

Иммунорфологическая характеристика склероатрофического лишена в раннем и позднем периоде

Р.А. Насыров¹, А.А. Агафонникова¹, А.С. Перемышленко²

¹ ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

² СПб ГБУЗ Клиническая больница святителя Луки, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. *Введение.* Склероатрофический лишень – хроническое воспалительное заболевание кожных покровов и слизистых оболочек, связанное с дегенеративными изменениями эпидермиса и дермы. Необходимость проведения гистологического исследования обусловлена большим разнообразием нозологий, схожих по своим клиническим проявлениям. Гистологические признаки на ранних этапах развития склероатрофического лишена неспецифичны, но ряд изменений может указывать на достоверность постановки диагноза.

Материалы и методы. Заболевание подтверждали при наличии клинических проявлений, данных анамнеза и лабораторных изменений. Биопсию проводили с очагов, появившихся в начале заболевания, и со свежих очагов высыпаний. Были выделены группы: 1-я – пациентки с наличием клинических проявлений не более одного года; 2-я – пациентки с клиническими проявлениями более двух лет. Серийные парафиновые срезы окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по ван Гизону. Иммуногистохимическое исследование проводили с помощью поликлональных антител к CD95 и моноклональных антител к CD31. Результаты иммуногистохимического окрашивания оценивали полуколичественно отдельно для каждого маркера. Проводили морфометрический анализ микрососудов и определяли выраженность реакции.

Результаты. Выявлены новые расширенные критерии дифференциальной диагностики. В них входят клинические определения периода заболевания (наличие и распространенность высыпаний, эрозий, наличие/отсутствие трещин), оценка вовлечения в патологический процесс сосудов микроциркуляторного русла (капилляры, артериолы, вены), определение процента повреждения сосудов (оценка результатов проведения иммуногистохимической реакции с антителами к маркеру апоптоза) и выраженности структурных патологических изменений эндотелия (степень окрашивания цитоплазмы эндотелиоцитов).

Заключение. Определены критерии для диагностики раннего и позднего периода склероатрофического лишена, включая продолжительность заболевания (клинические проявления, оценка микроциркуляторного русла, определение повреждения сосудов и его выраженности). Исходя из нашего исследования и проведенной оценки литературы, сделан вывод, что главным и определяющим звеном патогенеза склероатрофического лишена является повреждение сосудистой стенки.

Ключевые слова: склероатрофический лишень, гистологический анализ, иммуногистохимическое исследование, критерии диагностики, поражение сосудов

Для корреспонденции: Александра Алексеевна Агафонникова. E-mail: a.tcupogova@gmail.com

Для цитирования: Насыров Р.А., Агафонникова А.А., Перемышленко А.С. Иммунорфологическая характеристика склероатрофического лишена в раннем и позднем периоде. Клини. эксп. морфология. 2025;14(1):46–53. DOI: 10.31088/CEM2025.14.1.46-53.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного бюджетного финансирования.

Статья поступила 18.06.2024. Получена после рецензирования 22.08.2024. Принята в печать 26.09.2024.

Immunomorphological features of lichen sclerosus in initial and late stages

R.A. Nasyrov¹, A.A. Agafonnikova¹, A.S. Peremyshlenko²

¹ Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

² Saint Luke's Clinical Hospital, Saint Petersburg, Russia

Abstract. *Introduction.* Lichen sclerosus is a chronic inflammatory disease of the skin and mucous membranes, combining degenerative changes in the epidermis and dermis. Histological examination is needed

due to diverse nosologies with similar clinical manifestations. Early development stages of lichen sclerosus are characterized by nonspecific histological changes. However, some changes can serve as indicators for accurate diagnosis.

Materials and methods. The diagnosis was confirmed by typical clinical manifestations, medical history, and laboratory abnormalities. Biopsy samples were taken from early-stage lesions and recent rash sites. The patients were divided into two groups: group 1 consisted of patients with clinical manifestations of the disease lasting less than one year and group 2 included the patients who had symptoms for more than two years. Serial paraffin sections were stained with hematoxylin and eosin as well as Van Gieson's picric fuchsin. We performed immunohistochemical analysis using polyclonal antibodies against CD95 and monoclonal antibodies against CD31. We evaluated the findings of the immunohistochemical assay semi-quantitatively in each case for every marker. Morphometric analysis of microvessels was conducted, and the expression intensity was determined.

Results. We identified new extended criteria for the differential diagnosis of lichen sclerosus including the disease duration (the presence and prevalence of rashes, erosions, presence or absence of cracks), evaluation of the microcirculatory involvement, determination of the percentage of vascular damage, and the assessment of the severity of endothelial changes.

Conclusion. By means of morphological analysis, we determined the diagnostic criteria for early and late stages of lichen sclerosus. Our research results and literature data analysis showed that damaged vascular wall was the main and determining factor of lichen sclerosus pathogenesis.

Keywords: lichen sclerosus, histological analysis, immunohistochemical analysis, diagnostic criteria, vascular damage

Corresponding author: Alexandra A. Agafonnikova. E-mail: a.tcupogova@gmail.com

For citation: Nasyrov R.A., Agafonnikova A.A., Peremyshlenko A.S. Immunomorphological features of lichen sclerosus in initial and late stages. *Clin. exp. morphology.* 2025;14(1):46–53 (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2025.14.1.46-53.

