



## Иммунопатогенез и иммунотерапия склерозирующего варианта течения склеротического лишена вульвы: проспективное когортное исследование

Е.В. Колесникова<sup>1</sup>, А.В. Жаров<sup>1,2</sup>, М.А. Пенжоян<sup>1</sup>, Д.И. Дуплеева<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350055, Россия

<sup>2</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края, ул. Красных Партизан, д. 6, к. 2, г. Краснодар, 350012, Россия

<sup>3</sup> Общество с ограниченной ответственностью «Окси-центр», ул. Красных Партизан, д. 555, 350012, г. Краснодар, Россия

### АННОТАЦИЯ

**Введение.** Сегодня отсутствует единая клиническая классификация склеротического лишена вульвы. Выделение патогенетически и клинически различных вариантов его течения может позволить разработать новые подходы к терапии заболевания. **Цель исследования** — разработка патогенетической терапии склерозирующего варианта течения склеротического лишена вульвы с учетом его клинико-иммунологических характеристик. **Методы.** Проспективное когортное исследование проводилось с 2018 по 2022 год на базе государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края. Из 292 пациенток в возрасте от 20 до 70 лет с гистологически подтвержденным диагнозом «Склеротический лишень вульвы» после проведения клинического обследования с применением «Шкалы оценки субъективных и объективных клинических признаков склеротического лишена вульвы» были отобраны 154 больные со склерозирующим вариантом течения заболевания. Группу контроля составили 30 женщин той же возрастной категории без склеротического лишена вульвы, с учетом критериев исключения. Проводилась клиническая оценка (в баллах) объективных и субъективных критериев, характерных для данного варианта склеротического лишена вульвы, а также оценка уровня цитокинов (интерлейкин-20, интерлейкин-23, интерлейкин-10, фактор некроза опухоли  $\alpha$ , интерферон- $\gamma$ ) в периферической крови исследуемых из основной и контрольной групп. Через 1 месяц после проведения иммунотерапии дезоксирибонуклеатом натрия оценивалась ее клиническая (с помощью Числовой рейтинговой шкалы для боли (вульводинии) и балльной оценки выраженности зуда вульвы) и иммунологическая (повторная оценка уровня исследуемых цитокинов) эффективность. Анализ и статистическая обработка полученных данных проводились с использованием программы «Graph Pad Prism version 6.0» (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA). **Результаты.** Для больных со склерозирующим вариантом склеротического лишена вульвы более характерна депигментация кожи вульвы на фоне ее склероза и утолщения в сравнении с атрофией вульвы. При этом стеноз преддверия влагалища либо отсутствует (51,3%), либо преимущественно соответствует I степени и менее характерен, чем депигментация и даже атрофия кожи. Из субъективных признаков характерен выраженный зуд вульвы при отсутствии либо умеренно выраженной ( $y$  68,1%) вульводинии. Иммунологическое исследование показало статистически значимое увеличение уровня интерлейкина-20 ( $p < 0,0001$ ), интерлейкина-23 ( $p < 0,0001$ ), интерферона- $\gamma$  ( $p < 0,03$ ), фактора некроза опухоли  $\alpha$  ( $p < 0,009$ ) относительно группы контроля у пациенток с максимальным склерозом в тканях, наряду со статистически значимым ( $p < 0,01$ ) снижением уровня противовоспалительного интерлейкина-10. Иммунологическая эффективность дезоксирибонуклеата натрия подтверждена статистически значимым, относительно исходных показателей, снижением уровня интерлейкина-20 ( $p < 0,0001$ ), интерферона- $\gamma$  и фактора некроза опухоли  $\alpha$  ( $p < 0,002$ ), интерлейкина-23 ( $p < 0,012$ ) с отсутствием после лечения статистических различий с показателями контрольной группы (за исключением интерлейкина-23, уровень которого после терапии хоть и снизился, но остался статистически выше ( $p < 0,01$ ) показателя контрольной группы). Клиническая эффективность иммунотерапии подтверждена статистически значимым ( $p < 0,001$ ) снижением выраженности вульводинии и зуда вульвы после проведенного лечения. **Заключение.** Полученные данные указывают на наличие характерных клинических особенностей и иммунологических отличий относительно нормы у женщин со склерозирующим вариантом склеротического лишена вульвы, что обосновывает применение при данном варианте дезоксирибонуклеата натрия, клинико-иммунологическая эффективность которого была подтверждена результатами проведенного исследования.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** склеротический лишень, лишай склероатрофический, вульва, цитокины, иммунопатогенез, иммунотерапия

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Колесникова Е.В., Жаров А.В., Пенжоян М.А., Дуплеева Д.И. Иммунопатогенез и иммунотерапия склерозирующего варианта течения склеротического лишена вульвы: проспективное когортное исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2023; 30(5): 41–53. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-5-41-53>

**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ:** авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

**ДЕКЛАРАЦИЯ О НАЛИЧИИ ДАННЫХ:** данные, подтверждающие выводы этого исследования, можно получить по запросу у корреспондирующего автора. Данные не являются общедоступными, так как они содержат информацию, которая может поставить под угрозу конфиденциальность участников исследования.

**ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ:** авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

**СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ:** проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено Независимым этическим комитетом федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, Россия), протокол № 103 от 12.10.2021 г. Все лица, вошедшие в исследование, подписали письменное информированное добровольное согласие на участие в исследовании и публикацию фотоматериалов в медицинском журнале, включая его электронную версию.

**ВКЛАД АВТОРОВ:** Е.В. Колесникова, А.В. Жаров, М.А. Пенжоян, Д.И. Дуплеева — разработка концепции и дизайна исследования; Е.В. Колесникова, А.В. Жаров, М.А. Пенжоян, Д.И. Дуплеева — сбор данных, ресурсное обеспечение исследования; Е.В. Колесникова — подготовка визуализации данных; Е.В. Колесникова, А.В. Жаров — анализ и интерпретация результатов; Е.В. Колесникова — обзор литературы, проведение статистического анализа; Е.В. Колесникова — составление черновика рукописи и формирование его окончательного варианта; А.В. Жаров, М.А. Пенжоян, Д.И. Дуплеева — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

✉ **КОРРЕСПОНДИРУЮЩИЙ АВТОР:** Колесникова Екатерина Викторовна, e-mail: jokaguno@rambler.ru; ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия

Получена: 12.01.2023 / Получена после доработки: 03.08.2023 / Принята к публикации: 04.09.2023

## Immune pathogenesis and immune therapy of a sclerosing variant of vulvar lichen sclerosus: a prospective cohort study

Ekaterina V. Kolesnikova<sup>1</sup>, Alexander V. Zharov<sup>1,2</sup>, Milena A. Penzhoyan<sup>1</sup>, Daria I. Dupleeva<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Kuban State Medical University, Mitrofana Sedina str ,4, Krasnodar, 350055, Russia

<sup>2</sup>Regional Clinical Hospital No. 2, Krasnykh Partizan str., 6/2, Krasnodar, 350012, Russia

