

Склерозивний лишай вульви: сучасні уявлення про клінічні прояви, діагностику і методи лікування (Аналітичний огляд та власний досвід)

Т.Ф. Татарчук¹, Т.В. Проценко², В.В. Дунаєвська¹, Д.О. Церковський³, Н.В. Косей⁴

¹ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

²ДОО ВПО «Донецький національний медичний університет імені М. Горького»

³РНПЦ ОМР ім. Н.Н. Александрова, Республіка Білорусь

⁴ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», м. Київ

Склерозивний лишай є одним з найбільш поширених патофізіологічних станів, які спостерігаються у пери- та постменопаузальний періоди. Дана проблема актуальна, тому що клінічні симптоми захворювання, пов'язані з атрофією (сухість, свербіж у піхві і вульві, диспареунія, дизурія), діагностують у більш ніж 40% пацієток у віці понад 50 років. Проблема збереження здоров'я і профілактики захворювань, зумовлених старінням, набула за останні роки важливого значення.

У представлений оглядовій статті авторами проведено глибокий аналіз і систематизація ключових питань, що стосуються цієї передпухлинної патології вульви. У першій частині публікації висвітлені ключові питання епідеміології, етіології, патогенезу і сучасну класифікацію склерозивного лишая, у другій – основні аспекти клінічної картини, диференціальної діагностики та методів діагностики захворювання та у третій – розглянуті найбільш ефективні та актуальні методи лікування. Особливий акцент зроблений на застосуванні деструктивних методик, заснованих на використанні лазерних технологій, та інших підходах, заснованих на застосуванні фізичних факторів (лазерна терапія, лазерна коагуляція, криодеструкція). Важливу роль серед них відіграє така опція, як фотодинамічна терапія – метод лікування, заснований на комбінованому використанні спеціальних речовин (фотосенсибілізаторів) і лазерного випромінювання з певною довжиною хвилі.

Автори повідомляють, що тільки комплексний підхід у лікуванні даної патології є запорукою успіху у боротьбі з основними симптомами захворювання, а також у вирішенні питання про ефективну профілактику розвитку раку вульви. Представлена у статті докладна інформація є актуальною і може бути надзвичайно важливою для гінекологів, а також фахівців, які займаються вирішенням проблемних питань, пов'язаних зі склерозивним лишаєм.

Ключові слова: склерозивний лишай, вульва, низькочастотна ультразвукова кавітація, фотодинамічна терапія.

Sclerosing vulva lichen: a modern overview of the clinical symptoms, diagnostics and treatment methods (Analytical survey and actual expertise)

T.F. Tatarchuk, T.V. Protsenko, V.V. Dunaevskaya, D.O. Tzerkovsky, N.V. Kosei

Sclerosing lichen is one of the most common pathophysiological conditions observed in the peri- and postmenopausal periods. This problem is relevant because the clinical symptoms of the disease associated with atrophy (dryness, itching in the vagina and vulva, dyspareunia, dysuria) occur in more than 40% of patients aged over 50 years old. Nowadays the problem of maintaining health and preventing diseases caused by aging has become a central one.

An in-depth analysis and systematization of key issues related to the precancerous pathology of the vulva have been conducted in this article. The first part of the publication covers main issues of epidemiology, etiology, pathogenesis and modern classification of sclerotic lichen, the second part presents the main aspects of the clinical picture, differential diagnosis and methods of disease diagnosis. The most effective and relevant treatments are under consideration in the third part of the article. Particular emphasis is made on the use of destructive techniques based on the use of laser technology and other approaches based on the use of physical factors (laser therapy, laser coagulation, cryodestruction). An important role among them is played by such an option as photodynamic therapy – a method of treatment based on the combined use of special substances (photosensitizers) and laser radiation with a certain wavelength.

The authors report that only a comprehensive approach in this pathology treatment is the key to success in combating the main symptoms of the disease, and such an approach is a solution to the issue of effective prevention of vulvar cancer. The detailed information presented in the article is relevant, it can be extremely important for gynecologists, as well as professionals involved in solving problems related to sclerotic lichen.

Keywords: sclerosing lichen, vulva, low-frequency ultrasound cavitation, photodynamic therapy.

Склерозирующий лишай вульвы: современные представления про клинические проявления, диагностику и методы лечения (Аналитический обзор и собственный опыт)

Т.Ф. Татарчук, Т.В. Проценко, В.В. Дунаевская, Д.А. Церковский, Н.В. Косей

Склерозирующий лишай является одним из наиболее распространенных патофизиологических состояний, наблюдаемых в пери- и постменопаузальный периоды. Данная проблема актуальна, так как клинические симптомы заболевания, связанные с атрофией (сухость, зуд во влагалище и вульве, диспареунія, дизурія), встречаются у более чем 40% пациенток в возрасте старше 50 лет. Проблема сохранения здоровья и профилактики заболеваний, обусловленных старением, приобрела в последние годы важное значение.

В представленной обзорной статье авторами проведены глубокий анализ и систематизация ключевых вопросов, касающихся этой предопухоловой патологии вульвы. В первой части публикации освещены ключевые вопросы эпидемиологии, этиологии, патогенеза и современной классификации склерозирующего лишая, во второй – основные аспекты клинической картины, дифференциальной диагностики и методов диагностики заболевания и в третьей – рассмотрены наиболее эффективные и актуальные методы лечения. Особый акцент сделан на применении деструктивных методик, основанных на использовании лазерных технологий, и других подходах, основанных на применении физических факторов (лазерная терапия, лазерная коагуляция, криодеструкция). Важную роль среди них играет такая

опция, как фотодинамическая терапия – метод лечения, основанный на комбинированном использовании специальных веществ (фотосенсибилизаторов) и лазерного излучения с определенной длиной волны.

Авторы сообщают, что только комплексный подход в лечении данной патологии является залогом успеха в борьбе с основными симптомами заболевания, а также в решении вопроса об эффективной профилактике развития рака вульвы. Представленная в статье подробная информация является актуальной и может быть чрезвычайно важна для гинекологов, а также специалистов, занимающихся решением проблемных вопросов, связанных со склерозирующим лишаем.

Ключевые слова: склерозирующий лишай, вульва, низкочастотная ультразвуковая кавитация, фотодинамическая терапия.

Склерозивний лишай є одним з найбільш поширених патологічних станів, які спостерігаються у перименопаузальний період. Дана проблема актуальна, тому що клінічні симптоми захворювання, які пов'язані з атрофією (сухість, свербіж у піхві і вульві, диспареунія, дизурія), діагностують у більш ніж 40% пацієнток у віці понад 50 років. Проблема збереження здоров'я і профілактики захворювань, зумовлених старінням, набула за останні роки важливого значення.