Funding. The study was carried out within the framework of state budget funding.

Received 18.06.2024. **Received in revised form** 22.08.2024. **Accepted** 26.09.2024.

Введение

Склероатрофический лишай (САЛ) впервые был описан в 1887 году. В то время некоторые авторы рассматривали заболевание как один из вариантов красного плоского лишая (плоского лишая), а некоторые представляли как ограниченную форму склеродермии. В начале XX века было несколько синонимов данного дерматоза: каплевидная склеродермия, каплевидная морфеа, белый лишай Цумбуша, болезнь белых пятен, лихеноидная.

САЛ – длительно текущее воспалительное заболевание кожи и слизистых, связанное с разрушающими изменениями в эпидермисе и дерме. Точная этиология не установлена. Многие результаты, полученные в последние годы, указывают на аутоиммунное звено патогенеза у генетически предрасположенных пациентов [1]. Подтверждением служит сочетание таких аутоиммунных заболеваний у одного пациента как аутоиммунный тиреоидит, витилиго, очаговая алопеция и пернициозная анемия [2, 3]. Пациентки, страдающие САЛ, преимущественно постклимактерического возраста. Из этого следует, что гормональный фон может являться предшественником для развития данного заболевания у большинства пациенток [4]. Ранее перенесенные инфекции могут играть провоцирующую роль. К инфекционным агентам относят вирус папилломы человека и *Borrelia burgdorferi* [5, 6].

Большое количество схожих по клинической симптоматике проявлений определяет необходимость проведения гистологического исследования [7, 8], поэтому страдающие САЛ пациенты зачастую обращаются к врачам разных специальностей [9]. В связи с этим проведение инцизионной биопсии является необходимым звеном в установлении диагноза и определении дальнейшей тактики лечения.

Изменениям подвергаются как эпидермис, так и дерма. Кроме того, отмечаются изменения микроциркуляторного русла (МЦР). На ранних этапах заболевания гистологические признаки не позволяют точно поставить диагноз [10, 11], но ряд изменений может указать верное направление в диагностике. Развитие злокачественного процесса зачастую обнаруживается только по клиническим проявлениям, когда уже требуется радикальное лечение. Установлено, что малигнизации предшествует ряд патологических изменений, затрагивающих сосуды [10, 12, 13]. Изменяются их количество, проницаемость, строение стенки. В работе Л.Е. Гуревич и соавторов описаны факторы транскрипции, влияющие на формирование злокачественной опухоли [14]. Актуальным для объективной оценки структурно-функциональной организации сосудов микроциркуляции является исследование соответствующих иммуногистохимических (ИГХ) маркеров.

Цель работы – патогистологическое и иммуногистохимическое исследование кожи с оценкой состояния

сосудов МЦР при начальных и поздних стадиях склероатрофического лихена вульвы.

Материалы и методы

Исследование одобрено локальным этическим комитетом Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета (протокол № 42/03 от 06.09.2024). Все пациентки подписали добровольное информированное согласие. Были проанализированы результаты биопсийных материалов кожи 150 женщин, среди которых мы отобрали 30 случаев склероатрофического лихена вульвы у пациенток в возрасте от 38 до 72 лет. Данные пациентки находились на наблюдении и лечении в поликлинике № 1 медико-санитарной части МВД России по Санкт-Петербургу и Ленинградской области, клинической больнице святителя Луки, медицинском центре «XXI век» и клинике «ЕвроМедика». Заболевание диагностировали при наличии клинических проявлений, данных анамнеза и лабораторных изменений, подтверждающих САЛ. Биопсию проводили с очагов, появившихся в начале заболевания, и со свежих очагов высыпаний. Выделены две группы: 1-я включала пациенток с наличием клинических проявлений не более одного года, во 2-ю группу вошли пациентки с клиническими проявлениями более двух лет. Материал инцизионных биопсий фиксировали в 10% забуференном формалине в течение 48 часов. Гистологическое исследование проводили на базе патологоанатомического отделения клиники и кафедры патологической анатомии с курсом судебной медицины имени профессора Д.Д. Лохова Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета. Серийные парафиновые срезы окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксинном по ван Гизону. ИГХ исследование проводили с помощью поликлональных антител к CD95 (Diagnostic BioSystems, США), моноклональных антител к CD31 (Diagnostic BioSystems, США), моноклональных антител к VEGF (Agilent Technologies, Дания). Результаты ИГХ исследования оценивали полуквантитивно отдельно для каждого маркера. Морфометрический анализ микрососудов проводился с помощью микроскопа AXIO Lad A1 (Zeiss, Германия). Подсчет количества сосудов МЦР каждого случая производили в 10 полях зрения при $\times 400$, на парафиновых срезах, окрашенных гематоксилином и эозином.

Реакцию выявляли по количеству клеток с положительной окраской соответствующего антигена и определяли в процентах от общего количества сосудов микроциркуляторного русла. Выраженность реакции определяли по интенсивности окраски маркером. Слабую реакцию (светло-коричневые гранулы в цитоплазме) оценивали как +, умеренную реакцию (гранулы коричневого цвета в цитоплазме) как ++, выраженную реакцию (темно-коричневые гранулы в цитоплазме) как +++.