<sup>3</sup>Oxy-Center, Krasnykh Partizan str., 555, 350012, Krasnodar, Russia

### ABSTRACT

**Background.** Today, no unified clinical classification of vulvar lichen sclerosus is registered (is yet to be registered?). Isolation of pathogenetically and clinically different variants of its course enable new approaches to the treatment to be developed. **Objective.** To develop a pathogenetic therapy for the sclerosing variant of vulvar lichen sclerosus, taking into account its clinical and immunological characteristics. **Methods.** A prospective cohort study was conducted from 2018 to 2022 on the basis of Regional Clinical Hospital No. 2, Krasnodar, Russia. 292 patients aged 20 to 70 years were histologically diagnosed with vulvar lichen sclerosus. After a clinical examination using the scale for assessing subjective and objective clinical signs of vulvar lichen sclerosus, 154 patients with a sclerosing variant of the disease course were selected for the study. The control cohort consisted of 30 women of the same age category without vulvar lichen sclerosus, taking into account the exclusion criteria. The study involved a clinical assessment (in points) of objective and subjective criteria characteristic of this variant of vulvar lichen sclerosus, as well as an assessment of the level of cytokines (interleukin-20; interleukin-23; interleukin-10; tumor necrosis factor  $\alpha$ , interferon  $\gamma$ ) in peripheral blood of the patients from the main and control groups. One month after the immunotherapy with sodium deoxyribonucleate, the authors evaluated its clinical efficacy (using Numerical rating scale for pain (vulvodynia) and Vulvar pruritus severity scale) and immunological efficacy (repeated assessment of the level of the studied cytokines). Analysis and statistical processing of the obtained data were performed using Graph Pad Prism version 6.0 (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA). **Results.** Depigmentation of the vulvar skin against the background of vulvar sclerosis and thickening features a sclerosing variant of vulvar lichen sclerosus compared to vulvar atrophy. Stenosis of the vaginal vestibule is either absent (51.3%) or predominantly corresponds to grade I, and is less specific than depigmentation and even skin atrophy. The subjective signs include a severe vulvar pruritus without or with moderately expressed (in 68.1%) vulvodynia. An immunological study showed a statistically significant increase in the level of interleukin-20 ( $p < 0.0001$ ), interleukin-23 ( $p < 0.0001$ ), interferon- $\gamma$  ( $p < 0.03$ ), tumor necrosis factor  $\alpha$  ( $p < 0.009$ ) in patients with maximal tissue sclerosis with respect to the control group, along with a statistically significant decrease in the level of anti-inflammatory interleukin-10 ( $p < 0.01$ ). The immunological efficacy of sodium deoxyribonucleate was confirmed by a statistically significant (compared to baseline) decrease in interleukin-20 ( $p < 0.0001$ ), interferon- $\gamma$  and tumor necrosis factor  $\alpha$  ( $p < 0.002$ ), interleukin-23 ( $p < 0.012$ ) without statistical differences with the control group (except for interleukin-23, the level of which decreased after therapy but remained statistically higher ( $p < 0.01$ ) than in the control group). Clinical efficacy of immunotherapy was confirmed by a statistically significant ( $p < 0.001$ ) reduction in vulvodynia and vulvar pruritus after the treatment. **Conclusion.** The obtained data demonstrate characteristic clinical features and immunological differences in relation to the norm in women with the sclerosing variant of vulvar lichen sclerosus, thereby justifying the use of sodium deoxyribonucleate in this variant with confirmed clinical and immunological efficacy.

**KEYWORDS:** lichen sclerosus, vulvar lichen sclerosus, vulva, cytokines, immune pathogenesis, immune therapy

**FOR CITATION:** Kolesnikova E.V., Zharov A.V., Penzhoyan M.A., Dupleeva D.I. Immune Pathogenesis and Immune Therapy of Sclerosing Variant of Vulvar Lichen Sclerosus: a Prospective Cohort Study. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2023; 30(5): 41–53. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-5-41-53>

**CONFLICT OF INTEREST:** The authors declare no conflict of interest.

**DATA AVAILABILITY STATEMENT:** Data supporting the findings of this study are available from the corresponding author upon request. The data is not publicly available, as it contains information that can potentially violate the privacy of the participants.

**FUNDING:** The authors declare that no funding was received for this study.

**COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS:** The study complies with the standards of the Helsinki Declaration, approved by the Independent Committee for Ethics of Kuban State Medical University (Mitrofanina Sedina str., 4, Krasnodar, Russia), Minutes No. 13 of October 12, 2021. Written informed voluntary consent was obtained from all participants of the study for the publication of a description of clinical cases and the publication of photographic materials in a medical journal, including its electronic version.

**AUTHOR CONTRIBUTIONS:** Kolesnikova E.V., Zharov A.V., Penzhoyan M.A., Dupleeva D.I. — concept statement and contribution to the scientific layout; Kolesnikova E.V., Zharov A.V., Penzhoyan M.A., Dupleeva D.I. — data collection, research resourcing; Kolesnikova E.V. — data visualization; Kolesnikova E.V., Zharov A.V. — analysis and interpretation of the results; Kolesnikova E.V. — literature review, statistical analysis; Kolesnikova E.V. — drafting the manuscript and preparing its final version; Zharov A.V., Penzhoyan M.A., Dupleeva D.I. — critical review of the manuscript with introduction of valuable intellectual content. All authors approved the final version of the paper before publication and assume responsibility for all aspects of the work, which implies proper study and resolution of issues related to the accuracy and integrity of any part of the work.

**CORRESPONDING AUTHOR:** Ekaterina V. Kolesnikova, e-mail: jokagyno@rambler.ru; Mitrofanina Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia

**Received:** 12.01.2023 / **Revised:** 03.08.2023 / **Accepted:** 04.09.2023

## ВВЕДЕНИЕ

Склеротический лихен вульвы (СЛВ) рассматривается как хроническое воспалительное аутоиммунное генетически детерминированное заболевание с эпизодами ремиссий и обострений [1]. Основными клиническими проявлениями заболевания являются прогрессирующая атрофия наружных половых органов с фиброзированием и склерозированием тканей, приводящих к функциональным нарушениям и развитию сексуальной дисфункции, значительно снижающих качество жизни пациенток<sup>1</sup> [2, 3]. Кроме того, в 5% случаев на фоне СЛВ может развиваться плоскоклеточный рак вульвы [4]. При этом СЛВ остается одной из наименее изученных междисциплинарных проблем современной медицины [1]. Так, на сегодня отсутствует общепринятая классификация СЛВ, что подчеркивается в Клинических рекомендациях Министерства здравоохранения Российской Федерации от 2020 г. «Лишай склеротический и атрофический». Стандартная терапия назначается всем пациенткам, независимо от особенностей клинического течения заболевания и без учета иммунных нарушений, лежащих в основе заболевания [5–7], что во многом обуславливает недостаточную ее эффективность [8–10] и зачастую разнонаправленные результаты предлагаемых методов лечения [11, 12]. Несмотря на то что некоторые авторы не исключают возможную роль инфекционных, нейрогенных и других факторов развития заболевания [13, 14], лидирующими остаются иммунная (аутоиммунная) и генетическая теории [15, 16]. Это указывает на необходимость более углубленного изучения иммунопатогенеза заболевания, а также на перспективу применения при данной патологии иммунотерапии.

В связи с отсутствием единой клинической классификации СЛВ наряду с имеющимися различиями в клинической картине заболевания на основании разработанной ранее Шкалы оценки субъективных и объективных клинических признаков СЛ вульвы [17] нами было предложено выделять 3 клинических варианта СЛ вульвы (склерозирующий, склероатрофический и атрофический). В данной статье представлены особенности иммунопатогенеза склерозирующего варианта СЛВ

и возможности иммунокоррекции указанного варианта заболевания.

**Цель исследования** — разработка патогенетической терапии склерозирующего варианта течения склеротического лишая вульвы с учетом его клинико-иммунологических характеристик.

## МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

Дизайн работы построен в виде проспективного когортного исследования 292 больных склеротическим лихеном вульвы в возрасте от 20 до 70 лет и 30 условно здоровых женщин того же возраста (группа контроля).

### Условия проведения исследования.

Прием и обследование пациенток проводились в женской консультации роддома № 5 (Перинатального центра государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края) и клинике общества с ограниченной ответственностью «Окси-центр», лабораторные исследования выполнены в научно-исследовательской лаборатории государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница № 1 им. С. В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края в период с 2018 по 2022 г. Анализ полученных результатов проводился на базе кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

## Критерии соответствия

### Критерии включения

Возраст от 20 до 70 лет, склерозирующий вариант течения СЛВ, отсутствие в анамнезе иммунотерапии в течение года.

### Критерии исключения

Наличие вирусных инфекций (папилломавирусной и герпетической инфекции уrogenитального тракта),

<sup>1</sup> Chamli A, Souissi A. *Lichen Sclerosus*. 2023. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.

инфекций, передаваемых половым путем: острый вульвовагинит; онкологические заболевания; тяжелая экстрагенитальная патология; беременность.

#### **Описание критериев соответствия (диагностические критерии)**

Критериями соответствия приняты подтвержденные при клиническом и морфологическом исследовании признаки СЛВ. Склерозирующий вариант течения СЛВ определяли на основании разработанной Шкалы оценки субъективных и объективных клинических признаков СЛВ [17]. Критерии невключения подтверждены лабораторными исследованиями.

#### **Подбор участников в группы**

Подбор участников в группы проводился на основании клинико-анамнестических данных пациенток, результатов оценки по шкале субъективных и объективных клинических признаков СЛВ, а также результатов лабораторных и морфологических исследований. На основании проведенных исследований, с учетом критериев включения и исключения, была отобрана *основная исследуемая группа* больных со склерозирующим вариантом течения СЛВ ( $n = 154$ ). В ходе проводимого иммунологического исследования (определение уровней цитокинов интерлейкина-20 (IL-20), интерлейкина-23 (IL-23), интерлейкина-10 (IL-10), фактора некроза опухоли  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), интерферона  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) в периферической крови исследуемых) ввиду четкой зависимости величин исследуемых показателей от степени выраженности склеротических изменений тканей вульвы (в результате клинической оценки) возникла необходимость ранжирования больных основной исследуемой группы на две подгруппы: А — склерозирующий вариант СЛВ с минимальными склеротическими признаками,  $n = 59$  (клинически имелись незначительное утолщение (до 3 мм) и склероз тканей вульвы без распространения на промежность), и В — склерозирующий вариант СЛВ с выраженными склеротическими признаками,  $n = 95$  (клинически — кожа вульвы утолщена до 3–5 мм и больше, с грубыми склеротическими изменениями от 80 до 100% площади вульвы, с переходом на кожу промежности и перианальной области). Исследуемые цитокины были выбраны в связи с их участием в развитии патологических процессов в коже<sup>2</sup> [18–20], в том числе в аутоиммунных процессах [21–24].