У представленій оглядовій статті проведено глибокий аналіз і систематизація ключових питань, що стосуються цієї передульової патології вульви. У першій частині публікації висвітлені ключові питання епідеміології, етіології, патогенезу і сучасну класифікацію склерозивного лишаю, у другій – основні аспекти клінічної картини, диференціальної діагностики та методів діагностики захворювання та у третій – розглянуті найбільш ефективні та актуальні методи лікування.

Особливий акцент зроблений на застосуванні деструктивних методик, заснованих на використанні лазерних технологій, та інших підходах, заснованих на застосуванні фізичних факторів (лазерна терапія, лазерна коагуляція, кріодеструкція). Важливу роль серед них відіграє така опція, як фотодинамічна терапія – метод лікування, заснований на комбінованому використанні спеціальних речовин (фотосенсибілізаторів) і лазерного випромінювання з певною довжиною хвилі.

У статті наголошено, що тільки комплексний підхід у лікуванні даної патології є запорукою успіху у боротьбі з основними симптомами захворювання, а також вирішенням питання про ефективну профілактику розвитку раку вульви. Представлена докладна інформація є актуальною і може бути надзвичайно важливою для гінекологів, а також фахівців, які займаються вирішенням проблемних питань, пов'язаних зі склерозивним лишаєм.

Термінологія і класифікація

Склерозивний лишай зовнішніх статевих органів – СЛ (N90.4 за МКБ-10) – хронічне, повільно прогресуюче захворювання з вираженою вогнищевою атрофією шкірних покривів промежини і видимих слизових оболонок вульви. У структурі загальної гінекологічної патології дистрофічні захворювання вульви займають від 0,6 до 9% [1]. Частота захворювання у жінок репродуктивного віку з кожним роком неухильно зростає і становить 0,1% (1 : 900) [2]. Однак серед усіх доброякісних дистрофічних захворювань вульви частка СЛ є найбільшою.

У 1993 р. Міжнародне товариство з вивчення хвороб вульви і піхви (The International Society for the Study of Vulvovaginal Diseases, ISSVD) спільно з Міжнародним товариством з гінекологічних хвороб (International Society of Gynecological Pathologists, ISGP) запропонували класифікацію захворювань вульви з урахуванням морфологічних змін тканин.

До доброякісних уражень вульви були віднесені три стани:

1. Склерозивний лишай (lichen sclerosus).
2. Плоскоклетинна гіперплазія (squamous cell hyperplasia, гіперпластична дистрофія).
3. Інші дерматози.

Крім власне склерозивного лишаю у класифікації 1993 р. представлено поєднання СЛ з плоскоклетинною гіперплазією і поєднання плоскоклетинної гіперплазії і вульварної інтраепітеліальної неоплазії (VIN), яке в цій класифікації визна-

чили як проміжний стан – гіперпластична дистрофія з атипією [3]. При цьому гіперпластичні і змішані дистрофії описані у дорослих, переважно літніх жінок. У дитячому віці та у пацієнток репродуктивного віку захворювання такого роду представлені виключно склерозивним лишаєм [4].

Проблема дистрофічних змін жіночих зовнішніх статевих органів вивчається давно. Перше повідомлення про свербіж білястих вогнищ у ділянці вульви зроблено Н. Hallopeau в 1887 р., J. Darier у 1892 р. і Г.І. Гиммельфарбом у 1900 р. Надалі з'явилася низка синонімів цього захворювання: каплеподібна морфія, білий лишай Цумбуша, хвороба білих плям, ліхеноїдна склеродермія, крауроз вульви. Однак інтерес до цієї патології зріс протягом останніх декількох десятиліть у зв'язку з ростом захворюваності серед населення [5, 6].

У 1889 р. СЛ був описаний як склеротичний тип плоского лишаю. В інших дослідженнях вважали його різновидом системної склеродермії, зазначаючи, що найчастіше в одного хворого можна одночасно виявити ознаки СЛ і типові вогнища бляшечної склеродермії. Однак у подальшому СЛ був визнаний самостійною нозологічною формою, відмінною від червоного плоского лишаю і системної склеродермії. За думкою Е.Г. Friendrich, СЛ слід вважати швидше дистрофічним, ніж атрофічним, позаяк епітелій при цьому захворюванні зберігає метаболічну активність. Погодившись з його аргументами, Міжнародне товариство з вивчення захворювань вульви (ISSVD) у 1976 р. змінило раніше прийняту назву захворювання *lichen sclerosus et atrophicus* на *lichen sclerosus*. СЛ, згідно з МКБ-10, – більш правильне визначення, хоча у літературі досі частіше наводять синоніми цього захворювання: склероатрофічний лишай, лейкоплакія вульви (дистрофія, крауроз), склеротичний дерматит. Існує два основних піки клінічних маніфестацій СЛ – у дитячому віці і в період постменопаузи. Однак сьогодні СЛ вульви усе частіше діагностують і у дітей, і у жінок репродуктивного віку [7, 8].

Етіологія, патогенез, виявляемість захворювання у жінок репродуктивного віку

Нечисленні повідомлення, присвячені вивченню етіології і патогенезу СЛ вульви, на жаль, вкрай розрізнені і багато в чому не дають чіткого уявлення про захворювання. Часті асоціації СЛ з інфекційними захворюваннями сечостатевої системи підтверджують інфекційну теорію виявлення захворювання. Є дані, що свідчать про зв'язок СЛ з перенесеним бореліозом (*Borrelia burgdorferi*) [9]. Однак іншими авторами відзначено відсутність переконливих доказів асоціації СЛ не тільки з *Borrelia burgdorferi*, але і з вірусом гепатиту С, *Chlamydia trachomatis*, вірусами простого герпесу і Епштейна–Барр [10]. Ймовірною інфекційною причиною деякі дослідження вважають вірус папіломи людини (ВПЛ).

Так, за даними S.K. Fistarol і співавторів (2013), у 64% пацієнтів з СЛ у постменопаузі було виявлено інфікування ВПЛ, а переважними серотипами стали тип 58 і 83. Автори не заперечують ролі виникнення вторинного інфікування шкіри вульви у розвитку рецидиву СЛ [11]. За даними Ф. Гернера і співавторів, гриби роду *Candida*, які виявляють у 52% пацієнтів, і бактеріальна інфекція – у 13% практично у всіх хворих значно посилюють перебіг захворювання [10]. Низка авторів стверджує, що успішна ерадикація деяких інфекцій, що передаються статевим шляхом (ПССШ), при СЛ призво-

дять до стійкого клініко-мікробіологічного ефекту і до досить тривалої ремісії захворювання. Також вони припускають, що болісний свербіж є основним симптомом захворювання і подальша дистрофія тканин у ділянці ураження є не чим іншим як результатом інфекційного процесу.

