

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ  
ЦЕНТР АКУШЕРСТВА, ГИНЕКОЛОГИИ И ПЕРИНАТОЛОГИИ  
ИМЕНИ АКАДЕМИКА В.И. КУЛАКОВА»**

*На правах рукописи*

**СОКОЛОВА**

**Анастасия Владимировна**

**ОПТИМИЗАЦИЯ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ  
ПАЦИЕНТОК СО СКЛЕРОАТРОФИЧЕСКИМ ЛИХЕНОМ ВУЛЬВЫ**

14.01.01 – акушерство и гинекология

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук,  
профессор Аполихина И.А.

Москва – 2021

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	4
ГЛАВА 1. СКЛЕРОАТРОФИЧЕСКИЙ ЛИХЕН ВУЛЬВЫ У ЖЕНЩИН (обзор литературы).....	11
1.1. Эпидемиологические аспекты и актуальность темы исследования.....	11
1.2. Современный взгляд на этиопатогенез склероатрофического лишена вульвы .....	12
1.2.1. Современный взгляд на молекулярный патогенез склероатрофического лишена вульвы.....	15
1.3. Факторы риска .....	17
1.4. Классификация склероатрофического лишена вульвы .....	18
1.5. Клиническая характеристика и диагностика склероатрофического лишена вульвы.....	20
1.6. Способы лечения склероатрофического лишена вульвы.....	22
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	28
2.1. Материал исследования .....	28
2.2. Методы исследования .....	30
2.2.1. Общеклинические методы исследования .....	32
2.2.2. Специальные методы обследования .....	33
2.3. Терапия локальными глюкокортикостероидами .....	40
2.4. Методика проведения фракционного СО <sub>2</sub> лазерного воздействия .....	41
2.5. Методика проведения PRP-терапии.....	44
2.6. Валидированные опросники .....	46
2.7. Статистическая обработка полученных результатов .....	47
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	49
3.1 Клиническая характеристика пациенток .....	50
3.2 Клинические проявления склероатрофического лишена вульвы .....	62
3.3. Результаты вульвоскопии .....	68
3.4 Результаты гистологического исследования.....	70
3.5. Результаты микробиологического исследования .....	74
3.6 Результаты ВПЧ тестирования .....	80
3.7 Результаты молекулярно – генетического исследования .....	82
3.8 Результаты электроэнцефалографического исследования .....	87
3.9 Результаты лечения пациенток со склероатрофическим лихеном вульвы .....	90
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	106
ВЫВОДЫ .....	119
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....	121
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ .....	122
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....	123

Приложение 1: Алгоритм ведения пациенток со склероатрофическим лихеном вульвы .....	135
Приложение 2: Протокол манипуляции введения плазмы, обогащённой тромбоцитами, в наружные половые органы.....	136
Приложение 3: Различия между группами в экспрессии генов .....	137
Приложение 5: Индекс женской сексуальной функции (анкета).....	139
Приложение 6: Индекс вагинального здоровья .....	141

## **ВВЕДЕНИЕ**

### **Актуальность темы исследования**

В структуре заболеваний наружных половых органов (НПО) лидирующую позицию занимает склероатрофический лишай вульвы (СЛВ) [1, 2]. Так, за последние десять лет (2003-2012) уровень заболеваемости СЛВ вырос с 14 до 22 на 100 000 женщин-лет [3]. Однако фактическая распространенность СЛВ вероятно выше, так как 1,8-30% женщин не имеют симптомов СЛВ [4, 5]. В то же время известно, что частота прогрессирования СЛВ до плоскоклеточного рака вульвы составляет от 2,1% до 7% [6-11]. Результаты исследований Davick и соавт. (2017) показали, что одному из трёх случаев плоскоклеточного рака вульвы предшествует СЛВ [12]. В то время как Leibowitch и соавт. (1990) считают, что развитие плоскоклеточного рака вульвы на фоне склероатрофического лишая (СЛ) встречается в 61% случаев [13]. В основе СЛВ лежат дистрофические и атрофические процессы в базальном слое эпидермиса и сосочковом слое дермы [14-18]. СЛВ может сопровождаться такими осложнениями, как формирование синехий и эрозий, рубцевание тканей, вплоть до структурных анатомических изменений НПО, что приводит к снижению качества жизни женщин, нарушению акта мочеиспускания, сексуальной функции и даже апареунии [19-23]. Несмотря на обилие гипотез, по-прежнему остаются неясными механизмы развития СЛВ и наиболее эффективные терапевтические стратегии, позволяющие достичь длительной ремиссии заболевания, что определяет актуальность данного исследования.

### **Степень разработанности темы исследования**

Существуют единичные исследования, описывающие молекулярно-генетические причины развития СЛВ. Большинство из них посвящены изучению метилирования генов [24, 25], регуляции экспрессии генов микроРНК -155-5p [26], онкотрансформации СЛ в рак вульвы [7, 27, 28]. Результаты исследований последних лет свидетельствуют о значимом вкладе аутоиммунных нарушений в патогенез СЛВ [29, 30]. Terlou и соавт.

исследовали аутоиммунный фенотип СЛВ и показали участие в патогенезе заболевания клеточного иммунного ответа, регулируемого Т-хелперами типа 1 с участием цитокина IFN- $\gamma$ . [31]. Gambichler et al. (2014), изучая изменения 5-гидроксиметилцитозина в ДНК, предположили aberrантную экспрессию генов, ассоциированных с аутоиммунным ответом и воспалением при СЛВ [32]. В ряде исследований показана роль видового состава микроорганизмов, колонизирующих кожу и кишечник, в возникновении различных дерматологических заболеваний [33-35]. Однако исследований по изучению видового состава микробиоты вульвы у женщин со СЛВ не проводилось.

Для понимания молекулярного патогенеза СЛВ и вклада воздействующих факторов была выбрана технология Наностринг (NanoString). Технология Наностринг (NanoString Technologies, США) впервые была описана в 2008 году (Geiss et al., 2008) [36]. Уникальность данного метода заключается в одномоментном исследовании до 800 генов. Технология Наностринг в настоящее время используется в диагностике рака молочной железы, матки и яичников, эндометриоза [37-40].

Традиционно для лечения СЛВ применяются локальные глюкокортикостероиды (ГКС) совместно с увлажняющими средствами (эмолентами). Тем не менее, даже после использования ГКС требуется длительная поддерживающая терапия, направленная на купирование остаточных симптомов и предотвращение рецидивов [41-43]. Стремительное развитие медицины обуславливает пересмотр подходов к лечению СЛВ. Кроме того, за последнее десятилетие в практику гинеколога внедрились новые инновационные методы лечения: фракционное CO<sub>2</sub> лазерное воздействие, воздействие высокочастотным сфокусированным ультразвуком (HIFU), PRP-терапия, клеточные и иные технологии. Так, результаты исследования Pagano и соавт. (2020) продемонстрировали эффективность и безопасность фракционного микроаблятивного CO<sub>2</sub> лазерного воздействия у пациенток, резистентных к локальным ГКС [44]. Также в работе Tedesco (2019) и соавт.

наблюдалось клиническое улучшение у 62% пациенток со СЛВ после введения плазмы, обогащённой тромбоцитами [45].

### **Цель исследования**

Повышение эффективности диагностики и лечения женщин со склероатрофическим лихеном вульвы с учетом клинических, микробиологических, морфологических и молекулярно-генетических особенностей заболевания.

### **Задачи исследования**

1. Определить частоту выявления по обращаемости и факторы риска СЛВ у женщин.
2. Оценить клинико - анамнестические данные пациенток со СЛВ.
3. Провести оценку гистологических признаков в биоптатах вульвы у пациенток со СЛВ.
4. Изучить состояние микробиоценоза вульвы у женщин со СЛВ.
5. Выявить особенности экспрессии генов, ассоциированных с работой иммунной системы, в биоптате вульвы у пациенток со СЛВ.
6. Разработать и оптимизировать методы дифференцированного подхода к лечению женщин со СЛВ.

### **Научная новизна исследования**

На основании проведённого исследования представлены и научно обоснованы новые данные о клинических, микробиологических и молекулярно-генетических особенностях СЛВ.

Впервые у пациенток со СЛВ с помощью технологии NanoString выявлены дифференциально экспрессирующиеся гены в тканях вульвы, отвечающие за развитие воспалительного ответа к антигенам УПМ (гены *CIQA*, *C2*, *CTLA4*, *CTSS*, *TNF*), и регулирующие ответ на собственные

антигены (гены *C4A/B*, *CCL13*, *CCL19*, *CD163*, *CD 53*, *CXCL1*, *CXCL2*, *CYBB*, *DEFB103B*, *DEFB4A*, *ID01*, *S100A8*, *S100A9*, *B2M*).

Впервые при изучении микробиоты вульвы у пациенток со СЛВ отмечена высокая степень общей микробной обсемененности ( $\geq 5 \lg$  КОЕ/мл). Среди УПМ чаще отмечается рост факультативно-анаэробных видов, таких как *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* и *Klebsiella pneumoniae*. Показан активный рост лактобацилл преимущественно в титре  $\geq 10^5$  КОЕ/мл, среди которых статистически значимо чаще определяется вид *L. gasseri*.

Расширено теоретическое представление о патогенезе СЛВ и предположена роль микробиоты вульвы как пускового механизма возникновения локального иммунного ответа у пациенток со СЛВ.

### **Практическая значимость полученных результатов**

Выявлены клиничко-anamнестические факторы риска развития СЛВ.

На основании изучения клиничко-морфологических данных предложены критерии оценки форм СЛВ, и рассчитаны временные интервалы ранней и поздней стадий заболевания, имеющие значение для прогноза и выбора терапии.

Усовершенствован алгоритм ведения пациенток со СЛВ, и разработан персонифицированный подход в зависимости от клинических проявлений заболевания у женщин репродуктивного и менопаузального возраста. Доказана эффективность медикаментозных и малоинвазивных методов лечения СЛВ: локальных глюкокортикостероидов, фракционного CO<sub>2</sub> лазерного воздействия и PRP-терапии.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Симптомы склероатрофического лишена вульвы не зависят от стадии заболевания и возраста пациенток, чаще отмечается зуд в ночное время и перед менструацией. Длительность заболевания более 5 лет является критерием поздней стадии (чувствительность 67,9% и специфичность 93%).

- Факторами риска склероатрофического лишена вульвы являются механическая травматизация вульвы и аутоиммунные заболевания.
2. Показана роль дисбаланса микробиоты вульвы как пускового механизма локального иммунного ответа у пациенток со склероатрофическим лихеном вульвы, проявляющегося в повышении экспрессии генов, участвующих в активации антимикробного ответа (гены *CIQA*, *C2*, *CTLA4*, *CTSS*, *TNF*) и развитии аутоиммунных реакций (гены *C4A/B*, *CCL13*, *CCL19*, *CD163*, *CD53*, *CXCL1*, *CXCL2*, *C4BB*, *DEFB103B*, *B4A*, *ID01*, *S100A8*, *S1009*, *B2M*).
  3. Фракционное CO<sub>2</sub> лазерное воздействие в сочетании с плазмой, обогащённой тромбоцитами, является наиболее эффективным способом лечения пациенток со СЛВ, особенно с диспареунией и сухостью. Локальные глюкокортикостероиды являются терапией первой линии преимущественно при зуде в области вульвы.

### **Личный вклад автора**

Автор принимал непосредственное участие в выборе темы исследования и определении ее методологической структуры, разработке цели и задач, сборе биологического материала и этапах молекулярно-генетического исследования, оформлении медицинской документации, лечении пациенток со СЛВ. Полученные результаты исследования были систематизированы, статистически обработаны и проанализированы диссертантом.

### **Степень достоверности полученных результатов**

Достоверность данных исследования подтверждается объемом выборки пациенток, включенных в исследование (102), а также использованием современных методов диагностики, соответствующих цели и задачам исследования. Анализ результатов проведён с применением современных адекватных статистических методов обработки данных.



### **Соответствие диссертации паспорту полученной специальности**

Научные положения диссертации соответствуют специальности 14.01.01 – «Акушерство и гинекология», полученные результаты соответствуют области исследования по специальности, пунктам 3, 4, 5 паспорта акушерства и гинекологии.

### **Апробация результатов исследования**

Апробация диссертации проведена на межклинической конференции (29 июля 2020) и заседании апробационной комиссии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России (24 декабря 2020 г., протокол №37). Материалы диссертации, основные положения и результаты работы были доложены и обсуждены на: XIII Международном конгрессе по репродуктивной медицине (Москва 2019), XXV Юбилейном Всероссийском конгрессе с международным участием «Амбулаторно-поликлиническая помощь» (Москва, 2019), I международном конгрессе по патологии шейки матки, влагалища и вульвы (Москва, 29 сентября 2019), международном саммите NANOSTRING 2019 (Москва, октябрь 2019), международном конгрессе AIME 2020 (Париж, 5 июля 2020г., в формате онлайн-трансляции), обучающем цикле тематического усовершенствования врачей по эстетической гинекологии (Москва 2018-2021гг),

### **Внедрение результатов исследования в практику**

Практические рекомендации диссертационного исследования используются в практической деятельности врачей акушеров-гинекологов отделения эстетической гинекологии и реабилитации ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России и членов ассоциации специалистов по эстетической гинекологии (АСЭГ). Материалы данной работы используются в образовательных мероприятиях, конгрессах, семинарах и форумах.

По теме диссертации опубликовано 7 научных трудов, в том числе 6 – в научных рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России и индексируемых в SCOPUS, а также учебно-методическое пособие.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертационная работа состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы и 6 приложений. Работа изложена на 141 страницах, проиллюстрирована 57 рисунками, включает 22 таблицу. Библиографический указатель содержит 163 литературных источников, из них - 26 отечественных и 137 зарубежных авторов.

# ГЛАВА 1. СКЛЕРОАТРОФИЧЕСКИЙ ЛИХЕН ВУЛЬВЫ У ЖЕНЩИН (обзор литературы)

## 1.1. Эпидемиологические аспекты и актуальность темы исследования

В настоящее время заболевания вульвы являются одной из наиболее изучаемых тем в амбулаторно-гинекологической практике. Так, в 2014 году они регистрировались в 6,5%, однако в 2019 году их распространённость увеличилась до 37% (по обращаемости в ОЭГР ФГБУ «НМИЦ им. акад. В.И. Кулакова» МЗ РФ), что, возможно, связано с повышением уровня диагностики заболеваний вульвы и квалификации врачей [46]. В структуре заболеваний НПО лидирующую позицию занимает склероатрофический лихен вульвы (СЛВ), который в 2018 году по данным объединения Джеймса Линда вошёл в первую десятку приоритетных для исследований заболеваний [2]. В основе СЛВ лежат дистрофические и атрофические процессы в коже НПО, которые были замечены и независимо переоткрыты учёными: Weier R.F. (1875г.), Breisky A.E. (1885г.), Hallopeau, (1887г.) [14-16]. По данным Норе (2019) в акушерско-гинекологической практике регистрируется один случай заболеваемости СЛВ на 59 женщин репродуктивного возраста и на 30 пациенток в менопаузальном периоде, и всего один случай на 300-1000 женщин, обращающихся к дерматологам [47]. В целом склероатрофический лихен (СЛ) входит в число орфанных заболеваний с выявляемостью 0,1 – 0,3% в больницах общего профиля согласно данным информационного центра по генетическим и редким заболеваниям (GARD), Национальной организации по редким заболеваниям (NORD) и Национального института здоровья (NIH) [30]. Распространённость СЛВ значительно варьирует в популяции в зависимости от таких факторов, как пол, возраст, национальность, место проживания и уровень квалификации специалистов [29]. Так, соотношение женского и мужского населения, имеющих СЛ НПО, составляет 6:1 и 10:1, соответственно [48]. Противоположные значения наблюдаются в детском возрасте, где превалирует заболеваемость СЛ НПО среди мальчиков и составляет 1:200, по сравнению с девочками - 1: 900 [41, 49]. Возможно, это связано с яркой клинической

картиной в виде фимоза головки полового члена, нарушения мочеиспускания и неспецифическими проявлениями на ранних стадиях заболевания у девочек. СЛВ чаще наблюдается среди женщины европеоидной расы и темнокожих пациенток [29].

Риск прогрессии СЛВ до злокачественной трансформации, преимущественно в плоскоклеточный рак вульвы, составляет 2,1 – 7% [6-10, 50]. Вместе с тем в исследовании Leibowitch и соавт. (1990) показано, что развитие плоскоклеточного рака вульвы в 61% наблюдается на фоне СЛВ [13].

## **1.2. Современный взгляд на этиопатогенез склероатрофического лишена вульвы**

Склероатрофический лишень (*лат., lichen, лишай*) – многофакторное полиэтиологичное заболевание, характеризующееся прогрессирующей дистрофией кожи преимущественно наружных половых органов, приводящей к анатомическим и функциональным изменениям.

Этиология СЛВ по настоящее время является предметом научного поиска. Среди предполагаемых причин развития заболевания выделяют: иммунологические, гормональные, вирусно-инфекционные, генетические и механические факторы. Каждый из них отчасти объясняет этиологические аспекты развития заболевания, в совокупности формируя полноценную патогенетическую теорию, однако единой концепции развития СЛВ в настоящее время не существует.

Теория гормональных изменений была одной из первых среди выдвигаемых причин развития заболевания. Так, СЛВ наиболее распространён среди женского населения и имеет два пика заболеваемости: у девочек в препубертатном возрасте (в среднем в 7,6 лет) и у женщин в постменопаузе (в среднем 60 лет) [29]. Напротив, во время беременности зуд в НПО уменьшается [51]. По данным Günthert (2008) и соавт. у женщин репродуктивного возраста, использующих оральные контрацептивы, особенно с антиандрогенным эффектом, риск развития СЛВ выше [52], однако в

исследовании Virgili и соавт. (2016), в которое включены 392 пациентки со СЛВ, данная связь не прослеживалась [53].

По данным Eisendle (2008) дистрофические изменения эпидермодермального слоя при СЛВ связаны с инфицированием спирохетой *Borrelia burgdorferi*, которая определяется в 63% биопсийных образцов [54], и в меньшей степени (37%) при идентификации методом ПЦР. Однако аналогичные исследования не показали значимой связи между *B. burgdorferi* и СЛ НПО [55, 56]. По данным отечественных авторов дистрофические изменения наружных половых органов обусловлены длительными воспалительными процессами - вульвитами, индуцированными *Candida albicans* [57].

Среди вирусных агентов основную патогенетическую роль отводят вирусу папилломы человека (ВПЧ) и герпесвирусной инфекции (ВПГ): вирус Эпштейна-Барр, ВПГ-1,2,7 типов. ВПЧ проникает в базальные клетки эпителия кожи или слизистой оболочки через поврежденные участки вследствие микротравм и воспалительных процессов [58]. При этом вирусу необходимо внедриться не просто в базальный слой эпителия, а в плюрипотентную стволовую клетку. В мире насчитывается около 200 типов ВПЧ, из них слизистые оболочки аногенитального тракта и эпидермис кожи поражают 30 типов [59]. По мнению Maria R. Nasca (2018), у пациенток со СЛ превалируют пять типов ВПЧ высокого онкогенного риска: 16, 45, 18, 31 и 68, из которых наиболее распространённым является ВПЧ 16 типа [60]. Следует отметить, что наиболее сильная ассоциация между ВПЧ и СЛ НПО прослеживается в мужской популяции (29% и 8% среди женщин). В настоящее время среди вирусных агентов вирус Эпштейн-Барр (ВЭБ), также известный как ВПГ-4, считается основным этиологическим фактором возникновения СЛВ и определяется в биоптатах вульвы в 26,5 - 38,3% [61, 62].

На долю генетических факторов отводится от 5,4% до 12% [53, 63]. Сообщалось о случаях семейных форм СЛВ, и была обнаружена связь с антигенами HLA класса II [64, 65]. Семейные случаи заболеваемости СЛ,

среди родственников первой линии, наблюдаются чаще между матерью и дочерью, монозиготными и дизиготными близнецами, братьями и сёстрами. В настоящее время исследователи предполагают аутосомно-доминантный тип наследования СЛВ с неполной пенетрантностью [63]. В исследовании Норе и соавт. геномное профилирование пациенток со СЛВ показало вклад мутаций в гене *CD177* (белок, кодируемый этим геном участвует в активации провоспалительных лейкоцитов - нейтрофилов), гене *CD200* (белок, кодируемый данным геном, участвует в подавлении функции макрофагов), гене *AGAP4* (ген, кодирующий белок анкирин, определяющийся в эпителиальных клетках), гене *ANKRD18A* (участие в клеточном росте, регуляции клеточного цикла, сигнальной трансдукции) [47]. Следует отметить, что пациентки с отягощённым по СЛ семейным анамнезом имеют повышенный риск развития рака вульвы (4,1 %, против 1,2%) [30, 63]. В настоящее время в мире ведутся поиски ранних маркёров СЛВ и рака вульвы. Так, по данным Liu и соавт. (2012) гиперметилирование в гене *ANKRD18A* может являться весомым молекулярным событием, свидетельствующем о злокачественной трансформации клеток [66].

Результаты исследований последних лет указывают, что аутоиммунные нарушения вносят значительный вклад в патогенез СЛВ [29, 30]. Так, у женщин со СЛВ наблюдается одно или несколько аутоиммунных заболеваний: аутоиммунный тиреоидит и другие заболевания щитовидной железы, витилиго, неспецифический язвенный колит, очаговая алопеция, сахарный диабет, целиакия, злокачественная анемия и другие [29, 67-69]. Заболевания щитовидной железы наблюдаются у 29,9% пациенток со СЛ, что в 5-30 раз выше среди населения в целом [70].

Показана роль травматизации, воздействия раздражающих веществ и аллергенов, а также метаболических расстройств, связанных с нарушением кровообращения [71]. Оксидативный стресс и выработка активных форм кислорода, с одной стороны, стимулируют дерматосклероз, а с другой стороны, приводят к возникновению мутаций в генах, ассоциированных с

опухолевым ростом. Кроме того, нарушение локального иммунного ответа, характерное для СЛВ, может формировать благоприятный фон для развития плоскоклеточного рака вульвы [72].

### 1.2.1. Современный взгляд на молекулярный патогенез склероатрофического лишена вульвы

Несмотря на обилие гипотез, этиология и молекулярные триггерные механизмы развития СЛВ остаются неизвестными. При исследовании гистологических образцов биоптатов вульвы у пациенток со СЛВ определяется отёчность и воспалительный инфильтрат. Предположительно, белок внеклеточного матрикса 1 (ЕСМ1), расположенный на стыке эпидермодермального слоя кожи, является аутоантигеном и приводит к активации и миграции Т-лимфоцитов, формированию иммунного ответа и воспалительной реакции. ЕСМ1 выполняет структурообразующую функцию, отвечает за целостность кожи, выступая в роли «биологического клея». В исследовании Howard и соавт. (2004) показали, что в 74% у женщин со СЛВ определяются аутоантитела к ЕСМ1, по сравнению с 7% в группе контроля [73]. Gambichler и соавт. (2013), изучая изменения 5-гидроксиметилцитозина в ДНК предположили аберрантную экспрессию генов, ассоциированных с аутоиммунным ответом и воспалением при СЛВ [32].

Аутоиммунный фенотип СЛВ исследован Terlou и соавт. (2012) и было показано, что в патогенезе данного заболевания участвует гуморальный ответ, регулируемый Т-хелперами типа 1 с участием провоспалительных цитокинов IL1 $\alpha$ , IL7, IL15, IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$  и TGF $\beta$ 2 [31]. Кроме того, выявлена активация гена *BIC*, кодирующего микроРНК-155 (miR-155), которая в свою очередь играет важную роль в регуляции активности 240 генов. Кодируемые ими белки участвуют во многих сигнальных путях, связанных с воспалением, аутоиммунитетом, малигнизацией, ответом на различные инфекции. Таким образом, избыточная экспрессия микроРНК-155 в иммунных клетках (Т и В-лимфоцитах, макрофагах и моноцитах) влияет на синтез цитокинов,

хемокинов, транскрипционных факторов и дифференцировку Т-хелперов 1. Показано, что гормональные и ферментные дисбалансы, стрессовые факторы и другие воздействия приводят к эпигенетическим нарушениям (изменениям метильного статуса генома), изменяющие экспрессию генов и их регуляцию на основе микроРНК. По данным Terlou и соавт. (2012) для СЛВ характерна избыточная экспрессия микроРНК-155, в 9,5 раз выше по сравнению с группой контроля [31]. Следует отметить, что экспрессия самой микроРНК-155 регулируется NF-κB, AP-1 (activator protein 1) и TLR2 [30], а также BRCA1 [74]. Кроме подавления местного иммунитета, экспрессия микроРНК-155 ингибирует экспрессию генов *FOXO3* и *CDKN1B*, что приводит к пролиферации фибробластов и повышению синтеза коллагена. В свою очередь экспрессия белка кератиноцитов галектина – 7, наоборот, блокирует синтез фибробластов, но способствует трансформации коллагена I типа в коллаген III типа и уменьшению количество эластических волокон в очаге СЛ, как в эпидермисе, так и в дерме [30].

Активация Th1 клеточного иммунного ответа с повышением секреции провоспалительных цитокинов IFN $\gamma$  в очаге СЛВ и ингибирование ответа против аутоантигена, предположительно являются главными источниками формирования воспалительного инфильтрата, вместе с образованием аутоантител к белку внеклеточного матрикса 1 (ECM1).

Несмотря на многочисленные исследования, посвящённые изучению этиологических и патогенетических факторов СЛВ, остаются неясными механизмы развития заболевания. Большинство исследователей считают аутоиммунные нарушения наиболее значимым фактором в развитии заболевания. Значительная вариабельность клинико-гинекологических проявлений позволяют предположить наличие гетерогенности заболевания на молекулярном уровне.



### 1.3. Факторы риска

Длительное воздействие механических, физических и химических факторов (травмы или чрезмерное трение, рубцовые деформации, воздействие высоких температур и хроническое раздражение мочой) могут способствовать изменению локальных иммунных реакций и, как следствие, развитию дистрофических процессов. Интересен факт рецидивирования СЛВ вдоль рубцов после вульвэктомии [75]. В кожном трансплантате, пересаженном на вульву, развивался СЛ, а склеротически изменённая кожа вульвы становилась удовлетворительной при пересадке на бедро [76], что свидетельствует о роли местных факторов в развитии заболевания.

Согласно данным современных исследований среди факторов образа жизни у пациенток со СЛВ отмечаются избыточный вес и ожирение, сидячий образ жизни, погрешности в диете (употребление таких продуктов, как свинина, острая и жареная пища), что свидетельствует о метаболическом и микроциркуляторном вкладе в многофакторный патогенез СЛВ [53, 77, 78].

Не обнаружена ассоциация СЛВ с табакокурением, как фактором, подавляющим местный иммунитет. При анализе социальных групп чаще заболевание прослеживалось среди пациенток со средним и высшим образованием [53].

Как сказано ранее, наиболее частые ассоциации прослеживаются между СЛВ и аутоиммунными заболеваниями, в особенности болезнями щитовидной железы. Частота и комбинация СЛВ с заболеваниями других органов и систем значительно варьируются по данным разных исследований и популяционных групп. Так, в Итальянской популяции СЛВ связан с метаболическим синдромом, артериальной гипертензией и гипотиреозом [53]. В Америке у пациенток со СЛВ статистически значимо чаще выявлялись заболевания кишечника воспалительного характера, хронические запоры, синдром раздраженного кишечника, а также недержание мочи, в особенности urgentный и стрессовый типы [77, 79, 80], что отражает наличие коморбидных расстройств у пациенток со СЛВ.

#### 1.4. Классификация склероатрофического лишена вульвы

В литературе имеется многообразие терминов, описывающих СЛВ: крауроз вульвы, каплевидная склеродермия, каплевидная морфеа, лейкоплакический вульвит, «болезнь белых пятен», белый Лишай Цумбуша, хроническая дистрофия вульвы, - что свидетельствует об отсутствии единых взглядов на патологию вульву и обуславливает актуальность выбранной темы исследования. Данная неоднородность в терминологии отдалает разработку единых стандартов диагностики и, следовательно, лечения СЛВ. В 1976г Friedrich E.G. предложил изменить термин склероатрофический лишень вульвы на склерозирующий лишень (lichen sclerosus), т.к. атрофия тканей, свойственная данному поражению, наблюдается не всегда и чаще на поздних стадиях заболевания [81]. Инициатива была поддержана Международным обществом по изучению заболеваний влагалища и вульвы (ISSVD). С 1993 года, согласно консенсусу ISSVD и Международного общества по изучению гинекологической патологии (ISGP), СЛВ был отнесён к доброкачественным заболеваниям вульвы. В соответствии с последней классификацией (ISSVD 2011 г.) СЛВ вместе с витилиго, поствоспалительной гипопигментацией, простым плоским лишаем, вульварной интраэпителиальной неоплазией и плоскоклеточным раком входит в группу гипопигментированных заболеваний, проявляющихся пятнами и бляшками [82].

СЛВ находится на стыке двух специальностей – дерматологии и гинекологии. Согласно классификации дерматологов, разработанной S. Peterson (1995), что отражено в отечественных клинических рекомендациях Российского общества дерматовенерологов и косметологов по локализованной склеродермии (2016г.), СЛВ относится к ограниченной (локализованной) бляшечной склеродермии [83, 84, 85, 86]. В настоящее время данные рекомендации пересматриваются с участием гинекологов. Российская Ассоциация специалистов по эстетической гинекологии (АСЭГ) солидарна с определением заболевания, как склерозирующий лишень вульвы. Однако,

учитывая шифр заболевания согласно МКБ-10: L90.0 (*Лишай склеротический и атрофический*), N90.4 (*Лейкоплакия вульвы*); N90.5 (*Атрофия вульвы*), N90.8 (*Другие уточненные невоспалительные болезни вульвы и промежности*) - в данной работе применяется термин склероатрофический лихен вульвы.

На сегодняшний день не существует единого стандарта определения степени тяжести СЛВ. Günthert и соавт. (2012) предложили разделить СЛВ на две степени, соответствующие умеренным или выраженные изменениям (табл. 1) [87].

**Таблица 1. Клиническая шкала оценки тяжести склероатрофического лихена вульвы (Günthert и соавт., 2012).**

Проявления заболевания	1 степень (умеренные изменения)	2 степень (выраженные изменения)
Эрозии	1-2 небольшие эрозии	Более 2 эрозий или слияние нескольких небольших эрозий
Гиперкератоз	До 10% площади поражения наружных половых органов	Более 10% площади поражения наружных половых органов
Наличие трещин	Трещина задней спайки	Трещины наружных половых органов
Синехии половых губ	Частичное сращение	Полное сращение
Стеноз	Вход во влагалище пропускает два поперечных пальца	Вход во влагалище пропускает менее двух поперечных пальцев
Атрофия	Уменьшение в объёме малых половых губ и капюшона клитора	Полное расплавление малых половых губ и капюшона клитора. Нарушение архитектоники НПО

В Японии распространённые поражения кожи, в том числе системные проявления оцениваются в 1 балл, функциональные нарушения, связанные со СЛВ - в 2 балла. На основе суммы баллов выставляется степень тяжести: СЛВ тяжелой степени считается от двух баллов и выше [88]. По данным других исследователей степень тяжести СЛВ определяется сочетанием таких симптомов, как зуд, жжение и диспареуния [89]. Попытки обобщить и измерить степень тяжести СЛВ на международном консенсусе «Delphi» (2018 г.) так и не были достигнуты [23, 90].

## 1.5. Клиническая характеристика и диагностика склероатрофического лихена вульвы

Основным симптомом СЛВ является зуд, который по данным ряда авторов наблюдается у 98% пациенток [5]. Зуд вульвы имеет как постоянный, так и периодический характер, встречается преимущественно в ночное время и не сопровождается чувством облегчения после расчёсывания. Среди других симптомов заболевания могут быть диспареуния, изменение архитектоники и окраски НПО, трещины, а также нарушение функции опорожнения кишечника, что связано с перианальным распространением очагов СЛВ, и наблюдается чаще у девочек [91]. В тоже время, по данным других исследований, у 39% женщин СЛВ протекает бессимптомно [4].

Большинство клиницистов описывают лишь один симптом СЛВ – лейкоплакия/лейкодерма (белая окраска кожи, которая по данным гистологического исследования может быть с атрофией или без неё) [92]. Schlosser В. (2015) и соавт. представили наиболее подробное описание очагов СЛВ [93]:

- Слабопигментированные бледные участки с признаками атрофии в виде сморщенной или «измятой бумаги» с блестящей поверхностью
- Склерозированные участки белесоватого цвета
- Гиперкератоз или лейкоплакия (утолщение, огрубление кожи)
- Гиперемия
- Петехии (локальные кровоизлияния в ткань вульвы)
- Эрозии и изъязвления
- Трещины
- Рубцевание ткани

СЛ чаще определяется на малых половых губах и в складках половых губ (76%-87%), капюшоне клитора (70%-72%), промежности (68%-85%) [94] и перианальной области (32%), образуя рисунок в виде восьмерки [21, 95]. В

настоящее время считается, что распространение во влагалище не характерно для СЛВ [96, 97].

Прогрессирование СЛВ проявляется нарушением архитектоники НПО в виде рубцевания тканей, синехий половых губ, сглаживания капюшона клитора, уменьшения размеров преддверия влагалища, что приводит к нарушению сексуальной функции и даже акта мочеиспускания [21, 23, 93]. Наличие контактной болезненности и кровоточивости, эрозий и изъязвлений, сосочковых разрастаний свидетельствует о возможном развитии на фоне СЛВ VIN и/или плоскоклеточного рака гениталий [50]. У 13-20% пациенток вместе с НПО в процесс вовлекаются различные участки тела: туловище, шея, плечи, подмышечные впадины, ягодицы, бедра, в редких случаях возможно поражение полости рта и ногтевых пластин [94].

Актуальным остаётся вопрос стадирования СЛВ. Latini и соавт. (2018г) разделили СЛВ на раннюю и позднюю стадии [98]. Основным критерием для поздней стадии стали структурные анатомические изменения наружных половых органов. Данная классификация удобна и крайне важна для определения тактики лечения: на ранней стадии авторы рекомендуют проводить местное консервативное лечение, при поздней требуется системный подход, хирургическое воздействие или введение стволовых клеток [98].

Международное общество ISSVD, в которое входят гинекологи, дерматологи, морфологи, в 2011 году определило клиническую терминологию, классификацию и принципы диагностики дерматозов вульвы. Согласно ISSVD диагностика заболеваний вульвы происходит в четыре этапа: 1) осмотр кожных покровов наружных половых органов и тела и описание кожного элемента (узелок, папула, петехии и т.д.); 2) характеристика очага поражения: цвет, границы, наличие воспалительного венчика; 3) дифференциальная диагностика с заболеваниями вульвы; 4) в сомнительных случаях рекомендуется мультифокальная биопсия вульвы с последующим гистологическим исследованием [99].

Показаниями к биопсии вульвы являются [46]:

- подозрение на опухолевидные и злокачественные образования (участки эрозий, изъязвлений, сосочковые разрастания, гиперпигментация)
- отсутствие эффекта от терапии ГКС в течение 3 месяцев
- дифференциальная диагностика (с вульварной интраэпителиальной неоплазией вульвы (VIN), красным плоским лишаем и другими дерматозами вульвы)

Классическое гистологическое заключение, свидетельствующее о СЛВ, включает: гиперкератоз, акантоз, очаговую атрофию эпидермиса, лимфоидную инфильтрацию в сосочковом слое дермы, гомогенизацию коллагена в дерме и расширение капилляров [17]. Гистологическая картина ранних стадий СЛВ значительно отличается от поздних, где более выражены атрофия эпидермиса, дермальный склероз и расширенные сосуды [7, 18, 100]. Несомненно, важное значение имеет правильная интерпретация гистологического исследования, ведь наличие определённых симптомов, таких как эозинофильный спонгиоз, выраженный экзоцитоз лимфоцитов и дермальные эозинофилы, предусматривают слабый терапевтический ответ [7].

Таким образом, знания о СЛВ продолжают расширяться, открывая новые перспективы в диагностике, и, соответственно, лечении.

### **1.6. Способы лечения склероатрофического лишена вульвы**

Для лечения СЛВ используются различные терапевтические стратегии, которые включают: кортикостероиды, локальные иммунодепрессанты, пенициллинотерапию, физиотерапевтические методы, антифиброзные средства (гиалуронидаза, лидаза), фотодинамическую и другие виды терапии [101, 102]. Терапевтические схемы варьируются в зависимости от специальности врача и оснащения медицинского учреждения (табл. 2). Несомненно, важен комплексный подход к лечению СЛВ.

**Таблица 2. Сравнительная таблица эффективности способов лечения склероатрофического лишена вульвы у женщин [102].**

Метод лечения	Год внедрения в практику	Рекомендуемая схема лечения	Уровень доказательности/ степень рекомендации
Препараты тестостерона	1945	Не рекомендованы в режиме монотерапии	Нет доказательной базы
Синтетические эстрогены	1952	Не рекомендованы в режиме монотерапии	Нет доказательной базы
Топические глюкокортикостероиды	1961	1 раз в сутки в течение первого месяца, далее через день один месяц и 2 раза в неделю в течение одного месяца до исчезновения симптомов	1a/A
Инъекции глюкокортикостероидов	1974	1 раз в месяц в течение 4 месяцев	1b /A
Хирургическая лазерная СО <sub>2</sub> абляция	1991	Однократно	4/C
Фотодинамическая терапия (фотосенсибилизатор 0,5% гель фотодитазин и 20 % мазь 5-аминолевулиновой кислоты)	1999	Однократно или дважды с интервалом в 6 месяцев	3/C
Ингибиторы кальциневрина (локальные иммунодепрессанты)	2003	2 раза в сутки в течение трёх месяцев (при наличии остаточных симптомов однократное нанесение в день еще 3 месяца)	1a / A-B
Воздействие HIFU (высокочастотный ультразвук)	2010	2-3 раза с интервалом в 3 месяца	3-4/C
Фототермическая реконструкция тканей вульвы (СО <sub>2</sub> , эрбиевый лазеры)	2015	1 раз в 4-6 недель № 2-4	3-4/C
PRP- терапия (плазма, обогащённая тромбоцитами)	2016 2010 (совместно с адипоцитами)	1 раз в 15–28 дней № 3–5, рекомендуется сочетать с другими методами лечения	3–4/ C
Аутологичные стволовые клетки	2015 2010 (совместно с PRP)	1 раз в 3–6 месяцев дважды	3–4/ C
<p><b>Уровни достоверности доказательств [Burns 2011]:</b>            1a – Мета-анализ рандомизированных контролируемых исследований (РКИ)            1b – Хотя бы одно РКИ            2a – Хотя бы одно хорошо выполненное контролируемое исследование без рандомизации            2b – Хотя бы одно хорошо выполненное квазиэкспериментальное исследование            3 – Хорошо выполненные неэкспериментальные исследования: сравнительные, корреляционные или систематический обзор серии «случай-контроль»            4 – Серия случаев (низкого качества) и исследования «случай-контроль»            5 - Мнение эксперта в виде обоснования механизма действия вмешательства, стендовые исследования</p> <p><b>Степени убедительности рекомендаций [Burns 2011]:</b>            А – Однозначная (сильная) рекомендация. Основана на клинических исследованиях хорошего качества, применимых к данной специфической рекомендации, включающих по меньшей мере одно РКИ            В – Неоднозначная рекомендация. Основана на результатах клинических исследований хорошего дизайна, но без рандомизации            С – Низкая (слабая) рекомендация. Составлена при отсутствии клинических исследований хорошего качества, непосредственно применимых к данной рекомендации            D – Достоверность доказательства 5 уровня: мало или нет систематических эмпирических данных</p>			

В РКИ, проведённом Virgili A. и соавт. (2014), с участием пятидесяти четырёх пациенток со СЛВ, показана высокая эффективность и хорошая переносимость 0,05% клобетазола пропионат и 0,1% мометазона фууроата [103]. V. Pergialiotis и соавт. (2020) в метаанализе, в который были включены 954 женщины со СЛВ, показали, что мазь 0,05% клобетазола пропионат превосходит аналогичные консервативные способы лечения СЛВ, однако риск рецидива заболевания был ниже после приёма пимекролимуса [42]. По настоящее время ГКС являются терапией первой линии в лечении СЛВ [71, 103]. Однако ГКС, как и другие, локально наносимые средства, не влияют на ремоделирование тканей. Кроме того, всё чаще встречаются случаи резистентности и побочных эффектов на ГКС: истончение кожи, реакция рикошета, рубцевание тканей, реактивация грибковой и ВПЧ инфекций [104]. ГКС также нельзя наносить на слизистые оболочки ввиду повышенного риска их атрофии.