Результаты

1-я группа – начальные проявления болезни

Средний возраст обследованных пациенток составил 46 лет. Женщины обращались с жалобами на сухость кожи, зуд и высыпания в области вульвы и перианальной области. Кроме того, они отмечали часто появляющиеся микроτραвмы при половых актах. При осмотре выявлены белесоватые пятна с четкими контурами и ровными краями с тенденцией к слиянию. Данные высыпания располагались преимущественно в области клитора и малых половых губ. Наряду с этим у части пациенток имелись похожие высыпания в области ануса. У некоторых отмечались единичные петехиальные высыпания. Длительность жалоб составляла в среднем около одного года. Пациентки с описанными жалобами обращались к врачам разных специальностей – гинекологам, дерматологам, урологам. Специфическую противовоспалительную терапию они не получали. У 48% исследуемых женщин в анамнезе из сопутствующих заболеваний выявлен аутоиммунный тиреоидит, у 29% – пернициозная анемия. Всем пациенткам проводилось обследование на наличие вируса папилломы человека (ВПЧ), результаты были отрицательными.

При микроскопическом исследовании эпидермис представлен многослойным плоским ороговевающим эпителием с очаговым паракератозом. Отмечены выраженный акантоз в виде удлинения и утолщения эпидермальных выростов, напоминающих часток, повышенная активность митозов кератиноцитов и апоптоз единичных кератоцитов, который проявлялся сморщиванием ядер и фрагментацией клеток с образованием апоптотических телец. В верхних отделах дермы обнаружен диффузный лимфогистиоцитарный инфильтрат с примесью эозинофильных и нейтрофильных лейкоцитов. Отмечен небольшой отек верхнего слоя дермы с разволокнением коллагеновых волокон. В сетчатом слое дермы наблюдали значительное утолщение пучков коллагеновых волокон. В верхних отделах дермы выявлено большое число сосудов микроциркуляторного русла, представленных преимущественно капиллярами и небольшим количеством артериол и венул (рис. 1 А). Просвет большинства капилляров оптически пустой, в части из них выявлены тромботические массы. Ядра эндотелиоцитов набухшие, шаровидной или овальной формы, часть ядер вытянутой формы, сморщенные. В просвете части артериол наблюдали эритроциты. Стенка артериол отечная, местами разволокненная, представлена одним слоем эндотелиоцитов и перицитов.

Часть эндотелиоцитов с признаками выраженного набухания. Как и в капиллярах, выявлены гиперхромные вытянутые (сморщенные) ядра. Венулы располагались в более глубоких слоях дермы, и воспалительная инфильтрация вокруг них была выражена в меньшей степени, чем вокруг капилляров и артериол. Просвет венул спавшийся, стенка выстлана эндотелиоцитами, имеющими слегка вытянутые гиперхромные ядра.

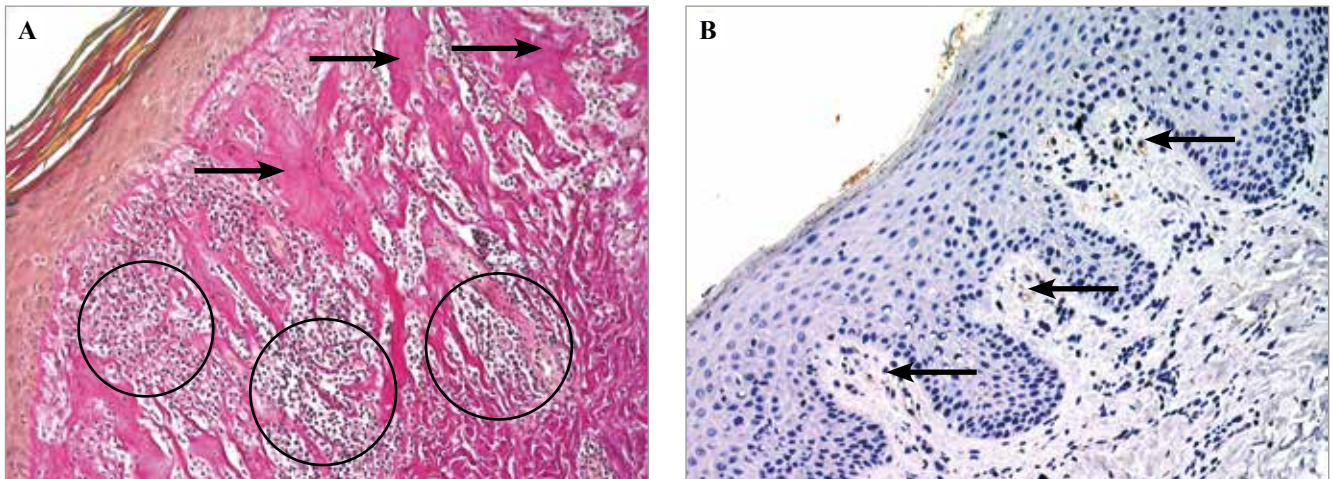


Рис. 1. Ранняя стадия заболевания.