М.М. Юдіна та співавтори дотримуються класичної теорії, згідно з якою немає універсального медіатора свербежу, але є величезний клас речовин, володіючих пруритогенним ефектом. У тому числі серотонін, ацетилхолін, гістамін, простагландини, фактор активації тромбоцитів, нейропептиди, опіоїди, цитокіни і т.д. Автори акцентують увагу на те, що цитокіни, зокрема ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-6, здатні індукувати свербіж і активувати вивільнення нейропептидів сенсорними нервовими закінченнями у шкірі. При цьому найбільш яскраво пруритогенна дія виражена в ІЛ-2. У пацієток з СЛ, крім того, було виявлено статистично значуще збільшення рівня ФНП- α і ІЛ-6. Як відомо, ІЛ-6 – один з найважливіших медіаторів гострої фази запалення, стимулює імунну відповідь і продукцію антитіл. Автори припустили, що, будучи маркером запального процесу при тривало персистуючій інфекції в організмі, підвищення концентрації ІЛ-6 може бути взаємопов'язане у тому числі з аутоімунною активацією.

Британська асоціація дерматологів (British Association of Dermatologists) на підтвердження своєї концепції аутоімунної природи СЛ наводить дані про часті асоціації захворювання з гіреїдитом Хашимото, аутоімунним гастритом, цукровим діабетом, вітіліго, перніціозною анемією [12]. У пацієнтів з СЛ виявляють високий рівень тканинспецифічних аутоантитіл, антигенів II класу системи гістосумісності (HLA), аутоантитіла до білка екстрацелюлярного матриксу (ECM1) і до базальної мембрани шкіри (BMZ) [13]. У біоптатах тканин хворих виявляють В-клітини з переважанням CD4+ над CD8+ і фасцинпозитивні дендритні клітини усередині лімфоцитарного агрегату, які відображають наявність специфічної місцевої імунної реакції на антиген [14].

Гіпотеза метаболічної дистрофії заснована на виявленні надмірного вмісту кейлонів у базальному шарі епідермісу – інгібіторів мітозу. Останні мають високу тканинну специфічність і за межами тканини, у якій утворилися, не діють. При СЛ їхнє надмірне утворення перешкоджає діленню епітеліальних клітин, а склерозована дерма не в змозі достатньою мірою впливати на оновлення епідермісу і нейтралізувати дію надлишку кейлонів. Цим автори пояснюють стоншення епідермісу [15].

Є небезпідставні аргументи і у прихильників теорії гіпоестрогенії як лідируючого фактора у виникненні СЛ [16]. Обґрунтованість судження визначена тим, що СЛ переважно виявляють у дівчаток у препубертатний період і жінок у постменопаузі, коли естрогена насиченість тканин або ще не проявилася, або вже закінчилася.

Існує теорія про знижену афінність вульварних рецепторів до стероїдних гормонів. У нормі рецептори до естрогенів відповідальні за гідратацію шкіри і необхідний для її тургору рівень колагену і глікозаміногліканів. А.В. Нутан і співавтори звернули увагу на виражений дисбаланс різних типів естрогенових рецепторів (ER) у шкірі вульви при СЛ.

У фібромускулярному шарі ER α -типу практично не було. Замість них виявлено велику кількість β -ER, в нормі не властивих тканині цієї локалізації. Автори припускають, що описане порушення може відігравати важливу роль у патогенезі СЛ [17].

У вітчизняній і зарубіжній літературі є лише нечисленні публікації, присвячені вивченню гормонального фону хворих на СЛ вульви, але в них містяться дані про жінок репродуктивного і менопаузального віку. Досліджень, присвячених гормональним змінам при СЛ у дітей, не знайдено. Багато авторів відзначають поліпшення або навіть повне зникнення захворювання з віком [12, 18]. Низка авторів свідчать про ви-

никнення рецидиву захворювання під час вагітності та на тлі використання комбінованих оральних контрацептивів [19]. У дослідженнях інших авторів було продемонстровано зниження рівня вільного тестостерону і андростендіону у дорослих жінок з СЛ. Однак у ході роботи виявлено, що спроби призначення комбінованих оральних контрацептивів з андрогенним ефектом жінкам з СЛ справило негативний вплив на перебіг захворювання [20].

Звичайно, не можна виключити і спадковий фактор [21]. За даними V. Sherman і співавторів, щонайменше 12% пацієнтів мають сімейну історію захворювання [22]. T.R.H. Meyrick, C.T.C. Kennedy у 1986 р. вперше описали СЛ у двох однояйцевих дівчаток-близнюків. J.J. Powell і F. Wojnarowska (2001) також відзначили сімейний характер хвороби, обстеживши 70 дівчаток з СЛ. В іншому дослідженні було проведено аналіз родоводу 15 сімей, у яких вогнища СЛ вульви спостерігалися у двох поколіннях [23]. Найбільш часто це були батько, мати і дочка або мати-дочка. Притому захворювання у родичів розвивалося приблизно в одному й тому самому віці.

Певна роль відводиться контактній дії травмуючих шкіру факторів. У їхньому числі наводять носіння тісної білизни, наявність глистних інвазій і / або несприятливий вплив алергенів [24, 25], а також мастурбація. Отже, існує безліч механізмів, що призводять до розвитку СЛ вульви, частина з яких активно досліджується сьогодні.

Клінічна картина захворювання

У першу чергу важливо відзначити, що дослідження за участю пацієток репродуктивного віку вкрай нечисленні. Вогнища ураження локалізуються переважно у ділянці статевих органів і у періанальній зоні у формі «вісімки». Клінічна картина СЛ залежить від давності, ступеня поширеності і вираженості патологічного процесу, наявності супутньої генітальної і екстрагенітальної патології, а також від застосованих раніше методів лікування.

Клінічно у ділянці вульви спостерігається нечітко обмежена еритема і білуваті склерозивні пляшки, частіше – на кліторі і внутрішній поверхні великих статевих губ. При поширенні процесу вогнища білуватого ущільнення шкіри визначаються на передній і задній спайці, малих статевих губах, у періанальній ділянці, рідше вогнища переходять на шкіру зовнішньої поверхні великих статевих губ і на сідниці. У дівчаток з СЛ статеві губи сплюснені аж до повної атрофії. Тонка, гладенька, блискуча шкіра нагадує зморщений цигарковий папір, стає крихкою і тому легко травмується. Рубцевий склероз вульви може спричинити звуження входу у піхву [3].