За последнее десятилетие в практику гинеколога внедрились новые инновационные методы лечения, такие как фракционный CO<sub>2</sub> лазерный фототермолиз (ФЛФ), PRP-терапия, клеточные и иные технологии. Они обладают широким спектром терапевтического действия, направленного на нео- и ангиогенез, имеют минимальное количество противопоказаний, побочных эффектов и могут применяться у женщин детородного возраста, пациенток с минимальным количеством повреждений на вульве, а также эффективно позволяют решить проблемы недержания мочи, которые часто наблюдаются у пациенток со СЛВ.

Актуальным остаётся применение метода фотодинамической терапии (ФДТ), основанного на нанесении фотосенсибилизатора на участок лихенификации на вульве, с последующим световым воздействием. Фотодинамическая терапия является эффективным органосохраняющим методом, имеющим эффективность от 3 месяцев до 1 года и более [105, 106]. Существует высокоэффективный метод лечения СЛВ высокоинтенсивным сфокусированным ультразвуком (HIFU), действие которого основано на



термическом эффекте «концентрированной» акустической волны сверхвысокой частоты и мощности, и эффекте кавитации, благодаря которым возможна деструкция патологических образований с минимальным вовлечением здоровых тканей. В 51% наступает полная клиническая ремиссия заболевания, в 47% частичная. Однако в 6,5% случаев возможны осложнения в виде пузырьковых образований, волдырей, ожогов и других нарушений целостности кожи [107]. В целом, HIFU-воздействие и ФДТ удобны в применении, не требуют постоянного контроля со стороны пациенток и применяются в случае лечения запущенных и агрессивных форм СЛ НПО, вульварной интраэпителиальной неоплазии I-III степеней. Однако по сравнению с другими методами имеют более высокий риск осложнений [108].

По настоящее время использование эстриолсодержащих препаратов для лечения пациенток со СЛВ является спорным вопросом. Эффективность локальных эстрогенов обусловлена отслоением гиперпластических бляшек, при этом они не влияют на синтез нового коллагена фибробластами [109 Mahonen, 1998].

По данным Godoy (2015) при СЛВ повышается экспрессия коллагенов I и III типов и происходит избыточное накопление коллагена V типа, уменьшение количества эластических волокон и их фрагментация, что обуславливает дезорганизацию тканей и изменение архитектоники наружных половых органов [30, 110]. Кроме того, в работе Martin и соавт. (2012) показана связь между повышенным синтезом коллагена V типа и утолщением кожи и предположена роль данного коллагена в патогенезе системного склероза [111].

При СЛВ повреждаются срединные структуры кожи - шиповатый, базальный слой эпидермиса и сосочковый слой дермы [30], которые доступны сильно сфокусированным пучкам света, имеющим достаточную глубину оптического проникновения – лазерным лучам. Лазерная CO<sub>2</sub> абляция очагов СЛВ применяется с 1991г. Имеется несколько видов лазерной энергии, использующихся в лечении СЛВ: Er: YAG, эрбиевый (Arroyo, 2017, Gómez-

Friero 2019), Nd: YAG, неодимовый (Bizjak 2019) и CO<sub>2</sub>, углекислотный (Windahl 2006, Preti 2019, Pagano 2020) лазеры [44, 112 -115]. На сегодняшний день наибольшее число исследований посвящено фракционному CO<sub>2</sub> лазерному фототермолизу. Активной средой фракционного CO<sub>2</sub> лазера является углекислый газ, длина волны составляет 10600 нм, хромофором является вода. По сравнению с неабляционным воздействием CO<sub>2</sub> лазеры имеют более выраженный и устойчивый клинический эффект. При этом фракционный режим уменьшает процент повреждения ткани, защищает ее от избыточного перегрева и необратимой травматизации [116]. Импульсный режим (D-pulse), излучаемый CO<sub>2</sub> лазером, защищает хрупкие атрофичные ткани вульвы от перегрева, а технология SmartPulse (S-pulse) применяется для ремоделирования плотных лихенифицированных участков на коже вульвы у пациенток со СЛВ [117]. В ходе фракционного CO<sub>2</sub> лазерного воздействия запускается реакция асептического воспаления, что вызывает индукцию транскрипционного фактора AP – 1 и приводит к повышению количества фрагментированного коллагена и деградирующих металлопротеиназ. В репаративной фазе происходит пролиферация фибробластов, увеличение количества трансформирующего фактора роста TGF – b, восстановление межклеточного матрикса, неоколлагенез I и III типов. Также наблюдается увеличение секреции основного фактора роста фибробластов (bFGF) и подавление секреции трансформирующего фактора роста b1 (TGF-b1), которые участвуют в регуляции синтеза коллагена и препятствуют чрезмерному фиброзу [118]. На данный момент проведено несколько клинических исследований, показавших высокую эффективность фракционного CO<sub>2</sub> лазерного фототермолиза в лечении, по результатам которых не выявлено побочных эффектов [44, 119, 120]. Противопоказаниями к проведению манипуляции являются: заболевания мочеполовых путей и экстрагенитальные болезни, острые и хронические в стадии обострения, злокачественные образования, лихорадка неясного генеза, беременность и период лактации.

Большой терапевтический потенциал также представляет PRP-терапия (PRP - плазма, обогащённая тромбоцитами или богатая тромбоцитами плазма) - это препарат, получаемый из крови пациента, содержащий аутологичную плазму с повышенной концентрацией тромбоцитов [121]. Мощный терапевтический потенциал PRP обусловлен факторами роста (VEGF, EGF, PDGF, TGF- $\beta$ , FGF и пр.), содержащимися в  $\alpha$  - гранулах тромбоцитов. Суть PRP-терапии заключается в создании в тканях благоприятных условий, способствующих ускорению их восстановительного потенциала. Благодаря комплексу факторов роста, цито - и хемокинов, PRP усиливает местный иммунитет, обладает противовоспалительным и обезболивающим свойствами, сопоставимыми с действием кортикостероидов. Заслуживает внимание факт противомикробной активности плазмы, обогащённой тромбоцитами, в отношении *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, в том числе пенициллин-резистентного, *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans* [122, 123]. По данным исследования Tedesco и соавт. (2019г.) после введения PRP в очаги СЛВ в 62% наблюдалось клиническое улучшение [45].

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Материал исследования

В соответствии с целью исследования и поставленными для её решения задачами в период с 2017 по 2020 гг. были обследованы 215 женщин в возрасте от 18 до 78 лет, обратившиеся в отделение эстетической гинекологии и реабилитации ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» МЗ РФ. Согласно критериям включения и исключения, женщины были разделены на две группы: группа I (основная) - пациентки со склероатрофическим лихеном вульвы (n=102); II (контрольная) - женщины без признаков СЛВ (n=113). После подписания информированного согласия на лечение пациентки основной группы (n=63) в зависимости от способа лечения СЛВ были разделены на 3 подгруппы:

*Подгруппа 1* получала лечение локальными глюкокортикостероидами (0,05% мазь клобетазола пропионата), (n = 17);

*Подгруппа 2* - воздействие фракционным CO<sub>2</sub> лазером (n = 25);

*Подгруппа 3* - комбинированная терапия очагов СЛВ: воздействие фракционным CO<sub>2</sub> лазером и введение аутологичной плазмы крови, богатой тромбоцитами (n = 21).

Исследование получило одобрение комиссии по этике биомедицинских исследований (протокол №12, заседание от 21.12.2017). Дизайн исследования представлен на рис. 1.

*Критериями включения в исследование являлись:*

*Основная группа:*

1. Возраст пациенток от 18 до 80 лет;
2. Наличие склероатрофического лихена вульвы;
3. Подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

*Подгруппы основной группы:*

1. Гистологическое подтверждение склероатрофического лихена вульвы;
2. Способность следовать требованиям протокола.

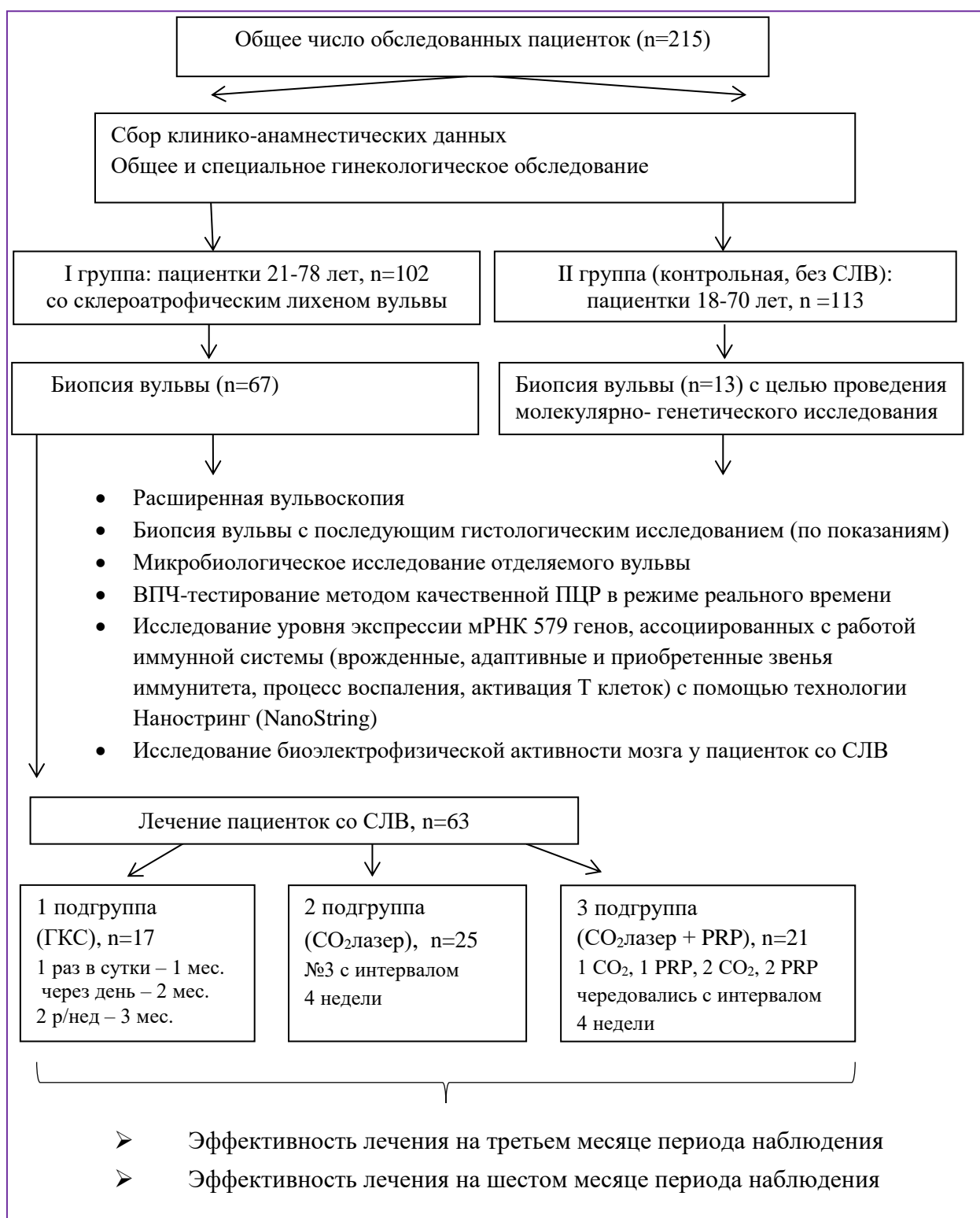
*Контрольная группа:*

1. Возраст пациенток от 18 до 80 лет;
2. Отсутствие склероатрофического лишена вульвы;
3. Подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

*Критериями исключения для всех групп являлись:*

1. Вирусные и инфекционные заболевания: острые и хронические в стадии обострения;
2. Экстрагенитальные заболевания в декомпенсированной стадии;
3. Онкологические заболевания в настоящее время и в течение 12 месяцев после специализированного лечения;
4. Психические нарушения;
5. Беременность и период лактации;
6. Отсутствие возможности следования протоколу.

С целью изучения эффективности лечения проведено динамическое обследование пациенток в интервале 3 и 6 месяцев после лечения. Первичным конечным результатом эффективности лечения была разница в симптомах, рассчитанная с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ), динамика индекса женской сексуальной функции (ИЖСФ) и индекса вагинального здоровья (ИВЗ), приложение 5-7. Вторичным конечным результатом были данные объективного гинекологического осмотра и гистологического исследования, которое проводилось на 6 месяце после лечения (при согласии пациентки).



**Рисунок 1.** Дизайн исследования: одномоментное исследование в параллельных группах.

## 2.2. Методы исследования

Работа основана на использовании современных методов диагностики СЛВ. Пациенткам основной и контрольной групп проводились исследования:

1. Клиническое исследование: анамнез, общий осмотр и данные гинекологического исследования, I группа: n=102, II группа: n=113; заполнение валидированных опросников для оценки эффективности лечения, I группа: n=63.
2. Расширенная вульвоскопия, n=102.
3. Морфологическое исследование биоптатов вульвы (по показаниям), I группа: n=67, II группа: n=13.
4. Бактериологическое исследование отделяемого вульвы для определения качественного и количественного состава микробиоценоза, I группа: n = 32, II группа n = 22.
5. ВПЧ-тестирование методом качественной ПЦР в режиме реального времени, I группа: n= 70, II группа: n= 62.
6. Определение уровня экспрессии мРНК 579 генов, ассоциированных с работой иммунной системы с помощью технологии Наностринг (NanoString) в тканях вульвы, I группа: n=9, II группа: n=13.
7. Изучение биоэлектрофизической активности мозга с помощью ЭЭГ исследования и метода пространственной локализации мозговой активности «виртуально вживленный электрод», I группа: n=30.
8. Статистическая обработка данных.

Исследовательская часть проводилась в отделениях ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ. База проведения морфологического исследования - 1 патологоанатомическое отделение (заведующий - д.м.н. А.В. Асатурова; врач патологоанатом Н.В. Зайцев). Микробиологическое исследование выполнялось в лаборатории микробиологии (заведующий - д.м.н., проф. Т.В. Припутневич; с.н.с. В.В. Муравьева). В лаборатории молекулярно-генетических методов института репродуктивной генетики проводилось ВПЧ-тестирование (заведующий – к.м.н. А.Е. Донников). Изучение молекулярно-генетических маркёров проводилось в 3 патологоанатомическом отделении (заведующий - д.м.н., проф. А.И. Щёголев;

н.с. М.К. Тагирова). Электроэнцефалографическое исследование в лаборатории нейрофизиологии (заведующий - к.б.н. В.В. Логинов; к.п.н., с.н.с. А.В. Вартанов).

### **2.2.1. Общеклинические методы исследования**

Клинико-anamnestические данные регистрировались в специально разработанную индивидуальную регистрационную карту. Детально изучались жалобы и анамнез пациенток. Особое внимание уделялось факторам, предшествующим развитию заболевания. Исключительный интерес представляли данные о возрасте начала заболевания, временном промежутке между дебютом и манифестированием заболевания, видах раннее проводимой терапии, её эффективности, также изучался семейный анамнез. Объективное обследование пациенток включало в себя измерение роста, веса, индекса массы тела и общий осмотр. При проведении гинекологического обследования особое внимание обращалось на состояние наружных половых органов, наличие патологических процессов в области вульвы, преддверии влагалища и перианальной области. Проводилось определение недержания мочи с помощью функциональных проб (кашлевая и проба Вальсальвы).

Пациенткам, получавшим лечение, проводилось комплексное лабораторно-инструментальное обследование в соответствии с Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации (Минздрав России) от 1 ноября 2012 г. № 572н г. Москва «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)». По результатам клинико-лабораторного обследования пациентки не имели противопоказаний для начала лечения.

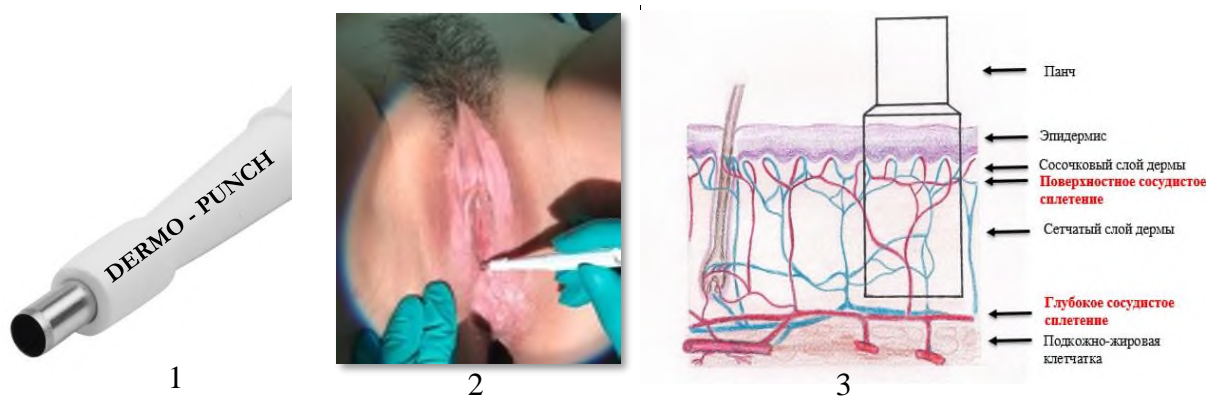


### 2.2.2. Специальные методы обследования

#### **Расширенная вульвоскопия, биопсия вульвы и гистологическое исследование**

*Вульвоскопия* – осмотр кожных покровов наружных половых органов под увеличением. Использовался кольпоскоп CARL ZEISS 150FC (увеличение 5х – 25х). Вульвоскопия включала визуальный осмотр кожи и слизистых НПО и проведение расширенной вульвоскопии (с применением 5 % уксусной кислоты и 2% раствора Люголя). При выявлении патологических участков в ходе вульвоскопии отмечались места для дальнейшей прицельной биопсии с последующим морфологическим исследованием. Вульвоскопия преимущественно проводилась через 3 дня после окончания менструации, за 3–4 дня до манипуляции рекомендовалось исключить половой контакт, спринцевание, использование вагинальных свеч и средств для интимной гигиены.

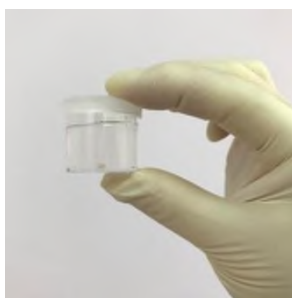
*Биопсия вульвы* - наиболее информативный метод в диагностике СЛВ. Биопсия вульвы выполнялась при помощи одноразового стерильного инструмента для забора кожи - дермопанч (с брит. punch, пуансон), со стилетом 3,0 - 4,0 мм в диаметре (рис. 2.1). Противопоказаниями к проведению биопсии являлись острые воспалительные заболевания органов малого таза и изменения в системе гемостаза. Панч биопсия проводилась под местной анестезией путём подкожной инфильтрации 1-2% раствора лидокаина в объёме 0,1 мл на один участок. При выполнении биопсии панч располагался перпендикулярно к поверхности кожи вульвы, большим и указательным пальцами осуществлялось вращение панча по и против часовой стрелки с одномоментным контролируемым давлением (рис. 2.2). Стиллет погружался на глубину 4-5 мм, что позволяло включить в биопсийный материал эпидермис и дерму, что было достаточным, т.к. основные изменения при СЛВ затрагивают сосочковый слой дермы (рис. 2.3). У пациенток проводилась мультифокальная биопсия наиболее выраженных патологических участков вульвы.



**Рисунок 2:** 1) дермопанч 4 мм в диаметре; 2) техника постановки стилета для выполнения панч биопсии вульвы; 3) строение кожи вульвы с указанием глубины погружения дермопанча.

Биопсийный материал аккуратно захватывался анатомическим пинцетом, исключая сдавление в боковом направлении, что позволяло избежать образование артефактов сжатия, учитывая минимальный диаметр, и при необходимости основание срезалось скальпелем. Биоптат вульвы размером около 3-3,5мм x 4,0мм переносился в контейнер с 10% формалином, количество которого в 10 раз превышало объём забранного материала (рис. 3), маркировался и отправлялся в лабораторию для дальнейшего гистологического исследования.

Гемостаз достигался путём временной компрессии ватной палочкой, смоченной в 3% растворе перекиси водорода, или приложением гемостатической губки. Заживление раны происходило вторичным натяжением с минимальным риском формирования рубца за счёт низкой инвазивности панч биопсии и хорошего кровоснабжения наружных половых органов.



**Рисунок 3.** Биоптат вульвы, 3,5 x 4 мм. Правильное соотношение объёмов 10% формалина и биопсийного материала составляет 1:10

*Гистологическое исследование* проводилось согласно стандартному протоколу. После фиксации в 10% нейтральном растворе формалина в течение 24 часов материал заливали в парафин. Далее срезы толщиной 5 микрон окрашивались гематоксилином и эозином, и проводилось морфологическое исследование при помощи светового микроскопа.

### **Микробиологическое исследование отделяемого вульвы**

Микробиологическое исследование отделяемого вульвы проводили с целью изучения состава микробиоты вульвы. Анализ включал культуральное исследование в соответствии с медицинской технологией «Интегральная оценка состояния микробиоты влагалища. Диагностика оппортунистических вагинитов». Забор материала производили стерильным ватным тампоном из очага заболевания на вульве в пробирку с транспортной средой Эймса (Medical Wire, Англия) до начала лечения и после гистологического подтверждения СЛВ. Отделяемое вульвы засевали на стандартные питательные среды. Для выделения факультативно-анаэробных микроорганизмов использовали: колумбийский агар, маннит-солевой агар (Conda, Испания), среду Эндо и агар Сабуро (ФГУН «ГИЦПМ и Б», Оболенск, Россия). Лактобактерии культивировали на среде Лактобакагар (ФГУН «ГИЦПМ и Б», Оболенск, Россия), строгие анаэробы – на прeredуцированном агаре (Conda, Испания) с необходимыми добавками. Инкубировали посевы в условиях CO<sub>2</sub> инкубатора (Jouan, Франция). Строгие анаэробы и лактобациллы культивировали в анаэробном боксе в (Whitley DG 250 Anaerobic Workstation, Великобритания) в атмосфере трехкомпонентной газовой смеси (N<sub>2</sub>-80%; CO<sub>2</sub>-10%; H<sub>2</sub>-10%). Видовая идентификация микроорганизмов проводилась методом MALDI-TOF-MS с использованием времяпролетного масс-спектрометра AutoflexIII с программным обеспечением MaldiBioTyper (Bruker Daltoniks, Германия).

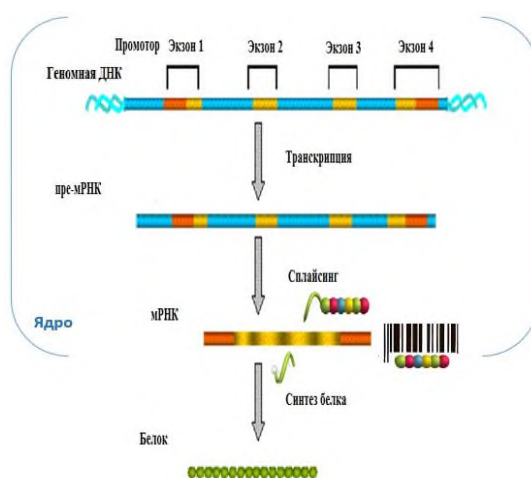
## Молекулярно-генетическое исследование

### ❖ ВПЧ-тестирование

С целью определения частоты встречаемости типов ВПЧ у женщин исследуемых групп проводилось выявление и типирование 21 типа ВПЧ (6, 11, 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 44(55), 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82). Перед взятием материала всем пациенткам ватным тампоном убирали цервикальную слизь. Специальным зондом проводилось взятие материала из переходной зоны эпителия шейки матки и примыкающих зон экзо - и эндоцервикса. Выделение ДНК проводили на сорбенте с использованием набора «Проба-ГС» («ДНК-Технология»). Амплификация осуществлялась в режиме ПЦР–РВ на приборе «ДТ-964» (ООО «ДНК-Технология», Россия).

### ❖ Анализ экспрессии генов

Для изучения молекулярного патогенеза СЛВ, вклада воздействующих факторов на основе анализа экспрессии генов, ассоциированных с работой иммунной системы, выбрано молекулярно-генетическое исследование на основе технологии NanoString, позволяющее напрямую детектировать молекулу мРНК. Оценка экспрессии определенных генов возможна благодаря исследованию количества молекул мРНК, кодируемыми этими генами (рис. 4).



**Рисунок 4.** Объяснение реализации генетической информации: экспрессия генов. Экспрессия генов – это процесс в ходе, которого наследственная информация, заключённая

в структуре гена, реализуется в виде синтеза белка. Первым этапом в передаче генетической информации является транскрипция - синтез матричной РНК (мРНК – одноцепочечная молекула). Вторым этапом является трансляция - процесс перевода генетической информации с мРНК в аминокислотную последовательность белков. Транскрипция происходит в ядре клетки на одной из цепи ДНК, трансляция - в цитоплазме на рибосомах.

Для исследования экспрессии генов были использованы образцы ткани вульвы, полученные из очагов СЛВ с помощью панч биопсии (одновременно с забором биоптатов для гистологического исследования) по алгоритму, описанному в разделе «Биопсия вульвы». Пациентки до взятия биопсии не получали лечение в течение месяца и более. Ткань вульвы помещалась в стерильную (без РНКаз и ДНКаз) одноразовую пробирку и мгновенно замораживалась в жидком азоте, в течение 1-5 часов пробирка переносилась в холодильник, где хранилась при температуре – 70<sup>0</sup>С до последующего молекулярно-генетического исследования.

На рис. 5 представлен дизайн молекулярно-генетического исследования.

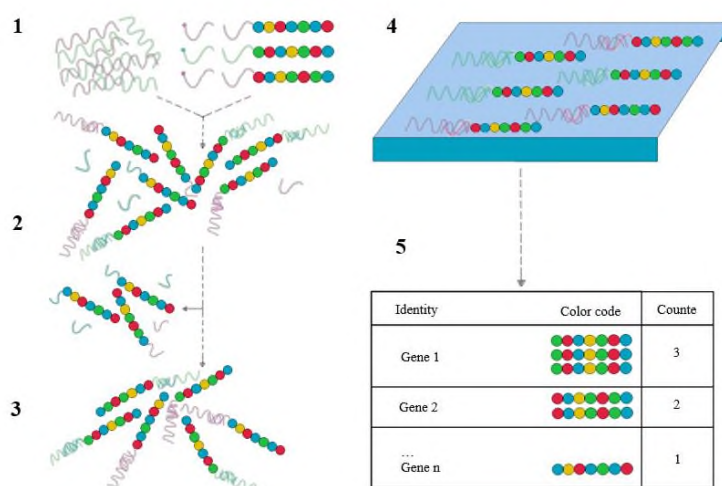


**Рисунок 5.** Дизайн исследования: 1. Биопсия вульвы; 2. Гистологическое исследование образца ткани вульвы; 3. Формирование исследуемых групп; 4. Молекулярно-генетическое исследование на основе технологии Наностринг (NanoString) включает этапы: 1) Выделение РНК из биоптата ткани вульвы, 2) Оценка качества и количества РНК; 3) Чистка и концентрирование РНК; 4) Оценка целостности РНК; 5) Гибридизация с зондами NanoString; 6. Анализ данных экспрессии генов и отбор кандидатных генов, ассоциированных с патогенезом склероатрофического лишена вульвы.

На первом этапе ткань вульвы размером 3,5x4мм измельчалась гомогенизированием, выделение суммарной РНК проводилось с

использованием набора RNeasy Mini Kit (Qiagen, Германия) с обработкой ДНКазой из набора RNasy-Free DNase I Kit (Norgen Biotek Corp., Канада) в соответствии с протоколами производителей. Количественная и качественная оценка выделенной РНК проводилась на спектрофотометре NanoDrop OneC (Thermo Fisher Scientific, США). При необходимости РНК очищалась от примесей и концентрировалась набором Zumo Research RNA Clean (Zumo Research, США), повторно осуществлялась оценка её целостности на приборе Bioanalyzer 2100 (Agilent, США) с набором Agilent RNA 6000 Nano Kit (Agilent, США) и чипами серии №WC22BK20. Целостность РНК оценивалась по значению RIN (RNA Integrity Number, показатель целостности РНК). В анализ были взяты только образцы РНК с RIN больше 5. После анализа образцы РНК переносились в пробирки, свободные от РНКаз и ДНКаз, и хранились в холодильнике при температуре – 70<sup>0</sup>С до проведения второго этапа.

Второй этап включал в себя гибридизацию с зондами Наностринг (NanoString) и дальнейший анализ данных экспрессии генов, отбор кандидатных генов, ассоциированных с патогенезом склероатрофического лишена вульвы. Технология NanoString (США) для оценки экспрессии генов впервые была описана Geiss et al. в 2008 году [36]. Уникальность данной методики заключается в том, что для каждой исследуемой мРНК имеется специфичный репортерный флуоресцентный зонд, который позволяет нанести индивидуальный штрих-код для каждого гена. Каждый зонд (репортерный и захватывающий) имеет пятидесяти нуклеотидную комплементарность к последовательности мРНК исследуемого гена, что позволяет детектировать кодируемую им мРНК. Протокол анализа экспрессии генов продемонстрирован на рис. 6.



**Рисунок 6.** Протокол анализа экспрессии генов с помощью технологии Наностринг (NanoString). 1. Смешивание РНК с зондами панели nCounter ®Human Immunology v2 (в пробирке); 2. Гибридизация РНК и зондов (в пробирке); 3. Удаление негибризованных зондов (в станции пробоподготовки Prepstation); 4. Связывание гибридных комплексов на картридже (в станции пробоподготовки Prepstation); 5. Детекция гибридных комплексов (захватывающий зонд -мРНК - репортерный зонд) на основе флуоресценции репортерного зонда, и подсчет молекул (в цифровом сканере).

Экспрессия генов анализировалась с помощью цифрового анализатора нуклеиновых кислот nCounter (NanoString Technologies, США), состоящий из двух приборов (станция пробоподготовки Prepstation, цифровой сканер) с использованием панели зондов nCounter ®Human Immunology v2, картриджей №41020525-0193, № 41020827-0063, №41020827-0064.

Данная панель позволяет провести одномоментный анализ экспрессии 579 генов, ассоциированных с работой иммунной системы (врожденный, адаптивный, антимикробный иммунитет и воспаление) и 15 референсных генов. Данные экспрессии генов анализировались с помощью программ nSolver™ (NanoString Technologies, США), Partek® Genomics Suite® (Partek SG Pte. Ltd., Сингапур).

Всего было исследовано 22 женщины, из которых 9 – пациентки со СЛВ (4 - на ранней стадии СЛВ, 5 женщин – на поздней), 13 женщин – здоровые, включены в группу сравнения.

## **Изучение особенностей биоэлектрической активности головного мозга**

Женщины со СЛВ подвержены стрессу, тревожному и депрессивному состояниям, обусловленным прежде всего изменением архитектоники НПО, снижением качества половой жизни и страхом передать заболевание партнёру [19-22, 129]. В главе 1.2 описана роль аутоиммунных нарушений в развитии СЛВ. Результаты исследования Созаевой и совт. (2014) показали, что взаимодействие иммунной и нервной систем осуществляется по принципу взаиморегуляции [124]. В этой связи, пациенткам со СЛВ (n=30) до начала лечения проведено ЭЭГ обследование на электроэнцефалографе фирмы «Medicom». Запись ЭЭГ осуществлялась монополярно по 19 каналам по системе 10-20% в стандартных условиях рутинного клинического ЭЭГ-обследования: состояние спокойного бодрствования, с открытыми и закрытыми глазами, при фотостимуляции на разных частотах (изменение частоты от 3 до 27 Гц), а также при гипервентиляции и сразу после нее. Проводили визуальный анализ ЭЭГ, а также анализ ЭЭГ с помощью авторского способа определения локализации мозговой активности «виртуально вживленный электрод» (разработчик А.В. Вартанов, метод находится в стадии патентования в РФ). Эта технология позволяет по данным скальповой ЭЭГ реконструировать электрическую активность, источник которой располагается в определенном месте внутри головы, заранее заданными координатами относительно скальповых электродов, что можно рассматривать в качестве аналога потенциала локального поля. Перед ЭЭГ пациентки количественно в баллах от 0 до 10 оценивали выраженность симптомов СЛВ по шкале ВАШ (приложение 5).

### **2.3. Терапия локальными глюкокортикостероидами**

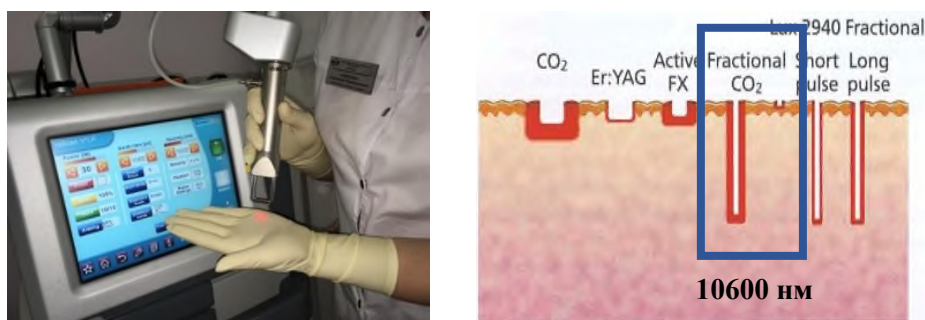
После подписания дополнительного добровольного информированного согласия на лечение СЛВ в рамках научной работы 63 женщины I группы были рандомизированы в 3 подгруппы. Пациентки 1 подгруппы наносили локальные ГКС очень сильного действия (0,05% клобетазола пропионат) в



форме мази, ввиду её лучшего проникновения в глубокие слои кожи и более продолжительного действия. ГКС смешивали с эмолентами в пропорции 1:1 (крема с ланолином, глицерином или линолевой и линоленовой кислотами). Доза наносимого на всю площадь вульвы локального кортикостероида соответствовала 1/3 фаланги указательного пальца. Пациентки использовали трёхмесячную схему лечения: один раз в день в течение 1 месяца, через день в течение второго месяца и дважды в неделю в течение третьего месяца.

#### 2.4. Методика проведения фракционного CO<sub>2</sub> лазерного воздействия

Пациенткам 2 и 3 подгрупп I группы проводилось воздействие на CO<sub>2</sub> лазере SMARTXIDE<sup>2</sup> V<sup>2</sup>LR, DEKA, Италия (рис. 7), в 3 подгруппе лазерное воздействие сочеталось с введением PRP. Количество лазерных сеансов во 2 подгруппе варьировалось от I до III (длительность лечения зависела от наличия остаточных симптомов заболевания), в 3 подгруппе проводилось IV манипуляции. Средний интервал между процедурами составил четыре недели. До начала лечения проводилось тщательное клиничко-лабораторное обследование, включающее: гинекологический мазок на определение степени чистоты (С-V) и измерение уровня pH влагалища, цитологическое исследование эпителия шейки матки, анализ крови на реакцию Вассермана, антитела (IgM, IgG) к вирусам иммунодефицита человека, гепатита С, антигену вируса гепатита В (HBsAg), клинический и биохимический анализы крови. Пациентки подписывали обязательное согласие на лечение и дополнительное добровольное согласие на фоторегистрацию.



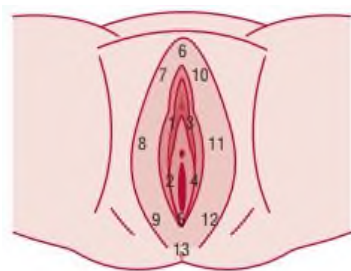
**Рисунок 7.** Лазерная установка SMARTXIDE<sup>2</sup> V<sup>2</sup>LR, DEKA (Италия) с кожной манипулой (слева), глубина проникновения луча CO<sub>2</sub> лазера, фракционный режим (справа).

Лазерное воздействие предпочтительнее проводить в фолликулярную фазу или фазу пролиферации [125]. Лазерное воздействие проводилось под аппликационной анестезией кремом, содержащим 2,5% лидокаин и 2,5% прилокаин, с экспозицией 30-40 минут на коже и 5-10 минут на слизистых. Перед лазерным воздействием анестетик полностью удалялся, что исключало его поглощение лазерным излучением.

***Алгоритм лазерного воздействия на системе SMARTXIDE<sup>2</sup> V<sup>2</sup>LR, DEKA:***

*I этап:* лазерная обработка стенок влагалища проводилась пациенткам 2 подгруппы, которые имели сопутствующее опущение стенок влагалища и/или недержание мочи. Во влагалище через металлическое кольцо (ограничитель) вводилась насадка, осуществляющая излучение на 360<sup>0</sup>. Проводилась обработка всех стенок влагалища с шагом в 5 мм и поворотом насадки на 45<sup>0</sup> на стандартных параметрах, рекомендованных для лечения опущения стенок влагалища и недержания мочи (табл. 3).

*II этап* включал обработку преддверия влагалища, вульвы и иногда перианальной области с помощью манипулы с прямым адаптером (рис. 8). Проводился один полный проход, при котором обработанные области не накладывались друг на друга. Параметры воздействия указаны в табл. 3. Данные параметры были выбраны на основе исследований, проведённых ранее [44, 126-128]. Если установленные параметры вызывали дискомфорт у пациентки, они снижались.



**Рисунок 8.** Схематическое изображение проведения фракционного лазерного воздействия. Преддверие влагалища, вульва и перианальная область были разделены на 13 зон. Цифрами показана последовательность обработки наружных половых органов.

**Таблица 3. Параметры лечения склероатрофического лишена вульвы на лазерной установке SMARTXIDE<sup>2</sup> V<sup>2</sup>LR, DEKA**

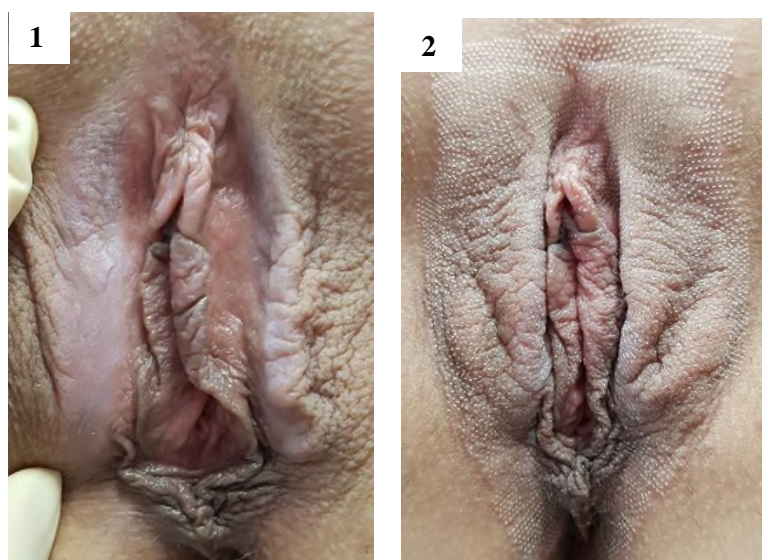
Параметры	Мощность точечного импульса (Power)	Длительность импульса (Dwell time)	Расстояние между микротермальными зонами повреждения (Spacing)	Количество импульсов (Smart Stack)	Режим излучения (Emission Mode)	Энергия излучения (Pulse Energy), мДж
Влагалище	30	1000	1000	1	D-pulse	43,2
Вульва (малые половые губы) и перинальная область	30	1000	1000	2-3	D-pulse	86,4 – 143,7
Вульва (большие половые губы)	30	1000	1000	2-3	Smart-pulse	73,5 - 121,7

**Параметры CO<sub>2</sub> лазера DEKA:**

- Мощность (Вт) – глубина абляции
- Длительность импульса (50-2000 мс) – степень термического прогрева
- Расстояние между микротермальными зонами повреждения (МТЗ, 0-2000 мкс) – за 0 мкм принимается сплошной режим. Расстояние между каждой МТЗ имеет шаг 50 мкм
- Количество импульсов – число стеков на заданной мощности в безопасных пределах, которые попадают в одну и ту же МТЗ.
- Режим излучения - DEKA-Pulse (D-pulse) включает: 1) мгновенное поверхностное удаление эпителия атрофической слизистой, характеризующейся низким содержанием воды; 2) тепло, вырабатываемое за счёт энергии лазера, стимулирует синтез новых коллагеновых волокон и компонентов основного вещества межклеточного матрикса.