А – отек коллагеновых волокон верхнего слоя дермы (стрелки), большое число сосудов микроциркуляторного русла, очаги воспалительной инфильтрации, состоящие из лимфоцитов и гистиоцитов (круги). В – реакция на CD 31 в сосудах микроциркуляторного русла. А – окраска пикрофуксином по ван Гизону, $\times 200$. В – ИГХ окрашивание, $\times 400$

Fig. 1. Initial stage of the disease.

A – edema of collagen fibers in upper dermal layer (arrows), a large number of vessels of the microcirculatory bed, perivascular diffuse infiltrate consisting of lymphocytes and histiocytes (circles). B – CD31 reaction in the microvessels. A – Van Gieson staining, $\times 200$. B – IHC assay, $\times 400$

Около половины эндотелиоцитов каждой венылы имела вытянутые и сморщенные ядра. Кроме того, в сетчатом слое дермы обнаружены крупные эктазированные лимфатические сосуды. При морфометрическом исследовании серийных срезов количество капилляров составило $3,88 \pm 0,78$, артериол – $2,8 \pm 0,8$, венул – $1 \pm 0,8$. При ИГХ исследовании реакции на CD31 выявлены изменения интенсивности реакции в виде прерывности окрашивания и ее выраженности (бледно-коричневые гранулы в цитоплазме). Такое окрашивание определялось в сосудах с явными нарушениями (набухание и сморщивание ядер). В целом, подобная реакция на CD31 продемонстрирована в 30% сосудов микроциркуляторного русла (рис. 1 В). Реакцию на CD95 наблюдали в отдельных клетках, расположенных в составе сосудистой стенки, и в единичных клетках, расположенных в составе периваскулярного воспалительного инфильтрата. Реакцию оценивали как слабо выраженную (+), количество клеток с положительной реакцией на CD95 составило около 20%. Реакцию на VEGF определяли избирательно в цитоплазме эндотелиоцитов капилляров, расположенных непосредственно под эпидермисом в сосочковом слое дермы. Кроме того, реакция выявлена в цитоплазме эндотелиоцитов сосудов, расположенных непосредственно в очагах воспаления в более глубоких слоях сосочкового слоя. Реакцию на VEGF в этих сосудах оценивали как умеренно выраженную (++) и обнаруживали в 80% эндотелиоцитов микроциркуляторного русла.

2-я группа – длительно текущие проявления болезни

Средний возраст обследованных пациенток составил 57 лет. Обращались они с жалобами на нестерпимый

зуд, высыпания на коже вульвы и в перианальной области. Пациентки отмечали выраженную сухость и зуд кожи, повышенную ее чувствительность и микротравмы при половых актах. В единичных случаях пациентки жаловались на болезненную дефекацию и связанные с этим запоры. При осмотре была выявлена выраженная атрофия пораженной кожи, которая приобретала вид папиросной бумаги, цвет белесоватый, напоминающий слоновую кость. Обнаруживались разрывы в области входа во влагалище, сращения между большими и малыми половыми губами, сужение наружного отверстия мочеиспускательного канала, уменьшение клитора. Отмечали снижение пигментации промежности. У многих женщин выявляли небольшие эрозии и трещинки. У одной пациентки были обнаружены пузырьные высыпания в месте входа во влагалище. Длительность проявлений составляла не менее двух лет. Пациентки с описанными жалобами обращались к врачам разных специальностей – гинекологам, дерматологам, урологам. Противовоспалительную терапию они не получали. У 37% исследуемых женщин в анамнезе из сопутствующих заболеваний выявлен аутоиммунный тиреоидит, у 14% – пернициозная анемия, у одной пациентки из 2-й группы при осмотре впервые был поставлен диагноз «витилиго». Всем женщинам проводили обследование на наличие ВПЧ, результаты были отрицательными.

В исследуемом материале эпидермис представлен многослойным плоским ороговевающим эпителием, очагово истонченным на вершине дермальных сосочков. Выявлена атрофия эпидермиса с умеренным снижением эпидермальных выростов. Наблюдали баллонную дистрофию и апоптоз единичных эпителиоцитов. В сосочковом слое дермы выявлен воспалительный

лимфогистиоцитарный инфильтрат, располагающийся периваскулярно. Кроме того, в верхних отделах отмечены свободно лежащие гранулы меланина. Обращало на себя внимание наличие воспалительного инфильтрата на вершине дермальных сосочков. Отмечен слабо выраженный отек сосочкового слоя дермы с разволокнением коллагеновых волокон. Сетчатый слой был представлен утолщенными плотно расположенными друг к другу пучками коллагеновых волокон (рис. 2 А). В верхнем слое дермы выявлены преимущественно капилляры и венулы. Эндотелиоциты капилляров имели набухшие ядра. В просвете части капилляров находились тромботические массы. Эндотелиальные клетки артериол набухшие. Ядра эндотелиоцитов местами удлиненные, местами в них определяли перетяжки вплоть до фрагментации ядра, обнаруживали ядра неправильной (подковообразной) формы. В просветах артериол выявлены эритроциты, в просвете части сосудов – фибриновые массы, пропитывающие стенки. Венулы располагались в сетчатом слое, и воспалительная инфильтрация вокруг них была выражена в меньшей степени, чем вокруг капилляров и артериол. Просветы венул спавшиеся, видны эндотелиоциты с набухшими гиперхромными

ядрами, в части клеток определены признаки баллонной дистрофии. При морфометрическом исследовании количество капилляров составило $3,48 \pm 1,04$, артериол – $3,04 \pm 0,82$, венул – $1,6 \pm 0,7$.