Несмотря на то что цитокины исходно регулируют защитные воспалительные реакции на локальном уровне, при длительном прогрессирующем течении воспалительного процесса они поступают в системный кровоток, где также реализуют свои эффекты. Последнее обуславливает возможность определения уровня цитокинов в периферической крови для оценки локальных патологических процессов [25], что было подтверждено многочисленными исследованиями уровня цитокинов в сыворотке крови у больных с патологическими процессами в коже, в том числе и у больных СЛВ [26–28]. После проведения имму-

нологического исследования в основной и контрольной группах, с учетом полученных результатов, всем пациенткам из основной группы был проведен курс иммунотерапии препаратом ДНК эукариот (МНО: дезоксирибонуклеат натрия). Препарат применяли внутримышечно по 1 ампуле (15 мг/мл) 1 раз в день с интервалом в 48 часов, всего на курс — 10 инъекций. Через 1 месяц после иммунотерапии проводилось повторное исследование содержания цитокинов в плазме крови больных из основной исследуемой группы.

#### **Целевые показатели исследования**

##### **Основной показатель исследования**

Основным показателем исследования являлось выявление и подробная характеристика клинических и иммунологических характеристик склерозирующего варианта СЛВ с последующей оценкой клинико-иммунологической эффективности иммунотерапии, определяемой по степени снижения или отсутствия основных клинических симптомов заболевания (зуд вульвы и поверхностная вульводиния), а также по степени изменений цитокинового профиля в крови больных после проведенного лечения.

##### **Дополнительные показатели исследования**

Дополнительные показатели исследования получить не предполагалось.

#### **Методы измерения целевых показателей**

Оценка выраженности поверхностной вульводинии проводилась с помощью Числовой рейтинговой шкалы для боли (Visual Analog Scale for pain, VAS) [28], представленной горизонтальной линией с отмеченными на ней цифрами от 0 до 10, где 0 — «отсутствие боли», 5 — «умеренная боль» и 10 — «сильнейшая боль, какую только можно представить». Критериям тяжести зуда вульвы присваивался соответствующий балл (для проведения статистической обработки): отсутствие зуда вульвы (0 баллов); легкий зуд (1 балл) — незначительный зуд в передней и, реже, задней половине вульвы, не усиливающийся ночью и самостоятельно проходящий; умеренный зуд (2 балла) — затрагивает все отделы вульвы, а также промежность и перианальную область, может усиливаться ночью, однако применение эмоленгов и выполнение гигиенических рекомендаций позволяют добиться хорошего лечебного эффекта; тяжелый зуд (3 балла) — затрагивает вульву, промежность, перианальную область, нередко переходит на генито-феморальные и паховые складки, крайне интенсивный и днем, и ночью, часто сопровождается возникновением эскориаций с их инфицированием. Другим объективным клиническим критериям (стеноз преддверия влагалища, депигментация, атрофия вульвы) также присваивались баллы от 0 (отсутствие признака) до 3 (максимальная выраженность признака). Исследование содержания цитокинов в сыворотке крови проводилось методом иммуноферментного анализа с применением фотометра Multiscan FC (производство Финляндия), а также тест-систем «R&D Systems» (США) и «Bender

<sup>2</sup> Симбирцев А.С. Цитокины в патогенезе инфекционных и неинфекционных заболеваний человека. *Медицинский академический журнал*. 2013;1(3):18–41.

Medsystems» (Австрия). Полученные данные фиксировались в электронных журналах и специальных картах больных.

### Переменные (предикторы, конфаундеры, модификаторы эффекта)

В задачи данного исследования не входило определение клинико-anamnestических предикторов возникновения склерозирующего варианта течения СЛВ. Факторы, которые могли бы исказить результаты иммунологического исследования (инфекционные процессы, аутоиммунные заболевания, тяжелая соматическая патология, беременность, ранее проводимая иммунотерапия) исходно были отнесены к критериям исключения и отсутствовали у исследуемых пациенток.

### Статистические процедуры

#### Принципы расчета размера выборки

Размер выборки предварительно не рассчитывали.

#### Статистические методы

Анализ и статистическая обработка полученных данных проводились с использованием программы «Graph Pad Prism version 6.0» (GraphPad Software, Inc., Сан-Диего, США). Оценку на нормальность распределения количественных признаков проводили с помощью критерия Шапиро — Уилка. С учетом ненормального распределения выборки мерой центральной тенденции для описания распределения количественных признаков была выбрана медиана (Me), а интервальная оценка представлялась в виде интерквартильного размаха (25-й и 75-й процентиля). Результаты представлены в виде Me (Q25 и Q75). Качественные показатели представлены в абсолютных и относительных величинах (%). Для описания данных использовалось среднее арифметическое и стандартное отклонение ( $M \pm SD$ ). Для сравнения групп по количественным признакам использовались непараметрические *U*-критерий Манна — Уитни (при сравнении исследуемой и контрольной группы) и *T*-критерий Вилкоксона. Различия определяли значимыми при  $p < 0,05$ ; незначимыми — при  $p > 0,15$ ; в промежуточных случаях ( $0,05 < p \leq 0,15$ ) обнаруженные эффекты обсуждали как тенденции.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Формирование выборки исследования

Формирование выборки исследуемых проводилось на основании клинико-anamnestических данных больных СЛВ с учетом критериев включения и исключения, а также на основе применения Шкалы оценки субъективных и объективных клинических признаков СЛВ [17], позволяющей клинически определить вариант течения заболевания. В результате из 292 больных СЛВ были отобраны 154 пациентки со склерозирующим вариантом его течения с целью оценки характерных клинических особенностей, а также цитокинового статуса пациенток в сравнении с группой контроля (30 условно здоровых женщин той же возрастной категории). Исключены из данного исследования были пациентки с атрофическим ( $n = 101$ ) и склероатрофическим ( $n = 37$ ) вариантами течения СЛВ. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.



Рис. 1. Блок-схема дизайна исследования.

Примечание: блок-схема выполнена авторами (согласно рекомендациям STROBE).

Сокращение: СЛВ — склеротический лишай вульвы.

Fig. 1. Schematic diagram of the research design

Note: performed by the authors (according to STROBE recommendations).

Abbreviation: СЛВ — vulvar lichen sclerosus

Таблица 1. Выраженность поверхностной вульводинамии у пациенток со склерозирующим вариантом течения склеротического лишена вульвы

Table 1. Severity of superficial vulvodinia in patients with a sclerosing variant of vulvar lichen sclerosus

Балл	Вульводинамия (количество пациенток, n (%))
«0» — отсутствие боли	25 (16,2%)
«1»	0
«2»	0
«3»	10 (6,5%)
«4»	0
«5» — умеренная боль	105 (68,1%)
«6»	0
«7»	9 (5,8%)
«8»	0
«9»	0
«10» — сильнейшая боль	5 (3,2%)
Всего	154
Me (Q0,25–Q0,75)	2,00 (0,00–5,00)

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: compiled by the authors.

### Характеристики выборки групп исследования

Медиана (Me (Q25–Q75)) возраста пациенток в подгруппах А, В и контрольной группе составила, соответственно, 57,50 (46,25–61,75), 50,50 (43,75–58,25) и 44,00 (35,00–58,50) года. При этом различия по возрасту между подгруппами А, В и группой контроля были статистически не значимы ( $p > 0,05$ ).

### Основные результаты исследования

Результаты опроса больных со склерозирующим вариантом СЛВ с применением Числовой рейтинговой шкалы для боли в отношении выраженности *поверхностной вульводинамии* представлены в таблице 1.

Как видно из представленной таблицы, поверхностная вульводинамия полностью отсутствовала у 16,2% пациенток, большая часть больных склерозирующим вариантом СЛВ отмечала умеренную выраженность симптома, и лишь 5 пациенток (3,2%) охарактеризовали вульводинамию, как сильнейшую.

В то же время при оценке выраженности зуда вульвы у пациенток с данным вариантом течения СЛВ отмечалась противоположная тенденция (табл. 2).

