

## СКЛЕРОЗУЮЧИЙ ЛИШАЙ ВУЛЬВИ ЯК НАСЛІДОК ЗАХВОРЮВАНЬ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ

Національний інститут раку (м. Київ, Україна)

vikdunaevskaya24@gmail.com

Склерозуючий лишай є хронічним запальним захворюванням шкіри, яке може проявлятися у вигляді хворобливих, сверблячих атрофічних плям, із кольором слонової кістки, які найчастіше проявляються у області статевих органів у дівчат у пременоархальний період або у жінок у постменопаузі. При тривалому перебігу хвороби можуть утворюватися рубці, спотворення статевих органів і підвищений ризик розвитку плоскоклітинного раку в уражених ділянках. До патогенезу склерозуючого лишая залучені генетичні, імунологічні та гормональні фактори, але точна етіологія хвороби є неясною. У роботі було досліджено клінічний перебіг у жінок репродуктивного віку з діагнозом склерозуючий лишай вульви (СЛВ) перенесеного дисбіозу кишківника. Було залучено 77 жінок репродуктивного віку з типовими клінічними ознаками СЛВ, серед яких були хворі, в анамнезі яких спостерігався перенесений дисбіоз (78%) та хворі без перенесеного дисбіозу (22%). Інформація про всіх пацієнтів збиралася шляхом безпосереднього опитування, клінічного обстеження та огляду історій хвороби. Реєстрували наявність або відсутність аногенітального свербіжу, болючість, біль або печіння, сухість, диспареунію, симптоми сечовипускання, перианальні та/або кишкові симптоми та кровотечу. Результати бактеріологічного дослідження засвідчили наявність вмісту мікрофлори кишківника нижче норми – біфідобактерій, лактобактерій, та наявності патогенних бактерій у 70,3-72,3% хворих на дисбіоз у порівнянні з контрольною групою пацієнтів, вміст мікрофлори у 76,47-94,11% яких було зареєстровано у нормі. Слід зазначити, що 14 (82,3%) пацієнтів контрольної групи мали діагностований аутоімунний тиреоїдит. Таким чином, за результатами проведених досліджень, можна припустити, що дисбіоз залучений до генезу СЛВ. Однак необхідні подальші дослідження для оцінки причинно-наслідкових змін мікробіоти у зв'язку з основним захворюванням та підбору альтернативних терапевтичних засобів лікування.

**Ключові слова:** склерозуючий лишай, вульва, дисбіоз, шлунково-кишковий тракт.

**Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами.** Дослідження є фрагментом науково-дослідної роботи «Вивчити стан ендометрію у жінок репродуктивного віку залежно від соматичної і гінекологічної патології», номер державної реєстрації 01.17.U004539

**Вступ.** Склерозуючий лишай – це хронічне запальне та рубцеве захворювання, яке переважно вражає аногенітальну ділянку, хоча може бути уражене будь-яке шкірне місце, включаючи слизову оболонку ротової порожнини [1-3]. Склерозуючий лишай в 6-10 разів більш поширений серед жінок, ніж серед чоловіків, і хоча була запропонована інфекційна етіологія та визнана аутоімунна етіологія,

її причина невідома. Наявність циркулюючих анти-тіл IgG до білка позаклітинного матриксу нещодавно була продемонстрована у 67% пацієнтів зі склерозуючим лишаєм, але невідомо, чи є ці антитіла вторинними або патогенними [4].

На сьогоднішній день отримані однозначні докази саме ролі кишкової мікробіоти в розвитку атеросклерозу, ожиріння, ЦД, АГ, а також алергічних, аутоімунних захворювань та захворювань печінки [5, 6]. Серед усіх біотопів мікробіому людини (назофарингеального, урогенітального, гастроінтестинального і шкірного) за кількістю та якістю розташування симбіотичної мікрофлори ключову роль відіграє мікробіом товстого кишківника: маса мікробіоти шлунково-кишкового тракту дорослої людини досягає 3,0 кг. Встановлено, що загальна чисельність клітин інтестинальної мікрофлори дорослих людей в середньому становить  $10^{13}$ - $10^{15}$  КУО/г, що в 10 разів перевищує кількість власних клітин. Ця величезна маса мікроорганізмів представлена більш ніж 1 тис. видів, число генів яких на 3 порядки вище числа власних генів організму людини [7].