При ИГХ окрашивании показана интенсивная реакция на CD95 в эндотелии сосудов МЦР, подвергшихся выраженным тяжелым изменениям (сморщивание, набухание ядер). Кроме того, реакция на данный маркер продемонстрирована в клетках всех сосудов, как непосредственно прилегающих к базальной мембране эпидермиса, так и в сетчатом слое. В целом, резко выраженная реакция на CD95 (+++) выявлена в 95% клеток сосудов микроциркуляторного русла (рис. 2 В). Отмечена умеренно выраженная экспрессия CD31 (++) в капиллярах, расположенных непосредственно под базальной мембраной (рис. 2 С). В клетках, подвергшихся морфологическим изменениям, и в клетках с выраженной экспрессией CD95 (большое количество темно-коричневых гранул) экспрессия CD31 была либо слабо выражена (+), при этом наблюдали прерывность и неравномерность окрашивания, либо отсутствовала. Обнаружена слабо выраженная экспрессия VEGF (+) в 15% эндотелиоцитов сосудов МЦР.

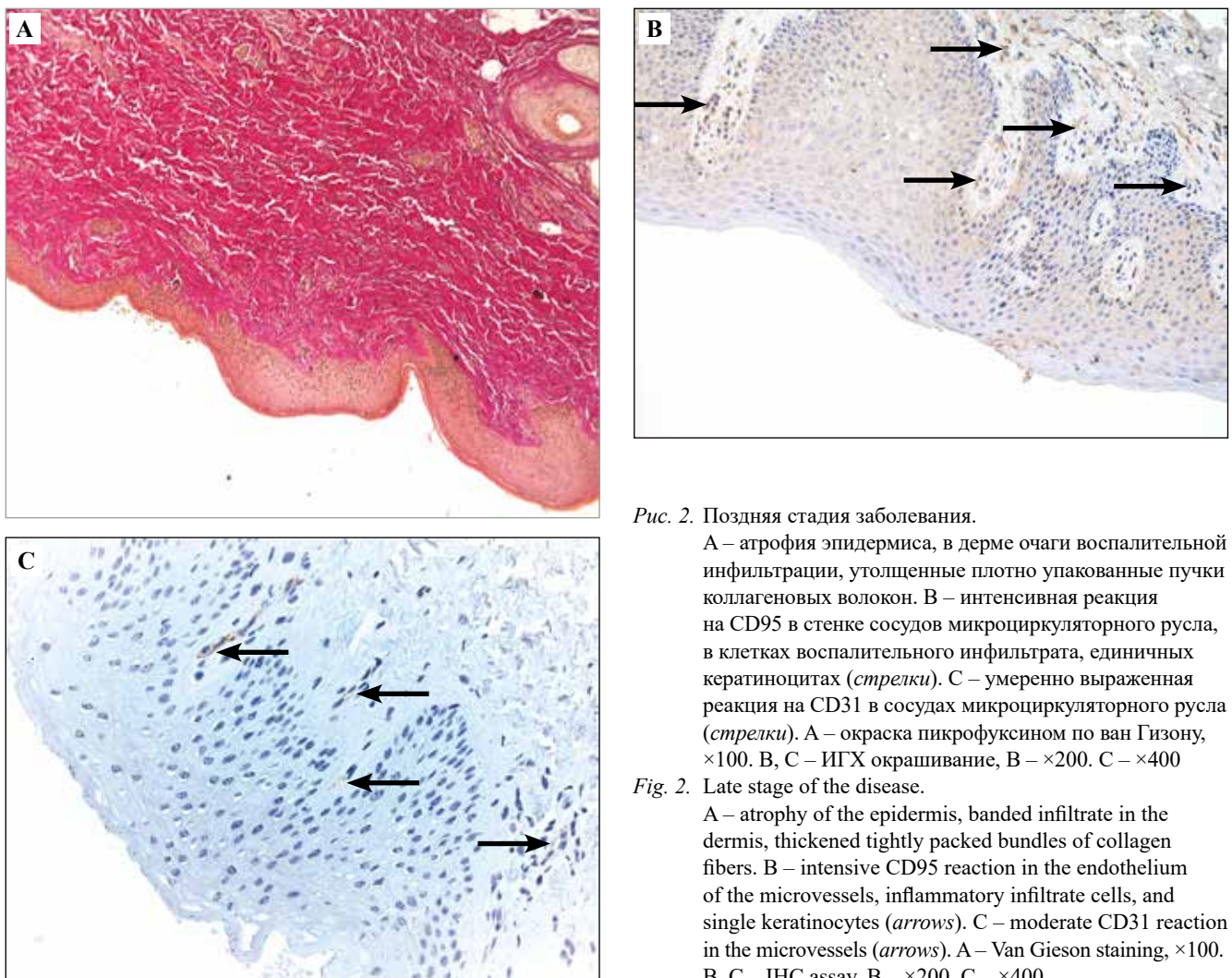


Рис. 2. Поздняя стадия заболевания.