Как видно из таблицы 2, полное отсутствие зуда не отметила ни одна пациентка со склерозирующим вариантом течения СЛВ, в то время как больше 2/3 исследуемых указали на наличие умеренного зуда, а 12 женщин имели тяжелый, нестерпимый зуд вульвы, значительно снижающий качество их жизни. Результаты оценки основных объективных симптомов склерозирующего варианта течения СЛВ, представленные в таблице 2, свидетельствуют о том, что депигментация кожи вульвы и промежности в той или иной степени отмечалась у всех 154 исследуемых пациенток, причем наиболее часто (почти в половине случаев) имела место умеренно выраженная депигментация, в то время как для атрофического варианта течения СЛВ данный признак не является характерным [29, 30].

Таблица 2. Распределение объективных клинических проявлений и степени их тяжести у пациенток со склерозирующим вариантом течения склеротического лишена вульвы

Table 2. Distribution of objective clinical signs and their severity in patients with a sclerosing variant of vulvar lichen sclerosus

Проявления (баллы)	Количество пациенток, n (%)
Зуд вульвы	
Отсутствует (0)	0
Легкий зуд (1 балл)	39 (25,3%)
Умеренный зуд (2)	103 (66,9%)
Тяжелый зуд (3)	12 (7,8%)
Me (Q0,25–Q0,75)	2,00 (1,25–2,00)
Всего	154
Депигментация	
Отсутствует (0)	0%
Слабо выраженная (1)	59 (38,3%)
Умеренно выраженная (2)	67 (43,5%)
Ярко выраженная (3)	28 (18,2%)
Me (Q0,25–Q0,75)	2,00 (1,00–2,00)
Всего	154
Атрофия вульвы	
Отсутствует (0)	27 (17,5%)
Начальная атрофия (1)	59 (38,3%)
Промежуточная атрофия (2)	48 (31,2%)
Окончательная атрофия (3)	20 (13,0%)
Me (Q0,25–Q0,75)	1,00 (1,00–2,00)
Всего	154
Стеноз преддверия влагалища	
Стеноза нет (0.)	79 (51,3%)
Стеноз I степени (1)	59 (38,3%)
Стеноз II степени (2)	12 (7,8%)
Стеноз III степени (3)	4 (2,6%)
Me (Q0,25–Q0,75)	0,00 (0,00–1,00)
Всего	154

Примечания: таблица составлена авторами; различия между показателем атрофии и депигментации, а также атрофии и стеноза преддверия статистически значимы ( $p < 0,001$ ); различия между показателем депигментации и стеноза статистически значимы ( $p < 0,001$ ); различия между показателем депигментации и зуда вульвы статистически не значимы ( $p > 0,3$ ).

Notes: compiled by the authors; differences between atrophy and depigmentation, as well as atrophy and stenosis of the vaginal vestibule are statistically significant ( $p < 0.001$ ); differences between depigmentation and stenosis are statistically significant ( $p < 0.001$ ); differences between depigmentation and vulvar pruritus are statistically insignificant ( $p > 0.3$ ).

В то же время характерные для атрофического варианта гипоплазия/аплазия малых половых губ и клитора имели место лишь у 13% больных с длительным течением заболевания. Атрофия же кожи вульвы почти в половине случаев склеротического варианта СЛВ имела место только в начальной стадии.

Что касается стеноза преддверия влагалища, то, как видно из таблицы 2, III степень имели только 4 пациентки из 154, в то время как у половины пациенток со склерозирующим вариантом течения СЛВ вовсе отсутствовали признаки стеноза влагалища. При этом показатель зуда вульвы при склерозирующем варианте СЛВ имеет тенденции к увеличению ( $p < 0,15$ ) в сравнении с показателем атрофии вульвы и стеноза преддверия влагалища, в то время как показатель депигментации тканей вульвы статистически значимо ( $p < 0,001$ ) выше показателей атрофии вульвы и стеноза.

На рисунке 2 представлены фотоизображения тканей вульвы больных со склерозирующим вариантом течения СЛВ с характерными изменениями тканей вульвы.

Что касается оценки уровней исследуемых цитокинов, то при склерозирующем варианте СЛВ отмечено статистически значимое отклонение показателей исследуемых цитокинов от контрольного уровня в виде значительного

увеличения IL-20 (в 3,9 раза,  $p < 0,0001$ ), IL-23 (в 2,1 раза,  $p < 0,001$ ), TNF- $\alpha$  (в 2,8 раза,  $p < 0,009$ ) и IFN- $\gamma$  (в 1,7 раза,  $p < 0,01$ ) наряду со снижением противовоспалительного IL-10 (в 2,4 раза,  $p < 0,01$ ) в подгруппе В с выраженными склеротическими изменениями в тканях вульвы. В то же время уровни большинства исследуемых провоспалительных цитокинов в подгруппе А лишь имели тенденцию к увеличению, как и тенденцию к снижению противовоспалительного IL-10, однако и в этой подгруппе отмечено увеличение содержания TNF- $\alpha$  (в 1,4 раза,  $p < 0,003$ ) относительно показателей контрольной группы (табл. 3).

На рисунке 3 представлены установленные в результате проведенного исследования *цитокиновые биомаркеры склерозирующего варианта течения СЛВ с учетом выраженности склеротических изменений.*

Выбор в качестве препарата для иммунотерапии дезоксирибонуклеата натрия обоснован его иммунорегулятор-

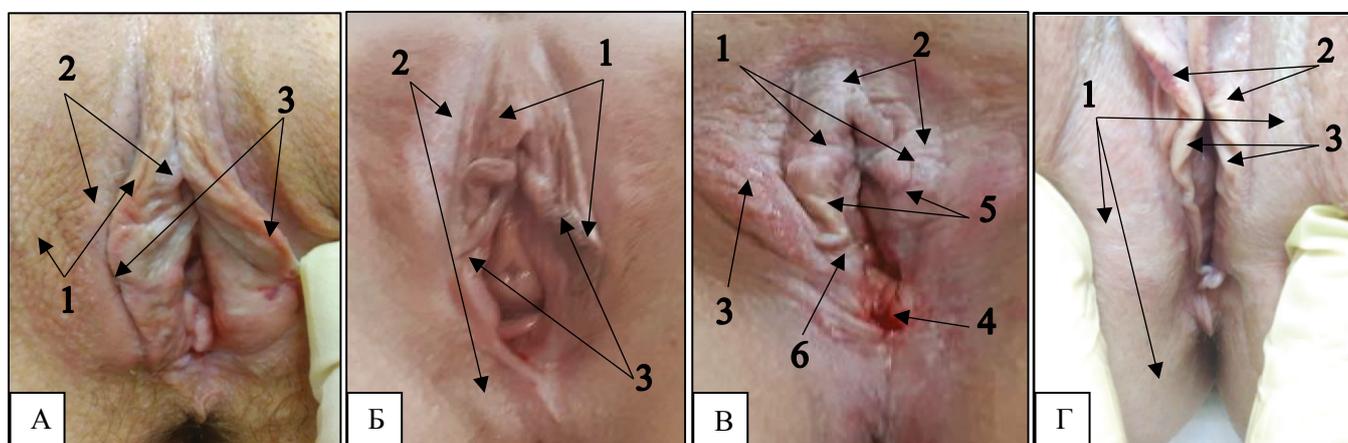


Рис. 2. Фотоизображения тканей вульвы больных со склерозирующим вариантом течения склеротического лишая вульвы со сходными клиническими признаками в виде депигментации, утолщения и склероза тканей вульвы при сохранении малых половых губ и отсутствии выраженных атрофических изменений: А — 34 года, длительность заболевания 3 года, умеренное утолщение и склероз кожи (1), умеренная депигментация (2) при отсутствии атрофии кожи и гипоплазии половых губ (3); Б — 37 лет, длительность процесса 2 года, незначительное утолщение (1) и депигментация (2) кожи при отсутствии атрофии кожи и небольшой гипоплазии половых губ (3); В — 59 лет, длительность заболевания 21 год, выраженные склероз (1) и депигментация (2) кожи с изменениями по типу «шагреновой» (3), с кровоточащей трещиной кожи в области задней спайки (4), истончения (атрофии) кожи нет, но имеется выраженная гипоплазия малых половых губ и клитора (5) вследствие длительности процесса и выраженных склеротических изменений в тканях, а также стеноз преддверия влагалища II степени (6); Г — 35 лет, длительность процесса 8 лет, выраженная депигментация с переходом на промежность и перианальную область (1), утолщение и склероз кожи (2) при отсутствии атрофии кожи и небольшой гипоплазии малых половых губ (3)