После фракционного CO<sub>2</sub> лазерного воздействия пациентки соблюдали рекомендации: отсутствие тепловых процедур, активных физических нагрузок и половых контактов в течение 7 дней, нанесение на область воздействия мазь с дексапантенолом 3-5 раз в день, в случае усиления зуда возможно нанесение мази 0,05% клобетозол пропионата один раз в день не более трёх дней. Через неделю пациентки возобновляли использование эмоленгов.

Вид наружных половых органов у пациенток со СЛВ до и после воздействия фракционным CO<sub>2</sub> лазером представлен на рис. 9.



**Рисунок 9.** 1. Пациентка В., 49 лет. Склероатрофический лихен вульвы, до лечения. 2. После воздействия фракционным CO<sub>2</sub> лазером «ДЕКА», параметры: 30-1000-1000 2 st.

### 2.5. Методика проведения PRP-терапии

Перед проведением PRP-терапии в течение 1-2 дней проводилась подготовка пациенток, включающая соблюдение водного баланса (30 мл/1 кг массы тела в день), исключение из рациона жирной пищи, кофе, биологически активных пищевых добавок, таких как чеснок, лук, флавоноиды. Пациентки воздерживались от курения и употребления алкоголя, оптимальное время последнего приёма пищи - 3 - 4 часа до манипуляции. За 2 недели до PRP-терапии отменялся приём антикоагулянтов, антитромботических препаратов и ГКС, за 3 дня до процедуры - обезболивающих и психотропных лекарственных средств.

PRP-терапия проводилась с помощью сертифицированных и разрешённых к применению на территории РФ пробирок:

1. Regen BCT-NA/ Cellular matrix, Regen lab (Швейцария) – РУ № ФСЗ 2011/10571 от 30.12.2011 (рис. 10);
2. Ycellbio (Южная Корея) – РУ № РЗН 2014/2149 от 08.12.2014 (рис.11).

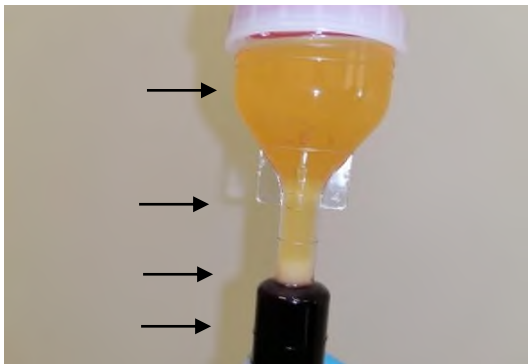
Вакуумная пробирка BCT-NA/ Cellular matrix отличается тем, что содержит инертный сепарирующий гель и 40 мг 2% несшитой гиалуроновой кислоты плотностью 1550 кДа.



Содержимое пробирки Regen VCT-NA после центрифугирования (сверху вниз):

1. Несшитая гиалуроновая кислота
2. Плазма с тромбоцитами
3. Разделительный гель
4. Эритроциты, гранулоциты

**Рисунок 10.** Вид пробирки Regen VCT-NA после центрифугирования.



Содержимое пробирки Ycellbio после центрифугирования на три слоя (сверху вниз):

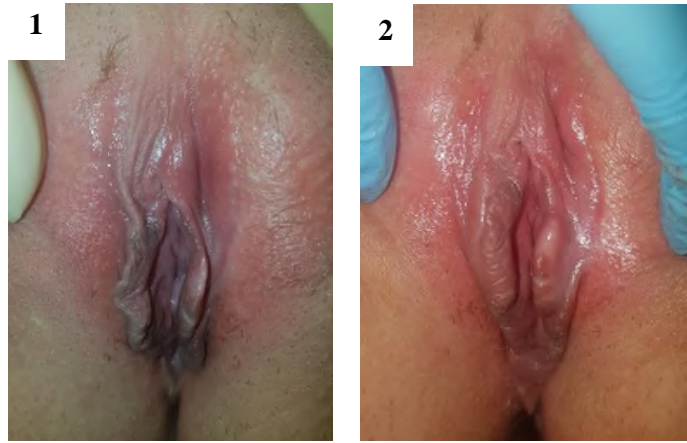
1. PPP
2. PRP
3. L-PRP
4. Эритроциты

**Рисунок 11.** Вид пробирки Ycellbio после центрифугирования.

Протокол получения PRP представлен в приложении 2. Аутологичная PRP вводилась в интрадермальные и субдермальные слои кожи вульвы сменными иглами 30 – 32 G (0,30x4мм, 0,23x12мм) линейно-ретроградной (на обратном ходе иглы) и папульной (локальное скопление препарата объёмом 0,05 мл) техниками.

После манипуляции пациенткам рекомендовалось воздержаться от тепловых воздействий в течение 7 дней, ограничивать физическую активность и половые контакты 5 дней, не принимать антикоагулянты и антиагреганты в течение 7 дней и НПВС в течение 3 дней. Пациентки возобновляли использование эмолентов через 7 дней.

Наружные половые органы женщин до и после лечения введения плазмы, обогащённой тромбоцитами, представлены на рис. 12.



**Рисунок 12.** 1: Пациентка Б., 28 лет. Склероатрофический лишай вульвы. Длительность заболевания 1 год. 2: Та же пациентка после введения плазмы, обогащённой тромбоцитами.

## 2.6. Валидированные опросники

Объективизацию жалоб и контроль за эффективностью проводимой терапии осуществляли путём анализа валидированных опросников. Результаты оценивались на момент вступления в исследование, сразу после лечения и в динамике через 3 и 6 месяцев.

Количественная оценка интенсивности симптомов проводилась по визуальной аналоговой шкале, ВАШ (приложение 4). Каждая пациентка количественно (в баллах от 0 до 10) выражала субъективные симптомы СЛВ: жжение, боль, зуд, сухость, диспареуния во влагалище и наружных половых органах, частота позывов к мочеиспусканию, недержание мочи при повелительном позыве и при кашле/чихании/поднятии тяжести, - где показатель «0» характеризовал самый низкий уровень (нет симптома), «10» - самый высокий (крайний уровень).

Сексуальная функция оценивалась с помощью индекса женской сексуальной функции (ИЖСФ), приложение 5. Данный опросник включает 19 вопросов, оценивающих ключевые составляющие половой функции женщин: желание, возбуждение, увлажнённость, оргазм, удовлетворенность и боль. Каждый параметр оценивается по пятибалльной шкале, общий балл варьируется от 2 до 36.

Индекс вагинального здоровья (ИВЗ) позволил оценить комплекс показателей: объём и качество влагалищных выделений, уровень рН отделяемого влагалища и состояние эпителия – его увлажненность, эластичность, истонченность и, соответственно, подверженность травматизации. Каждый из параметров оценивался по 5-бальной шкале, где - 1 (неудовлетворительное состояние), 5 (отличное состояние), затем баллы суммировались. Максимальный показатель составляет 25 баллов. Суммарное число 21-25 баллов соответствует нормальному и удовлетворительному состоянию эпителия, 19-20 – незначительной атрофии, 15 баллов и ниже – подразумевает значительные объективные проявления атрофических изменений эпителия влагалища (приложение б).

## **2.7. Статистическая обработка полученных результатов**

Данные вносились в специально разработанную форму на основе электронных таблиц. Обработка данных проводилась с использованием статистического пакета Statistica 10, R 3.6.2 и R v.3.5.

Для качественных признаков определяли частоту и процент встречаемости, для количественных – среднее, стандартное отклонение, а также медиану (Median), минимум, максимум и межквартильный интервал (IQR).

Для качественных признаков данные представлялись в виде абсолютного числа и доли в процентах (n (%)). Для оценки статистической значимости различий долей применялся тест хи-квадрат Пирсона либо, при малом количестве наблюдений – точный тест Фишера.

Сравнение количественных признаков между двумя группами (основной и контрольной) проводилось с помощью критерия Манна-Уитни и t-критерия Стьюдента, в случае нормального распределения определялось с помощью критерия Шапиро-Уилка. При сравнении большего числа групп применялся тест Краскела-Уоллиса. Сравнение длительности заболевания между его

формами проводили критерием Краскелла-Уоллиса с последующими множественными сравнениями критерием Данна.

Связь встречаемости отдельных симптомов с возрастом и длительностью менопаузы выявляли с помощью ранговой корреляции Спирмена.

Для множественных сравнений в ситуациях, когда одновременно сравнивали несколько однотипных признаков, применялась поправка Бонферрони.

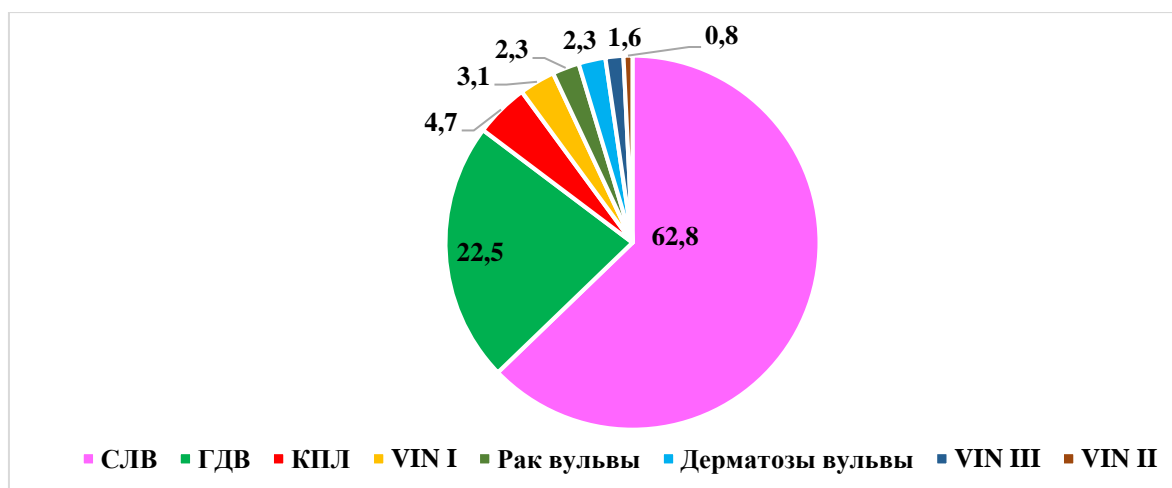
Сравнение экспрессии генов по данным двух групп (группа со СЛВ, контрольная группа) проводилось с использованием программы nSolver™ с помощью t-критерия Стьюдента.

Статистически значимыми считались результаты с  $p < 0,05$ .

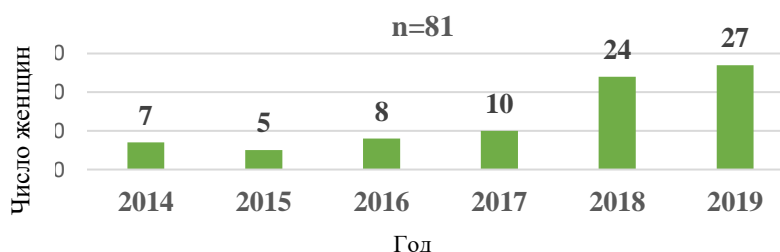


### ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Согласно первой задаче было проведено ретроспективное исследование гистологических заключений 138 пациенток с невоспалительными заболеваниями вульвы, обратившихся в ОЭГР в период с 2014 по 2019 гг. На рис. 13 показано, что за анализируемый период у женщин чаще выявляли СЛВ, доля которого составила 62,8% от общего числа диагностированных заболеваний. Кроме того отмечается рост числа пациенток со СЛВ, обратившихся в отделение, специализирующееся на лечении заболеваний вульвы с 7 (2014 год) до 27 пациенток (2019 год), рис. 14. В других странах также наблюдается тенденция к увеличению количества случаев СЛВ [3, 9].



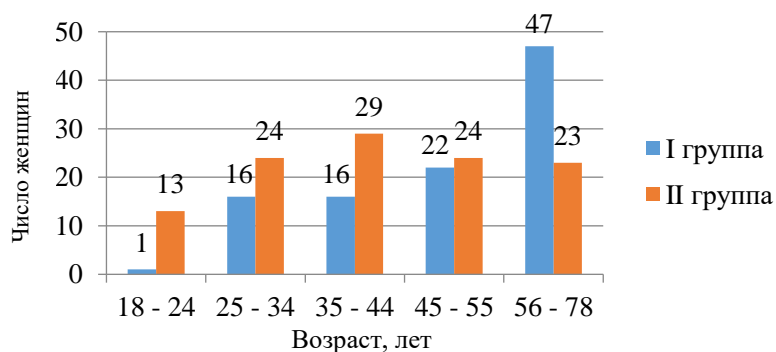
**Рисунок 13.** Частота встречаемости заболеваний вульвы (по обращаемости в ОЭГР ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» МЗ РФ) по результатам гистологических исследований за период 2014-2019 гг., %. СЛВ – склероатрофический лихен вульвы, ГДВ – гиперпластическая дистрофия вульвы, КПЛ – красный плоский лишай, VIN – вульварная интраэпителиальная неоплазия вульвы.



**Рисунок 14.** Частота выявляемости склероатрофического лишая вульвы (по обращаемости в ОЭГР ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» МЗ РФ) по результатам гистологических исследований в период с 2014 по 2019 гг.

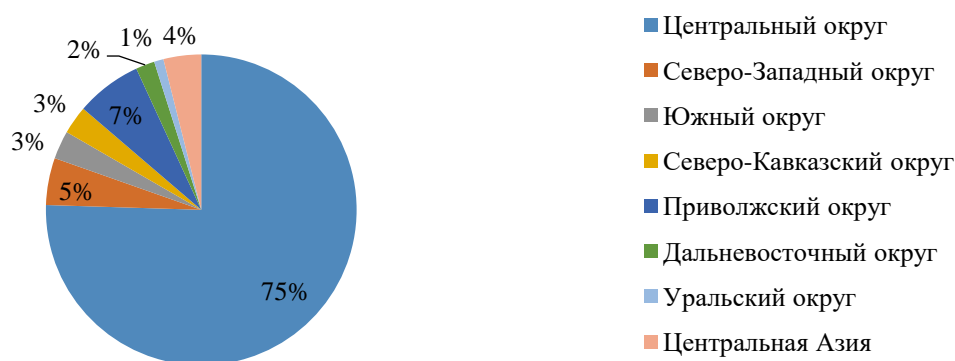
### 3.1 Клиническая характеристика пациенток

Возраст исследуемых пациенток составил в среднем 50,57(13,92) лет ( $M \pm SED$ ) в I группе и 41,93(12,93) лет ( $M \pm SED$ ) во II группе. Согласно данным, представленным на рис. 15, большинство женщин со СЛВ имели менопаузальный возраст - 57,84%, 59/102 ( $p < 0,001$ ), тем не менее была высокой доля пациенток репродуктивного возраста - 32,36%, 33/102.



**Рисунок 15.** Распределение пациенток по возрасту в исследуемых группах.

Пациентки основной группы были русскими по национальности (96%), большинство из них (75%) проживали в Центральной части России (рис.16).



**Рисунок 16.** Распределение пациенток основной группы по месту проживания.

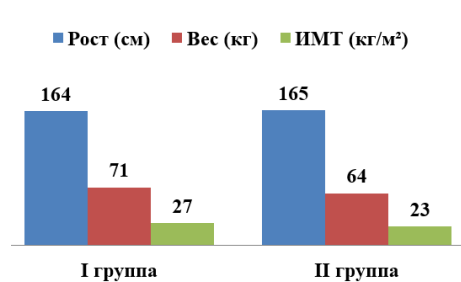
При распределении исследуемых пациенток по социальным группам не выявлено различий, большинство женщин были трудоустроены и имели высшее образование. Среднее значение индекса массы тела было выше у пациенток I группы и составило 26,5(4,7) кг/м<sup>2</sup>, что соответствует избыточным показателям и ожирению 1 степени, по сравнению с контрольной группой, в которой ИМТ приравнивался к 23,4 (4,5) кг/м<sup>2</sup> ( $p < 0,001$ , размер различия

Hedges'  $g=0.07$ ). Данные антропометрических показателей пациенток исследуемых групп представлены в табл. 4, рис. 17.

**Таблица 4. Показатели индекса массы тела (индекс Кетле) в исследуемых группах.**

Показатель	Среднее значение $\pm$ SD (1 группа) n=87	Среднее значение $\pm$ SD (2 группа) n=97	Значение p
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	26,52 $\pm$ 4,69	23,44 $\pm$ 4,45	<0,001

p – уровень значимости различий между группами в t-критерии Стьюдента для независимых совокупностей.



**Рисунок 17.** Антропометрические показатели пациенток I и II групп.

Среди поведенческих факторов следует отметить, что малоподвижный образ жизни вели 76,19% (32/42) пациенток I группы, и 55% (22/40) женщин во II группе, пациентки со СЛВ также чаще испытывали дистресс и имели нарушения сна ( $p < 0,05$  в критерии Манна-Уитни). Так, средняя продолжительность сна у пациенток I группы составила  $6,6 \pm 1,1$  ч., что было меньше по сравнению с контрольной группой, где данный показатель соответствовал  $7,1 \pm 1,01$  ч. ( $p=0,015$ ). Субъективный уровень воздействия стресса (дистресса) по шкале от 0 до 5, где «0» – отсутствие стрессовых факторов, «5» – выраженный стресс, был также выше у пациенток I группы и составил, в среднем,  $3,3 \pm 1,41$  баллов, по сравнению с  $2,5 \pm 1,28$  баллами во II группе. Субъективный уровень стрессоустойчивости также подсчитывался по 5-бальной шкале, где показатель «0» соответствовал высокой стрессоустойчивости, «5» – повышенной восприимчивости и ранимости, и составил  $4,00 \pm 1,46$  балла в I группе и  $2,73 \pm 1,56$  балла во II группе. При исследовании других поведенческих факторов (курение и приём алкогольных напитков) не выявлено статистически значимых различий ( $p > 0,05$  в точном тесте Фишера).

Практически все пациентки основной группы (78,43%, 80/102) предъявляли жалобы на зуд в НПО ( $p < 0,001$ ), который наблюдался только у 29/113 (25,66%) пациенток II группы в течение последних тридцати дней и был связан с эпизодом вульвовагинального кандидоза и вульвовагинальной атрофией на фоне эстроген-дефицитного состояния (табл. 5). У каждой второй пациентки основной группы отмечались сухость (54,90%, 56/102) и жжение в НПО (47,06%, 48/102), доля которых в группе контроля составила только 24,78% (28/113) и 19,47% (22/113), соответственно ( $p < 0,001$ ). Диспареуния наблюдалась у 42,9% (36/84) пациенток в I группе и у 26,2% (28/107) женщин во II группе ( $p = 0,02$ ). На боль в области вульвы предъявляли жалобы 24/101 (23,76%) пациентки I группы, по сравнению с 2/113 (1,79%) женщинами во II группе ( $p < 0,001$ ).

**Таблица 5. Результаты сравнения исследуемых групп по симптомам за последние 30 дней.**

Показатели		I группа (СЛВ)		II группа (контроль)		p-значение в точном тесте Фишера
		абс. число (%)	N	абс. число (%)	n	
Отсутствие симптомов		11 (10,78)	102	30 (26,55)	113	$p=0,005$
Жжение НПО		48 (47,06)	102	22 (19,47)	113	$p<0,001$
Жжение во влагалище		18 (17,65)	102	6 (5,31)	113	$p<0,005$
Боль НПО		24 (23,76)	101	2 (1,79)	113	$p<0,001$
Боль во влагалище		9 (8,82)	102	1 (0,88)	113	$p=0,007$
Зуд НПО	Ночью	80 (78,43)	35/62 (56,45)	29 (25,66)	0/113	$p<0,001$
	Перед менструацией		18/87 (20,69)		1/113 (0,88)	
Зуд во влагалище		24 (23,53)	102	18 (15,93)	113	$p=0,172$
Сухость НПО		56 (54,90)	102	28 (24,78)	113	$p<0,001$
Сухость во влагалище		35 (34,65)	101	32 (28,32)	113	$p=0,376$
Диспареуния в НПО		36 (42,86)	84	28 (26,17)	107	$p=0,020$
Диспареуния во влагалище		28 (33,33)	84	28 (26,17)	107	$p=0,337$
Недержание мочи при кашле, чихании, смехе		42 (42)	100	17 (15,04)	113	$p<0,001$
Недержание мочи при повелительном позыве		23 (23,23)	99	2 (1,79)	112	$p<0,001$

Интенсивность и частота возникновения зуда имели многофакторный генез. Так, каждая вторая пациентка основной группы (56,45%, 35/62) отмечала рецидив зуда в ночное время суток ( $p < 0,001$ ), что согласуется с данными других исследователей [21, 51]. Следует отметить рецидивирование зуда/жжения перед менструацией у каждой пятой пациентки I группы (18/87, 20,69%),  $p < 0,001$ . Среди вагинальных симптомов пациентки со СЛВ в 17,65% (18/102) имели жжение во влагалище ( $p < 0,005$ ) и в 8,82% (9/102) боль во влагалище ( $p = 0,007$ ), что необходимо учитывать при сборе анамнеза и выборе терапии. Среди других жалоб следует отметить локальное побеление вульвы у 14,71% (15/102), наличие трещин у 13,73% (14/102) и сужение входа во влагалище у 7,84% (8/102) пациенток со СЛВ ( $p < 0,01$ ). В то же время у 11/102 (10,78%) пациенток СЛВ протекал бессимптомно.

Большинство пациенток со СЛВ имели комплекс симптомов. В основном (68,64%, 70/102) отмечалось наличие от двух до шести субъективных симптомов заболевания (табл. 6), каждая шестая пациентка (17/102, 14,7%) одновременно имела от семи до двенадцати жалоб. При этом статистически значимыми были ассоциации таких симптомов, как жжение с болью ( $p < 0,001$ ) и сухость с болью ( $p = 0,048$ ).

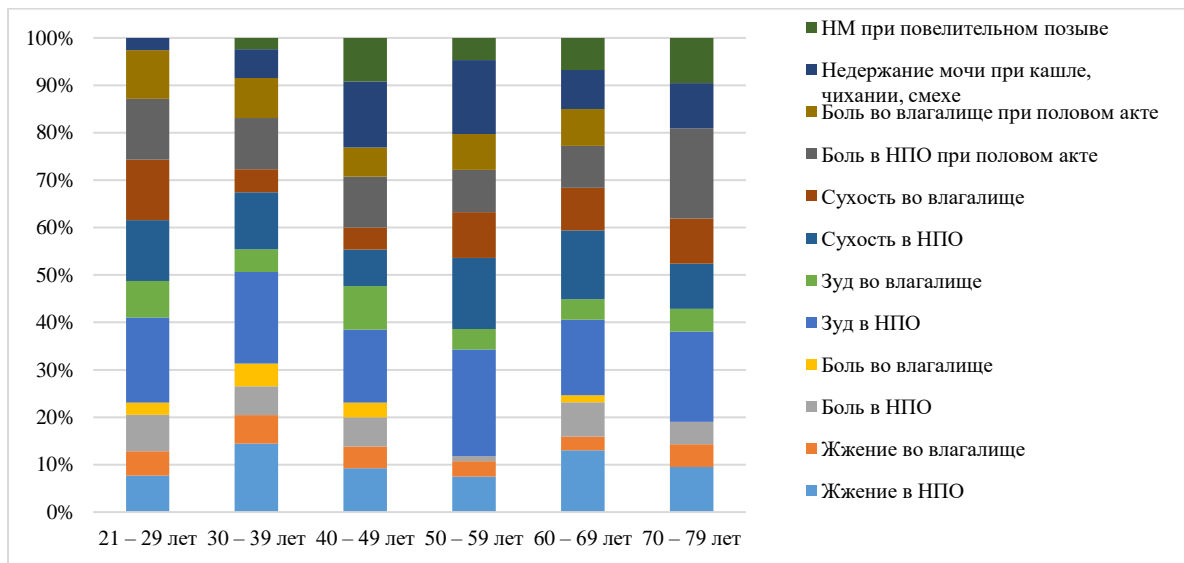
**Таблица 6. Количество предъявляемых жалоб пациенток I группы, n=102.**

Количество одновременно наблюдаемых симптомов	Число женщин	Процент, %	Количество одновременно наблюдаемых симптомов	Число женщин	Процент, %
0	4	3,92	7	4	3,9
1	13	12,8	8	5	4,9
2	16	15,7	9	1	1,0
3	11	10,8	10	1	1,0
4	17	16,7	11	1	1,0
5	13	12,8	12	3	2,9
6	13	12,8	13	0	0

Представляется важным наличие симптомов недержания мочи у женщин со СЛВ. Так, недержание мочи при кашле, чихании, смехе наблюдалось практически у каждой второй пациентки (42/100, 42%) основной группы и только у каждой седьмой женщины (17/113, 15,04%) группы сравнения ( $p$

<0,001). Статистически значимыми были также urgentные позывы на мочеиспускание, которые наблюдались у 23/99 пациенток (23,23%) со СЛВ, и всего у 2/112 (1,79%) женщин группы контроля ( $p < 0,001$ ).

При изучении распространённости симптомов СЛВ в зависимости от возраста пациенток и стадии заболевания не выявлено значимых различий между группами (рис. 18, табл. 7, 8). В исследовании Virgili и соавт. (2016) также не прослеживалась связь между возрастом дебюта заболевания и выраженностью симптомов СЛВ [53].



**Рисунок 18.** Распределение симптомов заболевания в зависимости от возраста. Доля признаков не соответствует доле женщин с данным признаком, так как некоторые женщины могут обладать несколькими признаками. Для уменьшения вероятности ложноположительных результатов использована поправка Бонферони.

**Таблица 7.** Значение различий между наличием и отсутствием признака при распределении пациенток по возрастным группам.

Субъективные симптомы СЛВ	p-значение в точном тесте Фишера
Отсутствие симптомов	0,166
Жжение в НПО	0,140
Жжение во влагалище	0,756
Боль в НПО	0,061
Боль во влагалище	0,154
Зуд в НПО	0,987
Зуд во влагалище	0,310
Сухость в НПО	0,434
Сухость во влагалище	0,245
Боли в НПО при половом акте	0,378
Боли во влагалище при половом акте	0,886
Стрессовое недержание мочи	0,036
Uргентное недержание мочи	0,043

**Таблица 8. Распределение симптомов в зависимости от стадии заболевания.**

Стадия заболевания	Жалобы	% имеющих жалоб от общего числа женщин с данной формой заболевания	Объем выборки, n
Ранняя	Зуд в НПО	67,74%	31
	Диспареуния в НПО	48,28%	29
	Жжение в НПО	45,16%	31
	Сухость в НПО	45,16%	31
	Диспареуния во влагалище	37,93%	29
	Недержание мочи при кашле, чихании, смехе	29,03%	31
	Сухость во влагалище	29,03%	31
	Боль в НПО	16,13%	31
	Жжение во влагалище	16,13%	31
	Зуд во влагалище	16,13%	31
	Недержание мочи при повелительном позыве	16,13%	31
	Отсутствие симптомов	12,90%	31
	Боль во влагалище	9,68%	31
Поздняя	Зуд в НПО	83,10%	71
	Сухость в НПО	59,15%	71
	Жжение в НПО	47,89%	71
	Недержание мочи при кашле, чихании, смехе	47,83%	69
	Диспареуния в НПО	40,00%	55
	Сухость во влагалище	37,14%	70
	Диспареуния во влагалище	30,91%	55
	Боль в НПО	27,14%	70
	Зуд во влагалище	26,76%	71
	Недержание мочи при повелительном позыве	26,47%	68
	Жжение во влагалище	18,31%	71
	Отсутствие симптомов	9,86%	71
	Боль во влагалище	8,45%	71

$\chi^2 = 3,17$ ;  $p = 0,988$  в критерии согласия Пирсона.

Анализ менструальной функции включал: возраст установления менархе, продолжительность менструального цикла, его характер и регулярность. Ни по одному из параметров не выявлено статистически значимых различий ( $p > 0,05$ ). В то же время показано, что менархе у исследуемых женщин было своевременным, перечисленные показатели менструальной функции были близкими в обеих группах и соответствовали популяционным (табл. 9.1 - 9.3). Большинство пациенток со СЛВ состояли в браке и в 49,25% использовали барьерный метод контрацепции в течение последних шести месяцев, что возможно связано со страхом заразить партнёра и симптомами СЛВ, аналогичными воспалительным заболеваниям [129].

Комбинированные оральные контрацептивы принимали 25,4% (17/67) женщин в основной группе и 31,1% (23/74) в контрольной.

**Таблица 9.1. Сравнение менструальной функции у пациенток I и II групп.**

Показатели менструальной функции	Группа	n	Среднее	Минимум	Максимум	Стандартное отклонение	р-значение в критерии Манна-Уитни
Менархе (лет)	I	78	13,22	10	16	1,223657	0,107
	II	107	12,86	4	16	1,532347	
Длительность менструации (дней)	I	77	5,17	2	10	1,512527	0,097
	II	104	5,52	3	10	1,114605	
Длительность менструального цикла (дней)	I	75	27,47	3	32	3,418287	0,136
	II	103	29,02	21	65	5,037079	
Возраст начала менопаузы (лет)	I	53	50,32	40	55	3,401208	0,202
	II	37	49,08	36	58	4,786430	

**Таблица 9.2. Характер менструальной функции у пациенток I и II групп.**

Показатели менструальной функции		I группа, абс. число	II группа, абс. число	р-значение*
Установление менструаций	Регулярные	54	90	0.666
	Нерегулярные	11	15	
Количество менструальных выделений	Обильные	30	34	0.540
	Умеренные	42	67	
	Скудные	3	5	
Болезненность менструаций	Болезненные	18	25	0.722
	Безболезненные	51	81	

\* р-значение в точном тесте Фишера

**Таблица 9.3. Результаты сравнения исследуемых пациенток по сексуальной активности.**

Исследуемый признак	Группа	n	Среднее	Минимум	Максимум	Стандартное Отклонение	р-значение в критерии Манна-Уитни
Начало половой жизни (лет)	I	78	19,83	14	30	3,22	0,762
	II	97	19,89	14	32	3,68	
Количество половых партнёров	I	38	3,21	1	14	3,37	0,29
	II	32	2,09	0	7	1,69	

Исследуемые пациентки также не отличались по возрасту наступления менопаузы. Так, в I группе средний возраст установления менопаузы был  $50 \pm 3,4$  лет и  $49,1 \pm 4,8$  лет во II группе ( $p=0,201$ ). Однако продолжительность



менопаузы была статистически значимо длиннее в I группе, составив в среднем  $11,37 \pm 7,51$  лет ( $p=0,002$ ), что связано с преобладанием в ней женщин старшей возрастной группы. При проведении корреляционного анализа Спирмена не выявлено увеличение количества симптомов СЛВ в течение постменопаузы (табл. 10).

**Таблица 10. Распространённость симптомов в зависимости от длительности менопаузы у исследуемых пациенток.**

Основная группа	Объём выборки, n		Коэффициент корреляции Спирмена		p-значение	
	I группа	II группа	I группа	II группа	I группа	II группа
Бессимптомное течение	52	37	-0,098403	0,198568	0,48766	0,23873
Жжение в НПО	52	37	0,044912	0,060559	0,75188	0,72180
Жжение во влагалище	52	37	0,020678	-0,200652	0,88431	0,23373
Боль в НПО	51	37	0,108658	0,056232	0,44786	0,74097
Боль во влагалище	52	37	0,055035	0	0,69837	-
Зуд в НПО	52	37	0,018852	-0,026036	0,89446	0,87843
Зуд во влагалище	52	37	0,003256	-0,213386	0,98172	0,20476
Сухость в НПО	52	37	0,000000	-0,141246	1,00000	0,40435
Сухость во влагалище	51	37	0,004040	-0,007770	0,97755	0,96359
Диспареуния	37	31	-0,007972	-0,008006	0,96265	0,96590
Боли во влагалище при половом акте	37	31	-0,083260	-0,178806	0,62419	0,33583
Стрессовое недержание мочи	50	37	-0,019687	0,154828	0,89205	0,36019
Ургентное недержание мочи	49	36	0,161508	0,073519	0,2675	0,23873

При анализе генеративной функции общее число беременностей, родов и абортот было практически в два раза выше у пациенток основной группы (табл. 11). Так, на одну пациентку I группы приходилось  $3,27 \pm 2,38$  беременностей, во II группе -  $1,87 \pm 1,94$  ( $p < 0,001$ ). Среднее количество родов в первой группе составило  $1,54 \pm 1,00$ , во второй приравнивалось к  $0,98 \pm 1,00$  ( $p < 0,001$ ). Частота абортот также была выше у пациенток со СЛВ -  $1,52 \pm 1,73$ , по сравнению с  $0,62 \pm 1,14$  в группе сравнения ( $p < 0,001$ ).

Обсуждается связь между травматизацией вульвы и развитием СЛВ. Следует отметить, что у каждой второй женщины основной группы имелись разрывы промежности различной степени или, проводилась эпизиотомия в родах - 46,91%, 38/81, по сравнению с 22,58% (21/90) во II группе ( $p=0,001$ ; ОШ 2,48; 95% ДИ 1,22-5,12).

**Таблица 11. Результаты сравнения исследуемых групп по исходам беременности.**

Показатели	Группа	n	Среднее	Минимум	Максимум	Стандарное отклонение	p-значение *
Беременность	I группа	102	3,27	0	11	2,38	0,000005
	II группа	110	1,87	0	7	1,94	
Роды	I группа	102	1,54	0	4	0,95	0,000025
	II группа	110	0,98	0	4	1,00	
Аборты	I группа	102	1,52	0	8	1,73	0,000003
	II группа	110	0,62	0	5	1,14	
Выкидыши	I группа	97	0,01	0	1	0,10	0,637080
	II группа	110	0,04	0	3	0,30	
Неразвивающаяся беременность	I группа	101	0,19	0	3	0,48	0,341699
	II группа	110	0,15	0	2	0,47	
Внематочная беременность	I группа	101	0,04	0	2	0,24	0,566081
	II группа	111	0,05	0	2	0,26	

\* p-значение в критерии Манна-Уитни

Поскольку большинство пациенток I группы соответствовали средней и старшей возрастным группам, 94,12% (96/102) имели комплекс сопутствующих соматических заболеваний. При анализе экстрагенитальных заболеваний у пациенток со СЛВ выявлена высокая частота заболеваний аутоиммунной ( $p < 0,001$ ; ОШ 4,23; 95% ДИ 2,26 - 8,12) и эндокринной ( $p < 0,001$ , ОШ 2,48; 95% ДИ 1,22-5,12) систем, заболеваний мочевыделительной системы ( $p=0,01$ , ОШ 2,09; 95% ДИ 1,17-3,77) и в меньшей степени заболеваний кожи ( $p=0,04$ ; ОШ 2,86; 95% ДИ 1,02-9,46) и молочных желёз ( $p=0,02$ ; ОШ 2,25; 95% ДИ 1,08-4,80). Данные о перенесённых заболеваниях исследуемых пациенток представлены в табл. 12.

Заболевания аутоиммунной системы были самыми распространёнными у пациенток со СЛВ, доля которых составила 53,47% (54/101), в основном за счёт заболеваний щитовидной железы (35,85%), а именно аутоиммунного тиреоидита (31/102, 30,95%). Среди аутоиммунных заболеваний других органов и систем пациентки имели ревматоидный артрит (4/102, 3,92%), витилиго (4/102, 3,92%), бронхиальную астму (3/102, 2,92%), гнездную алопецию (2/102, 1,96%), псориаз (2/102, 1,96%). По одному случаю

приходилось на неспецифический язвенный колит (0,98%), хронический нефритический синдром (0,98%), целиакию (0,98%).

**Таблица 12. Структура перенесённых экстрагенитальных заболеваний у пациенток I и II групп.**

Сопутствующие заболевания	I группа, (заболевание) абс. число, % n=101, * n=98	II группа, (контроль) абс. число, % n=113	p-значение в точном тесте Фишера
Заболевания легких	13 (12,87)	15 (13,27)	=1,00
Заболевания сердечно-сосудистой системы	34 (33,66)	31 (27,43)	=0,37
Заболевания желудочно-кишечного тракта	52 (51,49)	56 (49,56)	=0,79
Заболевания мочевыделительной системы	54 (53,47)	40 (35,40)	=0,01
Заболевания эндокринной системы	53 (52,91)	24 (21,24)	<0,001
Заболевания крови	11 (10,89)	7 (6,19)	=0,23
Заболевания кожи	14 (13,86)	6 (5,31)	=0,04
Заболевания глаз	24 (23,76)	20 (17,70)	=0,31
Заболевания уха, горла, носа	24 (23,76)	25 (22,12)	=0,87
Заболевания нервной системы*	4 (4,08)	12 (10,62)	=0,12
Заболевания опорно-двигательного аппарата*	7 (7,14)	8 (7,08)	=1,00
Психические заболевания	2 (1,98)	1 (0,88)	=0,60
Аутоиммунные заболевания	54 (53,47)	16 (14,16)	<0,001
Травмы	4 (3,96)	9 (7,96)	0,26

Среди заболеваний эндокринной системы (52,91%, 53/101) также статистически значимо чаще диагностировались заболевания щитовидной железы: аутоиммунный тиреоидит (31/102, 30,95%), синдром образования узла/узловой коллоидный зоб (4/102, 3,92%), гиперпаратиреоз (3/102, 2,94%) гипертиреоз (2/102, 1,96%), что суммарно составило 39,77%. Сахарный диабет II типа наблюдался у 3,92% (4/102) пациенток основной группы и не был диагностирован в контрольной группе.

Структура заболеваний кожи была представлена витилиго (4/102, 3,92%), каплевидным псориазом (2/102, 1,96%), атопическим дерматитом (2/102, 1,96%), системной склеродермией (2/102, 1,96%). По одному случаю

приходилось на экзему, нейродермит, себорейный и периоральный дерматит, разноцветный лишай, идиопатическую крапивницу и базалиому кожи, что в целом составило 15,7%.

Среди заболеваний мочевыделительной системы наиболее часто выявлялся стрессовый тип недержания мочи – 18,63% (19/102) в I группе, и в 9,82% во II группе. На смешанное недержание мочи приходилось 7,84% (8/102) в I группе и всего 0,89% (1/112) во II группе, ургентное недержание мочи наблюдалось у 4/102 (3,92%) пациенток основной группы и не диагностировалось в группе контроля. В то же время количество жалоб, предъявляемых по поводу недержания мочи, было значительно больше. Так, 42% (42/100) женщин в I группе имели потерю мочи при кашле, смехе и физической нагрузке, 23,23% (23/99) отмечали ургентные позывы. Очевидно, заболевания нижнего мочевыводящего тракта остаются нераспознанными и до конца не диагностированными.

Пациентки со СЛВ статистически значимо чаще имели фиброзно-кистозную мастопатию – 28,57% (26/91), по сравнению с 15,04% (17/113) в группе контроля ( $p=0,024$ ).

Все перечисленные экстрагенитальные заболевания на момент включения пациенток в исследование были в стадии ремиссии и не являлись противопоказанием для лечения СЛВ.

Положительный аллергоанамнез имели 29,6% (40/101) пациенток основной группы. В большинстве случаев аллергические реакции отмечались на лекарственные препараты – 29,70%, 30/101; пищевую, бытовую или холодовую аллергию имели 7,92%, 8/101 женщин, поллиноз был диагностирован у 1,98% (2/101) пациенток. Статистически значимых различий между группами при оценке аллергоанамнеза не выявлено ( $p > 0,05$  в точном тесте Фишера).

