



Джангишиева А.Г.¹, Батырова З.К.¹, Уварова Е.В.^{1, 2},
Припутневич Т.В.¹, Муравьева В.В.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117997, г. Москва, Российская Федерация

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 127994, г. Москва, Российская Федерация

Для корреспонденции

Джангишиева Альбина
Карагишигаджиевна – аспирант
кафедры акушерства и гинекологии
ФГБУ НМИЦ АГП им. акад.
В.И. Кулакова Минздрава России
Адрес: 117997, г. Москва,
ул. Академика Опарина, д. 4
Телефон: (495) 438-85-42
E-mail: albina.chervonaya@mail.ru

Новые возможности неинвазивной комплексной терапии девочек со склерозирующим лихеном кожи вульвы и промежности

В статье приведены собственные результаты исследования эффективности комплексной терапии с использованием низкочастотной ультразвуковой кавитации в сочетании с препаратом бензидамин гидрохлорид для лечения девочек с диагнозом «склерозирующий лихен вульвы».

Ключевые слова: склерозирующий лихен вульвы, влагалище, динамика, девочки периода детства, бензидамин гидрохлорид, низкочастотная ультразвуковая кавитация

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Джангишиева А.Г., Батырова З.К., Уварова Е.В., Припутневич Т.В., Муравьева В.В. Новые возможности неинвазивной комплексной терапии девочек со склерозирующим лихеном кожи вульвы и промежности // Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2021. Т. 17, № 3. С. 00–00. DOI: 10.33029/1816-2134-2021-17-3-00-00
Статья поступила в редакцию 00.00.2021. Принята в печать 00.00.2021.

Dzhangishieva A.K.¹, Batyrova Z.K.¹, Uvarova E.V.^{1, 2}, Priputnevich T.V.¹, Muravyova V.V.¹

¹ National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov of Ministry of Health of Russian Federation, 117997, Moscow, Russian Federation

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenov University), 119991, Moscow, Russian Federation

New possibilities of non-invasive complex therapy of girls with lichen sclerosus of the vulva and perineum

The article presents its own results of a study of the effectiveness of complex therapy using low-frequency ultrasonic cavitation in combination with the drug benzydamine hydrochloride for the treatment of girls diagnosed with lichen sclerosus of the vulva.

Keywords: lichen sclerosus of the vulva, vagina, dynamics, girls of childhood, benzydamine hydrochloride, low-frequency ultrasonic cavitation

Funding. The study had no sponsor support.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

For citation: Dzhangishieva A.K., Batyrova Z.K., Uvarova E.V., Priputnevich T.V., Muravyova V.V. Reproductive health of children and adolescents [Pediatric and Adolescent Reproductive Health]. 2021; 17 (3): 00–00. DOI: 10.33029/1816-2134-2021-17-3-00-00 (in Russian)

Received 00.00.2021. **Accepted** 00.00.2021.

Актуальность. Склерозирующий лихен (СЛ) наружных половых органов у девочек – хроническое медленно прогрессирующее воспалительное заболевание с выраженной очаговой атрофией кожных покровов и видимых слизистых оболочек. Частота выявления СЛ девочек – 1:900 девочек в возрасте от 3 до 8 лет, однако не исключена недостаточная диагностика данного состояния. В последнее время отмечается значительный рост СЛ среди детей с дебютом в периоде детства (88%), в препубертатном и пубертатном периодах (5–15%). При этом 7–10% случаев характеризуются асимптомным течением патологического процесса. [1, 2, 3]

Ключевым симптомом заболевания является нестерпимый, сильный зуд, осо-

бенно выраженный в ночные часы. Клинически в области вульвы наблюдаются нечетко ограниченная эритема и беловатые склерозирующиеся бляшки. Малые половые губы истончаются, атрофируются. Тонкая, пергаментобразная, гладкая, блестящая кожа становится хрупкой и потому легко травмируется. [4, 5]

Родители могут отмечать периодическое возникновение отека, покраснения кожи вульвы и перианальной зоны, появление трещин и «синяков», кровоизлияния и боль в очаге поражения, скарификации, изъязвления, вторичное инфицирование, дизурию, дисхезию. Кроме того, СЛ вульвы характеризуется проявлением феномена Кёбнера – ответной реакции кожи в виде появления свежих высыпаний на месте механического, химического или физиче-