А – атрофия эпидермиса, в дерме очаги воспалительной инфильтрации, утолщенные плотно упакованные пучки коллагеновых волокон. В – интенсивная реакция на CD95 в стенке сосудов микроциркуляторного русла, в клетках воспалительного инфильтрата, единичных кератиноцитах (стрелки). С – умеренно выраженная реакция на CD31 в сосудах микроциркуляторного русла (стрелки). А – окраска пикрофуксином по ван Гизону, $\times 100$. В, С – ИГХ окрашивание, В – $\times 200$. С – $\times 400$

Fig. 2. Late stage of the disease.

А – atrophy of the epidermis, banded infiltrate in the dermis, thickened tightly packed bundles of collagen fibers. В – intensive CD95 reaction in the endothelium of the microvessels, inflammatory infiltrate cells, and single keratinocytes (arrows). С – moderate CD31 reaction in the microvessels (arrows). А – Van Gieson staining, $\times 100$. В, С – IHC assay, В – $\times 200$, С – $\times 400$

Обсуждение

Проведенное исследование позволяет констатировать выраженные отличия в клинических проявлениях в зависимости от длительности заболевания. Они достаточно характерны, уже на данной стадии обследования пациенток можно выделить отличия от схожих симптомов других заболеваний, описанных в литературе, например псориаза, атопического дерматита, аллергического дерматита [15]. Тем не менее гистологические признаки с большей объективностью представляют особенности изменения при САЛ, в то время как цитологический анализ не имеет высокой точности [16]. В нашей работе отмечен характер различий структурных изменений в эпидермисе и дерме в зависимости от длительности заболевания. Так, в 1-й группе обращают на себя внимание изменения эпидермиса в виде акантоза и обнаружения апоптотических телец. Во 2-й группе это эпидермис с атрофическими явлениями как проявление длительного течения патологического процесса. Изменения в дерме также разнятся в соответствии со стадией заболевания. В биоптатах пациенток с ранней стадией выявлен отек волокон нижних отделов дермы, в то время как в биоптатах пациенток с длительно текущим заболеванием – уплотнение коллагеновых волокон. Подобные изменения, без исследования их зависимости от длительности САЛ, отмечены в работе N. Oyama et al. [4] и D.A. DeLuca et al. [17].

A. Lin и T. Day описывают в своей статье экспрессию CD95, CD31 и VEGF в сосудах микроциркуляторного русла [12, 18]. В нашей работе впервые даны отличия реакции на данные маркеры в зависимости от длительности патологического процесса, соотношения между результатами морфологического и ИГХ исследования при САЛ. Так, мы обратили внимание на выраженность реакции и соотношение данных ИГХ исследования CD95 и CD31. При ранних проявлениях болезни была выявлена слабая реакция на маркер апоптоза в эндотелии 20% сосудов МЦР, при длительном течении резко выражена реакция на данный маркер почти во всех сосудах МЦР. Как следует из полученных нами данных, этому соответствовала умеренная реакция на CD31(++) в 30% сосудов МЦР и слабо выраженная реакция на CD31 (+) в 80% сосудов при длительном течении. Следует подчеркнуть, что слабая реакция на CD31 свидетельствовала о нарушении структурной целостности. Достаточно доказательна была реакция на VEGF. На ранних сроках мы наблюдали выраженную реакцию в 80% сосудов МЦР, в случаях длительного течения выявлена лишь слабо выраженная реакция на VEGF в 15% сосудов. Возможно, это связано с нарастанием атрофии, что требует дальнейшего исследования. По данным литературы, была отмечена выраженная реакция на VEGF при плоскоклеточной карциноме у женщин, чему предшествовало длительное течение САЛ [19–21]. Наши данные согласуются с данными С.М. Magro et al. и В.Н. Cai et al. [10, 22], также отметившими уменьшение реакции на CD31 при длительном течении САЛ.

В представленной работе впервые детально описано состояние сосудов МЦР при САЛ. Особое внимание уделено изменениям капилляров и артериол. В группе с ранними проявлениями заболевания отмечено расширение стенки сосудов за счет набухания эндотелиоцитов, выявлена вариабельность изменений ядер эндотелиальных клеток от разного распределения хроматина до выраженного сдавливания, сморщивания ядер, а вследствие повышения проницаемости сосудов происходит пропитывание их стенок фибрином. При длительном течении склероатрофического лишена мы видим необратимые изменения в стенке большого числа сосудов МЦР. Так, наблюдаются крайне выраженные изменения эндотелиоцитов в виде вариабельности формы клетки, набухания или сморщивания ядра вплоть до его фрагментации. Повреждение эндотелиоцитов, обусловленное развитием апоптоза, следует рассматривать как причину формирования смешанных тромбов в просвете артериол и капилляров.

Заключение

Впервые проведен расширенный и детальный анализ клинических и морфологических изменений кожи при склероатрофическом лишене. Проведены оценка реакций на CD31 и CD95 и их сопоставление с морфологическими изменениями сосудов микроциркуляторного русла. Результаты позволили показать, что мишенью патогенного действия является эндотелий микроциркуляторного русла кожи. Вследствие нарушения целостности эндотелия происходит повышение его проницаемости, что приводит к образованию смешанных тромбов. Последующее развитие гипоксии в окружающей ткани следует рассматривать как основное звено, обуславливающее структурные изменения в эпидермисе и дерме. Таким образом, повреждение сосудов микроциркуляторного русла является начальным этапом в патогенезе склероатрофического лишена, и его роль прослеживается в течение всего периода заболевания.