Ключовим симптомом захворювання є сильний свербіж, особливо виражений у нічні години. У зв'язку з цим у 67% жінок відзначають погіршення загального стану і зниження якості життя [26]. Описаний феномен Кебнера при СЛ особливо яскраво виражений, для нього характерні пошкодження шкіри у вигляді розчухування, ран. Проміжок часу від появи перших ознак захворювання до правильного встановлення діагнозу становить у середньому від 1 року до 1,5 року. В окремих пацієток затримка правильного встановлення діагнозу досягає 10 років [27]. Захворювання може супроводжуватися дизурією, порушенням дефекації. За даними зарубіжних авторів, без симптомів перебігає лише 15% всіх випадків СЛ у жінок [28].

Диференціальна діагностика у разі підозри на склерозивний лишай вульви

Червоний плоский лишай (lichen planus) – вульвовагінально-ясенний синдром – вперше описаний як самостійне захворювання у 1982 р. Для нього характерна виражена клінічна картина – схильні до групування множинні папулозні висипання і білий сіткоподібний гіперкератоз на слизовій оболонці піхви. Після проривання

папул та підсушування і відторгнення кірок з'являються атрофічні або виразкові зміни з подальшим утворенням келоїдоподібних вогнищ. Ураження вульви має тяжкий перебіг. Пацієнтки скаржаться на біль, печіння. Основна відмінність від СЛ – залучення у процес слизової оболонки вульви і піхви.

Vimiligo – спадкове аутосомно-домінантне захворювання. Клінічно проявляється депігментованими плямами різних розмірів і форми, оточеними пігментованим віночком. Поверхня шкіри у ділянці депігментації не змінена. Улюблена локалізація – кінцівки, статеві органи, крім того, можуть уражатися волосся, сітківка ока і мозкові оболони. Біль, свербіж або інші неприємні відчуття, характерні для СЛ, хворі не відчувають, проте дефекти зовнішності значно впливають на психологічний стан.

Вульварна інтраепітеліальна неоплазія (ВІН) – це вогнища, які містять епітеліальні розростання (акантоз) і призводять до появи деякої горбкуватості на поверхні епітелію. Клінічно ВІН визначається папілярними або гранульованими утвореннями, проте не має типової клінічної картини. У 60% пацієнток основна ознака захворювання – свербіж вульви.

Контактний іритативний дерматит – захворювання шкіри, в основі якого лежить запальна реакція на хімічні речовини з дратівливою дією на алергени. За перебігом виділяють три форми контактного дерматиту:

- гостру – з утворенням пухирців, свербінням, мокнуттям;
- підгостру – з утворенням тріщин;
- хронічну – зі стоншенням шкіри і лущенням.

Клінічно характерні свербіж і печіння у ділянці великих статевих губ і промежини, еритема. Причиною алергійного контактного дерматиту, який являє собою алергійну реакцію уповільненого типу (IV тип реакції), є сенсibiлізація специфічним алергеном, яким можуть виявитися парфуми, бензокаїн, неоміцин, пліоці.

Для **гострого алергійного дерматиту** характерно яскраве запалення, що супроводжується свербінням, печінням, болем, а іноді – утворенням пухирців і ділянок некрозу, що залишають рубці. **Хронічний алергійний дерматит** проявляється застійним набряком, синюшністю, потовщенням шкіри, ліхеніфікацією (лущенням), тріщинами, посиленням зроговінням, іноді – атрофією шкіри.

Атопічний дерматит (нейродерміт) проявляється сухим висипом зі свербіжем зазвичай тоді, коли в анамнезі пацієнтки або її близьких родичів є різні прояви atopії, зокрема бронхіальна астма, алергійний риніт (сінна лихоманка) або екзема. Хоча висип у ділянці вульви з'являється рідко, у дітей з atopічним дерматитом в анамнезі значно частіше спостерігається іритативний дерматит.

Пухирчасті дерматози (пухирчатка) – основним морфологічним елементом є пухир. Хвороба характеризується хронічним злоскісним перебігом, за якого на шкірі утворюються папули. Вони можуть зливатися, поширюватися по всьому покриву шкіри і супроводжуватися токсемією. Висип може виникати на будь-якій ділянці шкірного покриву або на слизовій оболонці.

Псоріаз (psoriasis vulgaris, син. лишай лускатий) – одне з найпоширеніших спадкових хронічних захворювань шкіри. Характеризується мономорфним висипом, що складається з плоских папул різних розмірів, які мають тенденцію до злиття у великі бляшки рожево-червоного кольору, швидко вкриваються пухкими сріблясто-білими лусочками. Після видалення лусочок оголюється блискуча волога поверхня, легке травмування якої спричинює точкову кровотечу. Псоріатичні висипання можуть захоплювати ділянки навколо лобка і великих статевих губ, промежини, часто з переходом на сідничну складку.

При цукровому діабеті відзначають виражений свербіж вульви, тканини зовнішніх статевих органів набряклі, мають тістувату консистенцію, різко гіперемійовані.

Травми внаслідок сексуального насильства. Основними ознаками сексуального насильства є пошкодження: садна,

розриви, синці. При приєднанні ППСШ можливе виявлення видимих гострих кондилом. Ознаками, які повинні насторожувати, є зияння входу у піхву або заднього прохідного отвору, розриви на 4-й і 8-й годинах умовного циферблата.

Інфекційні ураження: стрептококова інфекція – β -гемолітичний стрептокок групи А може спричинювати вульвіт або періанальний дерматит. У типових випадках відзначаються печіння, еритематозний висип в періанальній ділянці, утворення періанальних тріщин, що роблять дефекацію болючою. Аналогічне ураження можливо також у ділянці вульви.

Вірус Епітейна-Барр (ВЕБ) може зумовлювати утворення виразок у ділянці вульви, яким передують невизначені продромальні симптоми у формі загальної гіпертермії і підвищеної стомлюваності. Захворювання проявляється болем у горлі, виразками слизової оболонки порожнини рота і збільшенням лімфатичних вузлів. На малих статевих губах можуть утворитися глибокі хворобливі виразки з підритими краями. Діагноз встановлюють на підставі результатів серологічного дослідження на ВЕБ.

Паразитарні інфекції, переважно ентеробіоз, *Enterobius vermicularis*, супроводжуються нічним свербінням, зумовленим міграцією нематод у періанальну ділянку і відкладанням яєць у складках шкіри.

Гістіоцитоз X – пухлинна проліферація епідермальних клітин Лангерганса. Виявляється великими, іноді зливними геморагічними папулами у ділянці великих і малих статевих губ і виразками з різко окресленими межами. Діагноз встановлюють на підставі результатів гістологічного дослідження.