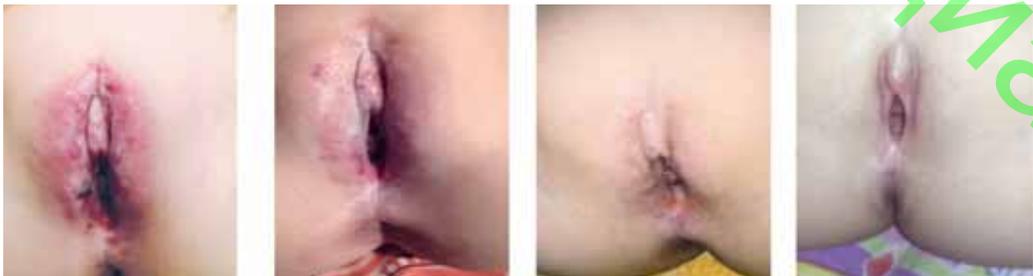


Рис. 1. Наружные половые органы пациенток при склерозирующем лихене вульвы

ского воздействия. В связи с этим при несвоевременной диагностике или некорректном лечебном подходе прогрессирование процесса, ухудшение общего состояния и снижение качества жизни отмечаются у 67% девочек (рис. 1). В свою очередь, своевременная диагностика и корректный подбор терапии неоспоримо важны у юных пациенток для улучшения самочувствия и качества жизни. К сожалению, даже правильно установленный диагноз не является ключом к достижению лечебного успеха. Подбор лечебной тактики продолжает базироваться на известных теоретических предположениях. В результате для лечения СЛ применяются средства и методы, которые не попадают в цель и потому не приводят к регрессу заболевания. Однако нецелевое использование антисептиков, противовирусных и иных групп препаратов зачастую усиливает активность патологического процесса и распространение СЛ. В опубликованных в 2017 г. клинических рекомендациях Американской Ассоциации детских и подростковых гинекологов предложено в качестве препаратов первой линии использовать глюкокортикостероидные препараты высокой степени активности в длительном режиме, однако подобная монотерапия характеризуется краткосрочным эффектом и риском развития различных нежелательных эффектов. Притом, по данным тех же рекомендаций, возможно использование иммуномодуляторов как при неэффективности, так и при отказе пациентов от препаратов, содержащих глюкокортикостероиды [2, 7, 8]. Несмотря на наличие мировых рекомендаций, терапия пациентов, страдающих СЛ, часто остается нерациональной и выражается в применении различных групп препаратов, так как должна помочь устранить одновременно и явления атрофии, и гиперкератоза, уменьшить микроциркуляторные нарушения, воспаление, улучшить заживление на участках эрозий и травм на коже вульвы и промежности [6, 9, 10].

Цель – оценка эффективности комплексной терапии с использованием орошения поврежденных тканей раствором бензидамина гидрохлорида (НПВС), обработанным (кавитированным) низкочастотным ультразвуком (НЧУЗ) у девочек с СЛ вульвы.

Материал и методы

Были обследованы и пролечены 45 девочек в возрасте от 3 до 8 лет с подтвержденным диагнозом «склерозирующий лишай вульвы» с 2017 по 2019 г. на базе ФГБУ НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова Минздрава России. Все пациентки были включены в исследование после обязательного получения добровольного информированного согласия законного представителя.

Проводили детальный анализ анамнестических данных девочек, изучение наследственной предрасположенности, наличие вредных привычек и хронических заболеваний у родителей до зачатия, течения беременности и родов у матерей девочек, острых и хронических соматических и эндокринных заболеваний, перенесенных и имеющихся к моменту осмотра у девочек. Все 45 пациенток обратились после неоднократных попыток лечения по месту жительства. Среди них лидирующие позиции занимали топические глюкокортикостероиды у 65,3% девочек, ингибиторы кальциневрина были в прошлом применены у 52% с кратковременным положительным эффектом у каждой второй девочки. Местные аппликации масляных растворов растительных экстрактов и витаминов аппликации крема или геля актовегин, солкосерил, троксевазиновой, гепариновой мази; контрактубекса или дерматикса, примененные в общей сложности у 36% девочек оказались неэффективными.