*Примечание: фотографии выполнены авторами.*

Fig. 2. Photos of vulvar tissues of patients with a sclerosing variant of vulvar lichen sclerosus with similar clinical signs in the form of depigmentation, thickening and sclerosis of vulvar tissues with preserved labia minora and without marked atrophic changes: A: 34 years old, duration of the disease — 3 years, moderate thickening and sclerosis of the skin (1), moderate depigmentation (2) in the absence of skin atrophy and labial hypoplasia (3); B: 37 years old, duration of the disease — 2 years, slight thickening (1) and depigmentation (2) of the skin in the absence of skin atrophy and slight labial hypoplasia (3); V: 59 years old, duration of the disease — 21 years, marked sclerosis (1) and depigmentation (2) of the skin with “shagreen” type changes (3), with bleeding skin fissure in the area of the posterior commissure (4), without thinning (atrophy) of the skin but with marked hypoplasia of the labia minora and clitoris (5) due to the duration of the process and pronounced sclerotic changes in the tissues, as well as stenosis of the vaginal vestibule, grade II (6); G: 35 years old, duration of the disease — 8 years, marked depigmentation with transition to the perineum and perianal area (1), thickening and sclerosis of the skin (2) in the absence of skin atrophy and slight hypoplasia of the labia minora (3)

*Note: photos taken by the authors.*

Таблица 3. Содержание цитокинов в плазме крови пациенток со склерозирующим вариантом течения склеротического лишая вульвы, Ме (Q0,25–Q0,75)

Table 3. Cytokine content in blood plasma of patients with a sclerosing variant of vulvar lichen sclerosus, Me (Q0.25–Q0.75)

Показатель	Контрольная группа, $n = 30$	Склерозирующий вариант течения СЛВ, $n = 154$	
		А. Минимальные склеротические признаки, $n = 59$	В. Максимальные склеротические признаки, $n = 95$
IL-20, пкг/мл	7,66 (1,71–20,60)	12,46 (10,86–12,91)	29,83 (26,68–55,43) $p < 0,0001^*$
IL-10, пкг/мл	3,41 (3,03–3,65)	2,875 (2,28–2,99)	1,40 (1,22–1,60) $p < 0,01$
TNF- $\alpha$ , пкг/мл	1,830 (1,61–1,95)	2,65 (2,22–3,15) $p < 0,03^*$	5,11 (4,95–6,15) $p < 0,009^*$
IL-23, пкг/мл	16,6 (12,98–20,71)	16,35 (15,00–19,30)	34,70 (27,00–58,40) $p < 0,001^*$
IFN- $\gamma$ , пкг/мл	18,17 (17,71–19,00)	19,34 (18,62–19,91)	30,11* (29,85–31,75) $p < 0,01$

Примечания: таблица составлена авторами; \* — статистическая значимость различий по сравнению с контролем. Сокращения: IL-10 — интерлейкин 10; IL-20 — интерлейкин 20; IL-23 — интерлейкин 23; TNF- $\alpha$  — фактор некроза опухоли  $\alpha$ ; IFN- $\gamma$  — интерферон  $\gamma$ ; СЛВ — склеротический лишай вульвы.

Notes: compiled by the authors; \* — statistical significance of differences compared to the control group.

Abbreviations: IL-10 — Interleukin 10; IL-20 — Interleukin 20; IL-23 — Interleukin 23; TNF- $\alpha$  — Tumor necrosis factor  $\alpha$ ; IFN- $\gamma$  — Interferon gamma; СЛВ — vulvar lichen sclerosus

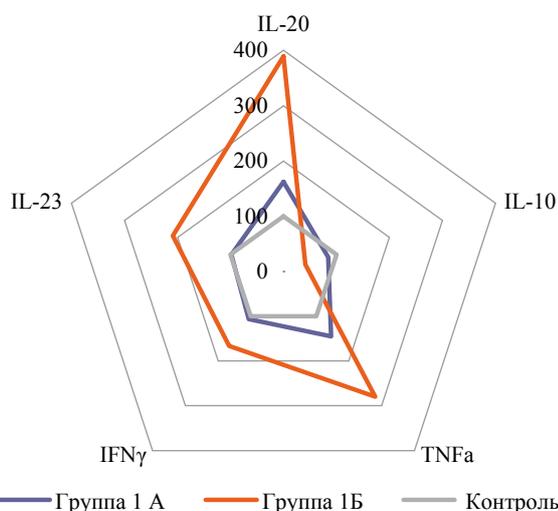


Рис. 3. Нормированные по отношению к показателю контрольной группы (для контроля принято 100%) цитокиновые биомаркеры склерозирующего варианта течения склеротического лишая вульвы.

Примечание: рисунок выполнен авторами. Сокращения: IL-10 — интерлейкин 10; IL-20 — интерлейкин 20; IL-23 — интерлейкин 23; TNF- $\alpha$  — фактор некроза опухоли  $\alpha$ ; IFN- $\gamma$  — интерферон  $\gamma$ .

Fig. 3. Cytokine biomarkers of a sclerosing variant of vulvar lichen sclerosus normalized in relation to the control group (100% was taken for control)

Note: performed by the authors. Abbreviations: IL-10 — Interleukin 10; IL-20 — Interleukin 20; IL-23 — Interleukin 23; TNF- $\alpha$  — Tumor necrosis factor  $\alpha$ ; IFN- $\gamma$  — Interferon gamma

ной способностью<sup>3</sup> [31], выраженными репаративными свойствами [32–34], а также отсутствием, согласно официальной инструкции, противопоказаний в виде аутоиммунных заболеваний. Через 1 месяц после проведенной иммунотерапии проводилось повторное исследование содержания цитокинов в плазме крови с целью оценки ее иммунологической эффективности (табл. 4).

Из таблицы 4 видно, что после проведенной иммунотерапии у больных склерозирующим вариантом СЛВ установлено снижение относительно исходных показателей уровня IL-20 в 2,8 раза ( $p < 0,0001$ ), TNF- $\alpha$  в 2,5 раза ( $p < 0,002$ ), IL-23 в 1,7 раза ( $p < 0,012$ ) и IFN- $\gamma$  в 1,6 раза ( $p < 0,002$ ) в подгруппе А с максимально выраженными склеротическими изменениями тканей вульвы, а также значимое снижение уровня IL-20 в 1,5 раза ( $p < 0,012$ ) и TNF- $\alpha$  в 1,5 раза ( $p < 0,03$ ) в подгруппе В с минимально выраженными склеротическими изменениями. В то же время отмечено значимое увеличение содержания противовоспалительного IL-10 в 2,5 раза ( $p < 0,002$ ) в подгруппе А и тенденция к увеличению данного противовоспалительного цитокина в подгруппе В относительно исходных показателей до иммунотерапии. При этом статистически значимых различий между уровнем IL-20, IL-10, TNF- $\alpha$  и IFN- $\gamma$  в группе больных со склерозирующим вариантом СЛВ (обе подгруппы) после иммунотерапии и в группе контроля установлено не было ( $p > 0,05$ ), что свидетельствует о вхождении данных показателей в пределы референсных значений после проведенной иммунотерапии. Что же касается провоспалительного IL-23, уровень ко-

<sup>3</sup> Филатов О.Ю., Кашаева О.В., Бугримов Д.Ю., Климович А.А. Морфофизиологические принципы иммунологического действия ДНК эукариот. *Российский иммунологический журнал*. 2013;7(4):385–390.

Таблица 4. Иммунологическая эффективность дезоксирибонуклеата натрия у пациенток со склерозирующим вариантом течения склеротического лишая вульвы, Me (Q0,25–Q0,75)  
Table 4. Immunological efficacy of sodium deoxyribonucleate in patients with a sclerosing variant of vulvar lichen sclerosus, Me (Q0.25–Q0.7)

Показатель	Контроль <i>n</i> = 30	Склерозирующий вариант СЛВ, <i>n</i> = 154	
		А. Минимальные склеротические признаки, <i>n</i> = 59	В. Максимальные склеротические признаки, <i>n</i> = 95
IL-20, пкг/мл	7,66 (1,71–20,60)	До лечения	
		12,46 (10,86–12,91)	29,83 (26,68–55,43) <i>p</i> < 0,0001*
		После лечения	
		8,02 (5,43–10,65) <i>p</i> < 0,012**; <i>p</i> > 0,05***	10,53 (6,47–13,22) <i>p</i> < 0,0001**; <i>p</i> > 0,05***
IL-10, пкг/мл	3,41 (3,03–3,65)	До лечения	
		2,875 (2,28–2,99)	1,40 (1,22–1,60) <i>p</i> < 0,01*
		После лечения	
		3,63 (3,23–3,77) <i>p</i> > 0,05***	3,95 (3,55–4,87) <i>p</i> < 0,002**; <i>p</i> > 0,05***
TNF-α, пкг/мл	1,830 (1,61–1,95)	До лечения	
		2,65 (2,22–3,15) <i>p</i> < 0,03*	5,11 (4,95–6,15) <i>p</i> < 0,009*
		После лечения	
		1,795 (1,478–2,060) <i>p</i> > 0,05***	2,0 (1,85–3,06) <i>p</i> < 0,002**; <i>p</i> > 0,05***
IL-23, пкг/мл	16,6 (12,98–20,71)	До лечения	
		16,35 (15,00–19,30)	34,70 (27,0–58,4) <i>p</i> < 0,001*;
		После лечения	
		16,74 (12,00–19,70) <i>p</i> > 0,05***	20,30 (15,0–31,2) <i>p</i> < 0,012**; <i>p</i> < 0,01*
IFN-γ, пкг/мл	18,17 (17,71–19,00)	До лечения	
		19,34 (18,62–19,91)	30,11 (29,85–31,75) <i>p</i> < 0,01*
		После лечения	
		19,08 (17,66–19,24) <i>p</i> > 0,05***	17,95 (17,06–19,10) <i>p</i> < 0,002**; <i>p</i> > 0,05***