Методи діагностики захворювання

Незважаючи на згадану яскравість клінічних проявів, до сьогодні немає чітких діагностичних маркерів і предикторів рецидиву захворювання. Спектр діагностичних досліджень обмежений збиранням анамнезу, оцінюванням статевого розвитку, візуальним оглядом зовнішніх статевих органів, розширеною вульвоскопією, визначенням гормонального профілю, бактеріоскопічним і бактеріологічним дослідженням мікробіоти піхви.

Безсумнівно, найбільшу інформативну цінність для діагностики СЛ вульви представляють біопсія і гістологічне дослідження. Основною морфологічною ознакою СЛ вважають зникнення сосочкового шару дерми внаслідок фрагментації, набряку і гомогенізації колагенових волокон. Епідерміс може бути атрофічним, нормальним, гіпертрофічним, але, що дуже важливо, як такий він не бере участі у патологічному процесі. Руйнівні і дегенеративні зміни колагену відбуваються у верхньому і середньому шарі дерми.

De Almeida Jr H.L. і співавтори у 2013 р. провели дослідження з використанням сканувальної електронної мікроскопії дерми (scanning electron microscope, SEM). Зміни, що дозволили продемонструвати порушення у структурі колагенових волокон, особливо виражені у поверхневих шарах дерми. Волокна колагену були представлені гомогенізованими перловими ланцюгами. Автори припустили аутоімунні зміни позаклітинного матриксу з агрегацією імунних комплексів і змінами матриці білків уздовж колагенового волокна [29].

Лікування

Досі немає апробованої патогенетично обґрунтованої схеми лікування. З огляду на те, що дистрофічні захворювання вульви, включаючи СЛ, розвиваються у гормонзалежному органі, значне місце у лікуванні відводиться локальній гормональній терапії.

Перевага у всіх рекомендаціях провідних дерматологів світу віддається топічним глюкокортикоїдам. За своєю ефективністю сучасні кортикостероїди для місцевого застосування поділяють на чотири групи:

- препарати з помірною активністю (фторцинолону ацетонід 0,0025%, гідрокортизон 0,1–1%),

- препарати із середньою активністю (бетаметазону валерат 0,025%, тріамцінолону ацетонід 0,02–0,05%, клобетазолу бутират 0,05%, дексаметазон 0,05%),

- препарати з вираженою активністю (фторцитонід 0,05%, метилпреднізолону ацепонат 0,1%, мометазону флуорат 0,1%, бетаметазону валерат 0,1%, бетаметазону дипропіонат 0,025–0,05%, дифторкортолону валерат 0,1%, дезоксиметазон 0,25%, тріамцінолону ацетонід 0,1%, фторлоролону ацетонід 0,025%, гідрокортизону бутират 0,1%),

- препарати з дуже сильною активністю (клобетазолу пропіонат 0,05%, дифторкортолону пропіонат 0,05%, галцинонід 0,1%).

За даними зарубіжної літератури, препаратом вибору для лікування СЛ вульви є високоафінний топічний стероїд – клобетазолу пропіонат 0,05%. Схеми лікування з використанням даної речовини різняться, і складно сказати, яка з них виявилася б найбільш ефективною.

Деякі дослідники пропонують щоденне використання препарату на ніч протягом чотирьох тижнів, потім через день – протягом чотирьох тижнів і останні чотири тижні – 2 рази на тиждень. Після 3 міс лікування за наявності позитивного ефекту рекомендується підтримувальна терапія: або короткими курсами до 7 днів, або 1 раз на тиждень тривало – від 1 до 6 тиж.

Однак побічними ефектами довгострокової місцевої терапії кортикостероїдами є стоншення шкіри, гіпертрихоз, реакції рикошету, формування стрій, розвиток грибкових інфекцій і пригнічення функції надниркових залоз у результаті системної абсорбції. Слід зазначити, що гормональна терапія не приводить до лікування, а лише дозволяє усунути деякі симптоми [30].

У якості терапії другої лінії рекомендуються топічні інгібітори. Основним механізмом дії цих препаратів є блокада активації Т-клітин, що приводить до зменшення інтенсивності свербіжу, печіння і запалення. Але необхідно відзначити, що довготривале його використання є фактором ризику розвитку поверхневої карциноми через пригнічення місцевого імунітету.

Ефективними і безпечними допоміжними речовинами є зволожувачі (емоленти), які збільшують вміст вологи у роговому шарі шкіри, що посилює ослаблену бар'єрну функцію шкіри і зменшує субклінічне запалення. Дослідження, проведене Т. Simonart і співавторами, встановило, що більш ніж у 50% жінок з СЛ, які використовували щоденний зволожувальний крем разом із топічними кортикостероїдами, зберігалася ремісія у середньому протягом 58 міс. Є дані про ефективність тривалого застосування ретиноїдів (вітамін Е + ретинол, піридоксин) під час лікування гіперкератозу або рубців у дорослих жінок, які відповідають на терапію кортикостероїдами [31].

Прихильники теорії недостатності статевих стероїдів про необхідність компенсувати їхній дефіцит естріолом, який містять препарати. Це сприяє активації проліферативних процесів у нижньому відділі статевого тракту, не впливаючи на ендометрій [32]. У більш ранніх джерелах літератури є дані про результати лікування СЛ з використанням тестостерону. На жаль, даний вид лікувального впливу не виправдав надій [33]. Велику групу препаратів, що використовують у лікуванні СЛ, становлять вітаміни. З метою нормалізації обмінних процесів рекомендовано застосування вітамінів групи В, А, С, Е, і РР.

На сьогодні є достатня кількість публікацій про ефективність фізіотерапевтичних методів лікувального впливу. Обґрунтуванням використання низькоінтенсивного гелій-неонового лазерного випромінювання у червоному ($\lambda=632,8$ нм) або інфрачервоному ($\lambda=0,98$ мкм) діапазоні стало підтвердження його трофічного впливу на тканини вульви. У фототерапії використовується лікування за допомогою со-

нячного світла і випромінювання, генерованого медичною апаратурою.

Фотодинамічна терапія (ФДТ) за своєю суттю може вважатися одним з напрямків фототерапії [37]. ФДТ як альтернатива традиційним підходам у лікуванні зарекомендувала себе як ефективна і добре переносима опція у терапії пацієнтів з передпухлинними захворюваннями і злоякісними новоутвореннями. Дія фотодинамічної терапії заснована на селективній деструкції патологічних клітин, яка відбувається у результаті фотохімічного впливу при взаємодії накопиченого у клітинах фотосенсибілізатора (ФС), що активується світлом з певною довжиною хвилі, унікальною для кожного фотосенсибілізатора. Клітини піддаються некрозу, апоптозу та/або аутофагії [38, 39, 40]. ФДТ також зарекомендувала себе як ефективна опція у лікуванні пацієнтів з передпухлинними захворюваннями вульви.