Стабільність нормальної мікрофлори піхви підтримується імунною системою вагінальної стінки, на яку впливають такі фактори, як: інфекційно-запальні захворювання органів малого таза і шлунково-кишкового тракту, антибіотикотерапія, дисбіоз кишківника та синдром підвищеної кишкової проникності, захворювання печінки. Сапрофітні мікроорганізми (дріжджі, молочнокислі бактерії) і УПМ (кишкова паличка, протей, стрептококи, стафілококи і ін.) легко проникають у піхву при вираженому дисбіозі кишківника. Порушення мікробної екології піхви супроводжуються змінами мікробного гомеостазу ротоглоткового і кишкового біоценозів, підвищується сенсibiliзуюча активність, мутагенна та канцерогенна [4, 8, 9].

Піхва вкрита багатоядерним плоским епітелієм, що не роговіє, який зазнає циклічних змін у відповідь на дію статевих гормонів. Естрогені гормони сприяють насиченню циліндричного епітелію піхви глікогеном [10], який утилізується вагінальними біоваріантами цукролітичних бактерій групи Doderlein [11]. З розвитком цих мікроорганізмів утворюється значна кількість молочної кислоти. Кисле середовище з рН 4,0-5,0 перешкоджає колонізації біотопу кислоточутливими мікроорганізмами, тому видовий склад біоценозу досить одноманітний. Основне місце в ньому займають молочнокислі бактерії (до 97% від загальної кількості мікроорганізмів). Анатомічна особливість розташування піхви та кишківника, наявність у цих органів спільних лімфатичних і кровоносних шляхів забезпечує високу частоту обміну мікроорганізмами між кишківником і урогенітальним трактом [12, 13].

**Метою** цього дослідження було визначити клінічний перебіг групи пацієнтів жінок репродуктивного

віку, які мали діагноз СЛВ після перенесеного дисбіозу кишківника.

**Об'єкт і методи дослідження.** Всього було включено 77 жінок репродуктивного віку за даними клінічних баз Національного Інституту раку та МЦ «Верум» з типовими клінічними ознаками СЛВ, які в процесі дослідження були поділені на дві групи: експериментальна група – 60 хворих, в анамнезі яких спостерігався перенесений дисбіоз та група контролю – 17 хворих без перенесеного дисбіозу. Дослідження проводилося згідно з принципами Гельсінської декларації Світової медичної асоціації «Етичні засади медичних досліджень, що стосуються людських суб'єктів» (змінена в жовтні 2013 року). Письмова інформована згода була отримана від усіх хворих, які брали участь у дослідженні. У жінок діагноз базувався на типових клінічних проявах СЛВ. Інформація про всіх пацієнтів збиралася шляхом безпосереднього опитування, клінічного обстеження та огляду історій хвороби. Початком захворювання вважався час, коли жінки вперше відчули симптоми, пов'язані з СЛВ в аногенітальній зоні. Реєстрували наявність або відсутність аногенітального свербіжу, болючість, біль або печіння, сухість, диспареунію, симптоми сечовипускання, перианальні та/або кишкові симптоми та кровотечу. Наступним етапом було проведення бактеріологічного дослідження випорожнень на дисбіоз пацієнтів обох груп (на базі Національного інституту Раку та Клініки «Верум»). Порівнювали мікрофлору кишківника жінок з перенесеним дисбіозом та без нього.