Примечание: таблица составлена авторами; \* — статистическая значимость различий по сравнению с контролем; \*\* — статистическая значимость различий по сравнению с уровнем цитокинов до лечения; \*\*\* — отсутствие статистической значимости по сравнению с контролем. Сокращения: IL-10 — интерлейкин 10; IL-20 — интерлейкин 20; IL-23 — интерлейкин 23; TNF-α — фактор некроза опухоли α; IFN-γ — интерферон γ; СЛВ — склеротический лишай вульвы.

Note: compiled by the authors; \* — statistical significance of differences compared to the control; \*\* — statistical significance of differences compared to the level of cytokines before treatment; \*\*\* — lack of statistical significance compared to the control.

Abbreviations: IL-10 — Interleukin 10; IL-20 — Interleukin 20; IL-23 — Interleukin 23; TNF-α — Tumor necrosis factor α; IFN-γ — Interferon gamma; СЛВ — vulvar lichen sclerosus

торого до лечения имел выраженную тенденцию к увеличению в подгруппе с выраженными склеротическими изменениями (в 1,7 раза, *p* < 0,012), то после проведенной иммунотерапии, несмотря на тенденцию к снижению (*p* < 0,012), уровень цитокина все же остался значимо более высоким относительно группы контроля (*p* < 0,01).

Кроме иммунологической оценки, проводилась также оценка клинической эффективности иммунотерапии в отношении зуда вульвы и поверхностной вульводинии (табл. 5 и 6).

Как видно из таблицы 5, у больных склерозирующим вариантом СЛВ после проведенной иммунотерапии отмечено статистически значимое (*p* < 0,001) снижение количества жалоб на зуд вульвы в сравнении с исходными показателями. При этом важно отметить отсутствие зуда вульвы после иммунотерапии у 81,8% пациенток со склерозирующим вариантом СЛВ, в то время как до лечения не было ни одной больной без подобной жалобы. Причем после лечения критериев тяжелого зуда также не отметила ни одна пациентка, а количество больных с умеренным зудом снизилось в 14,7 раза.

Таблица 5. Распределение наличия и тяжести зуда вульвы у больных со склерозирующим вариантом течения склеротического лишена вульвы до и после иммунотерапии

Table 5. Distribution of presence and severity of vulvar pruritus in patients with a sclerosing variant of vulvar lichen sclerosus before and after immune therapy

Характеристика зуда вульвы	Количество больных склерозирующим вариантом СЛВ, n (%)
<b>До лечения</b>	
Легкий зуд (0 баллов)	39 (25,3%)
Умеренный зуд (1 б.)	103 (66,9%)
Тяжелый зуд (2 б.)	12 (7,8%)
Нет зуда (3 б.)	0
Всего	154
Me (Q0,25–Q0,75)	2,00 (1,25–2,00)
<b>После лечения</b>	
Легкий зуд	21 (13,6%)
Умеренный зуд	7 (4,5%)
Тяжелый зуд	0 (0)
Нет зуда	126 (81,8%)
Всего	154
Me (Q0,25–Q0,75)	<b>0,00 (0,00–0,00) (p &lt; 0,001)</b>

Примечание: таблица составлена авторами. Сокращение: СЛВ — склеротический лишень вульвы.

Note: compiled by the authors. Abbreviation: СЛВ — vulvar lichen sclerosus

Что же касается поверхностной вульводии, то в отношении данного симптома заболевания также была отмечена значимая клиническая эффективность проведенной иммунотерапии в виде снижения выраженности вульводии у больных склерозирующим вариантом СЛВ (табл. 6).

### Дополнительные результаты исследования

Дополнительных результатов в ходе исследования выявлено не было.

## ОБСУЖДЕНИЕ

### Резюме основного результата исследования

Для больных со склерозирующим вариантом течения склеротического лишена вульвы более характерна выраженная депигментация на фоне склероза и утолщения кожи вульвы и промежности в сравнении с атрофией кожи вульвы. В то же время стеноз преддверия влагалища у больных склерозирующим вариантом СЛВ либо отсутствует (51,3%), либо преимущественно соответствует I степени и менее характерен, чем депигментация и даже атрофия кожи. Из субъективных признаков — наиболее характерен выраженный зуд вульвы при отсутствии либо умеренно выраженной (68,1%) вульводии (в отличие от атрофического варианта СЛВ) [29].

Полученные отклонения в цитокиновом статусе во многом объясняют особенности клинического течения склерозирующего варианта СЛВ. Так, иммунологическое исследование показало статистически значимое увеличение уровня воспалительных цитокинов — IL-20 ( $p < 0,0001$ ), IL-23

Таблица 6. Результаты оценки выраженности поверхностной вульводии у пациенток со склерозирующим вариантом течения склеротического лишена вульвы до и после иммунотерапии

Table 6. Results of assessing the severity of superficial vulvodinia in patients with a sclerosing variant of vulvar lichen sclerosus before and after immune therapy

Выраженность вульводии (в баллах)	Количество больных склерозирующим вариантом СЛВ, n (%)
<b>До лечения</b>	
«0» — нет боли	58 (37,7%)
«1–3»	45 (29,2%)
«4–7»	19 (12,3%)
«8–10»	32 (20,8%)
Me (Q0,25–Q0,75)	2,00 (0,00–5,00)
<b>После лечения</b>	
«0» — нет боли	137 (88,9%)
«1–3»	15 (9,7±%)
«4–7»	2 (1,3%)
«8–10»	0 (0%)
Me (Q0,25–Q0,75)	<b>0,00 (0,00–0,00) (p = 0,001)</b>
Всего	154

Примечание: таблица составлена авторами. Сокращение: СЛВ — склеротический лишень вульвы.

Note: compiled by the authors. Abbreviation: СЛВ — vulvar lichen sclerosus

( $p < 0,0001$ ), IFN- $\gamma$  ( $p < 0,03$ ), TNF- $\alpha$  ( $p < 0,009$ ) относительно группы контроля у пациенток с максимальными склеротическими изменениями в тканях наряду со статистически значимым ( $p < 0,01$ ) снижением уровня противовоспалительного IL-10. У больных с минимальными склеротическими изменениями статистически значимое увеличение относительно контрольной группы отмечено только в отношении TNF- $\alpha$  ( $p < 0,03$ ), в то время как остальные противовоспалительные цитокины лишь имели тенденцию к увеличению.

Обращает на себя внимание статистически значимое ( $p < 0,0001$ ) увеличение IL-20, принимающего непосредственное участие в репарации эпителия при воспалительных процессах, при значительных склеротических процессах в тканях вульвы, что можно объяснить известной способностью данного цитокина при его гиперэкспрессии подавлять ангиогенез, индуцировать гиперпролиферацию кератиноцитов с нарушением их эпидермальной дифференцировки и поддерживать аутоиммунное воспаление [20]. Статистически значимое (в 2,7 раза,  $p < 0,0001$ ) возрастание концентрации IL-23 в подгруппе В также свидетельствует о его влиянии на выраженность склероза вульвы и подтверждает высокую активность аутоиммунного воспаления [21]. В литературе имеются сведения о низком уровне содержания IL-10 при СЛВ [5], однако в нашем исследовании уточняется клинический вариант (склерозирующий), сопровождающийся данными изменениями IL-10, снижение которого максимально при выраженных склеротических процессах в тканях вульвы.

Иммунологическая эффективность дезоксирибонуклеата натрия подтверждена статистически значимым относительно исходных показателей снижением уровня IL-20 ( $p < 0,0001$ ), IFN- $\gamma$  и TNF- $\alpha$  ( $p < 0,002$ ), IL-23 ( $p < 0,012$ ) с отсутствием после лечения статистических различий с показателями контрольной группы (за исключением IL-23, уровень которого после терапии хоть снизился, но остался статистически выше ( $p < 0,01$ ) показателя контрольной группы). Клиническая эффективность иммунотерапии подтверждена статистически значимым ( $p < 0,001$ ) снижением выраженности вульводинии и зуда вульвы после проведенного лечения.