Існують дослідження з використанням у якості ФС ін'єкційних форм фотодитазину. Авторами був отриманий позитивний результат [41].

В. Пурцхванідзе і співавтори розробили комплексний підхід, що включає лікування фонових і передракових захворювань вульви методом ФДТ і плазмотерапії як відновлювальної терапії. Дослідження засноване на результатах лікування 20 пацієнок у віці 34–69 років, розподілених на дві групи. Пацієнткам обох груп проводили ФДТ з використанням ін'єкційних форм ФС хлоринового ряду у дозах від 0,8 до 1,2 мг/кг. Як джерело лазерного випромінювання використовували установки для ФДТ «Еломед» і «Мілон» з $\lambda=662$ нм. Фотоопромінювання здійснювали через 2–3 год після закінчення інфузії в експозиційних дозах світла 150–200 Дж/см². Пацієнткам 2-ї групи після ФДТ проводили плазмотерапію. Авторами встановлено, що застосування ФДТ і плазмотерапії збільшує ефект лікування фонових і передракових захворювань вульви [41].

У дослідженні білоруських колег метод ФДТ з ін'єкційною формою ФС фотолон у дозах від 1,8 до 2,5 мг/кг був застосований у лікуванні 50 пацієнок з передпухлинними захворюваннями вульви. Фотоопромінювання патологічних вогнищ здійснювали через 2,5–3 год після внутрішньовенного уведення ФС за допомогою напівпровідникового лазера «УПЛ ФДТ» («LEMT», Білорусь, $\lambda=661$ нм) в експозиційних дозах від 30 до 100 Дж/см² зі щільністю потужності випромінювання 100–170 мВт/см². Небажаних реакцій після уведення ФС і подальшого опромінювання зареєстровано не було. При контрольному спостереженні через 3 міс у 4 пацієнок виявлено локальні вогнища продовженого росту пухлини, які були успішно проліковані за допомогою повторного курсу ФДТ. Частота повної регресії становила 92%, часткових – 8% [42].

У дослідженні В.В. Дунаєвської (Національний інститут раку, м Київ, Україна) представлений досвід застосування методу ФДТ у лікуванні 20 пацієнок з верифікованим діагнозом склерозивного лишая вульви. Як ФС використовували ін'єкційну форму ФС фотолон, який вводили одноразово у дозах 1 мг/кг. Сеанс ФДТ проводили через 3–4 год після закінчення інфузії ФС з використанням коагулятора лазерного універсального «Ліка-хірург» («Фотоніка Плюс», Україна, $\lambda=660$ нм) в експозиційних дозах світла від 100 до 130 Дж/см² з потужністю 1 Вт. Тривалість сеансів залежала від ступеня поширеності патологічних вогнищ і становила 10–90 хв залежно від кількості полів опромінювання. У зону фотоопромінювання включали нормальні тканини вульви з відступом від країв зони ураження не менше 5 мм. У всіх спостереженнях симптомів шкірної фототоксичності (свербіж, гіперемія відкритих ділянок шкірних покривів, набряк м'яких тканин) не зареєстровано.

Протягом всього періоду інфузії ФС і часу до проведення сеансу ФДТ загальний стан пацієнтів був задовільний. Алергічних реакцій, які супроводжувалися вираженими пору-

шеннями функції життєво важливих органів (набряк Квінке, кропив'янка, зниження артеріального тиску, бронхоспазм), не зафіксовано. Незважаючи на проведену до сеансу ФДТ премедикацію, у пацієнок відзначали помірно виражений больовий синдром. Протягом 1–5 діб після проведеного лікування відзначено початок формування зони фотохімічного некрозу темно-коричневого або чорного кольору. Під час спостереження у 3–6–9–12 міс у всіх пацієнок відзначена ремісія клінічних симптомів захворювання (свербіж у ділянці вульви, гіперкератоз, тріщини) у пролікованих патологічних вогнищах.

У дослідженні А. Sharova і співавторів вивчена ефективність і переносимість застосування методу ФДТ з аплікаційною формою ФС 5-АЛК у лікуванні 17 пацієнок з верифікованим діагнозом «Лейкоплакія вульви». Оптимальним режимом впливу було комбіноване застосування фотоопромінення у безперервному режимі (експозиційна доза – 3,5 Дж/см²) та імпульсному режимі (експозиційна доза – 12 Дж/см²). Курс лікування включав три сеанси ФДТ з інтервалом 24 год і, за необхідності, повторне опромінення через 60 діб після закінчення основного курсу [43].

З. Лі і співавтори опублікували результати застосування ФДТ з 20% розчином 5-амінолевулінової кислоти у лікуванні 13 пацієнок зі склерозивним лишаєм вульви. Фотоопромінення здійснювали через 3 год після аплікації розчину в експозиційній дозі світла 80 Дж/см² зі щільністю потужності випромінювання 0,08 Вт/см² ($\lambda=635$ нм). Автори повідомили про високу частоту об'єктивних відповідей на проведене лікування (92,31%) і невисокий ризик виникнення серйозних небажаних реакцій (больовий синдром, еритема і набряк м'яких тканин) [44].

У літературі наведені результати лікування СЛ із застосуванням диспергової форми алогенного біоматеріалу Allorplant «Стимулятор регенерації». Диспергований біоматеріал вводили внутрішньошкірно в уражені зони після розведення у 0,5% розчині новокаїну. Розрахунок необхідної кількості флаконів біоматеріалу проводили залежно від площі ураження: 1 дозу біоматеріалу вводили не більше ніж на 3 см² ураженої поверхні. Клінічний ефект підтверджувався даними морфологічних змін у тканині вульви: відновлення архітекtonіки клітин епідермісу, відновлення структури і властивостей колагенових волокон і сполучнотканинної стромы [2].

У разі неефективності консервативної терапії дистрофічних захворювань вульви використовують більш радикальні методи лікування: криодеструкцію [34], лазерокоагуляцію (СО₂-лазер). Проте сьогодні подібні методики застосовують нечасто через високий відсоток найближчих рецидивів

Усі перераховані методи лікування однак не знаходять широкого застосування у маленьких пацієнок, позаяк ма-

ють чималу частку ускладнень. Більш того, незважаючи на численні дослідження лікувальних заходів, частота захворювання у дітей не зменшується, і його хвильовий перебіг не змінюється до пубертатного періоду.

В останні роки в акушерстві та гінекології широке застосування має процедура низькочастотного ультразвукового впливу у поєднанні з різними лікарськими розчинами. Даний метод називається кавітація (від лат. *cavita* – порожнеча) – утворення мікроскопічних бульбашок газу та/або пари у рідинному середовищі, що зазнало впливу ультразвуку. За рахунок високочастотної вібрації у рідині виникають ділянки зі зниженим тиском, на місці яких миттєво формуються бульбашки, наповнені негарячим паром. Прикладом лікарських розчинів для кавітації можуть слугувати нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) [41].