Статистичну обробку та аналіз даних здійснювали за допомогою методів варіаційної статистики з використанням програми «Microsoft Excel». Достовірність оцінювали за критерієм Стьюдента, відмінності між групами вважали статистично значущими при значенні  $p < 0,05$ .

**Результати дослідження та їх обговорення.** Середній вік обстежених жінок при появі симптомів, зареєстрований у 77 учасників, становив 27,9 років. У 7 жінок перебіг захворювання протікав безсимптомно, і їх патологію було виявлено випадково, тоді як симптоми на момент дослідження виявлені у 70 пацієнтів. У жінок найчастіше було відмічено аногенітальний свербіж (88,5%) та хворобливість (73%) (рис. 1).

Екстрагенітальні ураження СЛВ мали місце у 11% обстежених. Блідість та атрофія (зморшкуватість шкіри та зміна текстури) були найчастішими виявленнями.

Характеристика учасників дослідження наведена в таблиці 1.

СЛВ викликає значну захворюваність, включаючи порушення статевої функції, зміни зовнішнього вигляду вульви. Ультراпотужні місцеві стероїди ефективні при лікуванні СЛВ і можуть повністю змінити клінічні ознаки, включаючи атрофію та блідість у деяких пацієнтів. Рання діагностика та лікування можуть запобігати рубцюванню вульви. Однак після появи симптомів спостерігалася значна затримка у зверненні до лікаря.

Результати бактеріологічного дослідження фекалій на дисбіоз оцінювали за відсотками пацієнтів у кожній групі, що характеризувалися зменшенням нижче норми



Рисунок 1 – Аналіз симптомів у 77 пацієток із СЛВ.

вмісту мікрофлори: біфідобактерій (Bifidobacteria  $< 10^7$  КУО/г), лактобактерій (Lactobacteria  $< 10^7$  КУО/г), патогенних бактерій (Pathogenic bacteria у нормі не виявляються).

Слід зазначити, що крім значень нижче норми ( $< 10^7$  КУО/г) та норми ( $> 10^7$  КУО/г) вмісту біфідобактерій та лактобактерій в організмі пацієнтів було зафіксовано і невеликий відсоток показника відсутності даних бактерій в експериментальній групі пацієнтів з перенесеним дисбіозом. Результати проведених досліджень наведені у таблиці 2.

Таблиця 1 – Характеристика учасників дослідження (n=77), %

Характеристика	СЛВ з перенесеним захворюванням ШКТ, %	СЛВ без перенесеного захворювання ШКТ, %
Середня тривалість захворювання, місяці	12,4	7,9
Спадковість	0	0
Аутоімунні розлади в спадковому анамнезі	20,0	28,0
Симптоми, n (%)		
Запор	60	30
Дизурія	20	0
Свербіж	92	85
Хвороблива дефекація	38	0
Біль у животі	75	38
Нудота	15	0

За даними таблиці 2 у 70,27-72,97% хворих експериментальної групи діагностували дисбіотичні порушення в кишківнику, а саме вміст біфідо- та лактобактерій нижче норми, та наявність патогенних бактерій у 72,97% хворих. У контрольній групі хворих без перенесеного дисбіозу у 76,47-94,11% пацієнтів вміст біфідо-, лакто- та патогенних бактерій був зареєстрований у нормі. Однак в анамнезі хворих контрольної групи у 14 (82,3%) пацієнтів було діагностовано захворювання щитовидної залози (ЩЗ), в тому

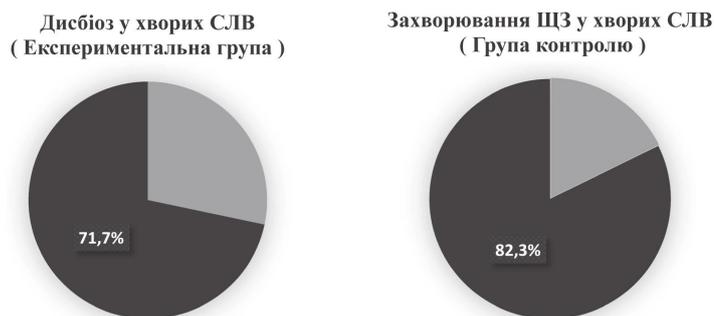


Рисунок 2 – Супутні захворювання пацієнтів з СЛВ.