Гинекологический осмотр + вульвоскопия: при осмотре всех респонденток наружные половые органы соответствовали возрасту, в ряде случаев отмечалась

обширная зона гиперемии кожи промежности с участками депигментации, изъязвления и трещины. При обзорной вульвоскопии с помощью кольпоскопа определялись характерные изменения окраски кожно-слизистых покровов вульвы и перианальной области. Диффузный белесоватый налет у всех 45 пациенток. Истончение кожи внутренней поверхности больших половых губ у 40 (89%), усиление сосудистого рисунка, гиперемия слизистой оболочки преддверия влагалища с диффузно расположенными красными точками у 18 (40%). Субэпителиальные кровоизлияния на слизистой оболочке малых половых губ были выявлены у 3 (6,6%), участки ярко-красного цвета, лишенные эпителиального покрова, местами сливные, в области клитора, внутренней поверхности больших и малых половых губ, передней и задней спаек, перианальных складок у 20 (44,4%). Наблюдался дефект эпителия диаметром 5 мм, красного цвета в области внутренней поверхности больших половых губ у 1 (2,2%), темно-красные очаги с ровными четкими контурами, не возвышающиеся над поверхностью кожи, в области клитора и задней спайки у 17 (37,7%).

Клинические, биохимические, гормональные параметры крови, клинический анализ мочи не выявили патологических изменений. Ультразвуковое исследование органов малого таза и щитовидной железы соответствовало возрастным нормативам.

В процессе проведенного бактериологического исследования содержимого влагалища методом MALDI-TOF масс-спектрометрии у обследуемых девочек преобладали по частоте встречаемости были обнаружены следующие условно-патогенные микроорганизмы: *Streptococcus anginosus* – 44 (52%), *Staphylococcus aureus* – 29 (34%). Доля бактерий кишечной группы составила 60,7%, наиболее часто встречались *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli* – по 28,5% и *Proteus mirabilis* – 3 (3,6%), *Corynebacterium amucolatum* – 23 (27,3%), *Propionibacterium*

limphophilum – 23 (27,3%), *Actinomyces turicensis*, *Peptostreptococcus anaerobium* составили по 19%, *Anaerococcus murdochii* – 13 (15,4%).

Молекулярно-генетическая диагностика биоценоза методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) (система «Фемофлор-16»), Ig ОБМ составил 5,5. Преобладали *Streptococcus* spp. (41%), *Enterobacterium* spp. (35%), *Staphylococcus* spp. (22,5%), *Eubacterium* spp. (35%), *Peptostreptococcus* spp. (30%), представители семейства *Enterobacteriaceae* (15%).

Мазки-отпечатки на онкоцитологию преимущественно на фоне элементов воспаления представлены пласты плоского эпителия с участками гиперкератоза у всех обследуемых, что подтверждало диагноз «СЛ вульвы».

После уточнения анамнестических и клинико-лабораторных особенностей лечение получили 45 девочек с диагнозом «СЛ вульвы». Всем больным с СЛ назначалась комплексная терапия по разработанной нами методике лечения с использованием бензидамина гидрохлорида, активированного посредством НЧУЗ-волн. При воздействии ультразвука на жидкости наблюдается явление кавитации – образование микроскопических пузырьков в озвучиваемой среде, особенно легко возникающее на границе двух различных по акустической плотности сред. За счет этого явления наблюдается механическое разрушение бактериальных пленок, клеточных мембран бактерий и грибов. Благодаря комплексному воздействию на организм ультразвука и вводимого с его помощью лекарственного раствора удается достичь лечебного эффекта при значительно меньшей дозировке препарата, что, кроме того, снижает возможность побочных эффектов при других способах доставки препарата в ткани. Воздействие НЧУЗ на организм обусловлено взаимодействием механических колебаний, физико-химических и нейрорефлекторных эффектов. При озвучивании происходит

микровибрация – своеобразный микро-массаж на клеточном уровне, усиливаются процессы микроциркуляции, увеличивается проницаемость клеточных мембран, расширение микроциркуляторного русла в 2–3 раза, улучшение трофики поврежденного органа, профилактика вторичного ишемического повреждения тканей потенцирует благоприятные изменения в сосудистой сети, способствует развитию коллатерального кровотока. Кроме того, за счет нейрорефлекторного действия снижается проводимость по аксонам приводящая к преходящей блокаде синапсов, как следствие аналгезия, гипосенсибилизация, ослабление признаков воспаления, частичное повреждение мембран и дискоординация метаболизма в клетках



Рис. 2. Аппарат ФОТЕК серии АК100М (ACTITION)