Согласно анализу семейного анамнеза, отягощённая наследственность по СЛВ была у 5/101 женщин (4,95%) I группы и не определялась во II группе ( $p=0,1$ ). В четырёх случаях родственники первой линии имели СЛВ, у одной

пациентки наследственность была отягощена по локализованной склеродермии. Структура заболеваний ближайших родственников, прежде всего, представлена онкологическими заболеваниями (43,1% в I группе и 39% во II группе), заболеваниями сердечно-сосудистой системы (38,5% в I группе и 30% во II группе). Несомненно, важным представляется более высокая распространённость аутоиммунных заболеваний среди родственников пациенток I группы – 32,8% (n=22/66), по сравнению с группой контроля – 11,0% (n=11/100), p=0.0007; ОШ 3.9; 95% ДИ 1,7-9,8. В основном выявлялись заболевания щитовидной железы, на долю которых приходилось 13,85% в I группе и всего 4,00% во II группе. Напротив, по данным Higgins и Cruickshank (2012) у родственников пациенток со СЛВ наиболее распространённым заболеванием был сахарный диабет, который в нашем исследовании был диагностирован у 19-20% родственников пациенток обеих групп [130].

Анализ перенесённых хирургических вмешательств (как гинекологических, так и экстрагенитальных) показал, что пациентки со СЛВ имели меньшее количество операций (p=0,01 в критерии Манна-Уитни), табл. 13.

**Таблице 13. Оперативные вмешательства у пациенток исследуемых групп.**

Оперативные вмешательства	n=	Среднее	Минимум	Максимум	Стандартное отклонение	p-значение
Группа I	96	1,08	0	6,0	1,15	= 0,013
Группа II	112	1,49	0	5,0	1,28	

Наиболее часто пациенткам как основной, так и контрольной групп выполнялись аппендэктомии и холецистэктомии. Следует отметить, чтоTVT-О было проведено у 7/96 (7,29%) пациенток со СЛВ, тогда как в контрольной группе данное оперативное вмешательство не было выполнено ни в одном случае (p=0,004), что подтверждает более высокую распространённость недержания мочи у пациенток со СЛВ.

Структура гинекологических заболеваний исследуемых пациенток включала раннее перенесённые и имеющиеся хронические. При изучении гинекологических заболеваний у пациенток со СЛВ преобладали заболевания матки: генитальный эндометриоз наблюдался в 29% (29/100,  $p=0,006$ ), миома матки в 42% (42/100,  $p=0,02$ ). На долю хронических воспалительных заболеваний придатков приходилось 17,35% (17/98) ( $p=0,016$ ). Согласно полученным данным, между группами не выявлено статистически значимых различий в структуре воспалительных заболеваний влагалища и вульвы (вульвовагинальный кандидоз, бактериальный вагиноз, неспецифические вульвовагиниты, в том числе герпесвирусная инфекция, уреаплазменная инфекция, хламидийная инфекция, трихомониаз в анамнезе,  $p>0,05$ ).

### **3.2 Клинические проявления склероатрофического лихена вульвы**

Исследования последних лет всё больше фокусируют внимание на разделении СЛВ на раннюю (неосложнённую) и позднюю (осложнённую) стадии [Regaer S. et al., 2005; Кузьменко-Москвина Ю.А., 2017; Latini A. et al., 2018]. Однако временная граница между стадиями не определена. В нашем исследовании мы изучили продолжительность СЛВ на различных стадиях у пациенток с гистологически подтверждённым СЛВ. Дебют заболевания определялся с момента появления первых симптомов СЛВ. Длительность СЛВ у исследуемых пациенток составила от 1 года до 28 лет (в среднем -  $6,2 \pm 6,1$  лет), что позволило разделить женщин на две группы: пациентки на ранней и поздней стадиях. Большинство женщин (69,6%, 71/102) имели позднюю стадию заболевания и средний возраст 55,14 (11,94) лет. Ранняя стадия определена у 30,4% (31/102) женщин, средний возраст которых составил 41,00 (13,22) лет. Продолжительность заболевания у исследуемых пациенток на ранней стадии составила  $2,21 \pm 1,3$  лет, достигая максимально 5 лет. Длительность анамнеза заболевания у пациенток на поздней стадии соответствовала большему сроку -  $8,73 \pm 7,9$  лет, составляя максимально 28 лет

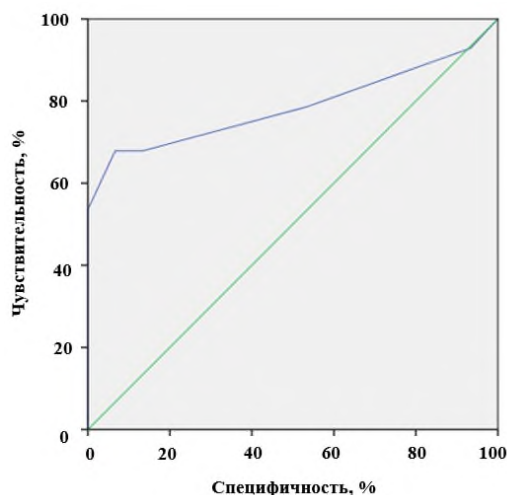
(табл. 14). Обнаруженные различия между стадиями СЛВ были статистически значимыми ( $p = 0,0003$ ).

**Таблица 14. Стадирование склероатрофического лишена вульвы.**

Стадия склероатрофического лишена вульвы	Длительность заболевания, лет					
	N	Минимум	Максимум	Средний показатель	Стандартное отклонение	р-значение*
Ранняя	27	1	5	2,2	1,31	0,0003
Поздняя	40	1	28	8,7	7,90	

\* р-значение в критерии Манна-Уитни.

Тем не менее, отмечается гетерогенность в показателях продолжительности СЛВ на ранней и поздней стадиях. Для оценки диагностической значимости временной границы между стадиями проводился ROC-анализ, AUC (площадь под кривой) составила 0,79 (95% ДИ 0,65 - 0,92;  $p = 0,0003$ ), график представлен на рис. 19. Длительность заболевания более 5 лет с чувствительностью 67,9% и специфичностью 93% наиболее вероятно соответствует поздней (необратимой) стадии СЛВ. Наличие у исследуемых пациенток поздних стадий СЛВ при длительности заболевания менее 5 лет свидетельствует о бессимптомном течении заболевания на ранних стадиях.



**Рисунок 19.** ROC-анализ, оценка диагностической значимости временной границы между ранней и поздней стадиями склероатрофического лишена вульвы.

Несмотря на трудности диагностики СЛВ на ранней стадии, у 30% женщин с помощью гистологического исследования биоптатов вульвы СЛВ был верифицирован в среднем через два года, что позволило своевременно начать лечение и достигнуть полной клинической ремиссии заболевания.

Ранняя обращаемость за медицинской помощью (в течение года с момента появления первых симптомов заболевания) отмечена у 68,18% женщин, однако только у каждой второй пациентки (47,89%, 34/71) устанавливался точный диагноз. В 52,11% СЛВ диагностировался в течение 1,5 – 10 лет, в среднем спустя  $6 \pm 6,1$  лет, что делает необходимым повышение информированности врачей о данном заболевании (табл. 15).

**Таблица 15. Распределение пациенток по временному интервалу установления СЛВ.**

Интервал до постановки диагноза СЛВ	Абс. число (n=71)	Процент, %
Менее 1 года	34	47,89
1-3 года	17	23,94
3 -5 лет	12	16,90
5-10 лет	5	7,04
Более 10 лет	3	4,23

Следующим этапом нашей работы был анализ клинических проявлений СЛВ. На первичном осмотре практически у каждой второй пациентки (43,14%, 44/102) очаги СЛ локализовались как на малых, так и больших половых губах. Каждая шестая пациентка имела изолированное поражение малых половых губ (16,67%, 17/102). Клиторальная область вовлекалась в патологический процесс в 64,29% (63/98), табл. 16.

**Таблица 16. Локализация очагов склероатрофического лишена наружных половых органов у женщин, n=102.**

Анатомическая область	Абс. число, %*
Большие половые губы	4 (3,92)
Малые половые губы	17 (16,67)
Большие и малые половые губы	44 (43,14)
Складки между половыми губами	7 (6,86)
Задняя спайка	6 (5,88)
Перианальная область	4 (3,92)
Вульва и перианальная область	21 (20,59)
Передняя и задняя спайки	6 (5,88)
Нет видимых изменений	2 (1,96)

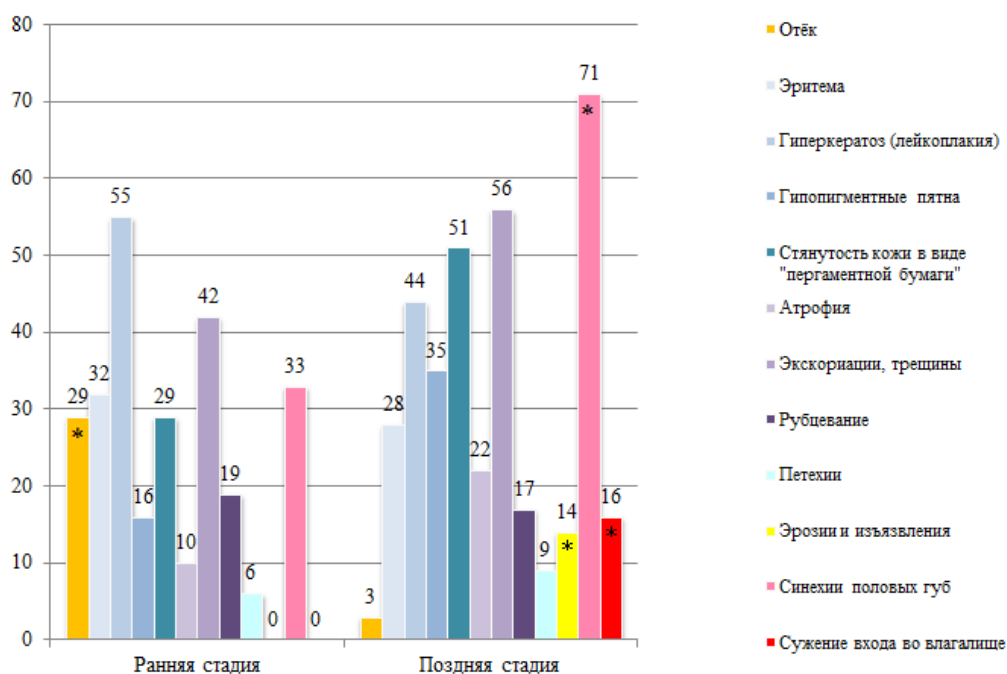
\*Сумма больше 100%, т.к. некоторые женщины имеют несколько признаков заболевания.

Классическая картина СЛВ, характеризовалась локализацией очагов как на вульве, так и перианальной области в виде цифры восемь или песочных часов и наблюдалась у каждой пятой женщины (20,59%, 21/102). Во всех



случаях СЛ ограничивался только областью НПО, без вовлечения влагалища. Следует отметить, что в 1,96% (2/102) не было видимых изменений на НПО. В этом случае СЛВ подтверждался с помощью гистологического исследования.

СЛВ характеризуется различными клиническими проявлениями, при изучении которых выявлены значимые различия между пациентками на ранней и поздней стадиях (рис. 20). Так, на ранней стадии чаще наблюдалась отёчность вульвы (29%,  $p < 0,001$ ), на поздней стадии отмечались признаки осложнений, такие как сращение малых половых губ (71%,  $p < 0,001$ ), эрозии (14%,  $p=0,03$ ) и сужение входа во влагалище (16%,  $p=0,03$ ).











**Рисунок 20.** Клинические признаки склероатрофического лишена вульвы у пациенток на ранней и поздней стадиях, %. Статистически значимые различия отмечены \* (точный критерий Фишера).

Следует отметить выраженное разнообразие клинических проявлений СЛВ у женщин на ранней и поздней стадиях, что позволяет считать целесообразным выделение клинических вариантов течения СЛВ в зависимости от ведущего признака (отёк, лейкоплакия, гипопигментные пятна, атрофия): 1) Отёчная; 2) Гиперкератическая; 3) Склероатрофическая; 4) Атрофическая формы. Следовательно, для каждой пациентки характерно наличие ведущего клинического признака СЛВ в течение анамнеза

заболевания. Так, например, у одних пациенток заболевание начинается с образования гипопигментных пятен на НПО, другие имеют признаки отёчности или атрофии, сохраняющихся как на ранних, так и на поздних стадиях.

На рис. 21 представлены клинические формы СЛВ пациенток на ранней и поздней стадиях СЛВ.

Отечная форма	Гиперкератическая форма	Склероатрофическая Форма	Атрофическая Форма
<b>Ранняя стадия</b>			
			
Пациентка, 36 л. Длительность заболевания – 1 г.	Пациентка, 21 г. Длительность заболевания – 2 г.	Пациентка, 25 л. Длительность заболевания – 2 г.	Пациентка, 26 л. Длительность заболевания – 1 г.
<b>Поздняя стадия</b>			
			
Пациентка 51 г. Длительность заболевания - 8 л.	Пациентка 51 г. Длительность заболевания - 28 л.	Пациентка 37 л. Длительность заболевания - 7 л.	Пациентка 45 л. Длительность заболевания - 6 л.

**Рисунок 21.** Клинические формы склероатрофического лихена наружных половых органов у женщин.

При сравнении предложенных форм СЛВ в зависимости от клинических проявлений получены статистически значимые различия ( $p < 0,001$ ) для признаков: 1) отёк; 2) гиперкератоз (лейкоплакия); 3) гипопигментные пятна; 4) стянулось кожи в виде «пергаментной бумаги» (табл. 17).

**Таблица 17. Статистически значимые признаки склероатрофического лихена вульвы при различных формах заболевания.**

Признак	p-значение в точном тесте Фишера
Гиперкератоз (лейкоплакия)	<0.001*
Отёк	<0.001*
Эрозии и изъязвления	0.318
Экскориации и трещины	0.386
Рубцевание	0.007
Стянутость кожи в виде «пергаментной бумаги»	<0.001*
Гипопигментные пятна	<0.001*
Атрофия	0.011
Покраснения (эритема)	0.159
Петехии	0.838
Пузырьковые образования	1
Новообразования вульвы	0.137
Сращение половых губ	0.012
Заращение половой щели	0.092

Для поправки на множественные сравнения использована поправка Бонферонни.

\* отмечены значимые различия при  $p < 0,05/14$

Нами систематизированы особенности клинических проявлений различных форм СЛВ у женщин.

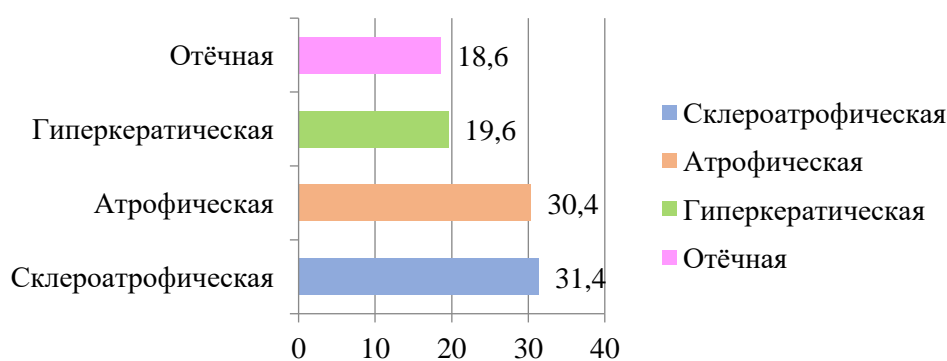
*Отёчная форма* характеризуется гиперемией и отёком, которые являются первичным маркёром воспаления в сосочковом слое дермы.

*Гиперкератическая форма* в основном выражена в доброкачественном утолщении верхних слоёв эпидермиса (лейкоплакии, гиперкератозе), периодическое отслоение которых сопровождается зудом, расчёсами и значительным улучшением клинической картины после отшелушивания очагов СЛВ. Интенсивный зуд и диспареуния вследствие рубцевания хронических зон расчёсов являются наиболее тяжёлыми и драматичными проявлениями данной формы СЛВ.

*Склероатрофическая форма* представляет классический вариант СЛВ, для которого характерно наличие основных индикаторов заболевания – чётко отграниченных белых пятен и бляшек, преимущественно располагающихся в области клитора и верхней трети малых половых губ. С течением времени наблюдается слияние гипопигментных пятен с образованием классического «крауротического треугольника», характерного для поздней стадии заболевания.

*Атрофическая форма* характеризуется самыми разнообразными проявлениями: от тонкого, слегка шелушащегося эпителия, который чаще имеет диффузный белесоватый оттенок, «стянутости» кожи до очагового гиперкератоза и склероза. Для данной формы СЛВ более характерно распространение поражений на вульву и перианальную область в форме цифры восемь.

Согласно результатам гинекологического осмотра, большинство исследуемых женщин имели склерозирующую/склероатрофическую (31/102, 31,37%) и атрофическую (31/102, 30,39%) формы заболевания (рис. 22). Доля гиперпластической формы составила 19,61% (20/102), отёчная форма диагностировалась наиболее редко, у 19/102 женщин (18,61%).

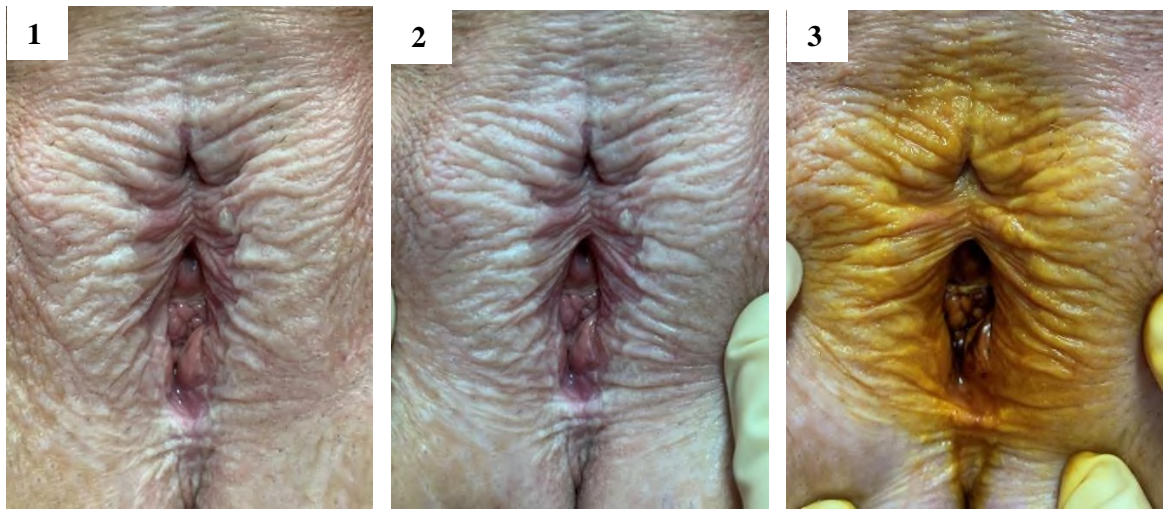


**Рисунок 22.** Частота встречаемости различных форм склероатрофического лишая вульвы у исследуемых пациенток, %.

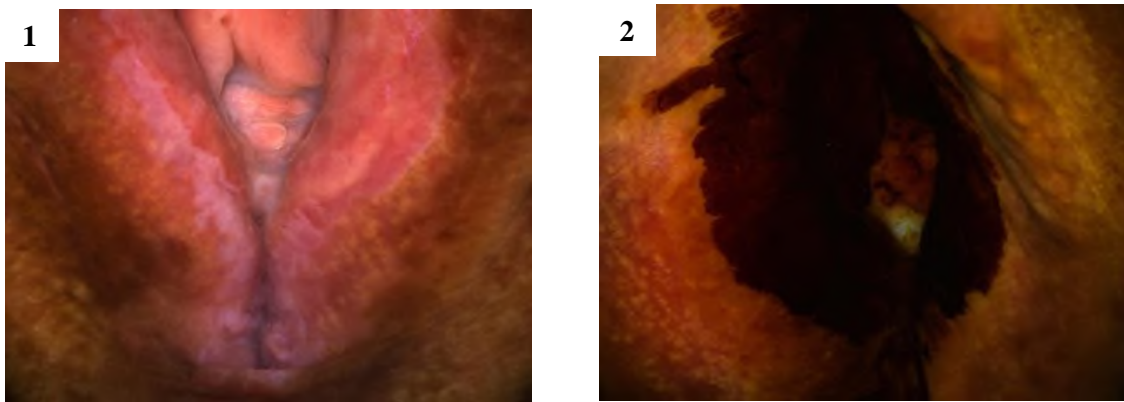
### 3.3. Результаты вульвоскопии

Задача вульвоскопии - ранний скрининг онкологических заболеваний, которые чаще локализуются на больших половых губах [131]. При оценке вульвоскопической картины у пациенток со СЛВ в 47,1% (48/102) наблюдалась лейкоплакия, в 29,4% (30/102) имелись слабовыраженные нарушения в виде тонкого ацетобелого эпителия и гипопигментные пятна (участки склероза и рубцы - 29,4%, 30/102), у 9,8% пациенток (10/102) отмечались эрозии и изъязвления, петехии в 7,9% (8/101), и в 0,98% (1/102) наблюдались остроконечные кондиломы вульвы. Сращение малых половых губ имели 58,7% (54/92) женщин, заращение входа во влагалище - 10,8%

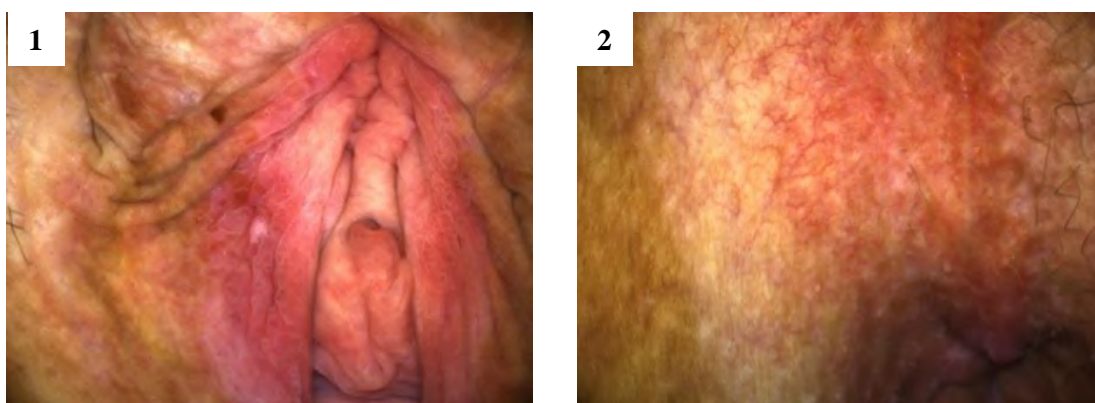
(11/102). Большинство женщины имели несколько признаков. Клинические примеры вульвоскопии представлены на рис 23-25.



**Рисунок 23.** Пациентка К., 51 г. Склероатрофический лихен вульвы. Длительность заболевания 28 лет. Лейоплакия, грубая складчатость эпидермиса. Сращение малых половых губ. Умеренное йод-положительное прокрашивание вульвы. 1 –НПО до обработки, 2 - обработка 5% уксусной кислотой, 3 - проба Шиллера.



**Рисунок 24.** Пациентка О., 44 лет. Склероатрофический лихен вульвы. Длительность заболевания – 9 лет. 1 - проба с 5% уксусной кислотой: тонкий ацетобелый эпителий; 2 – проба Шиллера: чёткое йод-положительное прокрашивание вульвы (линия Харта).



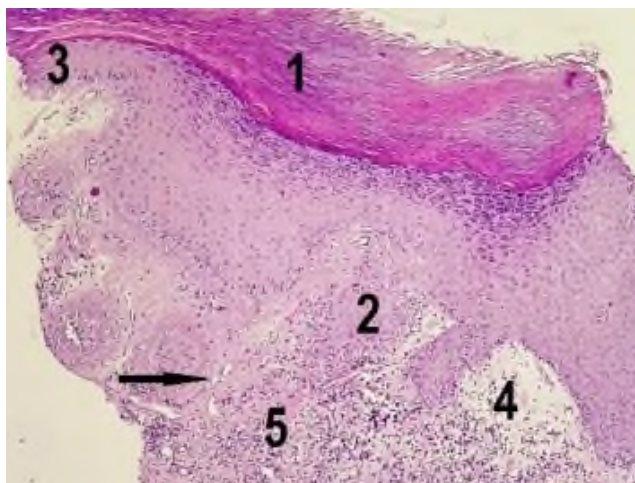
**Рисунок 25.** Пациентка Ч., 34 года. Склероатрофический лихен вульвы. Длительность заболевания – 5 лет. Окраска 5% раствором уксусной кислоты. 1 – тонкий ацетобелый эпителий, мозаика; 2 - усиление сосудистого рисунка.

Обсуждается роль вульвоскопии в скрининге заболеваний наружных половых органов [132]. Воздействие растворами на изменённую кожу вульвы за счёт действия кислот может усугублять её раздражение. Кроме того, возвышающиеся над поверхностью гиперкератические очаги видны без дополнительного окрашивания. В тоже время имеются альтернативные и щадящие методы, такие как цитологическое исследование и дерматоскопия, последний обладает достаточной чувствительностью и информативностью, а также более точный, но инвазивный метод – биопсия вульвы.

### 3.4 Результаты гистологического исследования

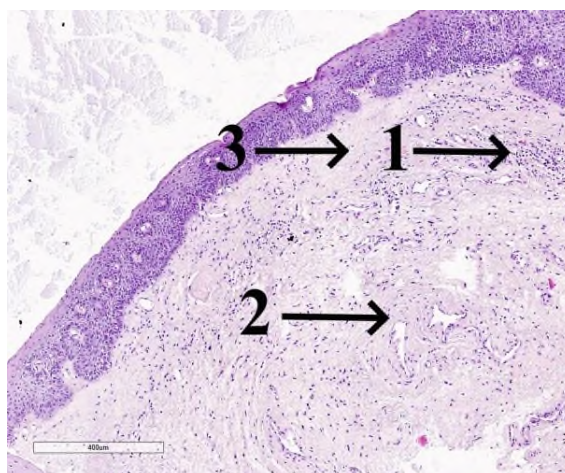
Согласно показаниям (стр.21) 67/102 (65,69%) пациенткам со СЛВ была выполнена мультифокальная биопсия вульвы с последующим гистологическим исследованием, по результатам которого во всех случаях диагноз был подтверждён. СЛВ характеризуется комбинацией морфологических признаков и выражается в гиперкератозе, истончении эпидермиса, формировании кератиновых кист, отсутствии эпидермальных выростов, дегенерации базального слоя эпидермиса с вакуолизацией эпителиоцитов, фиброзе соединительной ткани и гомогенизации коллагена в сосочковом слое дермы, отёке соединительной ткани, хроническом воспалении, представленном преимущественно лимфоцитами, но могут встречаться плазматические клетки, эозинофилы и гистиоциты, часто в виде

полосовидного инфильтрата с экзоцитозом лимфоцитов в базальные отделы эпидермиса, утолщением стенок сосудов с расширением их просвета (рис. 26). Также может наблюдаться псориаформный паттерн с выраженным акантозом и гиперплазией эпидермиса.



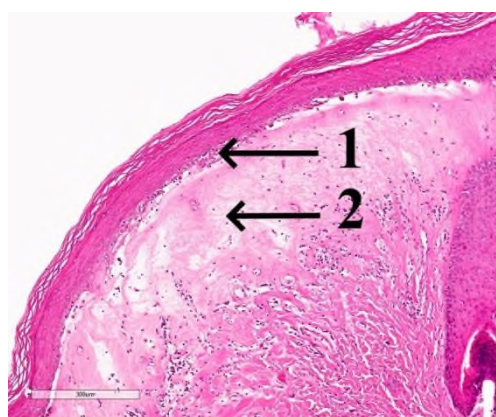
**Рисунок 26.** Фрагмент кожи вульвы: 1 - гиперкератоз; 2 - акантоз; 3 - атрофия эпидермиса; 4 - отёк и гомогенизация коллагена в дерме; 5 - воспалительная инфильтрация; расширенные кровеносные сосуды отмечены стрелкой. Окраска гематоксилином и эозином. Окуляр 10х. Объектив 20х. Заключение: Склерозирующий лишай вульвы

Regauer S. и соавт. (2004) предложили разделять гистологическую картину СЛВ на раннюю и позднюю [100]. Действительно, в зависимости от длительности существования очагов СЛВ, гистологические проявления имели ряд особенностей. Так, ранние формы характеризовались отсутствием выраженного гиперкератоза и истончения эпидермиса, отсутствовали или менее выражены: воспалительная инфильтрация и гомогенизация коллагена в сосочковом слое дермы. Наблюдался фиброз в сосочковом слое дермы, непосредственно под базальной мембраной, с утолщением коллагеновых волокон и широко расширенными капиллярами (рисунок 27).



**Рисунок 27.** Фрагмент кожи вульвы с ранней стадией склероатрофического лишена. 1 – слабая воспалительная инфильтрация; 2 – расширенные капилляры; 3 – фиброз в сосочковом слое дермы. Окраска гематоксилином и эозином. Объектив 4х. Окуляр 10х.

На поздних стадиях картина СЛВ иная: воспалительный инфильтрат выражен слабо и располагался в глубоких слоях дермы. В гистологической картине преобладала гомогенизация коллагена в сосочковом слое дермы. Наблюдалась дистрофия эпителиоцитов базального отдела эпидермиса. Эпидермальные выросты были сглажены, отмечался гиперкератоз (рис. 28).

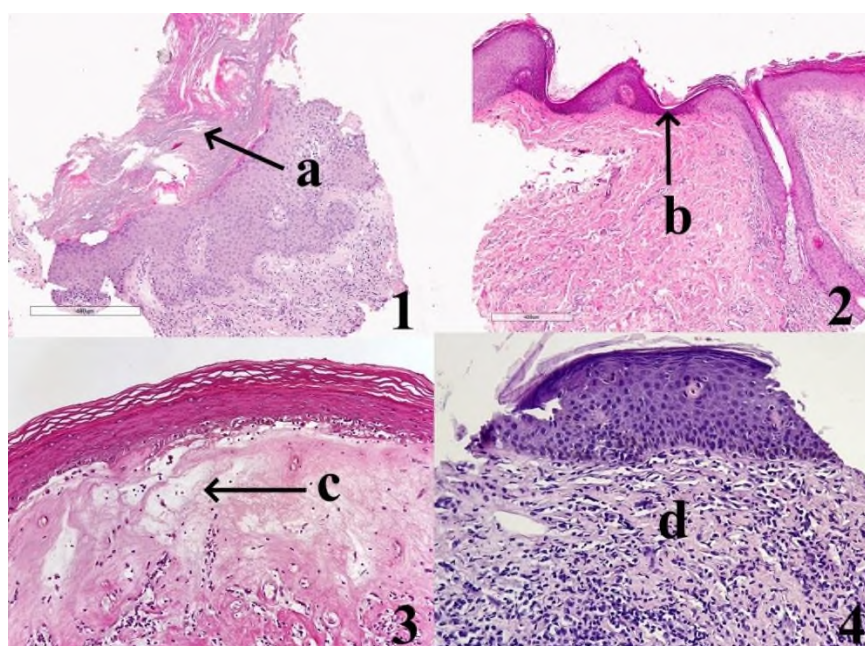


**Рисунок 28.** Фрагмент кожи вульвы с поздней стадией склероатрофического лишена. 1 – вакуолизация эпителиоцитов базального слоя эпидермиса; 2 – выраженный отёк и гомогенизация коллагена в сосочковом слое дермы. Окраска гематоксилином и эозином. Объектив 40х. Окуляр 10х.

Для подтверждения предложенной нами клинической классификации СЛВ проводилась оценка патоморфологических признаков отёчной, гиперпластической, склероатрофической и атрофической форм, при рассмотрении которых, кроме воспалительной инфильтрации и гомогенизации



коллагена в сосочковом слое дермы, отмечалась некоторые различия на морфологическом уровне. Так, отёчная форма морфологически выражалась в полнокровных расширенных капиллярах и отёком стромы в сосочковом слое дермы на фоне активного воспаления. Гиперкератические формы сопровождались утолщением эпидермиса преимущественно за счёт рогового слоя. Склероатрофические формы обусловлены преимущественно выраженным фиброзом дермы, атрофическая – истончением эпидермиса (рис. 29).



**Рисунок 29.** Фрагменты кожи вульвы с различными клиническими формами склероатрофического лишая. 1 – Гиперкератотическая форма; а – гиперкератоз эпидермиса. 2 – атрофическая форма; b – атрофия эпидермиса. 3 – эритематозно-отёчная форма; с – выраженный отек и расширенные капилляры в сосочковом слое дермы. 4 – склероатрофическая форма; d - выраженный фиброз и воспалительная инфильтрация в сосочковом слое дермы. Окраска гематоксилином и эозином. Объектив 20х. Окуляр 10х

Анализ гистологических признаков в ходе слепого проспективного исследования не показал статистически значимой разницы в формах СЛВ ( $p > 0,05$ ), что обусловлено малой выборкой пациенток ( $n=67$ ). Учитывая бессимптомное течение заболевания в 11% случаях, позднюю обращаемость пациенток, задержки в постановке диагноза перспективным является поиск

новых диагностических маркёров СЛВ, особенно на ранних стадиях, имеющих более высокую чувствительность и специфичность.

### 3.5. Результаты микробиологического исследования

Исследования последних лет привнесли существенные изменения в наши представления о роли условно-патогенных микроорганизмов в развитии различных дерматологических и гинекологических заболеваний [33-35]. Для изучения влияния микробиоты вульвы (МВ) на развитие СЛВ проведено исследование её состава у пациенток со СЛВ (n=32) и соматически здоровых женщин (n=22) в репродуктивном и менопаузальном возрасте. Исследуемые группы были равнозначны по возрасту. Так, 20/32 пациенток со СЛВ имели возраст -  $36,7 \pm 8,1$  лет, 18/22 женщин в контрольной группе -  $34,7 \pm 5,3$  лет ( $p=0,929$ , в критерии Манна-Уитни); 12/32 пациенток со СЛВ находились в периоде менопаузы и имели возраст -  $57,8 \pm 7,4$  лет, в контрольной группе -  $57,0 \pm 4,1$  лет (4/22),  $p=0,317$ , в критерии Манна-Уитни. Большинство пациенток со СЛВ репродуктивного возраста имели раннюю стадию заболевания (75%, 15/20), все пациентки менопаузального возраста – позднюю стадию СЛВ.

При оценке результатов микроскопии отделяемого влагалища, окрашенного по Граму, у женщин со СЛВ (I группа) по сравнению с группой здоровых женщин (II группа) не выявлено статистически значимых различий ( $p=0,237$ ). Так, значение уровня лейкоцитов отделяемого влагалища у пациенток со СЛВ составило 15 (8; 40) в поле зрения и 10 (5;15) в группе контроля. Выраженных атрофических изменений слизистой влагалища не выявлено: обнаружены эпителиальные клетки промежуточного и поверхностного слоёв, но отсутствовали парабазальные и базальные клетки.

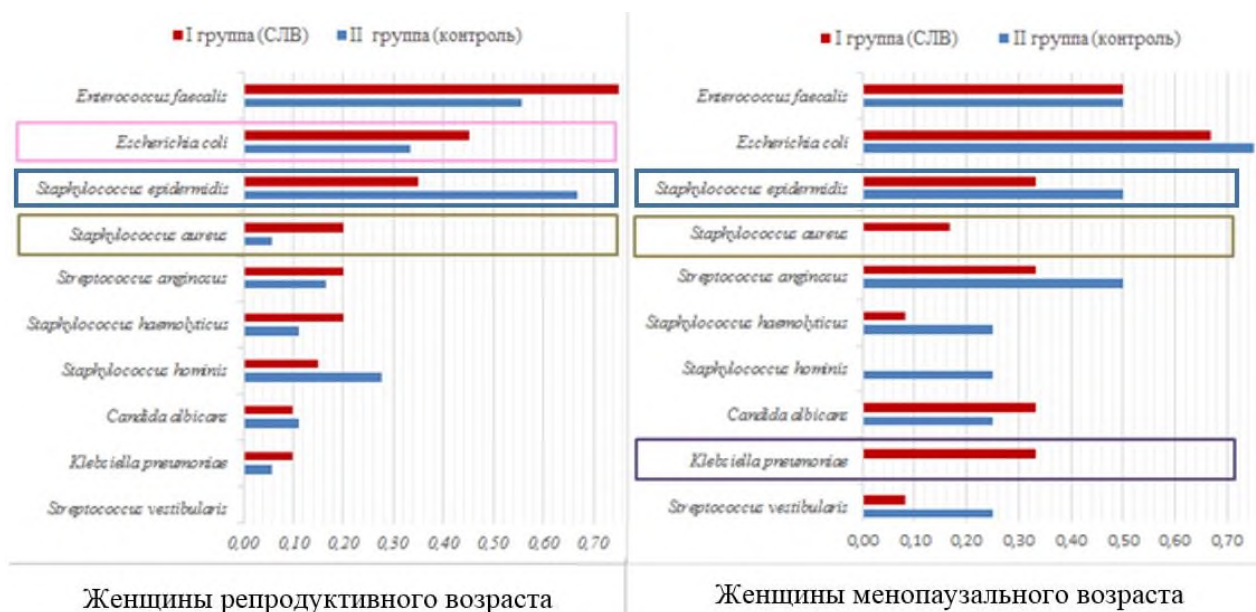
При изучении МВ культуральным методом с использованием MALDI-TOF-MS для идентификации микроорганизмов у пациенток со СЛВ и у здоровых женщин определен широкий спектр микроорганизмов: факультативные и облигатные анаэробы, дрожжевые грибы и микроаэрофил –

гарднерелла; комменсальная составляющая микробиоты представлена лактобациллами (микроаэрофилы) и бифидобактериями (строгие анаэробы). В обеих группах среди условно-патогенных микроорганизмов чаще всего выявляли факультативные анаэробы – в 100% (32/32) у пациенток со СЛВ и в 95% (21/22) - в контрольной группе. Строгие анаэробы обнаружены в I группе у в 25% (8/32) женщин и у 59% (13/22) - во II группе. Дрожжевые грибы выделены у 19% (6/32) пациенток со СЛВ и у 14% (3/22) пациенток в контрольной группе. Микроорганизмы из группы комменсалов, представленные родом *Lactobacillus*, колонизировали НПО у 16,7% (4/22) здоровых женщин и несколько чаще – у 26,9% (9/32) пациенток со СЛВ. Бифидобактерии обнаружены в каждой группе в одном случае, что составило 3% и 5%, соответственно.

При исследовании особенностей МВ в различные возрастные периоды установлено, что среди УПМ в репродуктивном возрасте у пациенток со СЛВ чаще выделялась *Escherichia coli* (45%, 9/20, по сравнению с в группой контроля – 33%, 6/18); в менопаузальном возрасте - *Klebsiella pneumoniae* (33%, 4/12), которая не определялась у соматически здоровых женщин. . В обеих возрастных группах у пациенток со СЛВ, по сравнению с группой контроля, выявлено превалирование *Staphylococcus aureus*, который выделен у 20% (4/20) женщин репродуктивного возраста (в группе сравнения - у 6%, 1/18) и у 17% (2/12) женщин менопаузального возраста, при этом отсутствовал у здоровых женщин в периоде менопаузы. Обращает на себя внимание, что коагулазоотрицательный стафилококк - *Staphylococcus epidermidis*, являющийся комменсалом кожи, граничащей с вульвой, и участвующий в поддержании её гомеостаза, повышении защитной функции и подавлении воспалительного ответа, статистически значимо реже колонизировал вульву пациенток с СЛВ, в сравнении со здоровыми женщинами, как в репродуктивном, так и в менопаузальном возрасте.