**Таблиця 2 – Результати бактеріологічного дослідження пацієнтів хворих на СЛВ**

Група мікрофлори	Категорія значень вмісту бактерій	Хворі з перенесеним дисбіозом, % (експериментальна група)	Хворі без перенесеного дисбіозу, % (контроль)
Біфідобактерії	відсутність	16,22	-
	нижче норми	70,27	17,64
	норма	13,51	82,35
Лактобактерії	відсутність	18,92	-
	нижче норми	72,97	23,53
	норма	8,11	76,47
Патогенні ентеробактерії	наявність	72,97	5,88
	відсутність (норма)	27,03	94,11

числі аутоімунний тиреоїдит, що ймовірно можуть бути однією з причин СЛВ (рис. 2).

Порівнюючи зразки випорожнень досліджуваних жінок експериментальної групи спостерігалась висока відносна чисельність бактерій родів *Dialister spp.*,

*Clostridiales spp.*, *Paraprevotella spp.* та *Escherichia coli*, але менша відносна кількість *Phascolarctobacterium spp.* порівняно зі групою контролю.

**Висновки.** Таким чином, у хворих СЛВ з перенесеним дисбіозом відмічалось виражене порушення балансу мікробіоти кишківника – наявність вмісту мікрофлори кишківника нижче норми – біфідобактерій, лактобактерій, та наявність патогенних бактерій у 70,3-72,3% хворих у порівнянні з контрольною групою пацієнтів, у 76,47-94,11% яких вміст мікрофлори був у нормі. Аналізуючи отримані результати досліджень, дисбіоз залучений до генезу СЛВ, однак необхідні подальші дослідження, щоб оцінити, чи є ці зміни мікробіоти причинними чи наслідком основного захворювання. Крім того, необхідні подальші дослідження для оцінки потенційних переваг альтернативних терапевтичних засобів, таких як пребіотики, пробіотики та добавки вітаміну D у лікуванні СЛВ.

**Перспективи подальших досліджень.** Перспективними на наш погляд є подальші дослідження етіології склерозуючого лишая вульви, акцентуючи увагу на виявленні зв'язку СЛВ з аутоімунними захворюваннями та захворюваннями шкіри у жінок репродуктивного віку.