Полученные данные могут послужить основой для разработки новых методов диагностики и патогенетической терапии заболеваний кожи.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования – Р.А. Насыров, А.А. Агафонникова.
Сбор и обработка материала – А.А. Агафонникова, А.С. Перемышленко.
Написание текста – Р.А. Насыров, А.А. Агафонникова.
Редактирование – Р.А. Насыров.

Author contributions

Conceived the study and designed the experiment – R.A. Nasyrov, A.A. Agafonnikova.
Collected the data and performed the analysis – A.A. Agafonnikova, A.S. Peremyshlenko.
Wrote the paper – R.A. Nasyrov, A.A. Agafonnikova.
Edited the manuscript – R.A. Nasyrov.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

1. Колесникова Е.В., Жаров А.В., Пенжоян Г.А., Мингалева Н.В. Подходы к ведению пациенток с атрофическим вариантом течения склеротического лишена вульвы. Гинекология. 2022;24(5):362–368. DOI: 10.26442/20795696.2022.5.201898.
Kolesnikova EV, Zharov AV, Penzhoyan GA, Mingaleva NV. Management of patients with the atrophic variant of vulvar lichen sclerosus. Gynecology. 2022;24(5):362–368 (In Russ.). DOI: 10.26442/20795696.2022.5.201898.
2. Kreuter A, Kryvosheyeva Y, Terras S, Moritz R, Möllenhoff K, Altmeyer P et al. Association of autoimmune diseases with lichen sclerosus in 532 male and female patients. Acta Derm Venereol. 2013;93(2):238–41. DOI: 10.2340/00015555-1512.
3. Day T, Burston K, Dennerstein G, Pagano R, Scurry J. Vestibulovaginal sclerosis versus lichen sclerosus. Int J Gynecol Pathol. 2018;37(4):356–63. DOI: 10.1097/PGP.0000000000000441.
4. Oyama N, Hasegawa M. Lichen sclerosus: a current landscape of autoimmune and genetic interplay. Diagnostics (Basel). 2022;12(12):3070. DOI: 10.3390/diagnostics12123070.
5. Barron CR, Paczos TA, Varghese S, Smoller BR. Acantholytic squamous cell carcinoma arising from lichen sclerosus: a rare case affecting vulvar skin. Int J Gynecol Pathol. 2022;41(2):122–5. DOI: 10.1097/PGP.0000000000000794.
6. Singh N, Ghatage P. Etiology, clinical features, and diagnosis of vulvar lichen sclerosus: a scoping review. Obstet Gynecol Int. 2020;2020:7480754. DOI: 10.1155/2020/7480754.
7. Чупров И.Н., Сыдииков А.А., Заславский Д.В., Насыров Р.А. Дерматоонкопатология: Иллюстрированное руководство для врачей / Под ред. И.Н. Чупрова, А.А. Сыдиикова. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2021. 528 с.
Chuprov IN, Sydikov AA, Zaslavsky DV, Nasyrov RA. Dermatopathology: An illustrated guide for doctors / Ed. by IN Chuprov, AA Sydikov. Moscow: GEOTAR-Media, 2021. 528 p. (In Russ).
8. Борисова А.В., Климова О.И., Валентинова Н.Н. Склероатрофический лишень вульвы: современные подходы к диагностике и лечению. Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2023;11(S):109–114. DOI: 10.33029/2303-9698-2023-11-suppl-109-114.
Borisova AV, Klimova OI, Valentinova NN. Vulvar lichen sclerosus: modern approaches to diagnosis and treatment. Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obuchenie = Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training. 2023;11(S):109–114 (In Russ.). DOI: 10.33029/2303-9698-2023-11-suppl-109-114.
9. Зароченцева Н.В., Джиджихия Л.К. Перспективные методы лечения в терапии склерозирующего лишена вульвы. Вопросы практической кольпоскопии и генитальные инфекции. 2022;2:55–65. DOI: 10.46393/27826392-2022-2-55.
Zarochentseva NV, Dzhidzhikhiya LK. Prospective methods of therapy in vulvar lichen management. Issues of Practical Colposcopy & Genital Infections. 2022;2:55–65 (In Russ.). DOI: 10.46393/27826392-2022-2-55.
10. Magro CM, Kalomeris TA, Mo JH, Rice M, Nuovo G. Lichen sclerosus: a C5B-9 mediated chronic microvascular injury syndrome potentially reflective of common adult comorbidities. Ann Diagn Pathol. 2023;63:152098. DOI: 10.1016/j.anndiagnpath.2022.152098.
11. Хрянин А.А., Соколовская А.В., Бочарова В.К. Склероатрофический лишень: современные представления и гипотезы. Гинекология. 2022;24(3):212–218. DOI: 10.26442/20795696.2022.3.201694.
Khryanin AA, Sokolovskaia AV, Bocharova VK. Scleroatrophic lichen: current view and hypotheses. Gynecology. 2022;24(3):212–218 (In Russ.). DOI: 10.26442/20795696.2022.3.201694.
12. Lin A, Day T, Ius Y, Scurry J. Anogenital high-grade squamous intraepithelial lesion comorbid with vulvar lichen sclerosus and lichen planus. J Low Genit Tract Dis. 2020;24(3):311–6. DOI: 10.1097/LGT.0000000000000540.
13. Vieira-Baptista P, Pérez-López FR, López-Baena MT, Stockdale CK, Preti M, Bornstein J. Risk of development of vulvar cancer in women with lichen sclerosus or lichen planus: a systematic review. J Low Genit Tract Dis. 2022;26(3):250–7. DOI: 10.1097/LGT.0000000000000673.
14. Гуревич Л.Е., Бондаренко Е.В., Васюкова О.А., Михалева Л.М. Роль транскрипционных факторов «коктейля Яманаки» (OCT4, SOX2, KLF4, c-Мyc) в дифференцировке соматических клеток, их злокачественной трансформации и прогрессировании опухолей. Клиническая и экспериментальная морфология. 2021;10(S4):7–22. DOI: 10.31088/CEM2021.10.S4.7-22.
Gurevich LE, Bondarenko EV, Vasyukova OA, Mikhaleva LM. The role of Yamanaka cocktail transcription factors (OCT4, SOX2, KLF4, and c-Myc) in the differentiation of somatic cells, their malignant transformation, and tumor progression. Clinical and experimental morphology. 2021;10(S4):7–22 (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2021.10.S4.7-22.
15. Lewin MR, Hick RW, Selim MA. Lichenoid dermatitis of the vulva: diagnosis and differential diagnosis for the gynecologic pathologist. Adv Anat Pathol. 2017;24(5):278–93. DOI: 10.1097/PAP.0000000000000160.
16. Пахарукова М.И., Котугина М.А., Вайнберг Э.И. Анализ сопоставления результатов цитологического и гистологического методов в диагностике злокачественных новообразований вульвы. Клиническая и экспериментальная морфология. 2021;10(1):41–49. DOI: 10.31088/CEM2021.10.1.41-49.
Pakharukova MI, Kotugina MA, Vainberg EI. Analyzing the differences between the cytological and histological methods in the vulva malignant neoplasm diagnosis. Clinical and experimental morphology. 2021;10(1):41–49 (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2021.10.1.41-49.
17. De Luca DA, Papara C, Vorobyev A, Staiger H, Bieber K, Thaçi D et al. Lichen sclerosus: the 2023 update. Front Med (Lausanne). 2023;10:1106318. DOI: 10.3389/fmed.2023.1106318.
18. Wang L, Yi JL, Chen HY, Wang PL, Shen YL. Level of Foxp3, DNMTs, methylation of Foxp3 promoter region, and CD4 + CD25 + CD127 low regulatory T cells in vulvar lichen sclerosus. Kaohsiung J Med Sci. 2021;37(6):520–7. DOI: 10.1002/kjm2.12356.
19. Griesinger LM, Walline H, Wang GY, Lorenzatti Hiles G, Welch KC, Haefner HK et al. Expanding the morphologic, immunohistochemical, and HPV genotypic features