В то же время не выявлено статистически значимой разницы в колонизации НПО УПМ между пациентками репродуктивного и

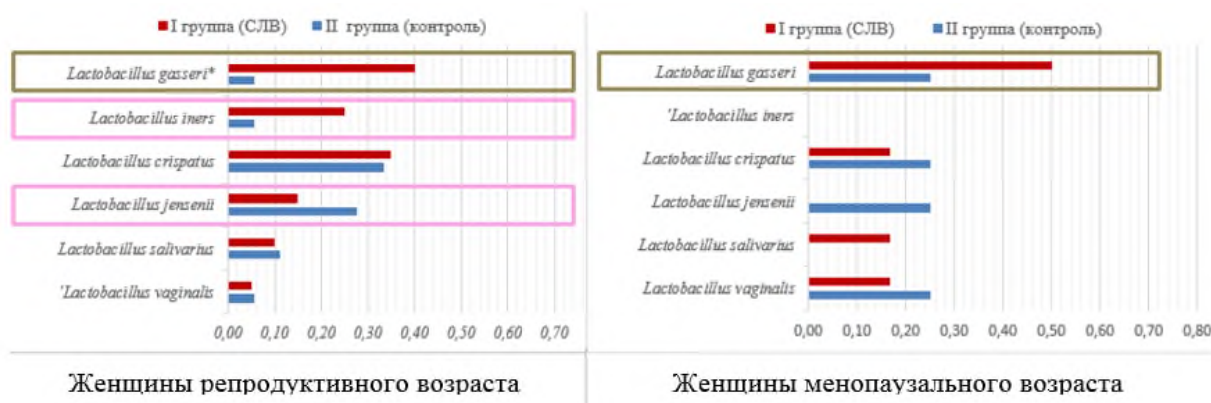
менопаузального возраста, а также женщинами на ранней и поздней стадиях СЛВ. Данные о видовом разнообразии УМП в различные возрастные периоды представлены на рис. 30.



**Рисунок 30.** Сравнение частоты выделения отдельных видов условно – патогенных микроорганизмов у обследуемых пациенток.

Среди лактобацилл (комменсальной составляющей МВ) у пациенток со СЛВ наиболее распространёнными были три вида: *L. gasseri* (14/32, 44,0%), *L. crispatus* (9/32, 28,0%), *L. iners* (5/32, 16,0%). В репродуктивном возрасте видовое разнообразие рода *Lactobacillus* было наиболее выраженным со статистически значимым доминированием вида *Lactobacillus gasseri* ( $p=0,03$ ), рис 31. Обилие нормофлоры у пациенток со СЛВ в менопаузальном возрасте, с которым обычно связано снижение популяции лактобацилл, объясняется локальным использованием эстриол-содержащих средств, у 10/12 (83,3%) пациенток, по сравнению с контрольной группой, в которой женщины не использовали локальную менопаузальную гормонотерапию ( $p=0,003$ ). У 2/12 пациенток со СЛВ длительность менопаузы была менее 18 месяцев и у них клинически, и по данным микроскопии вагинального отделяемого, не выявлено атрофических изменений влагалищного эпителия, что также объясняет высокий уровень колонизации влагалища и вульвы

лактобациллами. *Vifidobacterium* spp. у пациенток обеих групп определялись редко и с одинаковой частотой (по 1,0%).



**Рисунок 31.** Сравнение частоты выделения отдельных видов лактобацилл у обследуемых пациенток репродуктивного и менопаузального возраста.

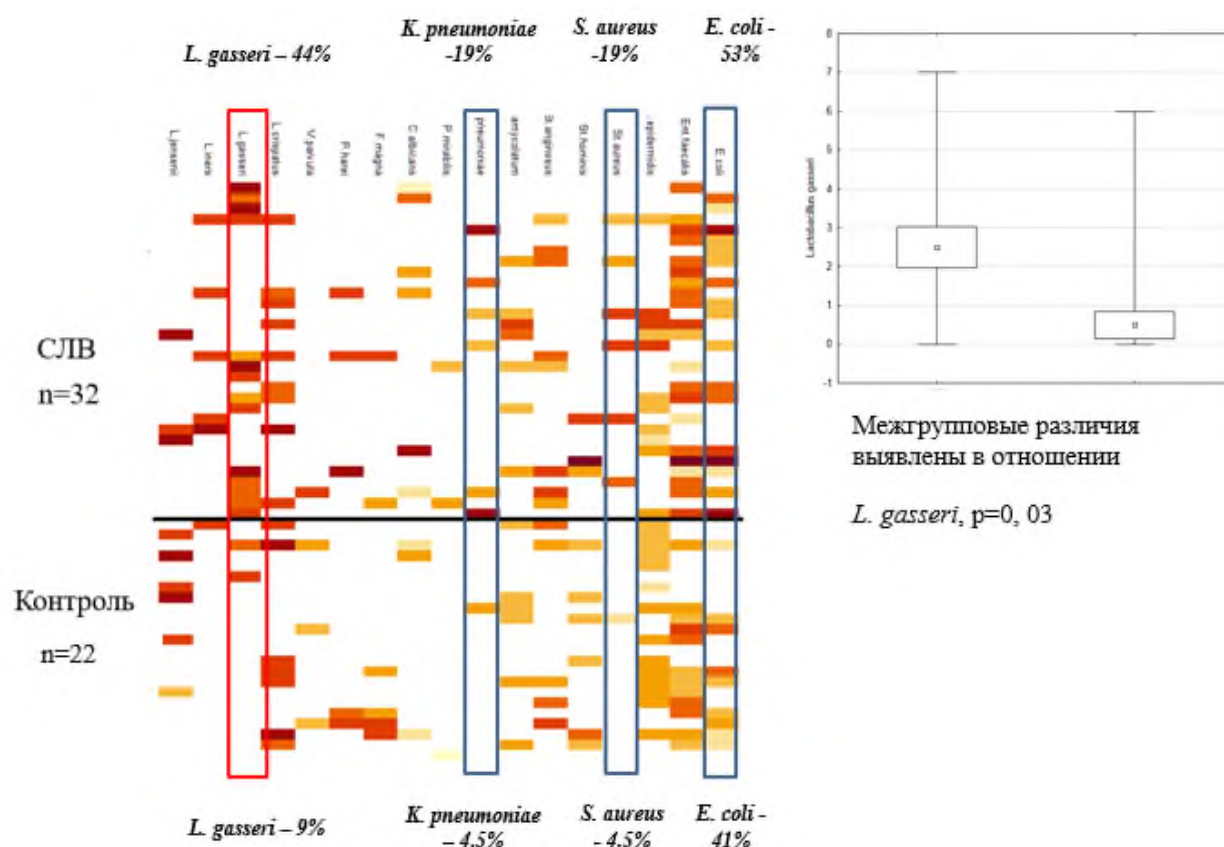
Не смотря на видовое многообразие выделяемых микроорганизмов, как у пациенток со СЛВ, так и у здоровых женщин, анализ степени обсеменённости отделяемого вульвы показал, что в I группе УПМ выделялись преимущественно в высоком титре ( $\geq 5 \lg$  КОЕ/мл) - 78,1% (25/32), тогда как в контрольной группе, напротив, большинство штаммов микроорганизмов (61,9%, 14/22) выделялись в низком титре (менее  $5 \lg$  КОЕ/мл). Таким образом, при СЛВ степень обсеменённости вульвы УПМ выше ( $p=0,0045$ ; ОШ=5,58, 95% ДИ=1,48—23,42). Степень обсеменённости вульвы  $\geq 5 \lg$  КОЕ/мл в группе пациенток со СЛВ выявлена среди изолятов стафилококков (*S. aureus* и *S. hominis*), стрептококков (*S. lutetiensis*, *S. agalactiae*, *S. vestibularis*, *S. gullolyticus*, *S. anginosus*), *Gardnerella vaginalis*, *Veillonella ratti* и *Veillonella parvula*, *Porphyromonas somerae*, *Aerococcus viridans* и *Anaerococcus hydrogenalis*, *Peptoniphilus harei*, *Prevotella bivia*, *Propionibacterium acnes*, *Fingoldia magna*, *Atopobium parvulum* и *Aerococcus viridans*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli* и *Klebsiella pneumoniae*.

Относительно представителей нормофлоры, лактобациллы в титре  $\geq 5 \lg$  КОЕ/мл выделяли с частотой 71,9% (23/32) в I группе и 61,9% (13/22) в контрольной, что не являлось статистически значимым ( $p=0,5511$ ; ОШ=1,56,

95% ДИ=0,41—5,90). При этом общее количество микроорганизмов, выделенных у одной пациентки, выше в контрольной группе (у 74,0% женщин выделены ассоциации 5 - 10 микроорганизмов), по сравнению с I (у 56,0% женщин обнаружены ассоциации 2 - 5 микроорганизмов, в т. ч. представителей нормофлоры). В контрольной группе отмечалось статистически значимое повышение частоты встречаемости *S. epidermidis* (4/22, 64,0%,  $p < 0.001$ ), по сравнению с пациентками I группы (11/32, 4,0%) и его повышенное логарифмическое значение ( $p = 0,01$  в коэффициенте корреляции Спирмена).

Таким образом, у пациенток со СЛВ в периоде менопаузы не выявлено выраженных атрофических изменений слизистой влагалища клинически и по данным микроскопии отделяемого влагалища, окрашенного по Граму, что обусловлено приёмом локальной менопаузальной гормонотерапии, следовательно, особенности МВ пациенток обеих возрастных групп статистически значимо не различались и соответствовали показателям женщин репродуктивного возраста. Это позволило нам объединить результаты культурального исследования МВ женщин различных возрастных групп в виде графического изображения. На рис. 32. представлен видовой спектр наиболее часто обнаруживаемых микроорганизмов у пациенток со СЛВ (суммарно в репродуктивном и менопаузальном возрасте) по сравнению с соматически здоровыми женщинами. Доля каждого микроорганизма в Ig КОЕ/мл отображается при помощи цвета: коричневым и красным цветом показан максимальный титр. Согласно данным тепловой карты, у пациенток со СЛВ чаще отмечали рост таких УПМ, как *Staphylococcus aureus* и *Klebsiella pneumoniae*, на которые приходится по 19,0%, и всего 4,5% - в группе контроля, а также *Escherichia coli*, выделяемой в 53,0% случаев в I группе и в 41% - во II группе. Не смотря на то, что в большинстве случаев у пациенток со СЛВ *Escherichia coli* выделялась в титре 4,3 lg КОЕ/мл, у 8/17 пациенток кишечная палочка имела большое логарифмическое значение (5 - 8 lg КОЕ/мл), по сравнению с 3,2 lg КОЕ/мл у здоровых женщин. *Escherichia coli* –

представитель семейства энтеробактерий, может колонизировать мочеполовые органы женщин и кишечник, кроме того, современные исследования показали роль кишечной микробиоты в патогенезе склероатрофического лишена вульвы [35], поэтому данный вид был включён в тепловую карту. Статистически значимым было присутствие только *Lactobacillus gasseri*, которая в 5 раз чаще определялась у пациенток со СЛВ ( $p=0,03$ ) - 44%, по сравнению с 9,0% у женщин в контрольной группе.



**Рисунок 32.** Тепловая карта представителей микробиоты вульвы (МВ) у пациенток со склероатрофическим лихеном вульвы и здоровых женщин. По горизонтальной оси представлен состав МВ 54 женщин. По вертикальной оси расположены микроорганизмы, представляющие наибольший интерес. Доля каждого микроорганизма в lg КОЕ/мл отображается при помощи цвета: коричневым и красным цветом показан максимальный титр.

Для оценки взаимосвязей микроорганизмов и их взаимодействия между собой у пациенток со СЛВ вычислен коэффициент корреляции  $\phi$  (средний квадрат коэффициент сопряженности), табл. 18. Полученные данные демонстрируют прямую (потенцирующую) зависимость между *Escherichia coli*

и *Klebsiella pneumoniae*, т.е. рост УПМ, такого как *Escherichia coli*, создаёт благоприятную среду для увеличения численности других патогенов - *Klebsiella pneumoniae* ( $r = 0,45$ ,  $p = 0,019$ ). В тоже время отрицательное влияние (обратная зависимость) прослеживается между представителем нормофлоры (*Lactobacillus iners*) и УПМ, в частности *Escherichia coli* ( $r = - 0,46$ ,  $p = 0,015$ ). Прямая зависимость определена для представителей нормофлоры: рост *Lactobacillus crispatus* приводит к увеличению количества *Lactobacillus iners* ( $r = 0,49$ ,  $p = 0,015$ ).

**Таблица 18. Корреляционные связи между факультативно-анаэробными микроорганизмами у пациенток со СЛВ.**

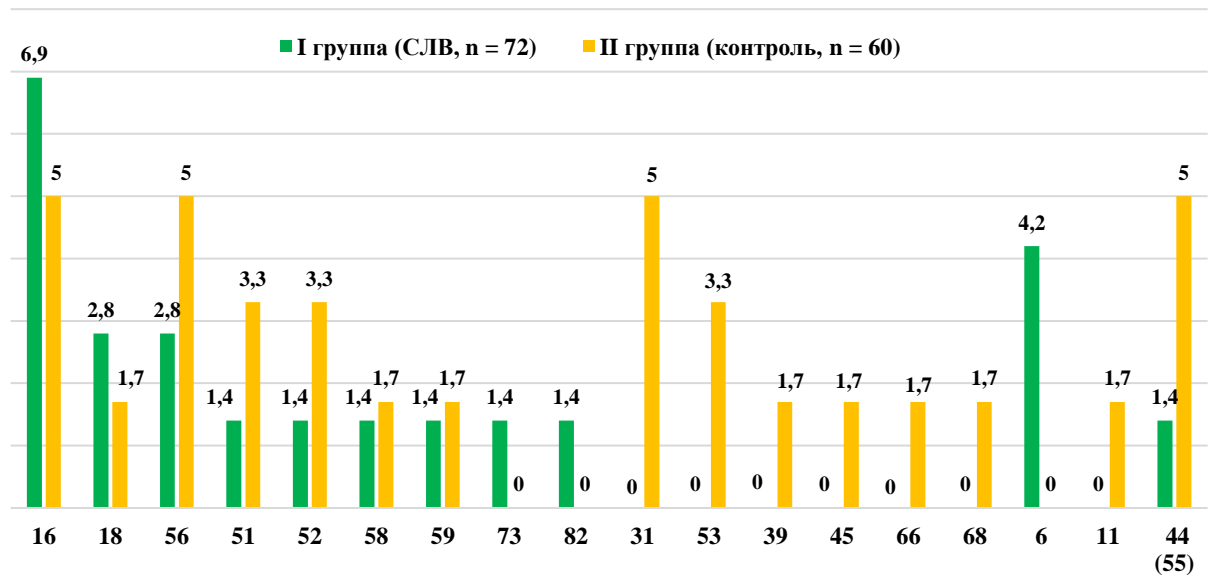
Микроорганизмы	r	p
<i>Klebsiella pneumoniae</i> & <i>Escherichia coli</i>	0,45	0,019
<i>Escherichia coli</i> & <i>Lactobacillus iners</i>	-0,46	0,015
<i>Lactobacillus crispatus</i> & <i>Lactobacillus iners</i>	0,49	0,015

### 3.6 Результаты ВПЧ тестирования

Дистрофические заболевания вульвы относятся к доброкачественным заболеваниям. Однако, известно, что СЛ повышает в 4,5 раза риск развития рака не только вульвы, но и влагалища [10]. В настоящее время обсуждается роль ВПЧ в качестве этиологического фактора СЛВ. У исследуемых пациенток проведён анализ ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки (хронический цервицит, эктопия и лейкоплакия, CIN), в ходе которого не выявлено статистически значимых различий между пациентками со СЛВ и контрольной группой ( $p > 0,05$ ). Для качественного определения ВПЧ в исследуемых группах было проведено ВПЧ-генотипирование (21 тип) методом ПЦР в режиме реального времени у 70 пациенток со СЛВ и 62 женщин контрольной группы. Наличие вируса папилломы человека диагностировано практически у каждой четвертой пациентки основной группы (19/72, 18,63%) и у каждой третьей пациентки контрольной группы (21/60, 35,0%),  $p = 0,343$ . Структура папилломавирусной инфекции высокоонкогенных типов у женщин со СЛВ в основном была представлена



ВПЧ 16 (6,9%, 5/72), 18 (2,8%, 2/72) и 56 (2,8%, 2/72), которые отмечались всего у 5,0% (3/60), 1,7% (1/60) и 5,0% (3/60) пациенток в контрольной группе, соответственно, что согласуется с общемировыми данными [60, 133]. Среди ВПЧ низкоонкогенных типов у пациенток со СЛВ выявлялись ВПЧ 6 (4,2%, 3/72) и 44 (55) типа (1,4%, 1/72). В контрольной группе ВПЧ 6 типа не был обнаружен ни у одной женщины. Данные о распределении ВПЧ у исследуемых пациенток представлены на рис. 33.



**Рисунок 33.** Распределение различных типов ВПЧ у исследуемых пациенток, %.

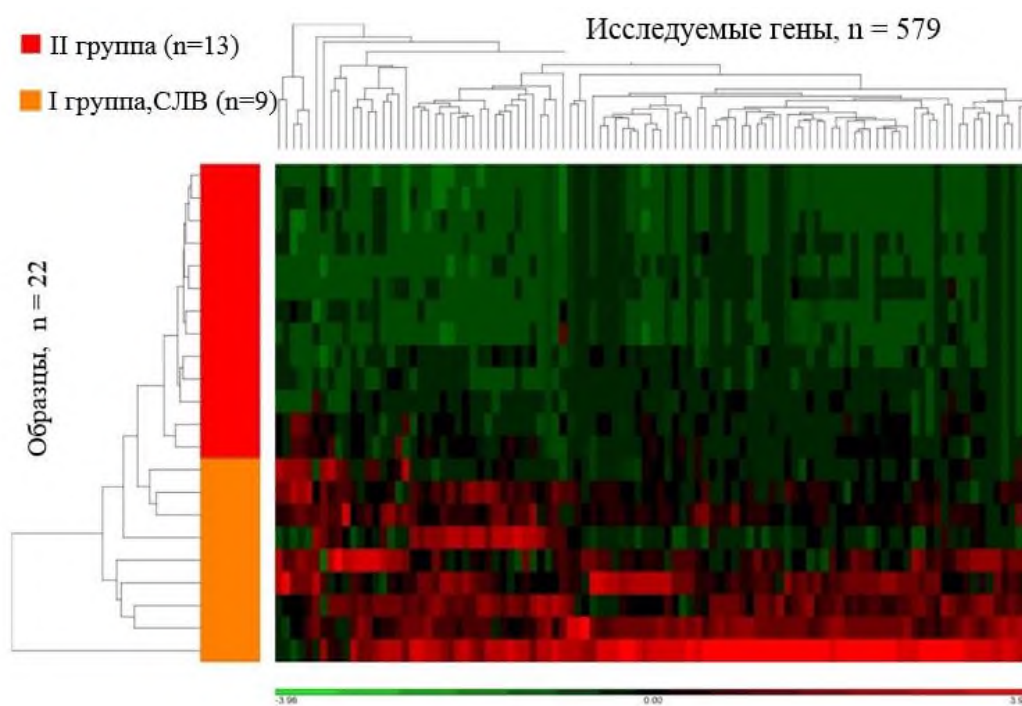
По данным табл. 19, ВПЧ определялся во всех возрастных группах со слабым преобладанием его числа в репродуктивной группе женщин за счёт высокоонкогенных типов ВПЧ.

**Таблица 19. Наличие вируса папилломы человека у женщин I группы.**

Возрастная группа (лет)	Низкоонкогенный тип	Высокоонкогенный тип	Общее число	Отсутствие ВПЧ
	n	n	n	N
21 – 29	1	2	3	5
30 – 39	0	4	6	13
40 – 49	1	1	3	8
50 – 59	1	1	2	12
60 – 69	1	3	4	13
70 – 79	0	1	1	2

### 3.7 Результаты молекулярно – генетического исследования

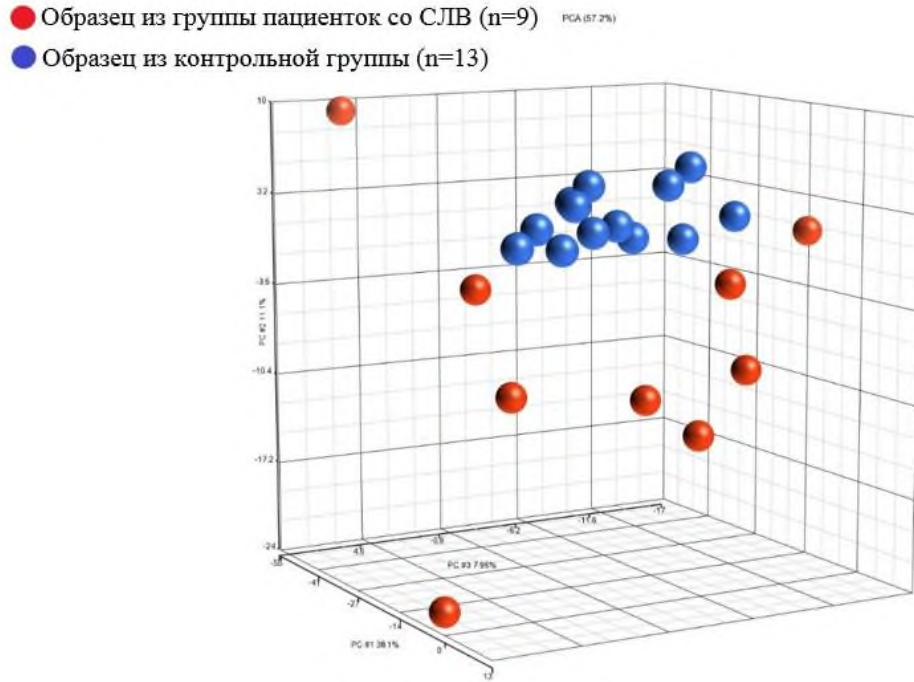
Изучение локального ответа иммунной системы в тканях вульвы исследуемых пациенток со СЛВ (n=9), проведенное на основе анализа экспрессии 579 генов, ассоциированных с работой иммунной системы (врожденный, адаптивный и антимикробный иммунитеты, воспаление и активация Т клеток), позволило предположить, что антимикробный ответ иммунной системы является одним из молекулярных триггеров СЛВ. При сравнении данных экспрессии генов пациенток со СЛВ (n=9) и соматически здоровых женщин (контрольная группа, n=13) статистически значимые различия между группами были получены более чем для 100 генов ( $p < 0,05$ ) из 579 изученных генов (рис.34).



**Рисунок 34.** Нормализованные данные экспрессии 579 генов визуализированные в виде тепловой карты с помощью программы Partek® Genomics Suite®. Красным цветом показана повышенная экспрессия генов, зеленым - пониженная.

Анализ методом главных компонент показал, что пациентки из группы контроля обладали сходным профилем экспрессии генов и образовали компактное «облако» при проекции наблюдений в трехмерное пространство (гиперплоскость) (рис. 35). В то же время для профилей экспрессии образцов

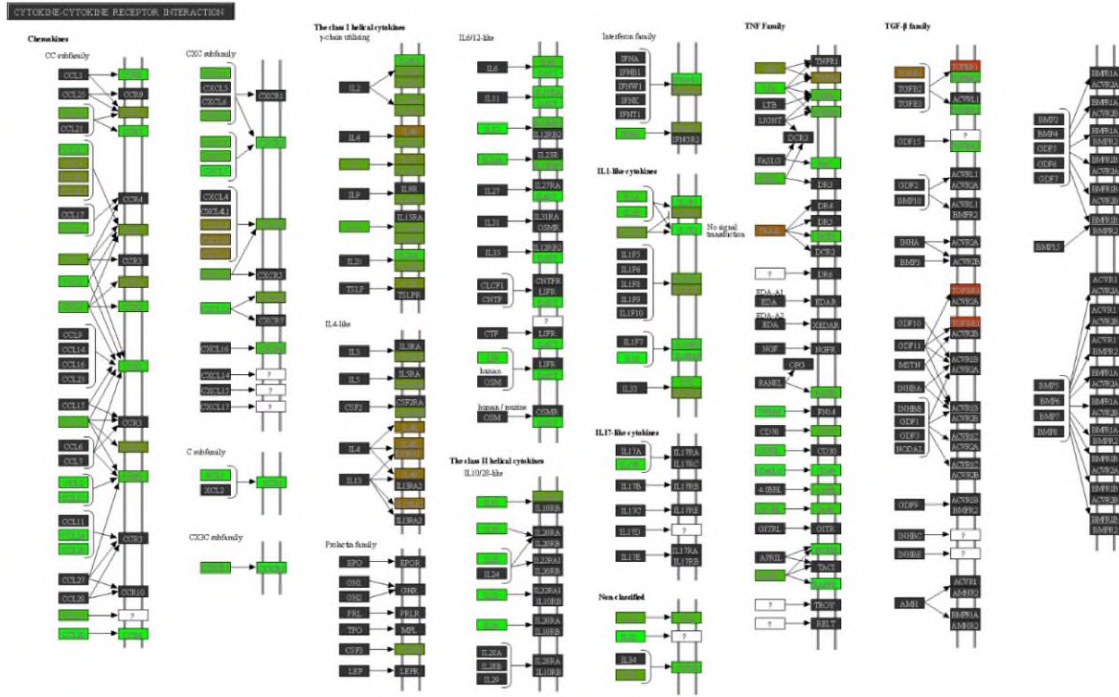
от пациенток со СЛВ наблюдался достаточно большой разброс, что отражает различия в их молекулярных характеристиках, что возможно связано с исследованием образцов пациенток на ранней и поздней стадиях или различными клиническими вариантами СЛВ.



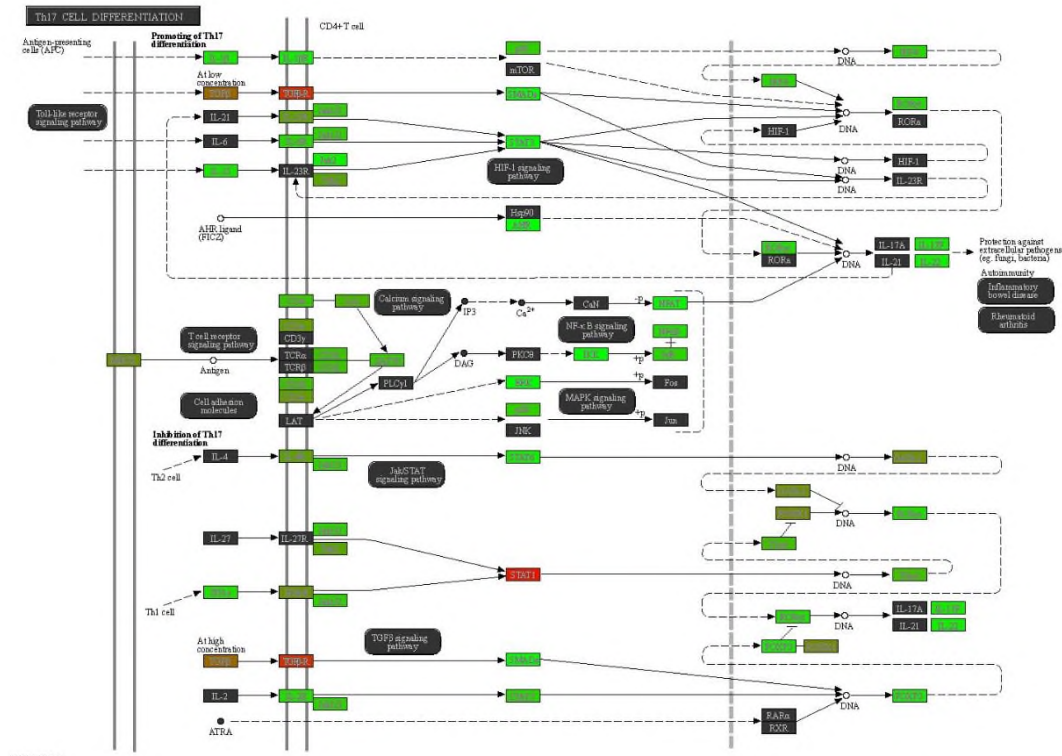
**Рисунок 35.** Данные многокомпонентного анализа профиля экспрессии генов для всех исследованных образцов, визуализированные с помощью Partek® Genomics Suite®. Синим цветом показаны образцы женщин из группы контроля, красным – образцы пациенток СЛВ.

Среди статистически значимых генов были: гены, кодирующие транскрипционные факторы и гены, участвующие в отдельных молекулярных ответах работы иммунной системы. Примеры отдельных сигнальных путей показаны на рисунках 36,37.

После анализа 100 генов, кодируемых ими белков и биологических процессов были выделены гены (n=21), которые могут быть информативны для понимания одного из звеньев молекулярного патогенеза СЛВ с участием иммунной системы (табл. 20, приложение 3).



**Рисунок 36.** Сигнальный путь взаимодействия цитокиновых рецепторов, проанализированный на основе данных 579 генов и визуализированный программой Partek® Genomics Suite®. Зеленым цветом показаны гены, имеющие повышенную экспрессию, красным - пониженную, коричный цвет - гены, экспрессия которых значимо не изменена.



**Рисунок 37.** Сигнальный путь дифференциации Т-хелперов 17, ассоциированных с аутоиммунным процессом. Сигнальный путь проанализирован на основе данных 579 генов и визуализированный программой Partek® Genomics Suite®. Зеленым цветом показаны гены, имеющие повышенную экспрессию, красным - пониженную, коричный цвет - гены, экспрессия которых значимо не изменена.

Таблица 20. Список ключевых генов, ассоциированных с возможным патогенезом склероатрофического лишена вульвы.

№	Процесс	Гены	Соответствие с данными исследований, проведенными в рамках данной работы
1	Антимикробный ответ	<i>CIQA, C2, CTLA4, CTSS, TNF</i>	Высокая степень обсеменённости условно-патогенных микроорганизмов $\geq 51g$ КОЕ/мл, выявленная при культуральном исследовании (см. главу - Результаты микробиологического исследования вульвы)
2	Аутоиммунный ответ	<i>DEFB103B, DEFB4A, CCL13, S100A8, S100A9, CCL19, C4A/B, ID01, CD163, CD53, CXCL1, CXCL2, CYBB, B2M</i>	Высокая частота аутоиммунных заболеваний у пациенток со СЛВ по данным клинико-анамнестического исследования (см. главу - Клиническая характеристика пациенток со склероатрофическим лихеном вульвы)

Выявлены различия между группами в экспрессии генов, отвечающих за развитие воспалительного ответа к антигенам УПМ, и генов, регулирующих ответ на собственные антигены. После анализа 100 генов, кодируемых ими белков и биологических процессов были выделены гены (n=21), которые могут быть информативны для понимания одного из звеньев молекулярного патогенеза СЛВ с участием иммунной системы. Для всех генов была характерна положительная регуляция провоспалительного цитокина - TNF, хемокинов семейства CC и CXC, антимикробных пептидов (АМП) – дефензинов  $\beta$ , и белков S100.

Известно, что цитокины, особенно TNF- $\alpha$  и IFN- $\alpha/\beta$ , являются ключевыми элементами для развития Th1 – клеточного ответа и участвуют в патогенезе многих аутоиммунных заболеваний, таких как псориаз,

ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит, а также злокачественной трансформации. Terlou A. и соавт. (2012) повышение экспрессии провоспалительных цитокинов при СЛВ, такие как  $IFN\gamma$ ,  $TNF-\alpha$ ,  $CXCR3$ ,  $CXCL9$ ,  $CXCL10$ ,  $CXCL11$ ,  $CCR5$ ,  $CC14$  и  $CCL5$ , специфичных для Th1  $IFN-\gamma$  индуцированного иммунного ответа [31]. В настоящем исследовании уровень мРНК  $TNF$  у пациенток со СЛВ был повышен в 2 раза по сравнению с контрольной группой. Провоспалительный цитокин  $TNF$ , принадлежит к подсемейству факторов некроза опухоли, и участвует в регуляции широкого спектра биологических процессов, включая пролиферацию клеток, дифференцировку, апоптоз, метаболизм липидов и коагуляцию. Терапия антагонистами  $TNF-\alpha$  успешно используется в иммунотерапии аутоиммунных заболеваний и может быть перспективной для лечения СЛВ [134].

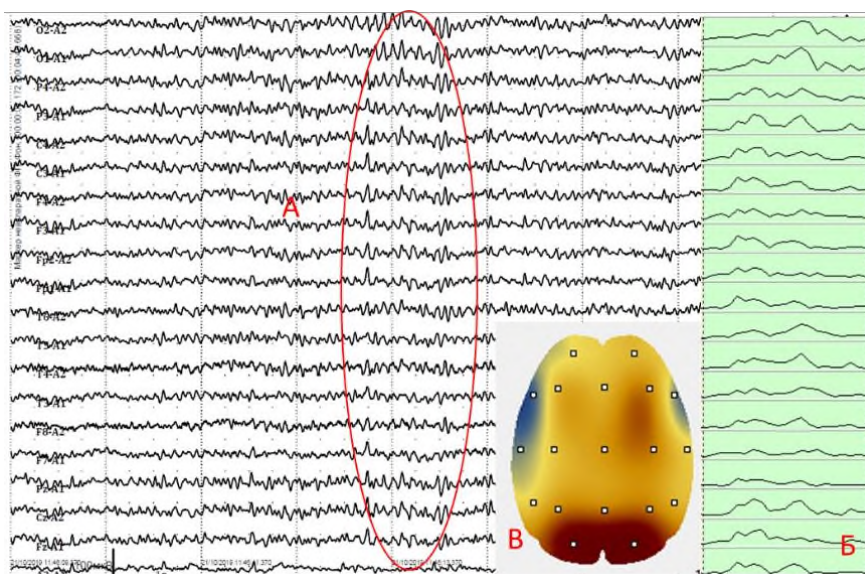
Среди цитокинов особое значение для иммуногенеза и модуляции воспаления имеют хемокины - небольшие секреторные белки, регулирующие миграцию лейкоцитов. Кроме того, большинство хемокинов поддерживает ангиогенез и продукцию коллагенов клетками соединительной ткани - регенерацию. Установлено, что уровень экспрессии гена  $CXCL1$  у пациенток со СЛВ был повышен в 3 раза ( $p=0,025$ ). Данный ген кодирует хемокин  $CXCL1/GRO\alpha$ , отвечающий за стимуляцию клеточного роста. Экспрессия  $CXCL1$  индуцируется различными воспалительными медиаторами, в том числе  $TNF$ . Показана роль данного хемокина при псориазе и красном плоском лихене [135].

Получено шестикратное повышение мРНК моноцитарного хемотаксического протеина 4 ( $CCL13$ ), который участвует в рекрутинге и накоплении лейкоцитов во время воспаления (моноцитов, лимфоцитов, базофилов и эозинофилов, за исключением нейтрофилов). Известно, что уровень  $CCL13$  выше при аутоиммунных и воспалительных заболеваниях [136]. Однако по данным T. Gambichler et al. (2011) значения  $CCL13$  в сыворотке крови у пациенток со СЛВ не отличались от здоровых женщин [137].

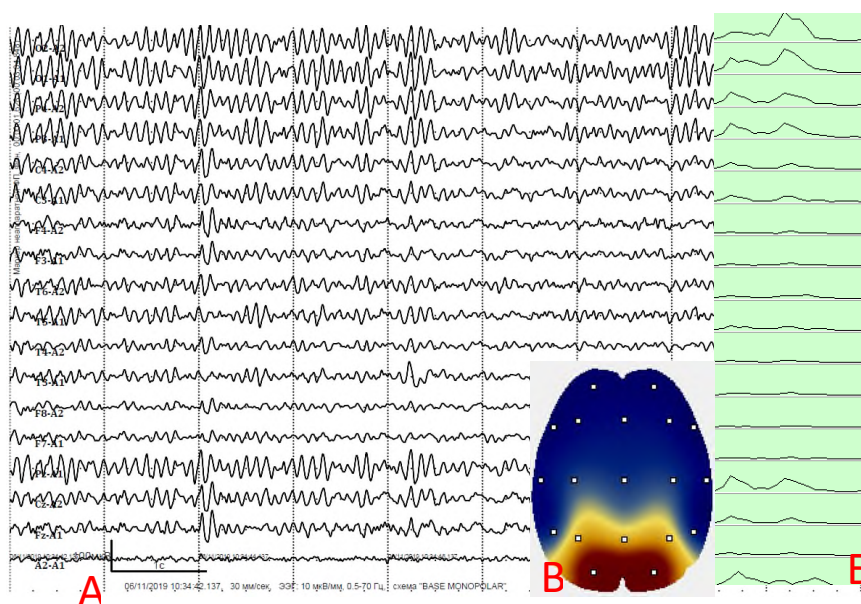
Наибольшая разница между группами была установлена в экспрессии гена *DEFB103B* и гена *DEFB4A*, которые были повышены в 7 и 11 раз у пациенток со СЛВ, соответственно ( $p=0,001$ ,  $p=0,003$ ), по сравнению с группой здоровых женщин. Ген *DEFB103B* и *DEFB4A* кодируют АМП - дефензин  $\beta 103$  и дефензин  $\beta 4$ . Дефензины  $\beta$  участвуют в повреждении мембраны большинства микроорганизмов и в регуляции врождённого и приобретённого иммунного ответа [138]. Мы не нашли данных, характеризующих экспрессию АМП у пациенток со СЛВ. При этом в исследовании Li J. et al. (2004) показано увеличение продукции АМП в ответ на повреждение и участие их в регенерации тканей [139].

### **3.8 Результаты электроэнцефалографического исследования**

Электроэнцефалографическое исследование (ЭЭГ) проводилось 30 пациенткам (возраст от 21 до 78 лет) с гистологически подтверждённым СЛВ в стадии обострения. По данным ЭЭГ у исследуемых пациенток наблюдались диффузные нарушения биоэлектрической активности головного мозга от лёгкой до выраженной степени. У 6/30 пациенток обнаружено изменение биоэлектрической активности головного мозга нейродегенеративного характера по типу антеризации (рис.38). Для 5/30 пациенток была характерна дезорганизация нормальной ритмики ЭЭГ при гипервентиляции. У 15/30 пациенток ЭЭГ была в пределах возрастной нормы (рис. 39). У 2/30 пациенток выявлены нарушения сосудистого характера, другие 2/30 пациентки имели на ЭЭГ ярко выраженные признаки психоэмоционального напряжения. Обнаруженные нарушения на ЭЭГ не зависели от возраста.



**Рисунок 38.** ЭЭГ пациентки с «Антеризацией». А – Фоновая запись; альфа ритм представлен равномерно во всех отведениях. Б- амплитудный спектр альфа ритма по отведениям; альфа ритм полиморфный, наблюдается постепенное его замедление. В – Распределение альфа ритма по поверхности головы; альфа ритм распределён по всей поверхности головы и имеет место смещение альфа ритма в теменную область.