### Література

- Dzhangishiyeva AK, Uvarova YEV, Batyrova ZK. Skleroziruyushchiy likhen vul'vy: sovremennyy vzglyad na klinicheskiye proyavleniya, diagnostiku i metody lecheniya (analiticheskiy obzor). Reproaktivnoye zdorov'ye detey i podrostkov. 2018;14(3):34-50. [in Russian].
- Singh N, Mishra N, Ghatage P. Treatment Options in Vulvar Lichen Sclerosus: A Scoping Review. Cureus. 2021;13(2):e13527. DOI: 10.7759/cureus.13527.
- Kolitz E, Gammon L, Mauskar M. Vulvar lichen sclerosus in women of reproductive age. Proc (Bayl Univ Med Cent). 2021 Feb 22;34(3):349-351. DOI: 10.1080/08998280.2021.1885093.
- Chattopadhyay S, Arnold JD, Malayil L, Hittle L, Mongodin EF, Marathe KS, et al. Potential role of the skin and gut microbiota in premenarchal vulvar lichen sclerosus: A pilot case-control study. PloS one. 2021;16(1):e0245243. DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0245243.
- Corazza M, Schettini N, Zedde P, Borghi A. Vulvar Lichen Sclerosus from Pathophysiology to Therapeutic Approaches: Evidence and Prospects. Biomedicine. 2021 Aug 3;9(8):950. DOI: 10.3390/biomedicine9080950.
- Cooper SM, Ali I, Baldo M, Wojnarowska F. The association of lichen sclerosus and erosive lichen planus of the vulva with autoimmune disease: a case-control study. Arch Dermatol. 2008 Nov;144(11):1432-5. DOI: 10.1001/archderm.144.11.1432.
- Dieterich W, Schink M, Zopf Y. Microbiota in the Gastrointestinal Tract. Med Sci (Basel). 2018 Dec 14;6(4):116. DOI: 10.3390/medsci6040116.
- Han Y, Liu Z, Chen T. Role of Vaginal Microbiota Dysbiosis in Gynecological Diseases and the Potential Interventions. Front Microbiol. 2021 June 18;12:643422. DOI: https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.643422.
- Gupta S, Kakkar V, Bhushan I. Crosstalk between vaginal microbiome and female health: a review. Microb. Pathog. 2019;136:103696. DOI: 10.1016/j.micpath.2019.103696.
- Ayehunie S, Islam A, Cannon C, Landry T, Pudney J, Klausner M, et al. Characterization of a Hormone-Responsive Organotypic Human Vaginal Tissue Model: Morphologic and Immunologic Effects. Reprod Sci. 2015. Aug;22(8):980-90. DOI: 10.1177/1933719115570906.
- Ventolini G. Progresses in Vaginal Microflora Physiology and Implications for Bacterial Vaginosis and Candidiasis. Womens Health (Lond). 2016 May 24;12(3):283-291. DOI: 10.2217/whe.16.5.
- Amabebe E, Anumba DOC. The Vaginal Microenvironment: The Physiologic Role of Lactobacilli. Front Med (Lausanne). 2018 Jun 13;5:181. DOI: 10.3389/fmed.2018.00181.
- Lee A, Bradford J, Fischer G. Long-term Management of Adult Vulvar Lichen Sclerosus: A Prospective Cohort Study of 507 Women. JAMA Dermatol. 2015;151:1061-7. DOI: 10.1001/jamadermatol.2015.0643.

### СКЛЕРОЗУЮЧИЙ ЛИШАЙ ВУЛЬВИ ЯК НАСЛІДОК ЗАХВОРЮВАНЬ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ

**Дунаєвська В. В., Манжалій Е. Г.**

**Резюме.** Вступ. Склерозуючий лишай (СЛ) – хронічне запальне захворювання шкіри, яке проявляється у вигляді хворобливих, сверблячих атрофічних плям кольору слонової кістки, найчастіше в області статевих органів у дівчат у пременоархальний період або у жінок у постменопаузі. Тривала хвороба може призвести до утворення рубців, спотворення статевих органів і підвищеного ризику розвитку плоскоклітинного раку в уражених ділянках. Генетичні, імунологічні та гормональні фактори залучені до патогенезу СЛ, однак точна етіологія хвороби і досі залишається неясною.

**Метою** даного дослідження було визначення клінічного перебігу у жінок репродуктивного віку з діагнозом склерозуючий лишай вульви (СЛВ) перенесеного дисбіозу кишківника.

**Об'єкт і методи дослідження.** Було залучено 77 жінок репродуктивного віку з типовими клінічними ознаками СЛВ, серед яких були хворі, в анамнезі яких спостерігався перенесений дисбіоз (78%) та хворі без перенесеного дисбіозу (22%).

Інформація про всіх пацієнтів збиралася шляхом безпосереднього опитування, клінічного обстеження та огляду історій хвороби. Реєстрували наявність або відсутність аногенітального свербіжу, болючість, біль або

печіння, сухість, диспареунію, симптоми сечовипускання, перианальні та/або кишкові симптоми та кровотечу.