### Ограничения исследования

Не выявлены.

### Интерпретация результатов исследования

Отсутствие общепринятой классификации СЛВ, как и неоднозначность его номенклатурной принадлежности, а также назначение терапии заболевания без учета особенностей его клинического течения и иммунных нарушений, лежащих в основе патологических процессов, обуславливают недостаточную его диагностику и эффективность лечения [1, 4]. Современные сведения о состоянии цитокинового статуса у больных СЛВ весьма ограничены и не учитывают особенности его клинического течения, в то время как довольно большое количество научных работ подтверждают значимость цитокинового баланса в развитии таких аутоиммунных заболеваний кожи, как псориаз, склеродермия и др. [5, 35, 36]. Полученные в ходе исследования результаты указывают на рациональность выделения клинических вариантов течения СЛВ, отличающихся не только наличием и выраженностью объективных и субъективных признаков (в случае со склерозирующим вариантом СЛВ — преобладание зуда вульвы, склероза и депигментации кожи вульвы над вульводинией, атрофией и гипоплазией вульвы), но и особенностями показателей ряда цитокинов, активно участвующих в процессах репарации и иммунного воспаления (IFN- $\gamma$ , IL-23, IL-20, TNF- $\alpha$ , IL-10).

Так, установлено, что при склерозирующем варианте СЛВ ключевую роль в возникновении и прогрессии аутоиммунного воспаления и склеротических изменений кожи вульвы и промежности могут играть IL-23 и IL-20, способные в высоких концентрациях вызывать гиперпролиферацию кератиноцитов и поддерживать активность аутоиммунного воспалительного процесса СЛВ [20, 21]. Учитывая собственные и общеизвестные данные о том, что выраженность склероза тканей вульвы зачастую определяется длительностью заболевания [1, 4, 37], можно объяснить отсутствие или лишь тенденцию к увеличению содержания относительно контроля изучаемых провоспалительных цитокинов в крови больных с минимальными (начальными) проявлениями склероза тканей, в то время как при выраженном склерозе имеется статистически значимое увеличение провоспалительных цитокинов наряду со снижением содержания противовоспалительного IL-10, что способствует поддержанию и прогрессии аутоиммун-

ного воспаления, гиперпролиферации и склероза тканей вульвы. Данные клинико-иммунологические особенности склерозирующего варианта СЛВ обосновывают применение у больных дезоксирибонуклеата натрия, обладающего иммунорегуляторной активностью [31], что было подтверждено результатами проводимого исследования в виде отсутствия через месяц иммунотерапии статистически значимых различий между уровнями цитокинов у больных СЛВ и женщин из контрольной группы (за исключением IL-23, исходно значимо высокого в подгруппе с выраженными склеротическими изменениями, уровень которого после иммунотерапии снизился, но остался более высоким относительно группы контроля ( $p < 0,01$ )). Не менее важным позитивным результатом иммунотерапии явилось статистически значимое клиническое улучшение в отношении зуда вульвы и поверхностной вульводинии у больных со склерозирующим вариантом СЛВ.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, для склерозирующего варианта течения СЛВ статистически значимо ( $p < 0,001$ ) более характерна выраженная депигментация кожи с ее склерозом и утолщением в сравнении с атрофией вульвы, что отличает его от других вариантов течения (атрофического и склероатрофического). При этом стеноз преддверия влагалища либо отсутствует (51,3%), либо преимущественно (38,8%) соответствует I степени и менее характерен, чем депигментация и даже атрофия кожи. Среди субъективных симптомов характерен выраженный зуд вульвы при отсутствии либо умеренно выраженной (68,1%) вульводинии. Отклонения в цитокиновом статусе при данном варианте течения СЛВ указывают на статистически значимое увеличение уровня провоспалительных цитокинов IL-20 ( $p < 0,0001$ ), IL-23 ( $p < 0,0001$ ), IFN- $\gamma$  ( $p < 0,03$ ), TNF- $\alpha$  ( $p < 0,009$ ) относительно группы контроля у больных с максимальными склеротическими изменениями в тканях наряду со статистически значимым ( $p < 0,01$ ) снижением уровня противовоспалительного IL-10, что подтверждает участие цитокинов в развитии и прогрессе фиброза и склероза тканей вульвы больных с данным вариантом течения лихена, а также обосновывает проведение иммунотерапии, направленной на нормализацию показателей цитокинового статуса.

Полученные данные подтверждают клинико-иммунологическую эффективность иммунотерапии обострения склерозирующего варианта течения СЛВ с применением дезоксирибонуклеата натрия, кроме того, углубленное изучение иммунопатогенеза заболевания не только расширяет понимание патологических процессов, происходящих в тканях вульвы при СЛВ, но и во многом объясняет причины эффективности либо неэффективности стандартного противовоспалительного лечения, позволяет наметить новые терапевтические мишени и открывает перспективу в отношении оптимизации доступных методов диагностики и лечения СЛВ, в том числе основанных на сочетании традиционных терапевтических методов с использованием элементов иммунокоррекции.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/ REFERENCES