- of high-grade squamous intraepithelial lesions of the vulva with morphology mimicking differentiated vulvar intraepithelial neoplasia and/or lichen sclerosus. *Int J Gynecol Pathol.* 2021;40(3):205–13. DOI: 10.1097/PGP.0000000000000708.
20. Lewis N, Blanco LZ Jr, Maniar KP. p16 expression and biological behavior of flat vulvar low-grade squamous intraepithelial lesions. *Int J Gynecol Pathol.* 2017;36(5):486–92. DOI: 10.1097/PGP.0000000000000364.
21. Ren L, Zhao Y, Huo X, Wu X. MiR-155-5p promotes fibroblast cell proliferation and inhibits FOXO signaling pathway in vulvar lichen sclerosus by targeting FOXO3 and CDKN1B. *Gene.* 2018;653:43–50. DOI: 10.1016/j.gene.2018.01.049.
22. Cai BH, Hsu PC, Hsin IL, Chao CF, Lu MH, Lin HC et al. p53 acts as a co-repressor to regulate keratin 14 expression during epidermal cell differentiation. *PLoSOne.* 2012;7(7):e41742. DOI: 10.1371/journal.pone.0041742.

Информация об авторах

Руслан Абдуллаевич Насыров – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии с курсом судебной медицины имени профессора Д.Д. Лохова Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета.

Александра Алексеевна Агафонникова – ассистент кафедры патологической анатомии с курсом судебной медицины имени профессора Д.Д. Лохова Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета.

Алексей Сергеевич Перемышленко – врач-патологоанатом, заведующий патологоанатомическим отделением клинической больницы святителя Луки.

Author information

Ruslan A. Nasyrov – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the D.D. Lohov Department of Anatomic Pathology with the course of Forensic Medicine, Saint Petersburg State Pediatric Medical University.
<https://orcid.org/0000-0001-8120-2816>

Alexandra A. Agafonnikova – Teaching Assistant, D.D. Lohov Department of Anatomic Pathology with the course of Forensic Medicine, Saint Petersburg State Pediatric Medical University.
<https://orcid.org/0000-0003-1485-8107>

Alexey S. Peremyshlenko – Pathologist, Head of the Pathology Department, Saint Luke’s Clinical Hospital.
<https://orcid.org/0000-0003-0333-5562>