovyi profil' pri sistemnoi i ogranichennoi sklerodermii. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2012;84(5):28-31 (in Russian)].
27. Порсоконова Д.Ф., Рахматуллаева С.Н., Якубович А.И., Алимухамедова Ю.А. Некоторые особенности цитокинового статуса у пациенток со склероатрофическим лихеном вульвы. *Актуальные вопросы дерматовенерологии, косметологии и репродуктивного здоровья.* 2020;235-40 [Porsokhonova DF, Rakhmatullaeva SN, Iakubovich AI, Alimukhamedova IuA. Nekotorye osobennosti tsitokinovogo statusa u patsientok so skleroatroficheskim likhenom vul'vy. *Aktual'nye voprosy dermatovenerologii, kosmetologii i reproductivnogo zdorov'ia.* 2020:235-40 (in Russian)].
28. Zemskov AM, Zemskov VM, Zemskova VA. Immunology of infections at the present stage, immunology of menopause and aging. *International Journal of Recent Scientific Research.* 2018;9:23416-9. DOI:10.24327/ijrsr.2018.0901.1464
29. Taylor AH, Guzail M, Al-Azzawi F. Differential expression of oestrogen receptor isoforms and androgen receptor in the normal vulva and vagina compared with vulvar lichen sclerosis and chronic vaginitis. *Br J Dermatol.* 2008;158(2):319-28. DOI:10.1111/j.1365-2133.2007.08371.x
30. Стамболиева А.В., Манухин И.Б., Богатырев В.Н. Оценка клинической эффективности лазерной терапии хронических дистрофических заболеваний вульвы. *Российский онкологический журнал.* 2014;19(1):32-6 [Stambolieva AV, Manukhin IB, Bogatyrev VN. Evaluation of the laser therapy clinical efficacy in chronic vulvar dystrophic diseases. *Russian Journal of Oncology.* 2014;19(1):32-6 (in Russian)]. DOI:10.17816/onco40048
31. Mashayekhi S, Flohr C, Lewis FM. The treatment of vulvar lichen sclerosis in prepubertal girls: a critically appraised topic. *Br J Dermatol.* 2017;176(2):307-16. DOI:10.1111/bjd.15202
32. Русинова Т.В., Чудилова Г.А., Колесникова Н.В. Сравнительная оценка иммуотропных эффектов in vitro дерината и синтетического агониста TLR9 на рецепторную функцию нейтрофильных гранулоцитов и моноцитов в норме и при инфекционном процессе. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2016;5(160):94-7 [Rusinova TV, Chudilova GA, Kolesnikova NV. Comparative assessment of the in vitro immunotropic effects of Derinat and a synthetic TLR9 agonist on the receptor function of neutrophilic granulocytes and monocytes in normal conditions and during an infectious process. *Kuban Scientific Medical Bulletin.* 2016;5(160):94-7 (in Russian)]. DOI:10.25207/1608-6228-2016-5-94-97
33. Ghoneum M, Gollapudi S. Synergistic apoptotic effect of arabinoxylan rice bran (MGN-3/Biobran) and curcumin (turmeric) on human multiple myeloma cell line U266 in vitro. *Neoplasma.* 2011;58(2):118-23. DOI:10.4149/neo_2011_02_118
34. Hawker GA, Mian S, Kendzerska T, French M. Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale (SF-36 BPS), and Measure of Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP). *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011;63(11):240-52. DOI:10.1002/acr.20543
35. Максимова А.А., Шевела Е.Я., Сахно Л.В., и др. Продукция факторов, участвующих в регуляции фиброза, различными типами макрофагов человека. *Медицинская иммунология.* 2020;22(4):625-32 [Maksimova AA, Shevela EY, Sakhno LV, et al. Production of factors involved into fibrosis regulation by various types of human macrophages. *Medical Immunology.* 2020;22(4):625-32 (in Russian)]. DOI:10.15789/1563-0625-POF-1954
36. Simonart T, Lahaye M, Simonart JM. Vulvar lichen sclerosis: effect of maintenance treatment with a moisturizer on the course of the disease. *Menopause.* 2008;15(1):74-7. DOI:10.1097/gme.0b013e3180616689
37. Luque-Luna M, Bosch-Amate X, Morgado-Carrasco D. RF – Importance of Topical Corticosteroid Treatment for Vulvar Lichen Sclerosis to Prevent Recurrences of Vulvar Carcinoma. *Actas Dermosifiliogr.* 2022;113(7):722-3. DOI:10.1016/j.ad.2020.12.008
38. Von Krogh G, Dahlman-Ghozlan K, Syrjänen S. Potential human papillomavirus reactivation following topical corticosteroid therapy of genital lichen sclerosis and erosive lichen planus. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2002;16(2):130-3. DOI:10.1046/j.1468-3083.2002.00420.x
39. Adcock IM, Caramori G. Cross-talk between pro-inflammatory transcription factors and glucocorticoids. *Immunol Cell Biol.* 2001;79(4):376-84. DOI:10.1046/j.1440-1711.2001.01025.x
40. Cain D, Cidlowski J. Immune regulation by glucocorticoids. *Nat Rev Immunol.* 2017;17:233-47. DOI:10.1038/nri.2017.1

Статья поступила в редакцию / The article received: 12.09.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.10.2022