У літературі описаний великий досвід ефективності фототерапії. Бактеріофаги (з давньогрецьк. – «пожирачі бактерій») – це віруси, які вибірково уражують бактерії: кожен вид бактеріофагів активний тільки щодо певного виду бактерій і нейтральний щодо інших. У клінічній практиці використовуються бактеріофаги, які знищують патогенні бактерії, не порушуючи нормофлори людини і не взаємодіючи з її органами і системами. Це дозволяє застосовувати їх у всіх категоріях пацієнтів (включаючи новонароджених, вагітних і годуючих матерів) як ефективний і безпечний антибактеріальний засіб профілактики і терапії, у тому числі у комбінації з антибіотиками. Є досвід використання бактеріофагів у гінекології та дерматології у якості гігієнічного профілактичного засобу, що дозволяє запобігти впливу інфекційних агентів і рецидиву запального процесу. Однак у доступній літературі не вдалося знайти робіт з інформацією про використання кавітаційних розчинів як методу лікування і бактеріофагів – для профілактики рецидиву СЛ зовнішніх статевих органів [36].

Прогноз

Незважаючи на спроби вчених усього світу використовувати різні підходи до методів діагностики та лікування даного захворювання, усі вони мають симптоматичний, тимчасовий характер. Не маючи конкретних уявлень про причини виникнення СЛ, неможливо дотримуватися правильної тактики лікування. У 75% випадків спостерігаються рецидиви захворювання протягом перших 6 міс після припинення терапії, що вимагає проведення неодноразових, повторних курсів симптоматичної терапії і не завжди з позитивним ефектом.

Отже, незважаючи на актуальність даного захворювання, численні дослідження, значну поширеність і соціальну значущість проблеми, зберігаються труднощі у розумінні уявлень про етіологію, патогенез, своєчасну діагностику, методи лікування і віддалені прогнози щодо СЛ у жінок різних вікових категорій.

Сведения об авторах

Татарчук Татьяна Феофановна – Отделение эндокринной гинекологии ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8

ORCID: 0000-0002-5498-4143

Проценко Татьяна Виталиевна – Кафедра дерматовенерологии и косметологии ГОУ ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8

ORCID: 0000-0001-6252-0165

Дунаевская Виктория Викторовна – Отделение эндокринной гинекологии при ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», Национальный институт рака, 03022, г. Киев, ул. Ломоносова, 33/43; тел.: (068) 880-27-08. E-mail: dunaevskaya80@ukr.net

ORCID: 0000-0003-2949-7623

Церковский Дмитрий Александрович – Лаборатория фотодинамической терапии и гипертермии с группой химиотерапии РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова, 223040, аг. Лесной, Республика Беларусь

ORCID: 0000-0001-7444-7997

Косей Наталия Васильевна – ГНУ «Центр инновационных медицинских технологий НАН Украины», г. Киев, Вознесенский спуск, 22