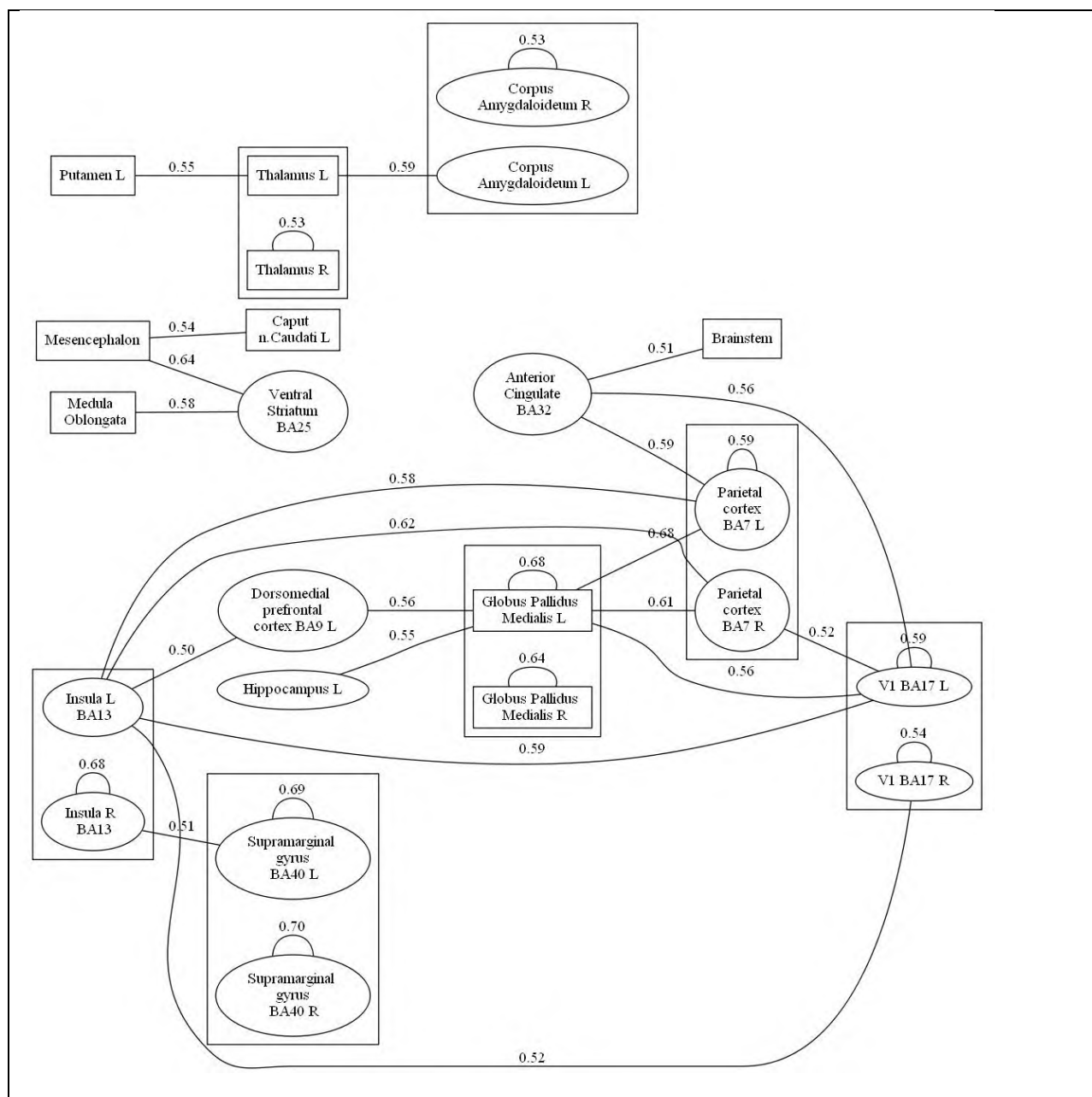


**Рисунок 39.** ЭЭГ больной С., 53 лет, соответствует возрастной норме. Обозначения те же, что и на рис. 41.

При анализе ЭЭГ методом «виртуально вживлённый электрод» была выявлена корреляция активности структур головного мозга с выраженностью зуда в НПО и/или влагалище (рис. 40). Зуд НПО у пациенток, прошедших ЭЭГ обследование, являлся наиболее интенсивным показателем, среднее значение



которого соответствовало 5,6 баллам (по десятибалльной шкале ВАШ). Средняя длительность заболевания составила 5,7 лет, 14/30 (47%) пациенток находились на ранней стадии, 16/30 (53%) на поздней.



**Рисунок 40.** Структуры головного мозга, связанные с выраженностью зуда в НПО и/или во влагалище. Показаны мозговые структуры, изменение электрической активности которых наиболее сильно коррелирует с выраженностью зуда в НПО и/или во влагалище, а также некоторые связи между ними, изменение которых также сильно коррелировано с выраженностью зуда (цифрами около соответствующих связей показаны значения коэффициентов корреляции). Подкорковые образования представлены прямоугольниками, а области коры – овалами.

Таким образом, полученные данные указывают на важную роль дезорганизации центральных регуляторных механизмов в развитии СЛВ, что проявляется в различных формах диффузных нарушений биоэлектрической активности при рутинном ЭЭГ обследовании пациенток и в форме устойчивых корково-подкорковых паттернов связанностей между отдельными структурами, которые выявляются с помощью более чувствительного метода обработки ЭЭГ «виртуальный вживлённый электрод». Мы не выявили линейной зависимости выраженности нарушений в ЭЭГ от возраста пациенток. Основной особенностью биоэлектрической активности при СЛВ является наличие признаков органического поражения головного мозга. Заболевание сопровождается нарушением висцеральных регуляторных механизмов, что приводит к формированию низкокомплементарного «висцерома» и нейродегенеративных признаков на ЭЭГ. Частое сочетание нарушений в ЦНС и иммунной системах дает основание рассматривать СЛВ в рамках синдрома хронической усталости.

### **3.9 Результаты лечения пациенток со склероатрофическим лихеном вульвы**

В соответствии с поставленными целями и задачами 63 пациентки основной группы получили лечение по поводу СЛВ. В зависимости от способа лечения женщины были разделены на три подгруппы: в 1 подгруппу включены 17 женщин, которые наносили ТКС (0,05% клобетазола пропионат), 25 пациенткам 2 подгруппы проводилось воздействие фракционным углекислотным (CO<sub>2</sub>) лазером, 3 подгруппа, состоявшая из 21 женщины, получала комбинированную терапию: воздействие фракционным CO<sub>2</sub> лазером в сочетании с введением плазмы, обогащённой тромбоцитами (PRP). Пациенткам проводилось клинико-лабораторное обследование в соответствии со стандартами гинекологической практики, по результатам которого противопоказаний к лечению не выявлено.

Исследуемые группы были сопоставимы: средний возраст пациенток составил 49 лет, средняя длительность заболевания 3 года. Большинство женщин (44%, 28/63) ранее имели опыт применения ГКС и были резистентны к ним, они включены во 2 и 3 подгруппы. Антибактериальные препараты принимали 38% пациенток, регенеративные мази на основе декспантенола и местные противовирусные средства ранее использовали 29% и 25 % женщин, соответственно. Пациентки 3 подгруппы статистически значимо чаще наносили локальные эстрогены ( $p=0,03$ ). В течение одного месяца до начала лечения лекарственные средства, способные повлиять на результаты терапии были исключены. Распределение пациенток по стадиям заболевания было равномерным и чаще представлено поздними случаями СЛВ – в 65 % (табл. 21).

**Таблица 21. Сравнение исследуемых групп по клинико-anamнестическим данным (медиана и межквартильный интервал).**

Параметр	Общее, n = 63	1 группа ГКС, n = 17	2 группа CO <sub>2</sub> лазер, n =25	3 группа CO <sub>2</sub> + PRP, n =21	p-значение
Возраст	49 (38, 60)	52 (44, 61)	49 (38, 54)	44 (33, 61)	0.3
Длительность заболевания, лет	3.0 (2.0, 7.5)	5.0 (3.0, 10.0)	2.0 (1.0, 8.0)	3.0 (2.0, 5.0)	0.2
Постменопауза, лет	8.5 (5.0, 14.0)	11.5 (8.8, 13.2)	7.0 (3.5, 16.0)	8.0 (0.5, 13.5)	0.6
Ранее полученное лечение:	47 (75%)	13 (76%)	18 (72%)	16 (76%)	>0.9
• ГКС	28 (44%)	5 (29%)	14 (56%)	9 (43%)	0.2
• Такролимус/пимекролимус	2 (3.2%)	0 (0%)	1 (4.0%)	1 (4.8%)	>0.9
• Локальные эстрогены	14 (22%)	2 (12%)	3 (12%)	9 (43%)	0.031
• Противовирусные средства	16 (25%)	4 (24%)	5 (20%)	7 (33%)	0.6
• Регенеративные мази	18 (29%)	5 (29%)	6 (24%)	7 (33%)	0.8
• Фотодинамическая терапия	4 (6.3%)	0 (0%)	2 (8.0%)	2 (9.5%)	0.6
• Антибактериальная терапия	24 (38%)	9 (53%)	10 (40%)	5 (24%)	0.2
• Фракционный CO <sub>2</sub> фототермолиз	4 (6.3%)	0 (0%)	2 (8.0%)	2 (9.5%)	0.6
• NIFU-воздействие	1 (1.6%)	0 (0%)	1 (4.0%)	1 (4.0%)	>0.9
• Фитотерапия	14 (22%)	7 (41%)	3 (12%)	4 (19%)	0.085
Стадия заболевания					
• Ранняя	22 (35%)	6 (36%)	7 (28%)	9 (43%)	0.085
• Поздняя	41 (65%)	11 (64.9%)	18 (72%)	18 (56.8%)	
Семейный анамнез					
СЛВ у родственников I линии	3 (4.8%)	0 (0%)	1 (4.0%)	2 (9.5%)	0.4
Псориаз у родственников I линии	1 (1.6%)	1 (5.9%)	0 (0%)	0 (0%)	

Все пациентки завершили лечение, однако пять женщин во 2 подгруппе выбыли из исследования с третьего месяца наблюдения, т.к. связь с ними была потеряна.

Для каждой пациентки по данным **визуальной аналоговой шкалы (ВАШ)** количественно, в баллах от 0 до 10, оценивалась выраженность субъективных ощущений (симптомов СЛВ). Средние значения баллов статистически значимо снижались во всех подгруппах от исходного визита к шестому месяцу периода наблюдения с 45 (36-58) до 17 (9-40) баллов в 1 подгруппе ( $p = 0,05$ ), с 40 (19-54) до 8 (1-17) баллов во 2 подгруппе ( $p = 0,002$ ) и с 36 (26-50) до 8 (7-11) баллов в 3 подгруппе ( $p < 0,001$ ). Данные стартовых значений шкалы ВАШ и количественная динамика средних показателей представлены в табл. 22.

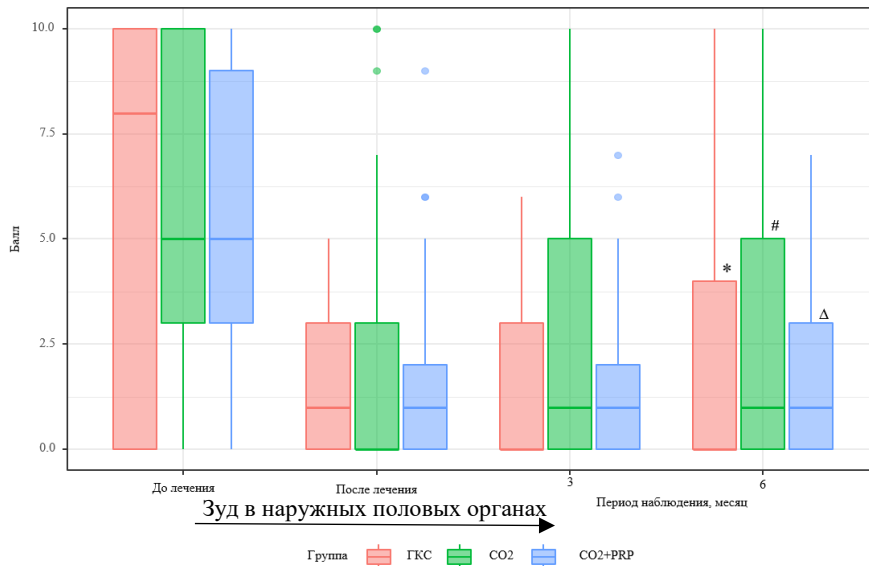
**Таблица 22. Динамика показателей до и после лечения по данным визуальной аналоговой шкалы (медиана и межквартильный интервал).**

Группа	Период	Жжение	Зуд	Диспареу- ния	Боль	Сухость	Общий балл
1 подгруппа n=17	До лечения	9 (5-10)	8 (0-10)	8 (5,2-10)	0 (0-5)	5 (5-8)	45 (36-58)
	6 месяцев после лечения	0 (0-5)	0 (0-4)	4,0 (3-5)	0 (0-0)	4(3-5)	17 (9-40)
	р- значение	<b>0,001</b>	<b>0,01</b>	<b>0,05</b>	0,3	0,07	<b>0,05</b>
2 подгруппа n до леч.=25 n 6 мес.=20	До лечения	5 (0-8)	5 (3-10)	3,5 (0-10)	0 (0-5,75)	5 (1-10)	40 (19-54)
	6 месяцев после лечения	0 (0-1,8)	1 (0-5)	0 (0-1)	0 (0-0,25)	1,5 (0-4)	8 (1-17)
	р- значение	<b>0,006</b>	<b>0,01</b>	<b>0,05</b>	0,09	<b>0,007</b>	<b>0,002</b>
3 подгруппа n = 21	До лечения	4 (1-7)	5 (3-9)	7 (1-8)	3 (0-5)	7 (4-9)	36 (26-50)
	6 месяцев после лечения	0 (0-0)	1 (0-3)	1 (0-2)	0 (0-0)	2 (1-4)	8 (7-11)
	р- значение	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,002</b>	<b>0,006</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>

Следует отметить, что в исследуемых подгруппах динамика снижения отдельных симптомов СЛВ отличалась. Принимая во внимание анализ

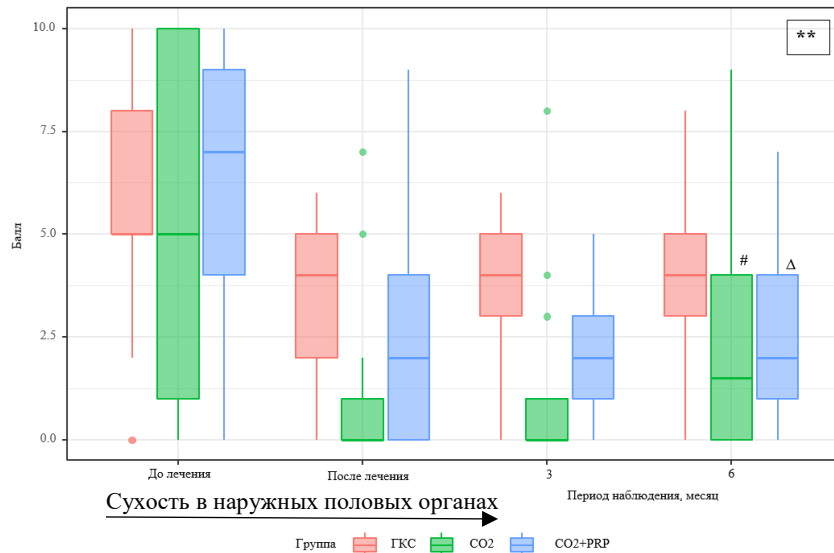
распространённости симптомов СЛВ, они описываются в порядке убывания: зуд (78,4%), сухость (54,9%), жжение (47,1%), диспареуния (42,9 %) и болезненность в НПО (23,8%).

Наиболее часто встречающийся симптом СЛВ – зуд *наружных половых органов*, статистически значимо снижался в трёх подгруппах. Вместе с тем, 1 подгруппу характеризовали более интенсивные исходные показатели зуда, средние значения которых соответствовали нулевой отметке после лечения у большинства пациенток. В отличие от женщин во 2 и 3 подгруппах. Во 2 подгруппе отмечалась временная ремиссия, так как с третьего месяца зуд рецидивировал (рис. 41).



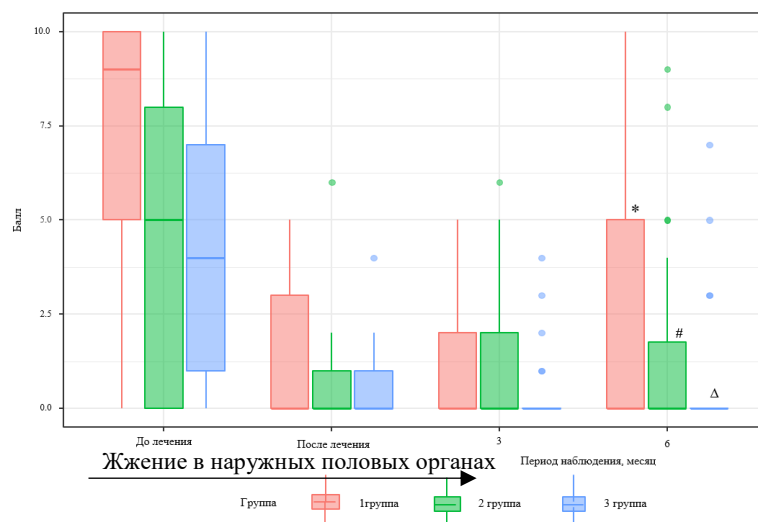
**Рисунок 41.** Динамика показателей зуда наружных половых органов у пациенток со склеротрофическим лихеном вульвы. Статистически значимые отличия от исходного уровня \*(1 подгруппа), # (2 подгруппа), Δ (3 подгруппа).

*Сухость в НПО* - второй по распространённости симптом СЛВ, который практически не изменялся у пациенток 1 подгруппы (5 баллов до и 4 балла после лечения). Лазерное воздействие и комбинированная терапия показали наилучшую эффективность в отношении снижения сухости (3,5 и 5 баллов, соответственно). Следует отметить, что у пациенток 3 подгруппы результат был более значимым,  $p < 0,001$  (рис. 42).



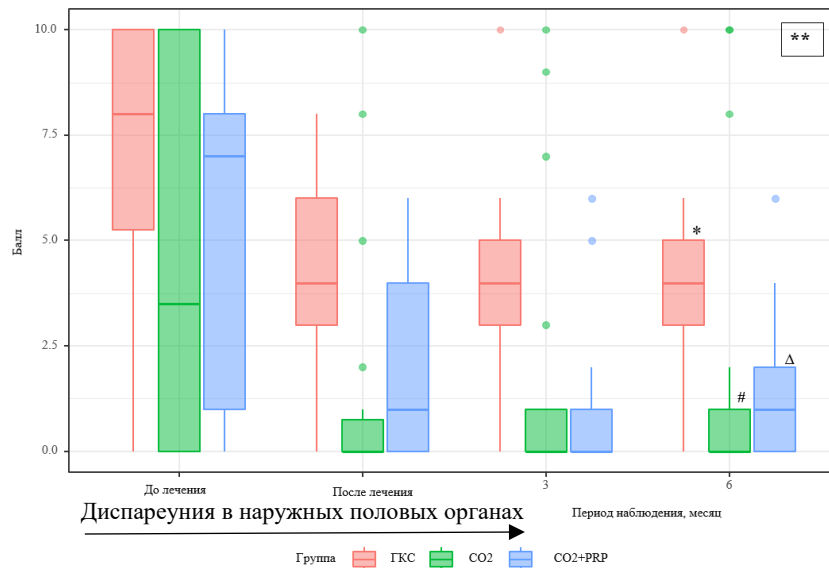
**Рисунок 42.** Показатели сухости наружных половых органов у пациенток со склероатрофическим лихеном вульвы. Статистически значимые отличия от исходного уровня # (2 подгруппа), Δ (3 подгруппа). Статистически значимая разница между тремя методами лечения \*\*

*Жжение в НПО* статистически значимо снизилось в трёх подгруппах и оставалось стабильным на протяжении 6 месяцев периода наблюдения. Однако 3 подгруппа характеризовалась более выраженной динамикой снижения жжения, т.к. к третьему месяцу периода наблюдения данный симптом полностью отсутствовал (рис. 43).



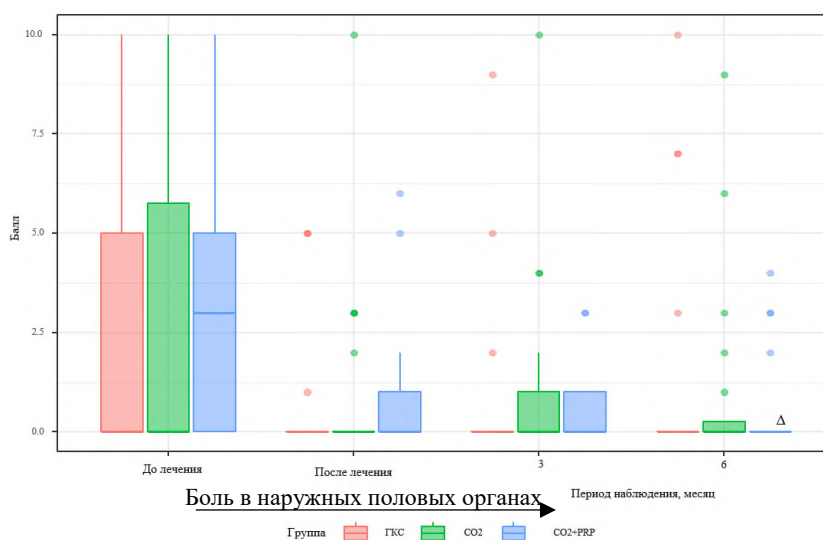
**Рисунок 43.** Показатели жжения наружных половых органов у пациенток со склероатрофическим лихеном вульвы. Статистически значимые отличия от исходного уровня \*(1 подгруппа), # (2 подгруппа), Δ (3 подгруппа).

*Диспареуния* один из самых важных симптомов СЛВ, т.к. влияет на качество сексуальной жизни, что имеет значение для женщины и гармонии пары в целом. Наиболее значимый результат был получен у пациенток 3 подгруппы,  $p=0,006$ , в которой интенсивность диспареунии снизилась с 7 до 1 балла (рис. 44).



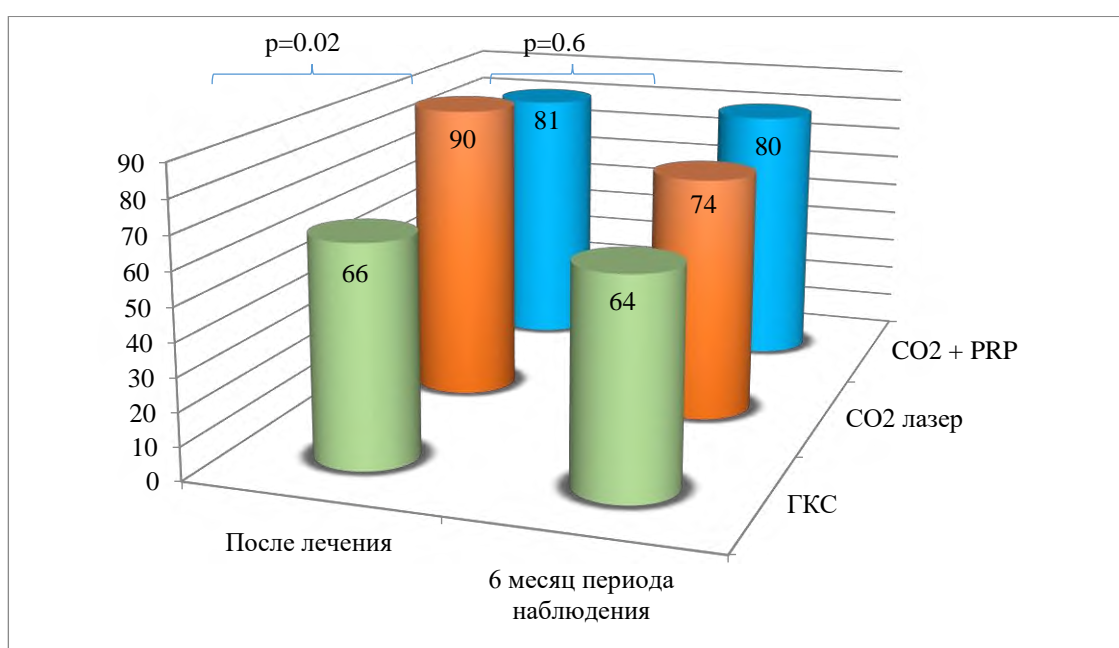
**Рисунок 44.** Показатели диспареунии наружных половых органов у пациенток со склероатрофическим лихеном вульвы. Статистически значимые отличия от исходного уровня \*(1 подгруппа), # (2 подгруппа), Δ (3 подгруппа). Статистически значимая разница между тремя методами лечения \*\*

Реже пациентки со СЛВ жалуются на *боль в области вульвы*. По данным нашего исследования интенсивность боли в сравниваемых подгруппах варьировала от 0 до 5,75 баллов. На рис. 45 продемонстрировано, что на шестом месяце после лечения среднее значение данного показателя оставалось на нулевой отметке в трёх подгруппах, однако только пациентки, получавшие комбинированную терапию, имели статистически значимое снижение болезненности в НПО ( $p < 0,001$ ).



**Рисунок 45.** Средние показатели болезненности в наружных половых органах у пациенток со склероатрофическим лихеном вульвы. Статистически значимые отличия от исходного уровня Δ (3 подгруппа).

Сравнение средних значений по ВАШ от исходного визита на первом месяце периода наблюдения показало статистически значимые различия между подгруппами ( $p=0,02$ ). Так, эффективность лечения в 1 подгруппе составила 66%, во 2 и 3 подгруппах 90% и 81%, соответственно. Однако на шестом месяце после лечения значения показателей ВАШ снизились до 64%, 74% и 80% для 1, 2, 3 подгрупп, соответственно, и не были статистически значимыми,  $p=0,6$  (рис. 46).

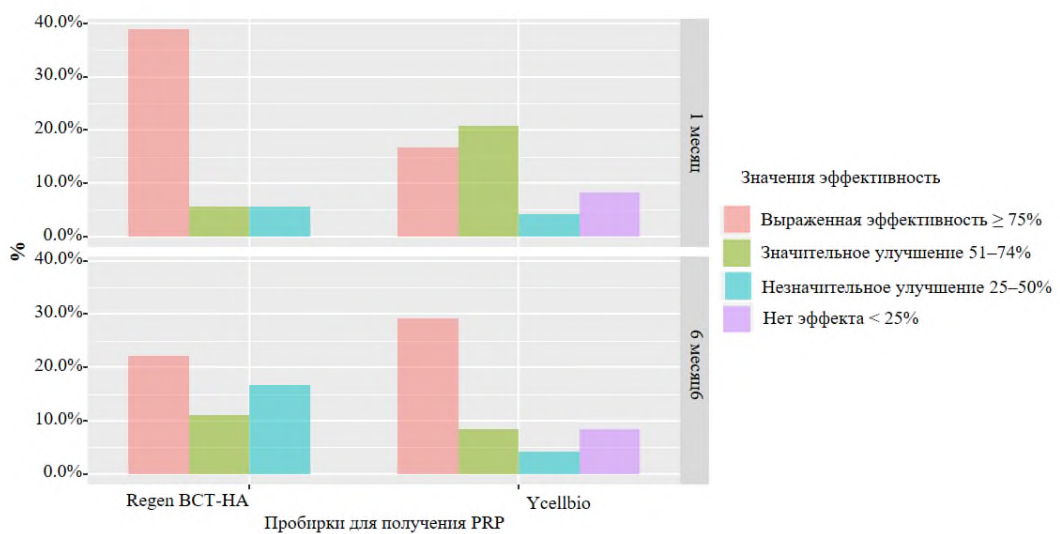


**Рисунок 46.** Клиническая эффективность исследуемых способов лечения.



Следует отметить, что у 3/25 (12%) пациенток 2 подгруппы наблюдалась полная ремиссия заболевания после первого сеанса воздействия фракционным CO<sub>2</sub> лазером. Тем не менее, эффективность лечения СЛВ малоинвазивными способами (фракционное CO<sub>2</sub> лазерное воздействие в режиме монотерапии и в комбинации с введением PRP) статистически значимо не различалась ( $p=0,7$ ). Однако следует отметить, что у пациенток 3 подгруппы результаты лечения были наиболее высокими, сохранялись в течение всего периода наблюдения и даже постепенно улучшались в показателях: жжение, диспареуния, сухость и боль.

Для исследования влияния на результаты лечения различных способов получения аутологичной PRP, пациентки 3 подгруппы были разделены на группы: 1) женщины, достигшие клинического выздоровления (показатель эффективности соответствовал 75% и более); 2) пациентки, имеющие значительное улучшение (50-74%); 3) незначительное улучшение (25-49%); 4) отсутствие эффекта от лечения (менее 25%). На рис. 47 продемонстрировано, что на 1 и 6 месяце периода наблюдения эффективность лечения СЛВ пробирками Regen ВСТ-НА и Ycellbio статистически значимо не различалась ( $p = 0,13$ ,  $p = 0,9$  соответственно).

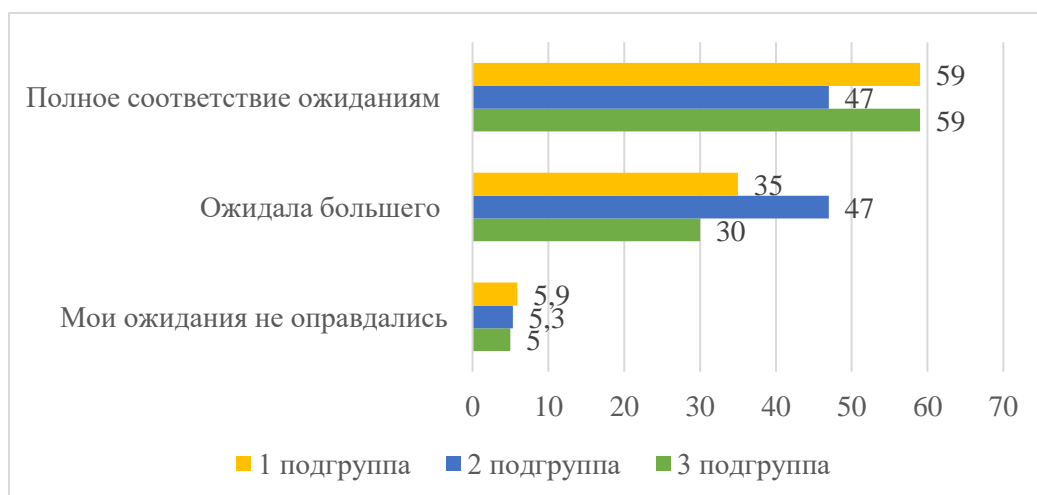


**Рисунок 47.** Сравнение эффективности пробирок для получения плазмы, обогащённой тромбоцитами.

Эффективность менее 25% у пациенток со СЛВ после введения PRP, полученной с помощью пробирки Ycellbio, возможно связана техникой приготовления PRP или особенностью пробирки, которые заключаются в отсутствие разделительного слоя, открытой системе приготовления PRP и повторных этапов центрифугирования. Требуется проведения дальнейших сравнительных исследований на большей выборке пациенток.

Перед началом лечения проводился опрос пациенток, по данным которого 62% женщин во 2 и 3 подгруппах и 47% в 1 подгруппе надеялись полностью вылечить заболевание, а 47%, 38% и 29% пациенток в 1, 3 и 2 подгруппах, соответственно, значительно снизить проявления СЛВ.

На шестом месяце после лечения пациентки проходили анкетирование относительно удовлетворённости результатами терапии. На рис. 48 представлено, что большинство пациенток 1 и 3 подгрупп (59%) были полностью удовлетворены полученными результатами, когда во 2 подгруппе 47% пациенток ожидали большего эффекта или были удовлетворены лечением.

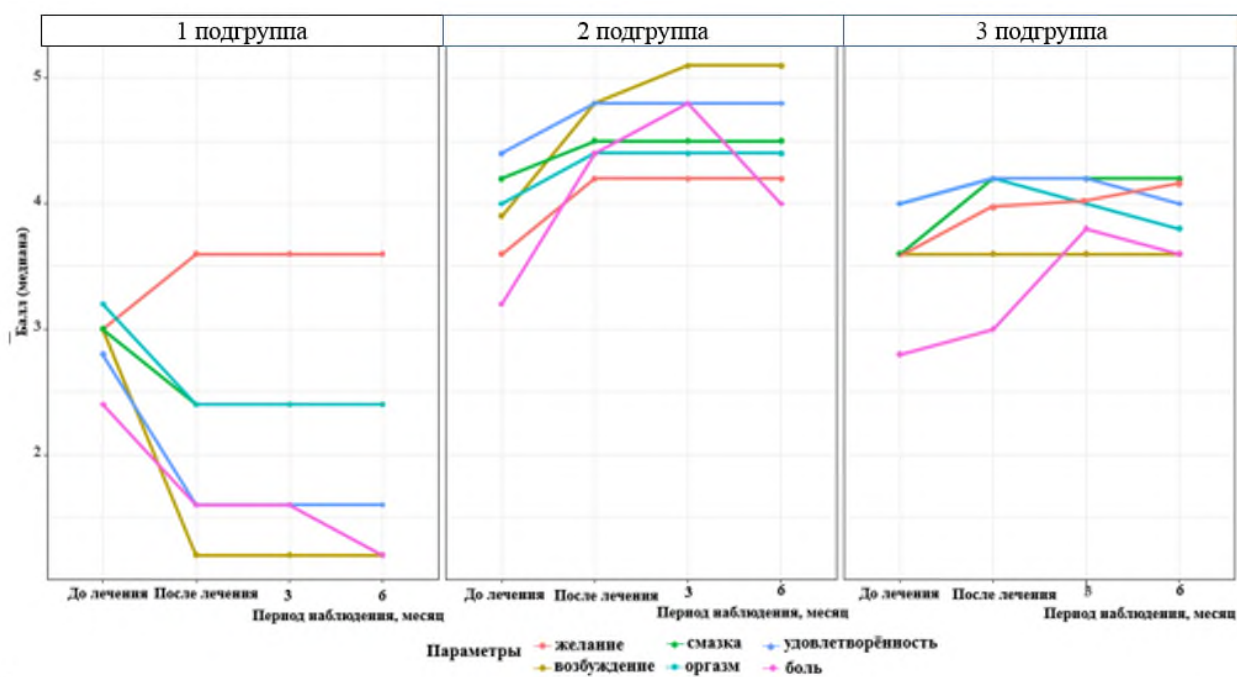


**Рисунок 48.** Оценка удовлетворённости лечением, %

Вторичным параметром эффективности лечения было улучшение индекса женской сексуальной функции (ИЖСФ), которое наблюдалось только у пациенток 2 и 3 подгрупп и было статистически значимым ( $p=0,037$ ). Во 2

подгруппе отмечена более выраженная динамика по всем параметрам, что связано с обработкой не только вульвы, но и влагалища по методике MonaLisa Touch (рис. 49), и по сравнению с 3 подгруппой статистически значимые улучшения достигнуты в показателе возбуждение ( $p=0,03$ ). Хорошие результаты также продемонстрировали пациентки третьей, комбинированной, подгруппы в таких симптомах, как снижение болезненности, повышение количества естественной смазки и желания. При этом, уровни возбуждения и удовлетворения не изменялись.

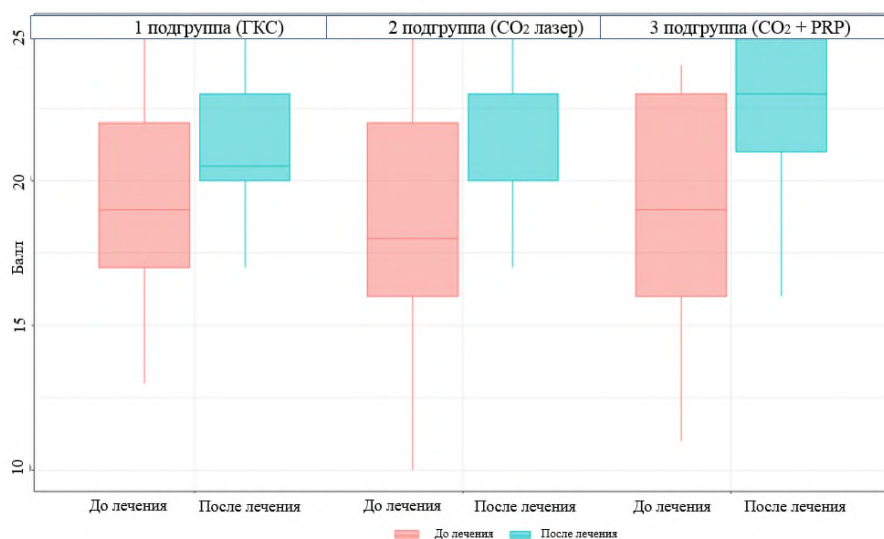
Следует отметить, что ГКС не влияли ни на один параметр сексуальной функции, кроме желания, что по-видимому связано с уменьшением выраженности основных симптомов СЛВ и переключением акцента на качество жизни, в том числе на его сексуальный аспект.



**Рисунок 49.** Индекс женской сексуальной функции у пациенток исследуемых подгрупп.  $p$ -значение между тремя группами = 0,037.

Несмотря на преобладание в исследуемых подгруппах женщин менопаузального возраста, средний балл ИВЗ у пациенток со СЛВ в 1 подгруппе составил  $19 \pm 3,1$  балла, во второй  $18 \pm 3,6$  балла и в третьей -  $19 \pm 4,4$  балла, что соответствует незначительной атрофии. После лечения во 2 и 3

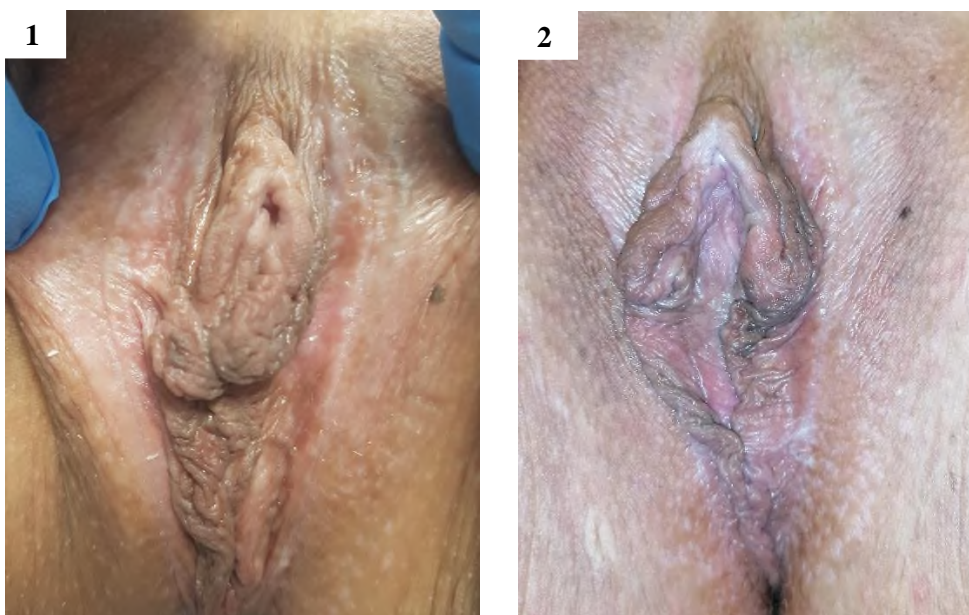
подгруппах отмечалось статистически значимое улучшение показателей до  $22 \pm 2,4$  баллов ( $p=0,001$ ) и  $22 \pm 2,8$  баллов ( $p=0,01$ ), соответственно. В 1 подгруппе среднее значение ИВЗ после лечения соответствовало  $21,3 \pm 2,1$  баллам (рис. 50).



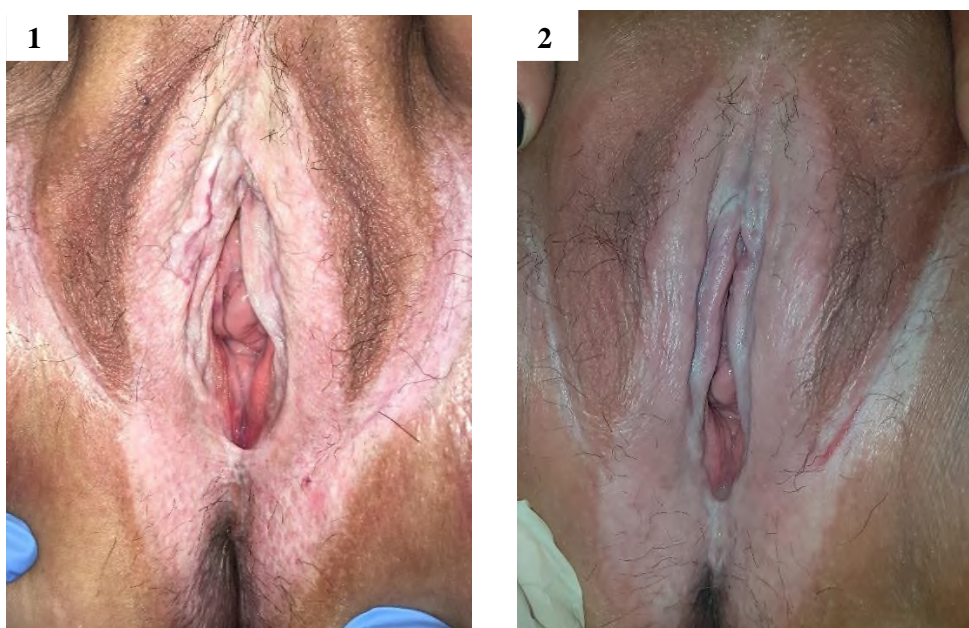
**Рисунок 50.** Индекс вагинального здоровья у пациенток исследуемых групп

Индекс вагинального здоровья не показал высокую информативность в диагностике СЛВ, однако позволяет провести дифференциальную диагностику с ГУМС и определить долю женщин, имеющих сопутствующую вульвовагинальную атрофию.