патогенов. Бактерицидный эффект НЧУЗ ученые определяют действием ультразвуковой кавитации, появляющейся при прохождении ультразвуковой волны через жидкость. В результате этого в полости, заполненной жидкостью, формируются микрополости, состоящие из газа или пара. Под действием этих микрополостей повреждается механически стенка бактерий. Научно обоснован бактерицидный эффект для большинства возбудителей раневой инфекции. Данный эффект многие авторы рекомендуют усиливать за счет применения антисептических растворов. Фонофоретический эффект осуществляется за счет доставки лекарственных веществ в глубину пораженной ткани с помощью НЧУЗ. Глубина воздействия зависит от функционального состояния ткани, вида ткани, экспозиции и мощности ультразвукового воздействия. При наличии воспалительного процесса в ткани НЧУЗ дает возможность антибактериальному препарату проникнуть на глубину до 8–9 мм. При проведении исследований выявлено, что гибель микроорганизмов при кавитационном воздействии с использованием антибактериальных препаратов, происходит при их значительно более низких концентрациях. Противовоспалительный эффект возникает за счет подавления роста патогенной микрофлоры, более быстрого очищения поврежденной ткани и улучшения кровоснабжения в очаге воспаления под действием НЧУЗ. Регенераторные процессы в тканях повышаются за счет стимулирующего эффекта – при проведении большого числа исследований и экспериментов доказано, что НЧУЗ обладает положительным эффектом воздействия на функциональную активность клеток [12]. Аппарат ультразвуковой кавитационный «ФОТЕК» серии АК100М модели АК101М (ACTITION) предназначен для воздействия на биологические ткани посредством НЧУЗ и «озвученных» (кавитированных) лекарственных растворов при проведении различных терапевтических и хирургиче-

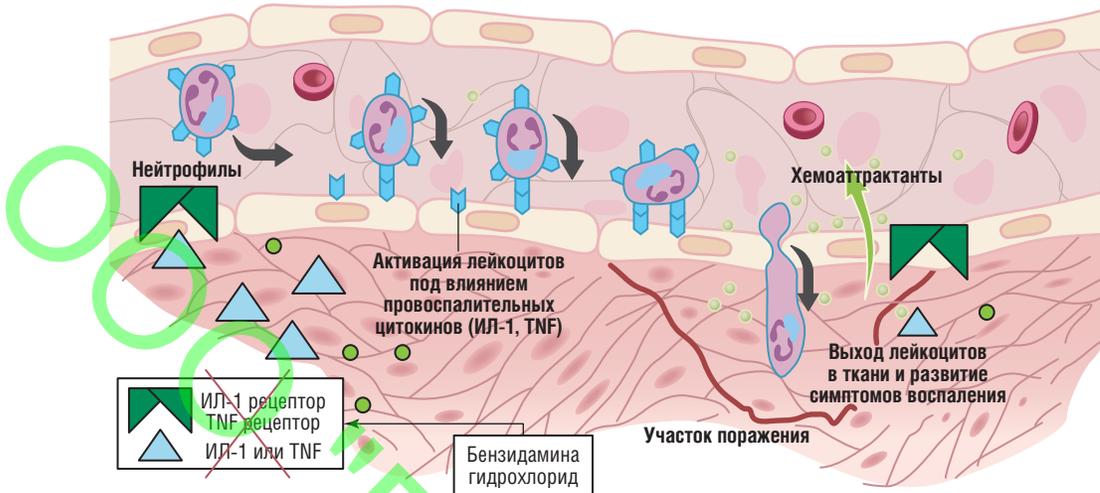


Рис. 3. Влияние бензидамина гидрохлорида на патогенез воспаления

ских манипуляций с целью санации очагов инфекции, орошения слизистых оболочек кавитированными лекарственными растворами, удаления патологических масс и разрушения некротических тканей. Аппарат прост в обращении, поставляется в комплекте с аппаратной стойкой и набором акустических узлов для различных применений (рис. 2).

Бензидамин гидрохлорид по фармакологическому действию принадлежит к группе индазолов, является нестероидным противовоспалительным средством, которое обладает выраженным противовоспалительным, обезболивающим (аналгезирующим) и противоотечным действием. Механизм действия бензидамина связан со стабилизацией клеточных мембран и ингибированием синтеза простагландинов.