- Lewis FM, Tatnall FM, Velangi SS, Bunker CB, Kumar A, Brackenbury F, Mohd Mustapa MF, Exton LS. British Association of Dermatologists guidelines for the management of lichen sclerosis. 2018. *Br J Dermatol*. 2018;178(4):839–853. <https://doi.org/10.1111/bjd.16241>
- Vittrup G, Mørup L, Heilesen T, Jensen D, Westmark S, Melgaard D. Quality of life and sexuality in women with lichen sclerosis: a cross-sectional study. *Clin Exp Dermatol*. 2022;47(2):343–350. <https://doi.org/10.1111/ced.14893>
- Солопова А.Г., Ачкасов Е.Е., Макацария А.Д., Москвичева В.С., Иванов А.Е. Психоэмоциональный портрет пациенток со склерозирующим лихеном вульвы. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2020;14(2):203–210. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2020.106>  
Solopova AG, Achkasov EE, Makatsariya AD, Moskvichyova VS, Ivanov AE. Psycho-emotional profile of patients with vulvar lichen sclerosis. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2020;14(2):203–210 (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2020.106>
- Pérez-López FR, Vieira-Baptista P. Lichen sclerosis in women: a review. *Climacteric*. 2017;20(4):339–347. <https://doi.org/10.1080/13697137.2017.1343295>
- Tran DA, Tan X, Macri CJ, Goldstein AT, Fu SW. Lichen Sclerosis: An autoimmune pathogenic and genomic enigma with emerging genetic and immune targets. *Int J Biol Sci*. 2019;15(7):1429–1439. <https://doi.org/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. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10050950>
- Oyama N, Hasegawa M. Lichen Sclerosis: A Current Landscape of Autoimmune and Genetic Interplay. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12(12):3070. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12123070>
- 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. [https://doi.org/10.4103/ijstd.IJSTD\\_23\\_19](https://doi.org/10.4103/ijstd.IJSTD_23_19)
- Haefner HK, Welch KC, Rolston AM, Koeppel ES, Stoffel EM, Kiel MJ, Berger MB. Genomic Profiling of Vulvar Lichen Sclerosis Patients Shows Possible Pathogenetic Disease Mechanisms. *J Low Genit Tract Dis*. 2019;23(3):214–219. <https://doi.org/10.1097/LGT.0000000000000482>
- Guarneri F, Giuffrida R, Di Bari F, Cannavò SP, Benvenga S. Thyroid Autoimmunity and Lichen. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017;8:146. <https://doi.org/10.3389/fendo.2017.00146>
- van der Meijden WI, Boffa MJ, Ter Harmsel WA, Kirtschig G, Lewis FM, Moyal-Barracco M, Tiplica GS, Sherrard J. 2016 European guideline for the management of vulval conditions. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(6):925–941. <https://doi.org/10.1111/jdv.14096>
- Krapf JM, Mitchell L, Holton MA, Goldstein AT. Vulvar Lichen Sclerosis: Current Perspectives. *Int J Womens Health*. 2020;12:11–20. <https://doi.org/10.2147/IJWH.S191200>
- Doulaveri G, Armira K, Kouris A, Karypidis D, Potouridou I. Genital vulvar lichen sclerosis in monozygotic twin women: a case report and review of the literature. *Case Rep Dermatol*. 2013;5(3):321–325. <https://doi.org/10.1159/000356775>
- Magro CM, Kalomeris TA, Mo JH, Rice M, Nuovo G. Lichen sclerosis: A CSB-9 mediated chronic microvascular injury syndrome potentially reflective of common adult comorbidities. *Ann Diagn Pathol*. 2023;63:152098. <https://doi.org/10.1016/j.anndiagpath.2022.152098>
- Khan Mohammad Beigi P. The Immunogenetics of Morphea and Lichen Sclerosis. *Adv Exp Med Biol*. 2022;1367:155–172. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-92616-8\\_7](https://doi.org/10.1007/978-3-030-92616-8_7)
- Terlou A, Santegoets LA, van der Meijden WI, Heijmans-Antonissen C, Swagemakers SM, van der Spek PJ, Ewing PC, van Beurden M, Helmerhorst TJ, Blok LJ. An autoimmune phenotype in vulvar lichen sclerosis and lichen planus: a Th1 response and high levels of microRNA-155. *J Invest Dermatol*. 2012;132(3 Pt 1):658–666. <https://doi.org/10.1038/jid.2011.369>
- Жаров А.В., Колесникова Е.В., Пенжоян Г.А., Аникина Г.А. Варианты клинического течения склеротического лишая наружных половых органов у женщин. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2022;22(5):92–99. <https://doi.org/10.17116/rosakush20222205192>
- Zharov AV, Kolesnikova EV, Penzhoyan GA, Anikina GA. Variants of the clinical course of sclerotic external genitalia in women. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2022;22(5):92–99 (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/rosakush20222205192>
- Rutz S, Wang X, Ouyang W. The IL-20 subfamily of cytokines--from host defence to tissue homeostasis. *Nat Rev Immunol*. 2014;14(12):783–795. <https://doi.org/10.1038/nri3766>
- Hanakawa S, Kitoh A, Shibuya R, Dainichi T, Nomura T, Honda T, Egawa G, Otsuka A, Nakajima S, Fujita M, Kabashima K. Percutaneous sensitization is limited by in situ inhibition of cutaneous dendritic cell migration through skin-resident regulatory T cells. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;144(5):1343–1353.e8. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.05.033>
- Xu X, Prens E, Florencia E, Leenen P, Boon L, Asmawidjaja P, Mus AM, Lubberts E. Interleukin-17A Drives IL-19 and IL-24 Expression in Skin Stromal Cells Regulating Keratinocyte Proliferation. *Front Immunol*. 2021;12:719562. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.719562>
- Yoon J, Leyva-Castillo JM, Wang G, Galand C, Oyoshi MK, Kumar L, Hoff S, He R, Chervonsky A, Oppenheim JJ, Kuchroo VK, van den Brink MR, Malefyt Rde W, Tessler PA, Fuhlbrigge R, Rosenstiel P, Terhorst C, Murphy G, Geha RS. 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):2147–2166. <https://doi.org/10.1084/jem.20150376>
- Wang P, Chan WK, Wang J, Yang Z, Wang Y. Role of IL-22 in intestinal microenvironment and potential targeted therapy through diet. *Immunol Res*. 2023;71(2):121–129. <https://doi.org/10.1007/s12026-022-09325-5>
- Christodoulou C, Choy EH. Joint inflammation and cytokine inhibition in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Med*. 2006;6(1):13–19. <https://doi.org/10.1007/s10238-006-0088-5>. PMID: 16550339
- Fröhlich E, Wahl R. Thyroid Autoimmunity: Role of Anti-thyroid Antibodies in Thyroid and Extra-Thyroidal Diseases. *Front Immunol*. 2017;8:521. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00521>
- Федоренко Т.В., Колесникова Н.В., Пашкова И.А. Ранние цитокиновые предикторы острого отторжения трансплантата почки. *Российский иммунологический журнал*. 2019;13(22):590–592. <https://doi.org/10.31857/S102872210006984-7>
- Fedorenko TV, Kolesnikova NV, Pashkova IA. Early cytokine predictors of acute kidney transplant rejection. *Russian Journal of Immunology*. 2019;13(22):590–592 (In Russ.). <https://doi.org/10.31857/S102872210006984-7>
- Konrad RJ, Higgs RE, Rodgers GH, Ming W, Qian YW, Bivi N, Mack JK, Siegel RW, Nickoloff BJ. 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. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-41609-z>
- 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. <https://doi.org/10.25208/vdv1200>  
Patrushev AV, Samstov AV, Soukharev AV. 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 Russ.). <https://doi.org/10.25208/vdv1200>
- Euasobhon P, Atisook R, Bumrungratadom K, Zinboonyahoon N, Saisavoey N, Jensen MP. Reliability and responsivity of pain intensity scales in individuals with chronic pain. *Pain*. 2022;163(12):e1184–e1191. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002692>
- Колесникова Е.В., Жаров А.В., Пенжоян Г.А., Мингалева Н.В. Подходы к ведению пациенток с атрофическим вариантом течения склеротического лишая вульвы. *Гинекология*. 2022;24(5):362–368. <https://doi.org/10.26442/20795696.2022.5.201898>
- 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 (In Russ.). <https://doi.org/10.26442/20795696.2022.5.201898>
- 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):307–316. <https://doi.org/10.1111/bjd.15202>
- Русинова Т.В., Чудилова Г.А., Колесникова Н.В. Сравнительная оценка иммуноотропных эффектов in vitro дерината и синтетиче-

- ского агониста tlr9 на рецепторную функцию нейтрофильных гранулоцитов и моноцитов в норме и при инфекционном процессе. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2016;(5):94–97. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2016-5-94-97>
- Rusinova TV, Chudilova GA, Kolesnikova NV. Comparative analysis immunotropic effects in vitro derinat and synthetic tlr9 agonist on receptor function of neutrophilic granulocytes and monocytes in normal and infectious process. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2016;(5):94–97 (In Russ.). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2016-5-94-97>
32. Носик Д.Н., Калнина Л.Б., Лобач О.А., Чатаева М.С., Бережная Е.В., Бочкова М.С., Киселева И.А., Селимова Л.М., Носик Н.Н. Противовирусная и вирулицидная активность дезоксирибонуклеата натрия и его комплекса с железом в отношении вирусов разных царств и семейств. *Вопросы вирусологии*. 2022;67(6):506–515. <https://doi.org/10.36233/0507-4088-148>
- Nosik DN, Kalnina LB, Lobach OA, Chataeva MS, Berezhnaya EV, Bochkova MS, Kiseleva IA, Selimova LM, Nosik NN. Antiviral and virucidal activity of sodium deoxyribonucleate and its complex with iron against viruses of different kingdoms and families. *Vopr Virusol*. 2023;67(6):506–515 (In Russ.). <https://doi.org/10.36233/0507-4088-148>
33. Hsu WL, Lu JH, Noda M, Wu CY, Liu JD, Sakakibara M, Tsai MH, Yu HS, Lin MW, Huang YB, Yan SJ, Yoshioka T. Derinat Protects Skin against Ultraviolet-B (UVB)-Induced Cellular Damage. *Molecules*. 2015;20(11):20297–20311. <https://doi.org/10.3390/molecules201119693>
34. Zhou X, Chen Y, Cui L, Shi Y, Guo C. Advances in the pathogenesis of psoriasis: from keratinocyte perspective. *Cell Death Dis*. 2022;13(1):81. <https://doi.org/10.1038/s41419-022-04523-3>
35. Kang SY, Um JY, Chung BY, Lee SY, Park JS, Kim JC, Park CW, Kim HO. Moisturizer in Patients with Inflammatory Skin Diseases. *Medicina (Kaunas)*. 2022;58(7):888. <https://doi.org/10.3390/medicina58070888>
36. Соколова А.В., Аполихина И.А., Зайцев Н.В., Чернуха Л.В. Клинико-морфологические стадии склерозирующего лишена вульвы. *Гинекология*. 2020;22(4):22–27. <https://doi.org/10.26442/20795696.2020.4.200278>
- Sokolova AV, Apolikhina IA, Zaitsev NV, Chernukha LV. Clinical and morphological stages vulvar lichen sclerosus. *Gynecology*. 2020;22(4):22–27 (In Russ.). <https://doi.org/10.26442/20795696.2020.4.200278>

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Колесникова Екатерина Викторовна** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-6537-2572>

**Жаров Александр Владимирович** — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

## INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Ekaterina V. Kolesnikova** — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-6537-2572>

**Alexander V. Zharov** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Kuban State Medical University; Oncologist, Gynecological Surgery Unit, Regional Clinical Hospital No. 2.

<https://orcid.org/0000-0002-5460-5959>

врач-онколог отделения оперативной гинекологии государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края.

<https://orcid.org/0000-0002-5460-5959>

**Пенжоян Милена Александровна** — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0003-0371-5629>

**Дуплеева Дарья Игоревна** — врач-терапевт общества с ограниченной ответственностью «Окси-центр».

**Milena A. Penzhoyan** — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0003-0371-5629>

**Daria I. Dupleeva** — General Practitioner, Oxy-Center.

<https://orcid.org/0000-0001-5440-3145>