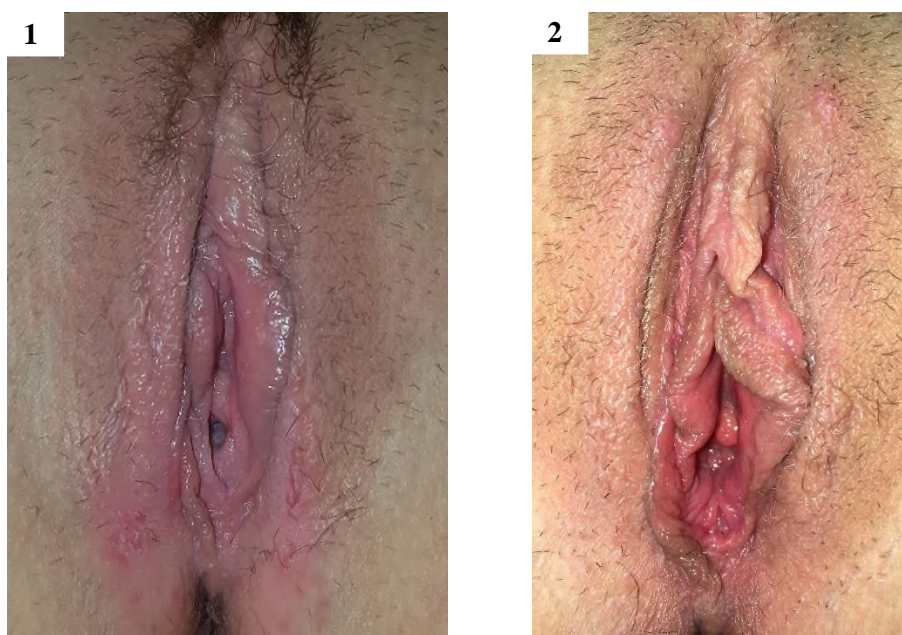
Динамика изменений на вульве в ходе гинекологического осмотра – важный инструмент в объективизации результатов лечения. По данным нашего исследования у всех пациенток на ранней стадии наступала клиническая ремиссия заболевания, выраженная в регрессии очагов СЛВ. На поздних стадиях проявления СЛВ у большинства пациенток значительно уменьшались или изменялись слабо. На рис. 51 – 56 показана динамика лечения пациенток со СЛВ.



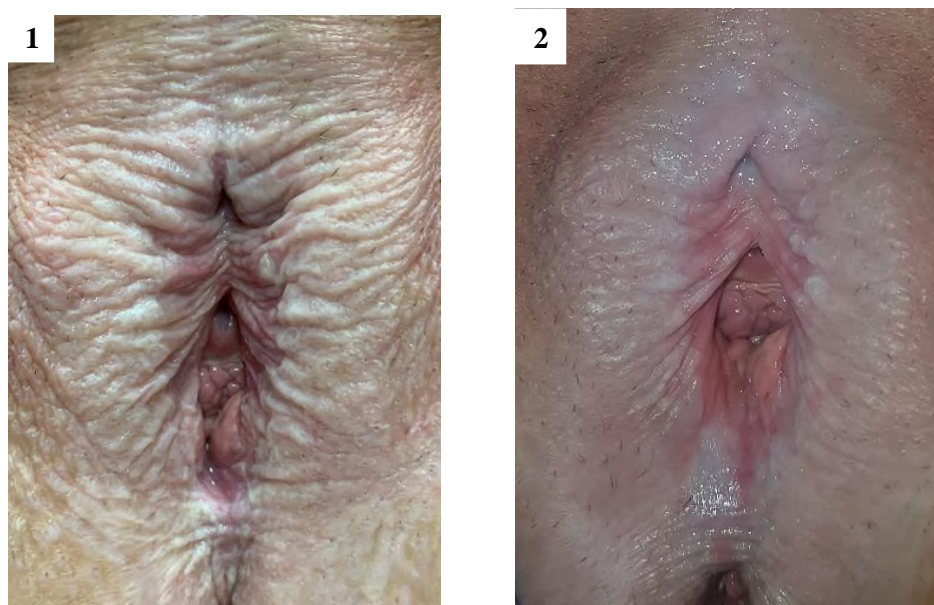
**Рисунок 51.** Динамика лечения склероатрофического лишена локальными глюкокортикостероидами (0,05% клобетазола пропионат) на ранней стадии. Пациентка К., 33 года, длительность заболевания – 5 лет. Ведущий симптом – зуд, сухость в НПО. 1 – до лечения, 2 – после лечения.



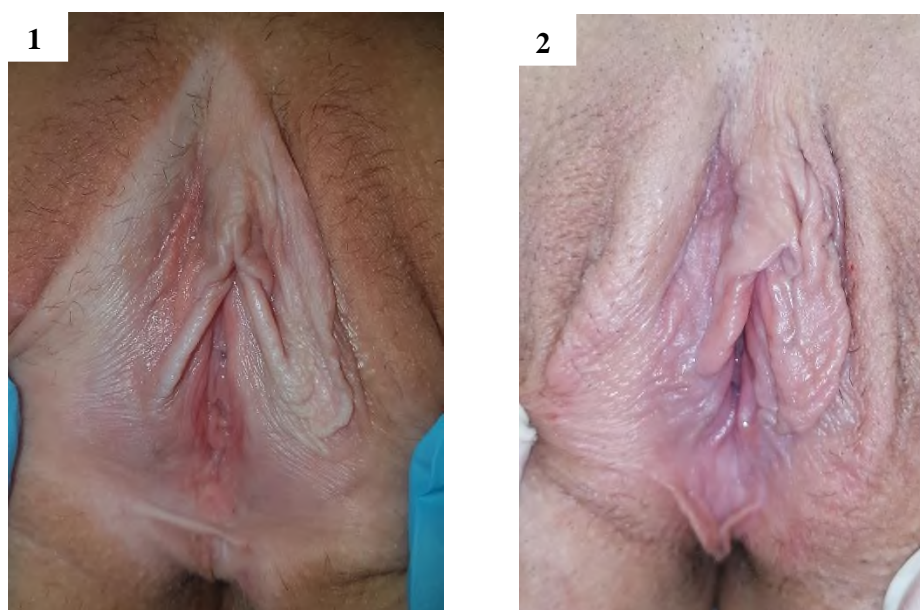
**Рисунок 52.** Динамика лечения склероатрофического лишена локальными глюкокортикостероидами (0,05% клобетазола пропионат) на поздней стадии. Пациентка З. 52 года, длительность заболевания – 6 лет. Ведущий симптом – зуд, жжение, сухость в НПО. 1 – до лечения, 2 – после лечения.



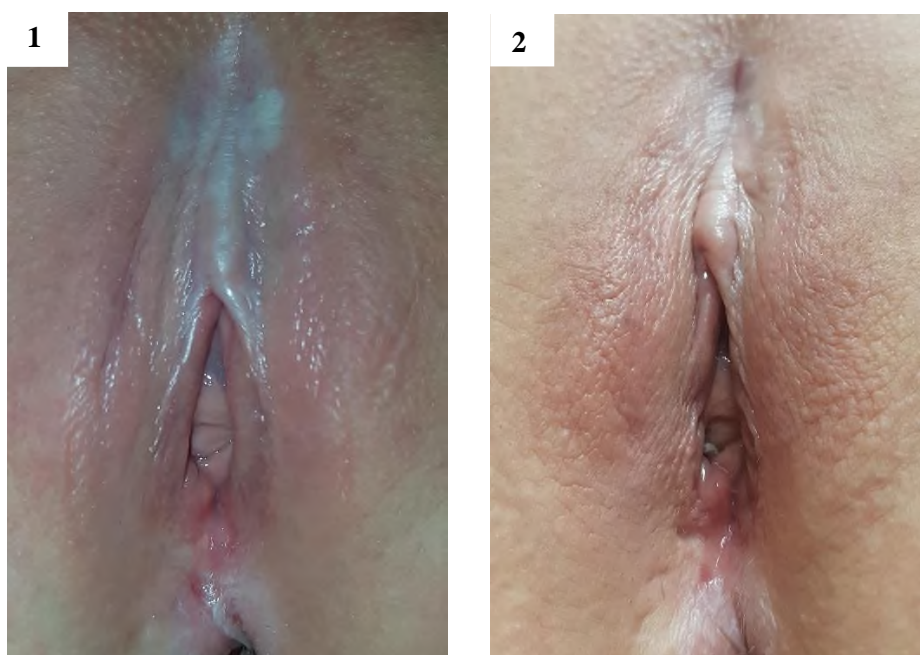
**Рисунок 53.** Динамика лечения склероатрофического лихена на ранней стадии с помощью воздействия фракционным  $\text{CO}_2$  лазером «ДЕКА». Пациентка А, 26 лет, длительность заболевания – 1,5 года. Ведущий симптом – диспареуния. 1 – до лечения, 2 – после лечения.



**Рисунок 54.** Динамика лечения склероатрофического лихена на поздней стадии с помощью воздействия фракционным  $\text{CO}_2$  лазером «ДЕКА». Пациентка К., 51 г., длительность заболевания - 28 л. Ведущий симптом – зуд вульвы, апареуния. 1 – до лечения, 2 – после лечения.



**Рисунок 55.** Динамика лечения склероатрофического лишена на ранней стадии с помощью воздействия фракционным  $\text{CO}_2$  лазером «ДЕКА» и введения плазмы, обогащённой тромбоцитами. Пациентка К., 21 год, длительность заболевания – 2 года. Ведущий симптом – зуд вульвы, диспареуния. 1 – до лечения, 2 – после лечения.

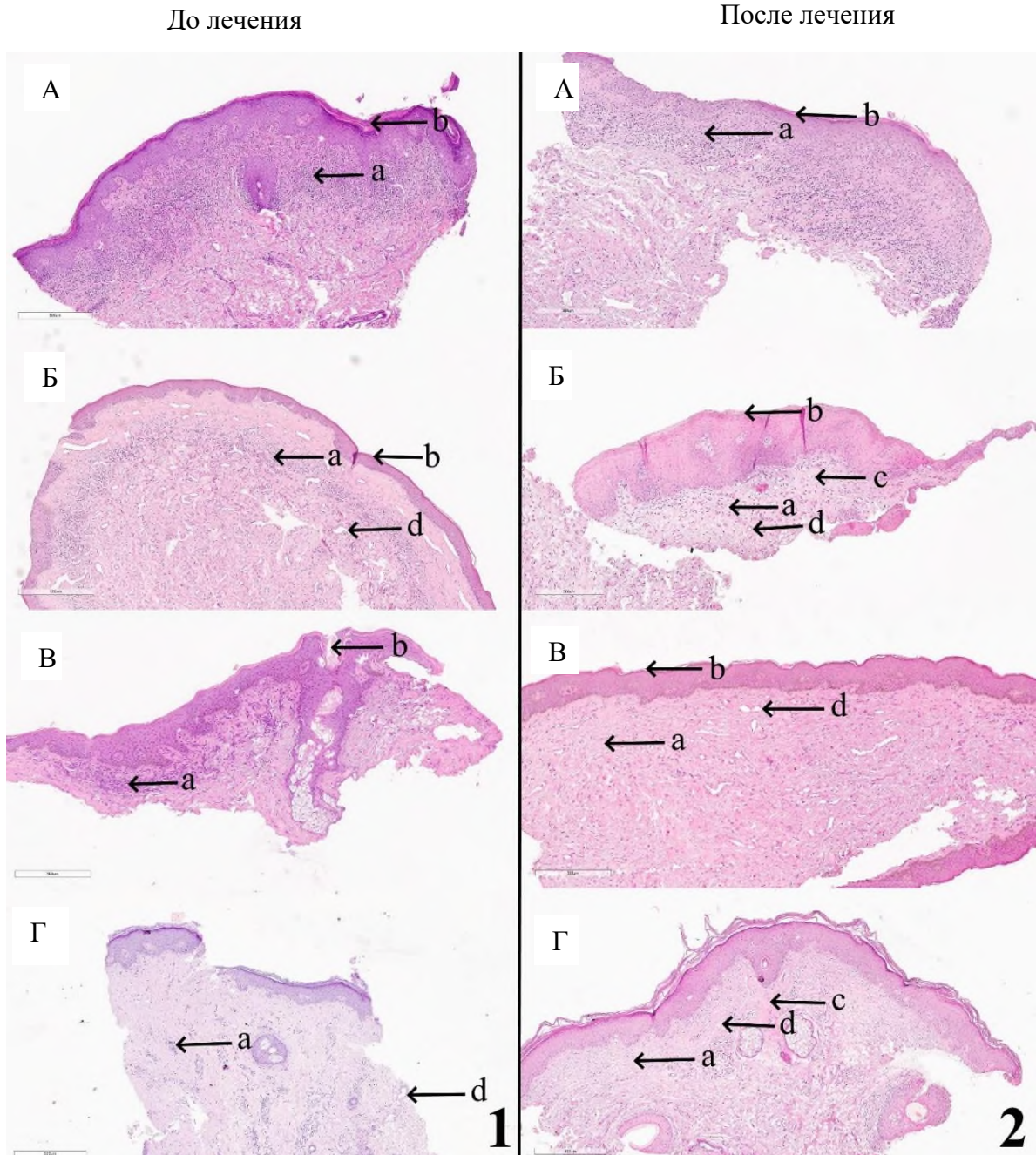


**Рисунок 56.** Динамика лечения склероатрофического лишена на поздней стадии с помощью воздействия фракционным  $\text{CO}_2$  лазером «ДЕКА» и введения плазмы, обогащённой тромбоцитами. Пациентка П., 38 лет, длительность заболевания – 9 лет. Бессимптомное течение. 1 – до лечения, 2 – после лечения.

### Морфологическое исследование биоптатов вульвы после лечения склероатрофического лишая наружных половых органов

Оценка эффективности лечения СЛВ, кроме объективного осмотра НПО, традиционно включает гистологическое исследование. Повторная биопсия вульвы через шесть месяцев после лечения проведена у 8/63 женщин со СЛВ после получения дополнительного информированного согласия. По данным гистологического исследования у всех пациенток наблюдались сходные изменения в эпидермально-дермальных слоях. Значительно уменьшалась воспалительная инфильтрация, часто трансформируясь из полосовидной в рассеянную форму. Уменьшался гиперкератоз эпидермиса, пропадали роговые кисты. Отмечалось уменьшение атрофии эпидермиса и исчезновение спонгиоза базального отдела. Наблюдался фиброз и очаговая гомогенизация коллагена в сосочковом слое дермы. Отмечалось сужение просвета капиллярных сосудов (рис. 57). Лучшие результаты по данным гистологического исследования после лечения имели пациентки на ранней стадии СЛВ.





**Рисунок 57.** Фрагменты кожи вульвы со склероатрофическим лихеном вульвы до и после лечения: а – воспалительный инфильтрат; б – гиперкератоз; с – фиброз и гомогенизация коллагена; d – кровеносные сосуды.

А. Результаты гистологического исследования пациентки после фракционного  $\text{CO}_2$  лазерного фототермолиза. Пациентка В., 51 год, склероатрофический лихен вульвы, поздняя стадия.

Б. Результаты гистологического исследования у пациентки после комбинированного лечения. Пациентка К., 21 год, склероатрофический лихен вульвы, ранняя стадия.

В. Результаты гистологического исследования у пациентки после трёхмесячного курса 0,05% клобетазола пропионата. Пациентка М., 74г, склероатрофический лихен вульвы, поздняя стадия.

Г. Результаты гистологического исследования пациентки после комбинированного лечения. Пациентка П., 39 лет, склероатрофический лихен вульвы, поздняя стадия.

#### ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В структуре заболеваний НПО лидирующую позицию занимает склероатрофический лишай вульвы (СЛВ) [1, 2]. Учитывая клиническую картину и локализацию поражений, заболевание представляет значительную междисциплинарную проблему – такие пациентки являются объектом внимания дерматологов, гинекологов, урологов, эндокринологов и психотерапевтов. По данным Halonen P. et al. (2020) за последние десять лет (2003-2012) уровень заболеваемости СЛВ вырос с 14 до 22 на 100 000 женщин-лет [3, 9]. Однако фактическая распространенность заболевания вероятно выше, так как от 1,8% до 30% женщин не имеют симптомов СЛВ [4, 5, 47]. Согласно первой задаче, ретроспективный анализ гистологических заключений 138 пациенток с невоспалительными заболеваниями вульвы за период 2014-2019 гг. показал, что СЛВ является наиболее распространённым заболеванием НПО и диагностируется в 62,8% (по обращаемости). Бессимптомное течение и поздняя диагностика СЛВ приводят к увеличению осложнённых форм заболевания. Вместе с тем отсутствие единых взглядов на причины возникновения СЛВ и наличие разнообразных клинических вариантов течения заболевания обуславливают пересмотр тактики ведения пациенток со СЛВ. Принимая во внимание вышеизложенное, целью данной работы является совершенствование диагностики и персонализированного подхода к коррекции выявленных нарушений у женщин со СЛВ с применением клинических, гистологических, микробиологических и молекулярно-генетических методов исследования.

Анализ клинико–анамнестических данных пациенток со СЛВ (n=102) по сравнению с контрольной группой (женщины без СЛВ, n=113) выявил ряд отличительных признаков. СЛВ был диагностирован у пациенток различных возрастных групп, однако достоверно чаще определялся у женщин менопаузального возраста (57,8%), что свидетельствует о вкладе гормонального фактора, как триггера манифестации СЛВ. Полученные нами данные совпадают с результатами других исследований, в которых средний возраст дебюта заболевания приходился на 45 – 55 лет [8, 53, 77, 140]. Анализ

поведенческих факторов показал, что у 59% пациенток со СЛВ имеются избыточные показатели массы тела и ожирение 1 степени, в то же время 76,2% женщин ведут малоподвижный образ жизни. Аналогичные данные получены в исследованиях Virgili A. et al. (2016) и Hofer M.D. et al. (2014), в которых авторы описывают вклад метаболических нарушений и образа жизни в многофакторный патогенез СЛВ [53, 141].

Отягощенная наследственность по СЛВ определялась у 4,96%. Аналогичные данные получены в исследовании Virgili A. et al. (2016), где было продемонстрировано, что 6,2% женщин имели отягощённый семейный анамнез по СЛВ, 12% - в исследовании Sherman V. et al. (2010) [53, 63]. У каждой второй пациентки (53,5%) диагностировались аутоиммунные заболевания, среди которых наиболее распространённым был аутоиммунный тиреоидит (31,0%). Каждая седьмая женщина имела заболевания кожи аутоиммунной природы (14%), в основном витилиго, гнездную алопецию и псориаз. Высокая частота встречаемости аутоиммунных заболеваний у пациенток со СЛВ свидетельствует о значимом вкладе аутоиммунных нарушений в развитие заболевания и обуславливает хроническое рецидивирующее течение СЛВ. Аналогичные данные получены в исследованиях Oyama et al. (2003) и Cooper et al. (2008) и др., в которых аутоиммунные нарушения преобладали у пациенток со СЛВ [29, 67-69]. Следует отметить, что 28,6% пациенток со СЛВ ( $p=0,02$ ) имели фиброзно-кистозную мастопатию. По результатам исследования Li X. et al. (2021) у пациенток со СЛВ наблюдается более высокая частота выявления рака груди, что требует обязательного обследования молочных желёз данной когорте женщин. [142].

Установлены различия при анализе генеративной функции. Так, у пациенток со СЛВ общее число беременностей ( $3,27\pm 2,38$ ), родов ( $1,54\pm 1,00$ ) и аборт ( $1,52\pm 1,73$ ) было статистически значимо выше, по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,001$ ). Полученные нами данные совпадают с результатами исследования Sideri (1989), в котором СЛВ чаще встречался у

рожавших женщин не зависимо от количества родов [143]. Следует отметить, что у каждой второй женщины со СЛВ (46,9%) в родах имелись разрывы промежности различной степени. В исследованиях Whimster I. et al. (1965), Todd P. et al. (1994), Powell J. et al. (1999) описана роль местных факторов в развитии СЛВ (чрезмерное трение, воздействие высоких температур, рецидивирование СЛВ вдоль рубцов после вульвэктомии) [75-76, 144]. Полученные нами данные также позволяют предположить, что рубцовые деформации промежности являются факторами риска развития СЛВ ( $p=0,001$ ). Среди гинекологических заболеваний у пациенток со СЛВ чаще диагностировались генитальный эндометриоз (29%), миома матки (42%), хронические воспалительные заболевания придатков (17,4%). Дифференциальная диагностика хронических вульвовагинитов и СЛВ обсуждается в литературе [145]. Нами не выявлено статистически значимых различий в структуре воспалительных заболеваний влагалища и вульвы в анамнезе у пациенток со СЛВ, что совпадает с данными Nyirjesy P. et al. (2006, 2012) [146, 147].

Известно, что зуд в НПО – самый распространённый и отличительный симптом СЛВ [4, 5, 21, 51], который наблюдался у 78,4% исследуемых пациенток и рецидивировал в ночное время суток у каждой второй женщины (56,5%). В нашем исследовании выявлен дополнительный клинический признак – рецидивирование зуда/жжения перед менструацией у каждой пятой пациентки со СЛВ (20,7%). Следует отметить, что 68,6% женщин отмечали наличие от двух до шести симптомов заболевания, 14,7% одновременно имели от семи до двенадцати жалоб. Наиболее значимыми также являлись: сухость (54,90%), жжение (47,06%), диспареуния (42,9%), боль в области вульвы (23,76%), локальное побеление НПО (14,7%), трещины (13,7%) и сужение входа во влагалище (7,84%). Статистически значимыми были только ассоциации таких симптомов, как жжение и боль ( $p < 0,001$ ), сухость и боль ( $p=0,048$ ). Действительно количество и интенсивность симптомов могут свидетельствовать о степени тяжести заболевания. Так, Cazzaniga S. et al.

(2019) предположили, что в зависимости от сочетания симптомов (зуд, жжение и диспареуния) изменяется степень тяжести СЛВ: от лёгкой до тяжелой [89]. В нашем исследовании не выявлено различий в распространённости и интенсивности симптомов СЛВ в зависимости от возраста пациенток и по мере увеличения продолжительности постменопаузы, что совпадает с результатами исследований Virgili A. et al. (2014) и Latini A. et al. (2018) [5, 98]. Вероятно, усиление субъективных симптомов СЛВ со временем связано с обострением заболевания или присоединением осложнений. Следует отметить, что у 10,8% пациенток СЛВ протекал бессимптомно. Однако по данным Goldstein A. et al. (2005) симптомы СЛВ отсутствуют у одной трети пациенток [4].

Полученные нами данные показали, что у женщин со СЛВ статистически значимо чаще встречаются жалобы на недержание мочи не только стрессового типа - 42%, но и ургентного - 23%. Раздражение мочой изменённой кожи вульвы отягощает клинические проявления и течение заболевания. Исследования, проведённые Berger et al. (2012), Swenson et al. (2015), также определили высокую распространённость недержания мочи у пациенток со СЛВ: доля смешанного НМ составила 38,6%, стрессового – 27,9%, и ургентного – 15,3% [79, 80].

Следует отметить, что симптомы СЛВ оказывают выраженное влияние на психологическое здоровье женщин. По результатам нашего исследования ухудшение качества жизни вследствие расстройства сна, снижения работоспособности, тревоги и депрессивного состояния имеют 11% пациенток со СЛВ, однако в других когортах эти значения доходят до 58% [129]. Установлено, что пациентки со СЛВ имеют длительность сна менее  $6,6 \pm 1,1$  часов, низкую стрессоустойчивость и высокий показатель тревожности -  $4,00 \pm 1,46$  балла по пятибалльной шкале. Для исследования влияния субъективных симптомов заболевания на показатели мозговой активности у пациенток со СЛВ проведено ЭЭГ обследование. В ходе которого показано, что из всех симптомов, оцениваемых по шкале ВАШ, зуд в области НПО и во

влагалище (при средних значениях более 5,6 балла) коррелировал с системными изменениями мозговой активности и подкорковыми структурами. Особое значение в отношении пациенток со СЛВ занимает «фемининный фактор», включающий страх потери женственности в связи с изменением архитектоники наружных половых органов и косметическими дефектами, диспареунией, снижением женской сексуальной функции, вплоть до отсутствия половой жизни и страхом передать заболевание партнёру. Следовательно, пациенток со СЛВ, сопровождающимся яркой клинической картиной в виде выраженного зуда, нарушения сна, тревожных и депрессивных расстройств, желательно консультировать неврологом и/или клиническим психологом с целью улучшения ответа на проводимую терапию.

Исследования последних лет всё больше фокусируют внимание на разделении СЛВ на раннюю (неосложнённую) и позднюю (осложнённую) стадии [17, 92, 98]. Однако временная граница между стадиями не определена. Мы полагаем, что деление на стадии крайне важно, так как эффективность лечения на ранней стадии значительно выше, вплоть до полного излечения. Полученные нами данные показали, что средняя продолжительность ранней стадии составила  $2,21 \pm 1,3$  лет (максимально 5 лет), поздней стадии -  $8,73 \pm 7,9$  лет (максимально 28 лет),  $p < 0,001$ . Большинство женщин на ранней стадии заболевания имели репродуктивный возраст - 41,00 (13,22) лет, на поздней были представлены пациентками пожилого возраста - 55,14 (11,94) лет. Для оценки диагностической значимости временной границы между стадиями проводился ROC-анализ, AUC (площадь под кривой) составила 0,79 (95% ДИ 0,65 - 0,92;  $p = 0,0003$ ). Длительность заболевания более 5 лет с чувствительностью 67,9% и специфичностью 93% наиболее вероятно соответствует поздней (необратимой) стадии СЛВ.

Следует отметить запоздалую диагностику СЛВ у 52% женщин в нашем исследовании, в среднем через  $6 \pm 6,1$  лет, когда уже наблюдались стойкие структурные изменения, характерные для поздней стадии. В то же время у 30% пациенток с помощью гистологического исследования биоптатов вульвы

СЛВ был верифицирован на ранней стадии, в среднем в течение двух лет. При детальном изучении клинических проявлений СЛВ на ранней и поздней стадиях выявлены статистически значимые различия. Так, на ранней стадии чаще наблюдается отёк вульвы (29%,  $p < 0,001$ ), на поздней стадии - признаки осложнений, такие как сращение малых и больших половых губ (71%,  $p < 0,001$ ), эрозии (14%,  $p = 0,03$ ) и сужение входа во влагалище (16%,  $p = 0,03$ ). В то же время на ранней стадии у 2% женщин отсутствовали клинические признаки СЛВ. По данным зарубежных исследователей диагноз СЛВ также устанавливается с задержкой  $3,7 \pm 6,9$  лет [53], что делает необходимым повышение информированности врачей о методах диагностики и лечения СЛВ, особенно у женщин детородного возраста.

Вместе с тем на ранней и поздней стадиях прослеживается выраженное разнообразие клинических проявлений СЛВ, статистически значимые различия получены в признаках ( $p < 0,001$ ): отёк, лейкоплакия (гиперкератоз), гипопигментные пятна, атрофия. Выявленные изменения в области НПО позволяют считать целесообразным выделение клинических вариантов течения СЛВ в зависимости от ведущего признака: 1) Отёчная; 2) Гиперкератическая; 3) Склероатрофическая; 4) Атрофическая формы. По результатам нашего исследования наиболее распространёнными были склероатрофическая (31,4%) и атрофическая (30,4%) формы, гиперкератическая определялась в 19,6%, отёчная - 18,6%. Разносторонние взгляды на патологические процессы при СЛВ врачей различных специальностей (дерматологи, гинекологи, онкологи) и сложности его классификации способствовали выделению СЛВ, как самостоятельного заболевания. В настоящее время клинические рекомендации по тактике ведения пациенток со СЛВ пересматриваются.

Особое значение среди факторов риска СЛВ придаётся нарушению баланса микрофлоры влагалища [57]. Однако микрофлора вульвы у женщин со СЛ не исследовалась. Согласно полученным результатам, МВ у пациенток со СЛВ и соматически здоровых женщин существенно не различалась по

видовому составу, была весьма разнообразной, и даже в норме могла включать до 10 микроорганизмов у одной пациентки. Прежде всего выделялись факультативные и облигатные анаэробы, реже дрожжевые грибы. Различия между группами получены при анализе степени обсеменённости отделяемого вульвы. Так, у 78,1% пациенток со СЛВ УПМ выделялись в большом количестве ( $\geq 5 \lg$  КОЕ/мл), тогда как в контрольной группе, напротив, 61,9% штаммов микроорганизмов определялись в концентрации менее  $5 \lg$  КОЕ/мл ( $p=0,005$ ). У пациенток со СЛВ в репродуктивном возрасте отмечался обильный рост таких УПМ, как *Escherichia coli* (45%), а в периоде менопаузы - *Klebsiella pneumoniae* (33%). Кожа вульвы у пациенток обеих возрастных групп колонизировалась в 19% случаев *Staphylococcus aureus*, по сравнению с 4,5% у соматически здоровых женщин. Наличие взаимосвязи между микрофлорой влагалища и кишечника, а также близкое анатомическое расположение обуславливают возможную колонизацию вульвы видом *Escherichia coli*. По данным литературы УПМ, такие как *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* и *Klebsiella pneumoniae* при нарушении целостности кожного покрова могут способствовать возникновению воспалительных заболеваний кожи и мягких тканей: атопический дерматит, абсцессы аногенитальной области, эпидермальные кисты и другие [148]. У пациенток со СЛВ в 2 раза реже выделялся *Staphylococcus epidermidis* (34,0%), по сравнению с 64,0% у здоровых женщин ( $p < 0,001$ ). В исследовании Naik S. et al. (2015) показано, что стафилококки-комменсалы, такие как *S. epidermidis*, играют важную роль в поддержании гомеостаза кожи, повышают её защитную функцию и подавляют воспалительный ответ [149]. Видовой состав лактобактерий был разнообразным и представлен в основном тремя видами: *L. crispatus*, *L. gasseri* и *L. jensenii*. Среди лактобактерий доминировал вид *L. gasseri*, который определялся в 5 раз чаще (44%,  $p=0,03$ ) у пациенток со СЛВ, в основном у женщин репродуктивного возраста. Обилие нормофлоры у пациенток со СЛВ в менопаузальном возрасте объясняется использованием эстриол-содержащих средств у 83,3% женщин. Повышение уровня гормональной насыщенности



эстрогенами у пациенток менопаузального возраста с атрофическими процессами сопряжено с восстановлением влагалищного эпителия до состояния репродуктивного возраста. А это напрямую связано с продукцией преимущественно поверхностными эпителиальными клетками гликогена - важного показателя резистентности вагинального эпителия, опосредованно обеспечивающего питательный субстрат для нормальной микрофлоры. В настоящее время роль лактобактерий в этиопатогенезе заболеваний вульвы ещё не определена и требует дальнейшего изучения. Однако Будиловской О.В. и соавт. (2017) показано, что *L. gasseri* и *L. iners* часто определяются при дисбиозах влагалища [150].

Известно, что лактобациллы, составляют резидентную часть микробиоты урогенитального тракта женщин в репродуктивном возрасте. Более частая колонизация вульвы при СЛВ *L. gasseri* ассоциировалась с более частой колонизацией указанными УПМ и более высоким уровнем обсемененности ( $>10^5$  КОЕ/мл). Наиболее продуктивными видами в обеспечении стабильности нормальной микрофлоры считаются *L. crispatus* и *L. jensenii* и, напротив, дисбиотические нарушения ассоциируются с видом *L. gasseri* [151]. Verstraelen et al. (2009) показали, что риск дисбиотических нарушений десятикратно возрастает в случае заселения влагалища лактобациллами видов *L. gasseri/L. Iners* [152]. Нельзя исключить возможность негативного влияния *L. gasseri* на стабильность микрофлоры вульвы, однако это требует проверки на большей выборке пациенток.

Таким образом, для МВ пациенток со СЛВ характерно:

1. Полимикробный характер УПМ с доминированием факультативно-анаэробных видов, таких как *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* и *Klebsiella pneumoniae*;
2. Общая микробная обсемененность УПМ у 78,1% женщин, превышающая  $10^5$  КОЕ/мл;
3. Статистически значимое снижение уровня популяции коагулазоотрицательного стафилококка - *S. epidermidis* (комменсал

кожи, участвующий в поддержании её гомеостаза, повышении защитной функции и подавлении воспалительного ответа);

4. Присутствие лактобацилл у 71,9% женщин в титре  $\geq 10^5$  КОЕ/мл, среди которых статистически значимо чаще, по сравнению с группой контроля, определяется вид *L. gasseri*.

Следующим этапом работы было проведение молекулярно-генетического исследования. В настоящее время обсуждается роль ВПЧ в качестве этиологического фактора СЛВ. В структуре папилломавирусной инфекции у пациенток со СЛВ в основном преобладали высокоонкогенные типы ВПЧ: 16, 18 и 56 типы (6,9%, 2,8%, 2,8% соответственно). Структура низкоонкогенных типов в основном представлена ВПЧ 6 типа (4,2%). Однако по результатам ВПЧ-тестирования не выявлена ассоциация между наличием ВПЧ и развитием СЛВ, так как у 81,4% женщин ВПЧ не определялся.

Особый интерес представляют вопросы, связанные с поиском неинвазивных, легко воспроизводимых и специфических маркёров заболевания, которые могут использоваться не только для скрининга, но и для разработки терапии заболевания. Однако на сегодняшний день не существует ни одного метода диагностики СЛВ с высокой чувствительностью и специфичностью, обеспечивающего раннее выявление СЛВ.

Впервые применение технологии NanoString, позволяющей одновременно детектировать большое количество генов, позволило изучить «локальную» иммунную систему в тканях вульвы у пациенток со СЛВ. Определены гены, участвующие в антимикробном ответе (гены *CIQA*, *C2*, *CTLA4*, *CTSS*, *TNF*) и аутоиммунном ответе (гены *C4A/B*, *CCL13*, *CCL19*, *CD163*, *CD 53*, *CXCL1*, *CXCL2*, *CYBB*, *DEFB103B*, *DEFB4A*, *ID01*, *S100A8*, *S100A9*, *B2M*). Для всех генов была характерна положительная регуляция провоспалительного цитокина - TNF, хемокинов семейства CC и CXC, антимикробных пептидов (АМП) – белков S100 и особенно дефензинов  $\beta$ . Установлено, что уровень мРНК дефензина  $\beta$ 103 и дефензина  $\beta$ 4 у пациенток со СЛВ был повышен в 7 и 11 раз, соответственно, по сравнению с группой

здоровых женщин ( $p=0,001$ ,  $p=0,003$ ). Дефензины – являются первой линией защиты генитального тракта и секретируются в ответ на проникновение бактерий, грибов, вирусов и простейших. Однако в литературе не описаны особенности экспрессии АМП у пациенток со СЛВ. Лебедева О.П. и соавт. (2014) продемонстрировали увеличение экспрессии АМП на 3-4 сутки после кесарева сечения в эпителии цервикального канала по сравнению с родами через естественные родовые пути, что обусловлено большей травматичностью оперативного вмешательства [154]. Кроме того, Ochiel D. O. et al. (2008) показали усиление синтеза АМП при увеличении степени бактериальной обсеменённости [155], что согласуется с данными нашего исследования: травматизация вульвы вследствие хронического зуда и расчёсов кожи вульвы, повышение частоты послеродовых рубцовых деформаций, обильный рост УПМ с доминированием *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* и *Klebsiella pneumoniae*, превышение степени общей микробной обсеменённости  $\geq 5$  lg КОЕ/мл. Использование АМП может открыть новые возможности для лечения и профилактики рецидивов СЛВ, вследствие их антибактериальной активности, способности улучшать регенерацию тканей и активировать фибробласты. Современные технологии молекулярно-генетического анализа показали, что микробиота может запустить локальный аутоиммунный ответ [153].

В исследованиях последних лет показано, что при воспалительных заболеваниях пищеварительного тракта, псориазе, ревматоидном артрите, рассеянном склерозе и других аутоиммунных заболеваниях наблюдается повышенный уровень Th17 специфических цитокинов [156]. Т-хелперы 17 (Th17) — третий тип Т-хелперов, который был открыт в 2005 г. [157]. В настоящее время известно, что Th17 являются основными продуцентами IL-17 и IL-22, которые активируют продукцию АМП, а именно  $\beta$ -дефензина, и белков S100 [158]. Th17 являются клетками, участвующими в воспалительных и аутоиммунных процессах с одной стороны, а с другой – осуществляют защиту организма от внеклеточных бактерий и паразитов. В исследованиях

Xie, S., et al. (2012), Melo R. et al. (2018), Batalla, A. et al. (2018) предположено участие Th17 в патогенезе красного плоского лишая, наиболее близкого заболевания к СЛВ, и псориаза [159-161]. Наше исследование подтверждает роль микробиоты в возможном запуске локального иммунного процесса у пациенток со СЛВ. Высокая степень обсеменённости УПМ отделяемого вульвы, хроническая травматизация вульвы и рубцовые деформации промежности способствуют и усиливают процесс воспаления. Таким образом, полученные нами данные могут указывать на аутовоспалительный механизм развития СЛВ, приводящий к аутоиммунным нарушениям с предположительным участием Т-хелперов 17.

СЛВ характеризуется многообразием симптомов и этиопатогенетических причин, поэтому не существует единого эффективного способа, позволяющего купировать весь комплекс симптомов. Не вызывает сомнений, что терапия СЛВ должна быть комплексной и направленной не только на облегчение зуда и жжения, но также на улучшение архитектоники наружных половых органов. В данном исследовании фракционное CO<sub>2</sub> лазерное воздействие в режиме монотерапии и в сочетании с PRP сравнивалось с традиционной терапией ГКС. Представленные способы статистически значимо снижали интенсивность основных симптомов заболевания (зуд, жжение и диспареуния) и могут использоваться для лечения СЛВ. Согласно результатам исследования клиническая эффективность локальных ГКС составила 64%, фракционного CO<sub>2</sub> лазерного воздействия - 74%, и комбинированной терапии - 80%. Локальные ГКС наиболее эффективно снижали зуд, однако не влияли ни на один показатель сексуальной функции пациенток, в то время как малоинвазивные способы статистически значимо снижали интенсивность диспареунии и сухости. Преимущество комбинированной терапии заключалось в купировании боли в области вульвы ( $p < 0,001$ ) и в стабилизации состояния пациенток в течение 6 месяцев периода наблюдения, по сравнению с группами пациенток, получавших лазерное воздействие и ГКС, в которых лечебный эффект

постепенно снижался. Кроме того, у 12% пациенток на ранней стадии СЛВ достигнута полная клиническая ремиссия после первого сеанса воздействия фракционным CO<sub>2</sub> лазером. Преимущество современных методов лечения заключается в отсутствии необходимости ежедневно наносить лекарственное средство, хорошей переносимости, статистически значимом уменьшении симптомов СЛВ, а также в повышении показателей сексуальной функции ( $p=0,03$ ). В последние годы появляются работы, показывающие эффективность и безопасность лазерного воздействия у пациенток с вульвовагинальной атрофией и СЛВ [44, 115, 162]. Известно, что СЛВ характеризуется замедленным синтезом коллагена I и III типов и избыточным накоплением коллагена V типа, что обуславливает дезорганизацию тканей и изменение архитектоники наружных половых органов [30]. В ходе фракционного CO<sub>2</sub> лазерного воздействия происходит пролиферация фибробластов, увеличение количества трансформирующего фактора роста TGF – b, восстановление межклеточного матрикса, неоколлагенез I и III типов. Также наблюдается увеличение секреции основного фактора роста фибробластов (bFGF) и подавление секреции трансформирующего фактора роста b1 (TGF-b1), которые участвуют в регуляции синтеза коллагена и препятствуют чрезмерному фиброзу [118]. После лазерного воздействия целесообразно применять плазму, обогащённую тромбоцитами, с целью стимуляции ангиогенеза, регенерации и утолщения эпидермального и дермального слоёв кожи [45, 122, 163]. По данным Turzi A. et al. (2018) противовоспалительные и обезболивающие эффекты от PRP-терапии сопоставимы с действием ГКС.