Антибактериальная активность проявляется за счет быстрого проникновения через внешние мембраны микроорганизмов с последующим повреждением клеточных структур, нарушением метаболических процессов и лизисом клетки. Противовоспалительное действие бензидамина обусловлено специфическим механизмом действия. Так, в отличие от

нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), противовоспалительные эффекты которых развиваются вследствие ингибирования синтеза простагландинов, бензидамин оказывает свое противовоспалительное действие преимущественно путем ингибирования продукции цитокинов (рис. 3). Таким образом, он может быть классифицирован как цитокинсупрессивное противовоспалительное средство (ЦСПС). При местном применении противовоспалительное действие препарата сочетается с местными обезболивающими/анестезирующими эффектами и четко установленным антибактериальным действием, что дает конкурентные преимущества в сравнении с НПВС. Местное обезболивающее действие бензидамина, наиболее вероятно, связано с его структурными свойствами, сходными с местными анестетиками, которые при местном применении в надлежащих концентрациях обратимо блокируют нервное проведение и, как следствие, передачу болевых импульсов. Форма выпуска бензидамина для гинекологического применения, порошок 500 мг (саше), позволяют препарату действовать непосредственно в воспаленной ткани и достигать раннего начала действия

без выраженного системного воздействия. Таким образом, системные нежелательные явления после местного применения бензидамина возникают очень редко. Препараты бензидамина для гинекологического применения не противопоказаны детям [11, 13].

Процедура проводится в манипуляционной. Пациентка располагается на гинекологическом кресле. Для проведения каждой процедуры используется стерильный защитный кожух АА108-2, который надевается сверху на УЗ-инструмент и прикручивается к корпусу акустического узла АА208-5. Уровень ультразвуковых колебаний: 30–70 единиц. Режимы работы аппарата: «УЛЬТРАЗВУК», «ИРРИГАЦИЯ». Режимы для ультразвукового воздействия: «ОСНОВНОЙ» – активируется нажатием желтой клавиши педали. Расход жидкости: устанавливается роликовым зажимом инфузионной системы и контролируется с помощью капельной камеры на системе. Растворы для УЗ-кавитации: Тантум Роза (действующее вещество бензидамин). Используется порошок для приготовления раствора – в асептических условиях содержимое 1 пакетика растворить в 500 мл (1 флакон) теплой воды для инъекций (инфузий).

Подсоединить инфузионную систему к флакону с готовым раствором. Для одной процедуры использовать 140 мл полученного раствора. Приготовленный раствор может храниться до 5 сут при комнатной температуре. Продолжительность ультразвукового воздействия: 10 мин. Количество процедур: 7, проводятся ежедневно, 1 раз в день. Осуществляется бесконтактная обработка поверхности вульвы НЧУЗ. В течение всей процедуры инструмент должен находиться в движении.

Лечение было безболезненным, по ощущениям девочек, комфортным и не имело побочных реакций. После выписки из стационара пациенткам были рекомендованы соблюдение гигиенических правил и ежедневное использование эмолентов.

Задачами комплексного лечения СЛ у девочек были устранение чувства зуда, купирование воспалительных изменений и улучшение трофики тканей кожно-слизистых покровов вульвы, стимулирование местных механизмов иммунологической защиты. Одной из основных задач проведенного исследования была оценка эффективности лечения девочек с СЛ в периоде детства. Таким образом, по результатам лечения нами было отмечено исчезновение зуда, жжения и боли при мочеиспускании и дефекации уже на 3-й день терапии. Положительная динамика клинических проявлений СЛ обусловила улучшение настроения и качества сна. Спустя 3 мес после окончания лечения у всех респонденток заметно существенное уменьшение зон поражения СЛ вульвы, у 5 пациенток – сохранение участков депигментации перианальной зоны, у 3 – в области больших половых губ. Спустя 6 мес после окончания лечения признаков СЛ не выявлено у 94% девочек, участвовавших в исследовании, у 6% пациенток сохранялись участки депигментации преимущественно в перианальной зоне. Всем пациенткам рекомендовано продолжить соблюдение гигиенических правил и диспансерное наблюдение по месту жительства. Врачами-гинекологами по месту жительства отмечено отсутствие рецидива СЛ на протяжении 1,5 года активного динамического наблюдения у 40 исследуемых пациенток, у 5 пациенток наблюдались рецидивы спустя 6 мес, при детальном изучении анамнеза был определен факт нарушения полученных рекомендаций (рис. 4).