ORCID: 0000-0003-3085-3285

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Макаров О.В., Хашукоєва А.З., Купеева Е.С. Фотодинамічна терапія як перспективний метод лікування дистрофічних захворювань вульви // Лік. лікар. – 2011. – № 11. – С. 28.
2. Симакова Е.Л., Сахаутдінова І.В., Муслімова С.Ю. Нові технології із застосуванням алогенних біоматеріалів в терапії склероатрофічного ліхена // Онкогінекологія. – 2016. – № 2. – С. 59–64.
3. Радзінський В.Є., Фукс А.М. Гінекологія: підручник. – М.: ГЕОТАР-Медиа, 2014. – С. 67–78.
4. Бурова Е.А. Особливості екскреції статевих гормонів і гонадотропнів у дівчаток, хворих склероатрофічним ліхеном геніталій. Патогенез і лікування дерматозів у дітей: збірник наукових праць. – Горький, 1988. – С. 32–41.
5. Уколова І.Л. Клініка, діагностика та лікування склероатрофічного ліхена вульви у дівчаток : Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2006. – 24 с.
6. Гіммельфарб Г.І. Kraurosis vulvae: (зморщування зовнішніх жіночих статевих органів) // Журн. акуш. і женск. бол. 1900. – Т. 14, № 9. – С. 1077–1090.
7. Манухін І.Б., Кондріков Н.І., Крапошина Т.П. Захворювання зовнішніх статевих органів у жінок // Керівництво для лікарів. – М., 2002. – 302 с.
8. Powell J.J., Wojnarowska F. Lichen sclerosis // Lancet. – 1999. – Vol. 353, N 9166. – P. 1777–1783.
9. Eisendle K., Grabner I., Kutzner H., Zelger B. Possible role of Borrelia burgdorferi sensu lato infection in lichen sclerosis // Arch. Dermatol. – 2008. – Vol. 144, N 5. – P. 591–598. doi: 10.1001/archderm.144.5.591.
10. Aide S., Lattario F.R., Almeida G. et al. Epstein Barr virus and human papillomavirus infection in vulvar lichen sclerosis // J. Low Genit. Tract. Dis. – 2010. – Vol. 14, N 4. – P. 319–322. PMID: 20885159.
11. Fistarol S.K., Itin P.H. Diagnosis and treatment of lichen sclerosis // Am. J. Clin. Dermatol. – 2013. – Vol. 14, N 1. – P. 27–47.
12. Powell J.J., Wojnarowska F., Winsey S. Lichen sclerosis pre-menarche: autoimmunity and immunogenetics // Br. J. Dermatol. – 2000. – Vol. 142, N 3. – P. 481–484.
13. Fischer G.O., Rogers M. Treatment of childhood vulvar lichen sclerosis with potent topical corticosteroid // Pediatr. Dermatol. – 1997. – Vol. 14, N 3. – P. 235–238.
14. Regauer S., Reich O., Beham-Schmid C. Monoclonal gamma-T-cell receptor rearrangement in vulvar lichen sclerosis and squamous cell carcinomas // Am. J. Pathol. – 2002. – Vol. 160, N 3. – P. 1035–1045.
15. Романенко К.В. діагностична значимість гістологічного дослідження при ранньому ізольованому склероатрофічному ліхені вульви // Український журнал дерматології, венерології, косметології. Венерологія. – 2010. – № 3 (38). – С. 140–146.
16. Friedrich E.G., Karla P.S. Serum levels of sex hormones in vulvar lichen sclerosis and the effect of topical testosterone // N. Engl. J. Med. – 1984. – Vol. 310, N 8. – P. 488–491.
17. Powell J., Wojnarowska F. Childhood vulvar lichen sclerosis. The course after puberty // J. Reprod. Med. – 2002. – Vol. 47, N 9. – P. 706–709.
18. Flynt J., Gallup D.G. Childhood lichen sclerosis // Obstet. Gynecol. – 1979. – Vol. 53, N 3. – P. 79–81.
19. Taylor A.H., Guzail M., Al-Azzawi F. Differential expression of estrogen receptor is oforms and androgen receptor in the normal vulva and vagina compared with vulval lichen sclerosis and chronic vaginitis // Br. J. Dermatol. – 2008. – Vol. 158. – P. 319–328.
20. Gorlanov I.A., Zaslavsky D.V., Milyavskaya I.R., Leina L.M. et al. Pediatric dermatovenereology: Textbook. Moscow: Academy, 2012.212 p.
21. Sherman V., McPherson T., Baldo M. The high rate of familial lichen sclerosis suggests a genetic contribution: an observational cohort study // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. – 2010. – Vol. 24, N 9. – P. 1031–1034. PMID: 20202060.
22. Friedrich E.G., Mc Laren N.K. Genetic aspects of vulvar lichen sclerosis // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1984. – Vol. 150, N 2. – P. 161–166.
23. Михайлова Л.Е. атрофічний вульвовагініт // Тези доповідей першої Всеросійської науково-практичної конференції дитячих і підліткових гінекологів «Сучасні проблеми дитячої та підліткової гінекології». – СПб., 1993. – С. 62–64.
24. Ditekowsky S. P., Falk A.B., Baker N., Schaffener M. Lichen sclerosis and atrophicus in childhood // Am. J. Dis. Child. – 1956. – Vol. 91. – P. 52–54.
25. Powell J., Wojnarowska F. Childhood vulvar lichen sclerosis. The course after puberty // J. Reprod. Med. – 2002. – Vol. 47, N 9. – P. 706–709.
26. Hackenjos K., Schroder W., Schopf E., Vanscheidt W. Therapy of lichen sclerosis et atrophicus vulvae with the CO2 silk touch laser [in German] // Hautarzt (Zeitschrift für Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete). – 2000. – Vol. 51, N 7. – P. 502–504. PMID: 10969405.
27. Almeida H.L.Jr, Bicca E.B.C., Breunig J.A., Rocha N.M. et al. Scanning electron microscopy of lichen sclerosis // An. Bras. Dermatol. – 2013. – Vol. 88, N 2. – P. 247–249. PMID: 23739707.
28. Powell J.J., Wojnarowska F. Lichen sclerosis // Lancet. – 1999. – Vol. 353, N 9166. – P. 1777–83. PMID: 10348006.
29. Manolova G., Pehlivanov G., Bakardzhiev I., Saleva M., Yungareva I. et al. Lichen sclerosis-clinical and therapeutic aspects // Akush. Ginekol. (Sofia). – 2014. – Vol. 53, N 1. – P. 35–39.
30. Макаров І.О., Чулкова Е.А. Шешукова Н.А. Неопухольовий захворювання вульви // Акуш., гін. і репродукція. – 2012. – Т. 6, № 2. – С. 14–17.
31. Костова М. Н. Лікування дистрофічних захворювань вульви // ПМЖ. 1999. – Т. 1, № 1. – С. 26–28.
32. Al-Baghdadi O., Ewies A.A. Topical estrogen therapy in the management of postmenopausal vaginal atrophy: an up-to-date overview // Climacteric. – 2009. – Vol. 12, N 2. – P. 91–105.
33. Peterson C.M., Lane J.E., Ratz J.L. Successful carbon dioxide laser therapy for refractory anogenital lichen sclerosis // Dermatol. Surg. – 2004. – Vol. 8. – P. 1148–1151. PMID: 15274708.
34. Breitbart E.W., Schaeg G., Nasemann T. Electronmicroscopic investigations of lichen sclerosis et atrophicus of the vulva after cryosurgery // Z. Hautkr. – 1981. – Vol. 56, N 6. – P. 385–390.
35. Mega M., Becagli L. Clinical experience on use of benzydamine cream (0.5% and 1%) in vaginal inflammations [in Italian] // Minerva Ginecol. – 1986. – Vol. 38. – N 7–8. – P. 625–630.
36. Рациональне застосування бактеріофаргів в лікувальній і протиенідемійній практиці. Федеральні клінічні (методичні) рекомендації. – М., 2014.
37. Photodynamic therapy – mechanisms, photosensitizers and combinations // S. Kwiatkowski, B. Knap, D. Przystupski, J. Saczko, E. Kędzierska, K. Knap-Czop, J. Kotlińska, O. Michel, K. Kotowski, J. Kulbacka // Biomed. Pharmacother. – 2018. – Vol. 106. – P. 1098–1107.
38. Agostinis P., Berg K., Cengel K.A., et al. Photodynamic therapy of cancer: an update // CA Cancer J. Clin. – 2011. – Vol. 61 (4). – P. 250–281.
39. Cell death in photodynamic therapy: From oxidative stress to anti-tumor immunity / C. Donohoe, M.O. Senge, L.G. Arnaut, L.C. Gomes-da-Silva // Biochim. Biophys. Acta Rev. Cancer. – 2019. – Vol. 1872 (2). – P. 188308. doi: 10.1016/j.bbcan.2019.07.003.
40. Photodynamic therapy: a brief history / D. Kessel // J. Clin. Med. – 2019. Vol. 8 (10). – P. 1581. doi: 10.3390/jcm8101581.
41. Rehabilitation therapy after photodynamic therapy of background and precancerous diseases of the vulva / Pretskhvanidze V.A., Batkaeva N.V., Orlova P.G., Baranov A.V., Kotov S.A. // Laser medicine. – 2017. – Т. 21. – Iss. 2. – P. 26–30.
42. Фотодинамическая терапия при лейкоплакии вульвы / Артемьева Т.П., Церковский Д.А. // Biomedical Photonics. – 2018. – Т. 7, № 4. – С. 4–10.
43. Evaluation of vulvar leukoplakia photodynamic therapy efficiency by fluorescent diagnostics method with local «Alasens®» photosensitizer application / A. Sharova, D. Farrakhova, E. Slovokhodov, S. Arakelov, A. Zykov, A. Sarantsev, K. Linkov, V. Loschenov // Photodiagnosis Photodyn. Ther. – 2019. – Vol. 27. – P. 105–110.
44. Evaluation of the efficacy of 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy for the treatment of vulvar lichen sclerosis / Z. Li, Y. Wang, J. Wang, S. Li, Z. Xiao // Photodiagnosis Photodyn. Ther. – 2020. – Vol. 29. – P. 101596. doi: 10.1016/j.pdpdt.2019.101596.

Статья поступила в редакцию 08.09.2020