**Результати.** Результати бактеріологічного дослідження засвідчили наявність вмісту мікрофлори кишківника нижче норми – біфідобактерій, лактобактерій та наявність патогенних бактерій у 70,3-72,3% хворих на дисбіоз у порівнянні з контрольною групою пацієнтів, вміст мікрофлори у 76,47-94,11% яких було зареєстровано у нормі. Однак, в анамнезі хворих контрольної групи у 14 (82,3%) пацієнтів було діагностовано захворювання щитовидної залози, в тому числі аутоімунний тиреоїдит, що ймовірно можуть бути однією з причин СЛВ.

**Висновки.** Таким чином, аналізуючи отримані результати досліджень, дисбіоз залучений до генезу СЛВ, однак необхідні подальші дослідження для оцінки причинно-наслідкових змін мікробіоти у зв'язку з основним захворюванням та підбору альтернативних терапевтичних засобів лікування.

**Ключові слова:** склерозуючий лишай, вульва, дисбіоз, шлунково-кишковий тракт

### SCLEROSING VILLAS OF THE VULVA AS A CONSEQUENCE OF DISEASES OF THE GASTROINTESTINAL TRACT IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE

Dunaevska V. V., Manzhaliy E. H.

**Abstract. Introduction.** Lichen sclerosus (LS) is a chronic inflammatory skin disease that manifests itself in the form of painful, itchy atrophic ivory color spots, most often in the genital area in girls in the premenarchal period or in postmenopausal women. Prolonged illness can lead to scarring, genital distortion and an increased risk of developing squamous cell carcinoma in the affected areas. Genetic, immunological and hormonal factors are involved in the pathogenesis of LS, but the exact etiology of the disease still remains unclear.

*The aim* of this study was to determine the clinical course of intestinal dysbiosis in women of reproductive age diagnosed with vulval lichen sclerosus (VLS).

*Materials and methods.* 77 women of reproductive age with typical clinical signs of VLS were involved in the study, among whom were patients (78%) with a history of dysbiosis and patients (22%) without dysbiosis.

Information about all patients was collected through direct interviews, clinical examinations and medical histories. The common symptoms such as presence or absence of anogenital itching, soreness, pain or burning, dryness, dyspareunia, urinary symptoms, perianal and/or intestinal symptoms and bleeding have been reported.

*Results.* The results of bacteriological investigation showed the imbalance of the normal gut microbiota, low levels of bifidobacteria and lactobacilli in 70.3% and 72.3% patients respectively and the presence of pathogenic bacteria in 72.3% of patients with dysbiosis compared with the control group of patients, the content of gut microbiota in 76.47-94.11% of which was normal. However, in the history of patients of the control group thyroid disease, including autoimmune thyroiditis, were diagnosed in 14 (82.3%) patients that may be one of the causes of VLS.

*Conclusions.* Consequently, the analysis of the obtained research results show that dysbiosis is involved in the genesis of VLS, and in addition, further research is needed to assess the causal changes in the microbiota due to the underlying disease and the selection of alternative therapies.

**Key words:** lichen sclerosus, vulva, dysbiosis, gastrointestinal tract

#### ORCID кожного автора та їх внесок до статті:

Dunaevska V. V.: 0000-0003-2949-7623 <sup>ABCDEF</sup>

Manzhaliy E. H.: 0000-0003-0920-4627 <sup>B</sup>

#### Конфлікт інтересів:

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

---

Адреса для кореспонденції

Дунаєвська Вікторія Вікторівна

Клініка «Верум»

Адреса: Україна, 03039, м. Київ, вул. Деміївська 13/3

Тел.: +380688802708

E-mail: vikdunaevskaya24@gmail.com

---

А – концепція роботи та дизайн, В – збір та аналіз даних, С – відповідальність за статичний аналіз, D – написання статті, Е – критичний огляд, F – остаточне затвердження статті.

*Рецензент – проф. Тарасенко К. В.*

*Стаття надійшла 07.05.2021 року*

*Стаття прийнята до друку 12.11.2021 року*