Заключение

Таким образом, комплексное лечение СЛ вульвы с использованием раствора бензидамина гидрохлорида обработанным (кавитированным) НЧУЗ у девочек безопасно, безболезненно, не сопровождается токсическими и аллергическими реакциями в процессе терапии. Отмечаются



Рис. 4. Фотографии вульварной и перианальной области пациентки с СЛ до и после терапии

положительная динамика клинических проявлений СЛ уже на 3-й день воздействия, улучшение настроения у девочек на данный вид терапии. Кроме того, отмечена более длительная ремиссия с момента за-

вершения терапии в сравнении с привычными методами лечебного воздействия. Может быть рассмотрен как альтернативный подход в терапии у данной когорты пациенток.

Сведения об авторах

Джангишиева Альбина Карагишигаджиевна (Albina K. Dzhangischieva) – аспирант кафедры акушерства и гинекологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (Москва, Российская Федерация)

E-mail: albina.chervonaya@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0003-2428-2076>

Уварова Елена Витальевна (Elena V. Uvarova) – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий 2-м гинекологическим отделением ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, президент Межрегиональной общественной организации «Объединение детских и подростковых гинекологов», профессор кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии Института профессионального образования ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (Москва, Российская Федерация)

E-mail: elena-uvanova@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0002-3105-5640>

Литература

1. Dendrinis M.L., Quint E.H. Lichen sclerosus in children and adolescents // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2013. Vol. 25, N 5. P. 370–374.
2. Guideline on Lichen sclerosus developed by the Guideline Subcommittee of the European Dermatology Forum. 2017.
3. Lewis F.M., Tatnall F.M., Velangi S.S., Bunker C.B., Kumar A., Brackenbury F., Mohd Mustapa M.F., Exton L.S., Lewis F.M. British Association of Dermatologists guidelines for the management of lichen sclerosus // *Br. J. Dermatol.* 2018. Vol. 178, N 4. P. 839–853. DOI: <https://www.doi.org/10.1111/bjd.16241>
4. Clay F.E., Cork M.J., Tarlow J.K., Blakemore A.I., Harrington C.I., Lewis F., Duff G.W. Interleukin 1 receptor antagonist gene polymorphism association

- with lichen sclerosus // *Hum Genet.* 1994. Vol. 94, N 4. P. 407–410.
5. Farrell A.M., Dean D., Millard P.R., Charnock F.M., Wojnarowska F. Cytokine alterations in lichen sclerosus: an immunohistochemical study // *Br. J. Dermatol.* 2006. Vol. 155, N 5. P. 931–940.
 6. Mashayekhi S., Flohr C., Lewis F.M. The treatment of vulval lichen sclerosus in prepubertal girls: a critically appraised topic // *Br. J. Dermatol.* 2017. Vol. 176, N 2. P. 307–316. DOI: <https://www.doi.org/10.1111/bjd.15202>
 7. Pugliese J.M., Morey A.F., Peterson A.C. Lichen sclerosus: review of the literature and current recommendations for management // *J. Urol.* 2007. Vol. 178, N 6. P. 2268–2276.
 8. Farrell A.M., Dean D., Millard P.R., Charnock F.M., Wojnarowska F. Cytokine alterations in lichen sclerosus: an immunohistochemical study // *Br. J. Dermatol.* 2006. Vol. 155, N 5. P. 931–940.
 9. Caranti S. Periodic Safety Update Report (PSUR) TANTUM ROSA – Benzydamine for gynaecological use (period covered January 1st, 2005 – August 31st, 2008). Pharmacovigilance Service of A.C.R.A.F. S.p.A., Rome, Italy. Unpublished, 2008.
 10. Lagerstedt M., Karvinen K., Joki-Erkkilä M., Huotari-Orava R., Snellman E., Laasanen S.-L. Childhood Lichen Sclerosus – A Challenge for Clinicians // *Pediatr. Dermatol.* 2013. Vol. 30, N 4. P. 444–450. DOI: <https://www.doi.org/10.1111/pde.12109>
 11. Tassi Gy., Szabó E. Protection and restoration of the normal vaginal flora in obstetric and gynaecological practice. Monotherapy and adjuvant treatment with Tantum Rosa // *Magy. Noorv. Lapja.* 2003. Vol. 66, N 2. P. 131–134. (in Hungarian)
 12. Глухов Е.Ю., Башмакова Н.В., Обоскалова Т.А., Буянова С.Н., Аполихина И.А., Гизингер О.А. и др. Кавитированные растворы в репродуктивной медицине. Москва : StatusPraesens, 2017. 344 с.
 13. Quane P.A., Graham G.G., Ziegler J.B. Pharmacology of benzydamine // *Inflammopharmacology.* 1998. Vol. 6, N 2. P. 95–107. DOI: <https://www.doi.org/10.1007/s10787-998-0026-0>
 14. Порядин Г.В. Салмаси Ж.М. Казимирский А.Н. Механизм действия бензидамина на локальное воспаление // *Медицинский совет.* 2018. Т. 21. С. 72–80.

References

1. Dendrinis M.L., Quint E.H. Lichen sclerosus in children and adolescents. *Curr Opin Obstet. Gynecol.* 2013; 25 (5): 370–4.
2. Guideline on Lichen sclerosus developed by the Guideline Subcommittee of the European Dermatology Forum. 2017.
3. Lewis F.M., Tatnall F.M., Velangi S.S., Bunker C.B., Kumar A., Brackenbury F., Mohd Mustapa M.F., Exton L.S., Lewis F.M. British Association of Dermatologists guidelines for the management of lichen sclerosus. *Br J Dermatol.* 2018; 178 (4): 839–53. DOI: <https://www.doi.org/10.1111/bjd.16241>
4. Clay F.E., Cork M.J., Tarlow J.K., Blakemore A.I., Harrington C.I., Lewis F., Duff G.W. Interleukin 1 receptor antagonist gene polymorphism association with lichen sclerosus. *Hum Genet.* 1994; 94 (4): 407–10.
5. Farrell A.M., Dean D., Millard P.R., Charnock F.M., Wojnarowska F. Cytokine alterations in lichen sclerosus: an immunohistochemical study. *Br J Dermatol.* 2006; 155 (5): 931–40.
6. Mashayekhi S., Flohr C., Lewis F.M. The treatment of vulval lichen sclerosus in prepubertal girls: a critically appraised topic. *Br J Dermatol.* 2017; 176 (2): 307–16. DOI: <https://www.doi.org/10.1111/bjd.15202>
7. Pugliese J.M., Morey A.F., Peterson A.C. Lichen sclerosus: review of the literature and current recommendations for management. *J Urol.* 2007; 178 (6): 2268–76.
8. Farrell A.M., Dean D., Millard P.R., Charnock F.M., Wojnarowska F. Cytokine alterations in lichen sclerosus: an immunohistochemical study. *Br J Dermatol.* 2006; 155 (5): 931–40.
9. Caranti S. Periodic Safety Update Report (PSUR) TANTUM ROSA – Benzydamine for gynaecological use (period covered January 1st, 2005 – August 31st, 2008). Pharmacovigilance Service of A.C.R.A.F. S.p.A., Rome, Italy. Unpublished, 2008.
10. Lagerstedt M., Karvinen K., Joki-Erkkilä M., Huotari-Orava R., Snellman E., Laasanen S.-L. Childhood Lichen Sclerosus – A Challenge for Clinicians. *Pediatr Dermatol.* 2013; 30 (4): 444–50. DOI: <https://www.doi.org/10.1111/pde.12109>
11. Tassi Gy., Szabó E. Protection and restoration of the normal vaginal flora in obstetric and gynaecological practice. Monotherapy and adjuvant treatment with Tantum Rosa. *Magy Noorv Lapja.* 2003; 66 (2): 131–4. (in Hungarian)

12. Glukhov E.Yu., Bashmakova N.V., Oboskalova T.A., Buyanova S.N., Apolikhina I.A., Giesinger O.A., et al. Cavitated solutions in reproductive medicine. Moscow: StatusPraesens, 2017. 344 p.
13. Quane P.A., Graham G.G., Ziegler J.B. Pharmacology of benzydamine. Inflammopharmacology. 1998; 6 (2): 95–107. DOI: <https://www.doi.org/10.1007/s10787-998-0026-0>
14. Poryadin G.V., Salmasi Zh.M., Kazimirskii A.N. The mechanism of action of benzydamine on local inflammation. Meditsinskiy sovet [Medical advice]. 2018; 21: 72–80. (in Russian)