Таким образом, нами выявлены маркеры (дифференциально экспрессирующиеся гены) в тканях вульвы с помощью технологии NanoString, отвечающие за развитие воспалительного ответа к антигенам УПМ (гены *CIQA*, *C2*, *CTLA4*, *CTSS*, *TNF*), и регулирующие ответ на собственные антигены (гены *C4A/B*, *CCL13*, *CCL19*, *CD163*, *CD 53*, *CXCL1*, *CXCL2*, *CYBB*, *DEFB103B*, *DEFB4A*, *ID01*, *S100A8*, *S100A9*, *B2M*). Впервые в когорте

российских женщин был исследован состав микрофлоры вульвы и отмечено увеличение частоты выделения и уровня популяции факультативно-анаэробных УПМ. Показана эффективность малоинвазивных способов лечения СЛВ: фракционного CO<sub>2</sub> лазерного воздействия и PRP-терапии, по сравнению с локальными ГКС. На основании полученных результатов разработана тактика ведения пациенток со СЛВ с учётом клинических проявлений у женщин репродуктивного и менопаузального возраста (приложение 1).

## ВЫВОДЫ

1. Частота выявления СЛВ в структуре невоспалительных заболеваний наружных половых органов у женщин составляет 62,8% (по обращаемости). Факторами риска СЛВ являются рубцовые деформации промежности и аутоиммунные заболевания.
2. Отличительный симптом СЛВ – зуд, рецидивирующий в ночное время (56,5%) и перед менструацией (21%). Другие симптомы представлены: сухостью (54,90%), жжением (47,1%), диспареунией (42,9%) и болью в области вульвы (23,8%), их частота не зависит от возраста пациентки, стадии заболевания и продолжительности периода менопаузы. Бессимптомное течение наблюдается в 11%.
3. По клиническому течению СЛВ разделяют на раннюю и позднюю стадии с временной границей длительности заболевания более 5 лет (чувствительность 67,9% и специфичность 93%).
4. Клинические симптомы имеют наибольшее значение в определении форм СЛВ, по сравнению с гистологическим исследованием, которые подразделяются на: склероатрофическую (31,4%) атрофическую (30,4%), гиперкератическую (19,6%) и отёчную (18,6%).
5. При СЛВ в составе микробиоты вульвы отмечено увеличение частоты выделения и уровня популяции факультативно-анаэробных условно-патогенных микроорганизмов: *Staphylococcus aureus* у женщин репродуктивного возраста и периода менопаузы, а также энтеробактерий - в репродуктивном возрасте *Escherichia coli*, в менопаузальном - *Klebsiella pneumoniae*. Видовой состав нормофлоры характеризовался статистически значимым доминированием лактобацилл вида *L. gasseri*, с которым часто связывают риск дисбиотических нарушений.

6. Определены гены, участвующие в антимикробном ответе (гены *CIQA*, *C2*, *CTLA4*, *CTSS*, *TNF*) и аутоиммунном ответе (гены *C4A/B*, *CCL13*, *CCL19*, *CD163*, *CD 53*, *CXCL1*, *CXCL2*, *CYBB*, *DEFB103B*, *DEFB4A*, *ID01*, *S100A8*, *S100A9*, *B2M*) при СЛВ, и показана роль дисбаланса микробиоты вульвы в качестве этиопатогенетического фактора развития СЛВ.
7. Клиническая эффективность 0,05% клобетазола пропионата, фракционного CO<sub>2</sub> лазерного воздействия в режиме монотерапии и в сочетании с плазмой, обогащённой тромбоцитами, составляет 64%, 74% и 80%, соответственно. Фракционное CO<sub>2</sub> лазерное воздействие и плазма, обогащённая тромбоцитами, наиболее эффективны у пациенток с диспареунией и сухостью, локальные глюкокортикостероиды – при зуде в области вульвы.



## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При обращении пациенток с заболеваниями вульвы необходимо проводить дифференциальную диагностику со СЛВ, включающую сбор клинико-анамнестических данных (зуд в ночное время и перед менструацией, отягощённый семейный анамнез по СЛВ), выявление факторов риска (рубцовая деформация промежности), оценку соматического и гинекологического статуса (наличие сопутствующих аутоиммунных заболеваний и признаков СЛВ: гипопигментные пятна, гиперкератоз, атрофия и отёк кожи вульвы).
2. На ранних стадиях СЛВ рекомендуется проводить гистологическое исследование биоптатов вульвы с целью ранней верификации заболевания, что влияет на эффективность лечения и прогноз заболевания.
3. Пациенткам со СЛВ целесообразно проводить микробиологическое исследование отделяемого вульвы для оценки видового состава и уровня общей микробной обсеменённости и проведения санации урогенитального тракта по показаниям.
4. Локальные глюкокортикостероиды (0,05% клобетазола пропионат) являются препаратами первого выбора в лечении зуда у пациенток со СЛВ. В случае отсутствия ответа на проводимую терапию глюкокортикостероидами или её недостаточной эффективности рекомендуется проводить фракционное СО<sub>2</sub> лазерное воздействие и введение плазмы, обогащённой тромбоцитами.
5. Фракционное СО<sub>2</sub> лазерное воздействие и введение плазмы, обогащённой тромбоцитами, показаны пациенткам с диспареунией и сухостью в области вульвы с интервалом четыре недели в количестве четырёх манипуляций.
6. Динамическое наблюдение за пациентками со СЛВ после лечения следует осуществлять с интервалом 6 месяцев.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- ВАШ - визуальная аналоговая шкала  
ВМ - вульварная микрофлора  
ВОЗ – всемирная организация здравоохранения  
ВПГ - вирус простого герпеса  
ВПЧ - вирус папилломы человека  
ВЭБ - вирус Эпштейна—Барр  
ГДВ - гиперпластическая дистрофия вульвы  
ГКС - глюкокортикостероиды  
ИВЗ - индекс вагинального здоровья  
ИЖСФ - индекс женской сексуальной функции  
ИМТ - индекс массы тела  
КП - клобетазол пропионат  
МВ – микробиота вульвы  
НПО - наружные половые органы  
ОЭГР - отделение эстетической гинекологии и реабилитации ФГБУ «НМИЦ  
АПП им. акад. В.И. Кулакова» МЗ РФ  
ПАО - патологоанатомическое отделение  
ПЦР - полимеразная цепная реакция  
РНК - рибонуклеиновая кислота  
СЛ - склерозирующий лишай  
СЛВ - склерозирующий лишай вульвы  
ТКС - топические глюкокортикостероиды  
ФЛФ - фракционный CO<sub>2</sub> лазерный фототермолиз  
ЭЭГ - электроэнцефалография  
DOT - дермальный оптический термолиз  
ISSVD - международное общество по изучению заболеваний влагалища и  
вульвы  
PRP – плазма, обогащённая тромбоцитами  
VIN - вульварная интраэпителиальная неоплазия

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Роговская С.И./ Е.В. Липовая. Шейка матки, влагалище и вульва. Физиология, патология, кольпоскопия, эстетическая коррекция: руководство для практикующих врачей // М.: Издательство журнала StatusPraesens. - 2014. - 832с.
2. Simpson R.C./ S.M. Cooper, G. Kirtschig, S. Larsen, S. et al/ Lichen Sclerosus Priority Setting Partnership Steering Group «Future research priorities for lichen sclerosus - results of a James Lind Alliance Priority Setting Partnership» // Br. J. Dermatol. - 2019 May. - 180(5):1236-1237.
3. Halonen, P./ M. Jakobsson, O. Heikinheimo, M. Gissler, E. Pukkala. Incidence of lichen sclerosus and subsequent causes of death: a nationwide Finnish register study // BJOG. – 2020. – 127. – p. 814– 819.
4. Goldstein A.T./ S.C. Marinoff, K. Christopher, M. Srodon. Prevalence of vulvar lichen sclerosus in a general gynecology practice // J Reprod Med 2005. – 50. – p. 477–480
5. Virgili A./ A. Borghi, G. Toni, S. Minghetti, M. Corazza. Prospective clinical and epidemiologic study of vulvar lichen sclerosus: analysis of prevalence and severity of clinical features, together with historical and demographic associations // Dermatology. - 2014. - 228(2). - p. 145-51.
6. Walkden V./ Y. Chia, F. Wojnarowska. The association of squamous cell carcinoma and lichen sclerosus; implications for follow up // J Obstetrics Gynaecology. - 1997. – 17. p. 551–3.
7. Carlson J.A./ P. Lamb, J. Malfetano, R.A. Ambros, M.C. Jr. Mihm. Clinicopathologic comparison of vulvar and extragenital lichen sclerosus: histologic variants, evolving lesions, and etiology of 141 cases // Mod Pathol. 1998;11(9):844-854.
8. Cooper S.M./, Gao XH, Powell JJ, Wojnarowska F. Does treatment of vulvar lichen sclerosus influence its prognosis? // Arch Dermatol. 2004 Jun;140(6):702-6. doi: 10.1001/archderm.140.6.702. PMID: 15210461.
9. Bleeker M.C./, Visser PJ, Overbeek LI, Beurden Mv, Berkhof J. Lichen Sclerosus: Incidence and Risk of Vulvar Squamous Cell Carcinoma // Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2016; 25:1224-30.
10. Halonen P./, Maija Jacobson, Oskari Heikinheimo, Annika Riska, Mika Gissler, Eero Pukkala. Lichen sclerosus and risk of cancer // J. Cancer:140, 1998–2002 (2017)
11. Чулкова О.В./ Е.Г. Новикова. Особенности клинического течения предрака и рака вульвы у молодых Акушерство и гинекология // Новости. Мнения. Обучение. - 2017. - № 1 (15). - с. 83-88.
12. Davick, Jonathan J./ Samuelson, Megan. Krone, James T. M.S., Stockdale, Colleen K. M.D., M.S. The Prevalence of Lichen Sclerosus in Patients With Vulvar Squamous Cell Carcinoma // International Journal of Gynecological Pathology: July 2017 - Volume 36 - Issue 4 - p 305-309.

13. Leibowitch M./, Neill S, Pelisse M, Moyal-Baracco M. The epithelial changes associated with squamous cell carcinoma of the vulva: a review of the clinical, histological and viral findings in 78 women // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* - 1990 - 97. - p. 1135-9
14. Weir R.F./ Ichthyosis of the tongue and vulva // *NY State J Med.* - 1875. - p.246
15. Breisky A. // *Kraurosis vulvae: eine wenig beachtete Form von Hautatrophie am pudendum muliebre*// Haase, 1885.
16. Hallopeau F./ *Leçons cliniques sur les maladies cutanées et syphilitiques. Première leçon, suite et fin. Le lichen plan atrophique* // *Union médicale*, 1887. 43: 742-7
17. Regauer S./, Liegl B, Reich O. Early vulvar lichen sclerosus: a histopathological challenge // *J.Histopathology.* - 2005. - 47(4). - p. -340-7.
18. Larre Borges A./, Tiodorovic-Zivkovic D., Lallas A., Moscarella E. et al. Clinical, dermoscopic and histopathologic features of genital and extragenital lichen sclerosus // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013 Nov;27(11):1433-9.
19. Van de Nieuwenhof H.P./, Meeuwis KA, Nieboer TE, Vergeer MC, Massuger LF, De Hullu JA. The effect of vulvar lichen sclerosus on quality of life and sexual functioning // *J Psychosom Obstet Gynaecol.* 2010 Dec;31(4):279-84.
20. Lansdorp C.A./, van den Hondel K.E., Korfage I.J., van Gestel M.J., van der Meijden W.I.. Quality of life in Dutch women with lichen sclerosus // *Br J Dermatol.* 2013 Apr;168(4):787-93.
21. Fistarol S.K./, Itin PH. Diagnosis and treatment of lichen sclerosus: An update // *Am J Clin.Dermatol.* - 2013. - 14. - p. 27-47.
22. Haefner H.K./, Aldrich N.Z., Dalton V.K., et al. The impact of vulvar lichen sclerosus on sexual dysfunction // *J Womens Health (Larchmt).* - 2014. - 23(9). - p. 765-770.
23. Sheinis Michal/ Selk Amanda. Development of the Adult Vulvar Lichen Sclerosus Severity Scale—A Delphi Consensus Exercise for Item Generation // *Journal of Lower Genital Tract Disease.* - 2018.- Volume 22. - Issue 1 - p. 66-73.
24. Guerrero-Setas D./ Pérez-Janices N, Ojer A, Blanco-Fernandez L, Guarch-Troyas C, Guarch R. Differential gene hypermethylation in genital lichen sclerosus and cancer: a comparative study // *Histopathology.* 2013 Nov;63(5):659-69.
25. Aidé S./ Lattario FR, Almeida G, do Val IC, Carvalho Mda G. Promoter hypermethylation of death-associated protein kinase and p16 genes in vulvar lichen sclerosus // *J Low Genit Tract Dis.* 2012 Apr;16(2):133-9.
26. Ren L./ Zhao Y, Huo X, Wu X. MiR-155-5p promotes fibroblast cell proliferation and inhibits FOXO signaling pathway in vulvar lichen sclerosis by targeting FOXO3 and CDKN1B // *Gene.* 2018 May 5;653:43-50.
27. Gambichler T./ Kammann S, Tigges C, Kobus S. et al. Cell cycle regulation and proliferation in lichen sclerosus// *Regul Pept.* - 2011. - 167(2-3). - p. 209-14.
28. Rotondo J.C./ Borghi A., Selvatici R., Mazzoni E. et al. Association of Retinoic Acid Receptor  $\beta$  Gene With Onset and Progression of Lichen Sclerosus-

- Associated Vulvar Squamous Cell Carcinoma // *JAMA Dermatol.* - 2018. - 154(7). – p . 819-823.
29. Marfatia Y./ Surani A, Baxi R. Genital lichen sclerosus et atrophicus in females: An update // *Indian J Sex Transm Dis AIDS.* – 2019. - 40(1). – p. 6–12.
  30. Tran D.A./ Tan X., Macri C.J., Goldstein A.T., Fu S.W. Lichen Sclerosus: An autoimmunopathogenic and genomic enigma with emerging genetic and immune targets // *Int J Biol Sci.* – 2019. - 15(7). – p. 1429-1439.
  31. Terlouw A./ Santegoets LA, van der Meijden WI, et al. An autoimmune phenotype in vulvar lichen sclerosus and lichen planus: a Th1 response and high levels of microRNA-155 // *J Invest Dermatol.* 2012. – 132 (3 Pt 1). – p. 658-666.
  32. Gambichler T./ Terras S, Kreuter A, Skrygan M. Altered global methylation and hydroxymethylation status in vulvar lichen sclerosus: further support for epigenetic mechanisms // *Br J Dermatol.* - 2014 Mar. - 170(3). – p. 687-93.
  33. Gong J.Q./ Lin L., Lin T., Hao F. et al. Skin colonization by *Staphylococcus aureus* in patients with eczema and atopic dermatitis and relevant combined topical therapy: a double-blind multicentre randomized controlled trial // *Br J Dermatol.* - 2006. - 155(4). - p. -680-7.
  34. Totté J./ de Wit J, Pardo L, Schuren F, van Doorn M, Pasmans S. Targeted anti-staphylococcal therapy with endolysins in atopic dermatitis and the effect on steroid use, disease severity and the microbiome: study protocol for a randomized controlled trial (MAAS trial) // *Trials.* – 2017. - 18(1). – p. 404.
  35. Chattopadhyay S./ Arnold JD, Malayil L, Hittle L, Mongodin EF 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.
  36. Geiss G.K./ Bumgarner R.E., Birditt B., Dahl T., Dowidar N. et al. Direct multiplexed measurement of gene expression with color-coded probe pairs // *Nat Biotechnol.* - 2008 Mar. - 26(3). – p. 317-25.
  37. Voorwerk L./ Slagter M., Horlings H.M., Sikorska K., van de Vijver K.K. et al. Immune induction strategies in metastatic triple-negative breast cancer to enhance the sensitivity to PD-1 blockade: the TONIC trial // *Nat. Med.* – 2019. - 25(6). - p. 920-928.
  38. Croce S./ Lesluyes T, Valle C, M'Hamdi L, Thébault N., et al. The Nanocind Signature Is an Independent Prognosticator of Recurrence and Death in Uterine Leiomyosarcomas. *Clin Cancer Res.* 2020. - 26(4). – p. 855-861.
  39. Millstein J./ T. Budden, E.L. Goode, M.S. Anglesio et al. Prognostic gene expression signature for high-grade serous ovarian cancer // *Ann Oncol.* - 2020. - 31(9). - p.1240-1250.
  40. Vallvé-Juanico J./ C. López-Gil, J. Ponomarenko, T. Melnychuk, J. et al. External validation of putative biomarkers in eutopic endometrium of women with endometriosis using NanoString technology // *J. Assist Reprod Genet.* - 2020. - 37(12). – p. 2981-2987.
  41. Chi C.C./ Kirtschig G, Baldo M, Brackenbury F, Lewis F, Wojnarowska F. Topical interventions for genital lichen sclerosus// *Cochrane Database Syst Rev.* - 2011. - 2011(12):CD008240.

42. Pergialiotis V./ Bellos I., Biliou E.C., Varnava P., Mitsopoulou D., Doumouchtsis S.K. CHORUS, an International Collaboration for Harmonising Outcomes, Research and Standards in Urogynaecology and Women's Health (i-chorus.org). An arm-based network meta-analysis on treatments for vulvar lichen sclerosus and a call for development of core outcome sets // *Am J Obstet Gynecol.* 2020. - 222(6). – p. 542-550.e6.
43. Borghi A./ Corazza M. Novel Therapeutic Approaches and Targets for Treatment of Vulvar Lichen Sclerosus // *Curr Pharm Biotechnol.* 2021. - 22(1). – p. 99-114.
44. Pagano T./, Conforti A., Buonfantino C., Schettini F., et al. Effect of rescue fractional microablative CO<sub>2</sub> laser on symptoms and sexual dysfunction in women affected by vulvar lichen sclerosus resistant to long-term use of topic corticosteroid: a prospective longitudinal study // *Menopause.* - 2020. - 27(4). - p. 418-422.
45. Tedesco M./, G. Pranteda, G. Chichierchia, G. Palomino. et al. The use of PRP (platelet rich plasma) in patients affected by genital lichen sclerosus: clinical analysis and results // *EADV.* - Volume 33. - Issue 2. - p. e58 – e59.
46. Аполихина И.А./ А.В. Соколова, А.К. Мусаева, Н.В. Зайцев Малоинвазивная диагностика заболеваний вульвы с использованием панч биопсии // *Журнал «Акушерство и гинекология.* - 2020. – 8. – с. 141-148
47. Hope K. Haefner/ Kathryn C. Welch, Aimee M. Rolston, Erika S. Koeppel, et al. Genomic Profiling of Vulvar Lichen Sclerosus Patients Shows Possible Pathogenetic Disease Mechanisms // *Journal of Lower Genital Tract Disease.* – 2019. - 23(3). – p. 214-219
48. Wallace H.J./ Lichen sclerosus et atrophicus // *Transactions of the St John's Hospital Dermatological Society.* - 1971. - 57(1). - 9-30.
49. Powell J./ F. Wojnarowska. Childhood vulvar lichen sclerosus: an increasingly common problem // *Journal of the American Academy of Dermatology.* - 2001. - 44(5). – p. 803-6.
50. Pugliese J.M./ Morey AF, Peterson AC. Lichen sclerosus: review of the literature and current recommendations for management // *J Urol.* - 2007 Dec. - 178(6). – p. 2268-76
51. Lewis F.M./ F.M. Tatnall, S.S. Velangi, et al. British Association of Dermatologists guidelines for the management of lichen sclerosus // *Br J Dermatol.* - 2018. -178. - p. 839-853
52. Günthert A.R./ Faber M., Knappe G., Hellriegel S., Emons G. Early onset vulvar Lichen Sclerosus in premenopausal women and oral contraceptives // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* - 2008. -137(1). – p. 56-60.
53. Virgili A./ Borghi A., Cazzaniga S., Di Landro A. et al. New insights into potential risk factors and associations in genital lichen sclerosus: Data from a multicentre Italian study on 729 consecutive cases // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2016. - 31(4). - p. 699-704.

54. Eisendle K./ Grabner T., Kutzner H., Zelger B. Possible role of *Borrelia burgdorferi* sensu lato infection in lichen sclerosus // *Arch Dermatol.* – 2008. – 144. – p. 591–8.
55. Edmonds E./ Mavin, S., Francis, N., Ho-Yen, D. and Bvunker, C. *Borrelia burgdorferi* is not associated with genital lichen sclerosus in men // *British Journal of Dermatology.* - 2009. – 160. – p. 459-460.
56. Weide, B./ Walz, T. and Garbe, C. Is morphoea caused by *Borrelia burgdorferi*? A review // *British Journal of Dermatology.* – 2000. – 142. – p. 636-644.
57. Реуцкая М.А./ Кулинич С.И. Новые подходы к диагностике и лечению заболеваний вульвы // *Сибирский медицинский журнал.* - 2011. - №6. – с. 277-279
58. Ашрафян Л.А./ Харченко Н.В., Киселев В.И., Свешников П.Г. и др. Рак вульвы: этиопатогенетическая концепция // *Молодая гвардия.*- 2006. – с. 192.
59. Назарова Н.М./ Некрасова М.Е., Прилепская В.Н., Гусаков К.И., Трофимов Д.Ю. Аногенитальные кондиломы, ассоциированные с впч: клиничко-морфологические аспекты и принципы терапии // *Медицинский совет.* – 2018. - №13. - с. 10-15.
60. Maria R. Nasca/ Francesco Lacarrubba, Giuseppe Micali. Human papillomavirus infection and lichen sclerosus: coincidence or link? // *International Journal of Dermatology.* – 2018. – 57. – p. 611–624.
61. Aidé S/ Lattario FR, Almeida G, do Val IC, da Costa Carvalho M. Epstein-Barr virus and human papillomavirus infection in vulvar lichen sclerosus // *J Low Genit Tract Dis.* – 2010. - 14(4). – p. 319-22.
62. Zhang Y./ Fu Q., Zhang X. The presence of human papillomavirus and Epstein-Barr virus in male Chinese lichen sclerosus patients: a single center study // *Asian J Androl.* – 2016. - 18(4). – p. 650-3.
63. Sherman V./ McPherson T., Baldo M., Salim A., Gao X.H., Wojnarowska F. The high rate of familial lichen sclerosus suggests a genetic contribution: an observational cohort study // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology.* – 2010. – 24. p. - 1031-4
64. Marren P./, Yell J, Charnock FM, Bunce M, Welsh K, Wojnarowska F. The association between lichen sclerosus and antigens of the HLA system // *Br J Dermatol.* - 1995 Feb. - 132(2). – p. 197-203.
65. Powell J., Wojnarowska F, Winsey S, Marren P, Welsh K. Lichen sclerosus premenarche: autoimmunity and immunogenetics // *Br J Dermatol.* - 2000 Mar. - 142(3). – p. 481-4.
66. Liu W.B./ Han F., Jiang X., Yang L.J. et al. ANKRD18A as a novel epigenetic regulation gene in lung cancer // *Biochem Biophys Res Commun.* - 2012 Dec 14. - 429(3-4). – p. 180-5.
67. Oyama N./ Chan I., Neill S.M., Hamada T. et al. Autoantibodies to extracellular matrix protein 1 in lichen sclerosus // *Lancet.* - 2003. - 362(9378). – p. 118-23.

68. Cooper S.M./ 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. - 144(11). - p. 1432-5.
69. Kreuter A./ Kryvosheyeva Y., Terras S., et al. Association of autoimmune diseases with lichen sclerosus in 532 male and female patients // *Acta Derm Venereol.* - 2013. - 93(2). – p. 238-241.
70. Birenbaum D.L./ Young RC. High prevalence of thyroid disease in patients with lichen sclerosus // *J Reprod Med.* - 2007 Jan. - 52(1). – p. 28-30.
71. Kirtschig G./ Becker K., Gunthert A. et al. Evidence-based (S3) guideline on (anogenital) lichen sclerosus // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* - 2015.- 29: e1–43.
72. Regauer S./ Reich O, Beham-Schmid C. Monoclonal gamma-T-cell receptor rearrangement in vulvar lichen sclerosus and squamous cell carcinomas // *The American journal of pathology.* – 2002. - 160(3). – p. 1035-45.
73. Howard A., Dean D, Cooper S, Kirtshig G, Wojnarowska F. Circulating basement membrane zone antibodies are found in lichen sclerosus of the vulva // *Australas J Dermatol.* – 2004. – 45. – p. 12–5.
74. Зборовская И.Б./ А.В. Комельк. МикроРНК-155-5р в патогенезе онкологических заболеваний // *Успехи молекулярной онкологии.* – 2017. - том 3. - с. 27-36.
75. Powell J.J./ Wojnarowska F. Lichen sclerosus // *SEMINAR.* – 1999. - VOLUME 353. – p. 1777-1783.
76. Whimster I.W./ The natural history of skin malignancy // *Br J Dermatol.* – 1965. – 77. – p. 534-535.
77. Vieira-Baptista P./ Lima-Silva J, Cavaco-Gomes J, Beires J. et. al. What differentiates symptomatic from asymptomatic women with lichen sclerosus? // *Gynecol Obstet Invest.* – 2015. - 79(4). – p. 263-8.
78. Pérez-López, F. R., & Vieira-Baptista/ P. Lichen sclerosus in women: a review // *Climacteric.* – 2017. - 20(4). - p. 339–347.
79. Berger M.B./ Damico N.J., Menees S.B., Fenner D.E., Haefner H.K. Rates of self-reported urinary, gastrointestinal, and pain comorbidities in women with vulvar lichen sclerosus // *J Low Genit Tract Dis.* - 2012. - 16. – p. 285–289.
80. Swenson C.W./ Menees S.B., Haefner H.K., Berger M.B. Lower Urinary Tract and Functional Bowel Symptoms in Women With Vulvar Diseases and Controls// *Female Pelvic Med Reconstr Surg.* - 2015 Jul-Aug. - 21(4). – p. 211-4.
81. Friedrich EG/ Lichen sclerosus // *J Reprod Med.* – 1976. - 17. – p. 147-54.
82. [Электронный ресурс] URL:  
<https://www.issvd.org/issvd-terminology-clinical-diagnosis>
83. Peterson L.S./ Nelson A.M., Su W.P. Classification of Morphea (Localized Scleroderma) // *Mayo Clin Proc.* – 1995. – 70. p. - 1068–1076
84. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. – 2016. - 5-е изд., перераб. и доп. — М.: Деловой экспресс. - 768 с.



85. Порошина Л.А./ Рублевская Е.И., Ачинов С.Л. Склероатрофический лишай вульвы у пациенток с ограниченной склеродермией // Проблемы здоровья и экологии. - Беларусь, 2019. - №61(3). – р. 101-107
86. Снарская Е.С./ Семенчак Ю.А. Склероатрофический лишай аногенитальной локализации: клинико-морфологические, дифференциально-диагностические особенности и комплексный метод лечения // «РМЖ»/ - 2019. - №12.- с. 9-13.
87. Günthert A.R./ Duclos K, Jahns BG, Krause E. et al. Clinical scoring system for vulvar lichen sclerosus // J Sex Med. - 2012. – 9. – р. 2342–50.
88. Hasegawa Minoru/ Osamu Ishikawa, Yoshihide Asano, Shinichi Sato, et al. Diagnostic criteria, severity classification and guidelines of lichen sclerosus et atrophicus // Japanese Journal of Dermatology. – 2016. – 126. – р. 2251–2257.
89. Cazzaniga S./ Naldi L, Virgili A, Di Landro A. et al. An original exploration of genital lichen sclerosus: the semantic connectivity map // J Eur Acad Dermatol Venereol. – 2019 Feb. - 33(2). – р. e59-e62.
90. Sheinis Michal/ Green Nicole; Vieira-Baptista Pedro; Carriero, Carmine et al. Adult Vulvar Lichen Sclerosus // Journal of Lower Genital Tract Disease. – 2020. - 24(3). – р. 295-298.
91. Singh N./ Ghatage P. Etiology, Clinical Features, and Diagnosis of Vulvar Lichen Sclerosus: A Scoping Review // Obstet Gynecol Int. // 2020. - 7480754.
92. Кузьменко-Москвина Ю.А./ Морфологическая, иммуногистохимическая и иммунофлюоресцентная диагностика типичных ранних и поздних элементов склероатрофического лишая // г. Минск, Республика Беларусь, Вестник ВГМУ. – 2018. – Том 17. - №6. – с. 55-63
93. Schlosser B.J./ Mirowski GW. Lichen sclerosus and lichen planus in women and girls// Clin Obstet Gynecol. – 2015. - 58. – р. 125–42.
94. Tasker G. L. and F. Wojnarowska/ LICHEN SCLEROSUS // Department of Dermatology, Oxford Radcliffe Hospital, Oxford, UK Clinical and Experimental Dermatology. - 1998. - 28. – р. 128–133
95. Lorenz B./ Kaufman R.H., Kutzner S.K. Lichen sclerosus. Therapy with clobetasol propionate // J Reprod Med. - 1998. – 43. – р. 790–4.
96. Zendell K./ Edwards L. Lichen sclerosus with vaginal involvement: Report of 2 cases and review of the literature // JAMA Dermatol.– 2013.– 149.–р.1199–202.
97. Bhargava K./ Lewis F. M. Lichen sclerosus occurring on vaginal mucosa secondary to uterine prolapse // J.Obstet. Gynaecol.– 2013–33, № 3. –р. 319–320.
98. Latini A./ Cota C, Orsini D, Cristaudo A, Tedesco M. Male and female genital lichen sclerosus. Clinical and functional classification criteria // Postepy Dermatol Alergol. – 2018. - 35(5). – р. 447-453.
99. Lynch Peter/ Micheline Moyal-Barracco, James Scurry, Colleen Stockdale. 2011 ISSVD Terminology and Classification of Vulvar Dermatological Disorders // Journal of Lower Genital Tract Disease. - 2012. - 16(4). – р. 339-44.
100. Regauer S./ Liegl B., Reich O., Pickel H., Beham-Schmid C. Vulvar lichen sclerosus. The importance of early clinical and histological diagnosis // Hautarzt. -2004 Feb;. - 55(2). – р. 158-64.

101. Зароченцева Н.В./ Джиджилия Л.К. Склероатрофический лишай вульвы: современный взгляд на проблему. *Российский вестник акушера-гинеколога* // 2018. - 18(6). – р. 41-50.
102. Соколова А.В./ Аполихина И.А. Лечение склерозирующего лишая наружных половых органов у женщин: от стандартов к инновациям// *Акушерство и гинекология*. – 2020. - № 7. - с. 37-46
103. Virgili A./ Gorghi A., Toni G., Minghetti S., Corazza M. First randomized trial on clobetasol propionate and mometasone furoate in the treatment of vulvar lichen sclerosus: results of efficacy and tolerability. // *Br J Dermatol*. - 2014. - 171(2). –р. -388-396.
104. Von Krogh G/ Dahlman-Ghozlan K, Syrjänen S. Potential human papillomavirus reactivation following topical corticosteroid therapy of genital lichen sclerosus and erosive lichen planus // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. - 2002. - 16(2). - 130-133.
105. Хашукоева А.З./ Отдельнова О.Б., Купеева Е.С. Фотодинамическая терапия дистрофических заболеваний вульвы в сочетании с папилломавирусной инфекцией // *Лечение и профилактика*. - 2012. -N 1. - с.78-80
106. Новикова Е.Г./ Соколов В.В., Сидорова И.С., Чулкова Е.А. Флюоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия фоновых и предраковых заболеваний вульвы с применением 20% мази «Аласенс» // *Российский онкологический журнал*. – 2009 – 2. - с. 12-9.
107. Sun X/ Xue M, Deng X, Wan Y. Clinical factors analysis of curative effect of focused ultrasound treatment for non neoplastic epithelial disorders of vulva // *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. - 2010. - 35. - 9. p. - 933-939.
108. Krapf JM/ Mitchell L, Holton MA, Goldstein AT. Vulvar Lichen Sclerosus: Current Perspectives // *Int J Womens Health*. – 2020. – 12. – р. 11–20.
109. Mahonen A/ Jukkola A, Risteli L, Risteli J, Mäenpää PH. Type I procollagen synthesis is regulated by steroids and related hormones in human osteosarcoma cells // *J Cell Biochem*. – 1998. – 68. – 2. – р. 151-163.
110. Godoy CA/ Teodoro WR, Velosa AP, et al. Unusual remodeling of the hyalinization band in vulval lichen sclerosus by type V collagen and ECM 1 protein // *Clinics (Sao Paulo)*. - 2015. – 70. - № 5. – р. 356-362.
111. Martin Patricia/ Walcy R. Teodoro, Ana Paula P. et al. Abnormal collagen V deposition in dermis correlates with skin thickening and disease activity in systemic sclerosis // *Autoimmunity Reviews*. – 2012. - Volume 11. - Issue 11. – р. 827-835
112. Arroyo Cesar/ Perez Andrea, Muñoz Laura. Treatment of Lichen Sclerosus with Erbium YAG Laser – an Option to Consider // *Journal of the Laser and Health Academy*. – 2017. No.1. - Vol. 2017.  
[Электронный ресурс] URL:  
<https://www.laserandhealthacademy.com/en/library/4725/cesar-arroyo-er-yag-treatment-of-lichen-sclerosus>.

113. Gómez-Frieiro M./ Laynez-Herrero E. Use of Er:YAG laser in the treatment of vulvar lichen sclerosus // *Int J Womens Dermatol.* – 2019. -5(5). –p. 340-344.
114. Bizjak Ogrinc U./ Senčar S, Luzar B, Lukanović A. Efficacy of Non-ablative Laser Therapy for Lichen Sclerosus: A Randomized Controlled Trial // *J. Obstet Gynaecol Can.* – 2019. - 41(12). – p. 1717-1725.
115. Windahl T./ Is carbon dioxide laser treatment of lichen sclerosus effective in the long run? // *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology.* – 2006. - Vol.40. - №3. – p. 208-211.
116. Карабут М.М./ Гладкова Н.Д., Фельдштейн Ф.И. Фракционный лазерный фототермолиз в лечении кожных дефектов: возможности и эффективность (обзор) // *Современные технологии в медицине.* 2016. - 8(2). – с. 98-108.
117. Аполихина И.А./ Соколова А.В., Балашов И.С., Чернуха Л.В., Ермакова Е.И. Лечение склерозирующего лишена вульвы фракционным CO<sub>2</sub> лазером: проспективное клиническое исследование // *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение.* - 2020. - Т. 8. - № 2. - с. 48-58.
118. Аполихина И.А./ Горбунова Е.А., Одинокова В.А. Малоинвазивные инновационные лазерные технологии в гинекологической практике. // *Акушерство и гинекология.* - 2014. - №11. - с17-22.
119. Baggish MS/ Fractional CO<sub>2</sub> laser treatment for vaginal atrophy and vulvar lichen sclerosus // *J Gynecol Surg.* – 2016. – 32. – p. 309–17.
120. Balchander, Divya B.S./ Nyirjesy, Paul. Fractionated CO<sub>2</sub> Laser as Therapy in Recalcitrant Lichen Sclerosus // *Journal of Lower Genital Tract Disease.* - 2020. - Volume 24. - Issue 2. – p. 225-228.
121. Marx R./ Platelet-rich plasma (PRP): What is PRP and what is not PRP? // *Implant dent.* - 2001. – 10. - p. 225.
122. Turzi Antoine & Regen lab team/ PRP standardisation & cells therapies // *Biobridge Foundation Editions, Switzerland.* – 2018. – Hardcover . - 96 pages.
123. Аполихина И.А./ Соколова А.В., Педанов А.М., Иванова Е.В. Применение богатой тромбоцитами плазмы в эстетической гинекологии // *Учебное пособие.* - Москва: Меркурий. – 2019. - 100 с.
124. Созаева Д. И./ Бережанская С. Б. Основные механизмы взаимодействия нервной и иммунной систем. Клинико-экспериментальные данные // *Кубанский научный медицинский вестник/* - 2014. - № 3. – с. 145-150.
125. Jorge E./ Gaviria P, Jose A. Lanz L. Laser Vaginal Tightening (LVT) – evaluation of a novel noninvasive laser treatment for vaginal relaxation syndrome // *Journal of the Laser and Health Academy.* – 2012. - No.1.  
[Электронный ресурс] URL:  
[www.laserandhealth.com](http://www.laserandhealth.com).
126. Salvatore S./ Nappi R. E., Zerbinati N., Calligaro A. et al. A 12-week treatment with fractional CO<sub>2</sub> laser for vulvovaginal atrophy: a pilot study // *Climacteric.* – 2014. – 17. – 4. – p. 363-369.

127. Salvatore S./ Nappi R.E., Parma M., et al. Sexual function after fractional microablative CO<sub>2</sub> laser in women with vulvovaginal atrophy // *Climacteric*. – 2015. - 18(2). – p. 219-225.
128. Lee A/ Lim A, Fischer G. Fractional carbon dioxide laser in recalcitrant vulval lichen sclerosus // *Australas J Dermatol*. – 2016. – 57. - p. 39–43.
129. Shasi P.B./ Chapman H.T., Evans D.T., Jaleel H. Psychological and psychiatric morbidity in lichen sclerosus in a cohort recruited from a genitourinary medicine clinic // *Int. J STD AIDS*. – 2010. - 21(1) . p. 17-8.
130. Higgins C.A./ Cruickshank M.E. A population-based case-control study of aetiological factors associated with vulval lichen sclerosus // *J Obstet Gynaecol*. - 2012. - 32(3). – p. 271-5.
131. Урманчеева А.Ф. Эпидемиология рака вульвы. Факторы риска и прогноза // *Практическая онкология*. – 2006. - Т. 7. - № 4. - с. 189-196.
132. Eva L.J./ Screening and follow up of vulval skin disorders // *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. – 2012. - 26(2). P. 175-188.
133. Купеева Е.С./ Фотодинамическая терапия с использованием фотосенсибилизатора фотодитазин в лечении дистрофических заболеваний вульвы // Автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук.- Москва. – 2014. – с. 28.
134. Cordoro K.M./ Feldman S.R. TNF-alpha inhibitors in dermatology // *Skin Therapy Lett*. – 2007. - 12(7). – p. 4-6.
135. Guy R. Adami/ Alexander C.F. Yeung, Grant Stucki, Antonia Kolokythas et al. Gene expression based evidence of innate immune response activation in the epithelium with oral lichen planus // *Archives of Oral Biology*. - 2014. - Volume 59. - Issue 3. – p. 354-361.
136. Yanaba, K./ Yoshizaki, A., Muroi, E., Hara, T. et al. CCL13 is a promising diagnostic marker for systemic sclerosis // *British Journal of Dermatology*. – 2010. - 162. – p. 332-336.
137. Gambichler, T./ Yilmaz, E., Höxtermann, S., Kolios, A. Serum et al. CCL13 levels in patients with systemic sclerosis and controls // *British Journal of Dermatology*. – 2011. – 165. – p. 216-218.
138. Doss, M. Human defensins and LL-37 in mucosal immunity/ M. Doss [et al.]. // *Journ. Leukoc. Biol*. – 2010. – Vol. 87. – p. 1-14.
139. Li J. Secretion and effects of defensins on human conjunctival epithelial cells and fibroblasts/ J. Li [et al.]. // *Invo. Ophthalmol. Vis. Sci.*– 2004. –45. - p.1491.
140. Meyrick Thomas R.H./ Ridley C.M., McGibbon D.H. et al. Lichen sclerosus et atrophicus and autoimmunity: a study of 350 women // *Br J Dermatol*. - 1988. - 118. - p. 41–46.
141. Hofer M.D./ Meeks JJ, Mehdiratta N, Granieri MA et al. Lichen sclerosus in men is associated with elevated body mass index, diabetes mellitus, coronary artery disease and smoking // *World J Urol*. – 2014. - 32(1). - p. 105-8.
142. Li X./ Dooley S.W., Patton T.J. Increased prevalence of breast cancer in female patients with lichen sclerosus // *J Am Acad Dermatol*. – 2021. - 84(1). – p. 178-180.

143. Sideri M./ Parazzini F., Rognoni M.T., La Vecchia C., et al. Risk factors for vulvar lichen sclerosus // *Am J Obstet Gynecol.* – 1989. - 161(1). – p. 38-42.
144. Todd P/ Halpern S, Kirby J, Pembroke A. Lichen sclerosus and the Köbner phenomenon // *Clin Exp Dermatol.* - 1994 May. - 19(3). – p. 262-3.
145. Matthews N./ Wong V, Brooks J, Kroumpouzou G. Genital diseases in the mature woman // *Clin Dermatol.* – 2018. - 36(2). – p. 208-221.
146. Nyirjesy P./ Peyton C, Weitz MV, Mathew L, Culhane JF. Causes of chronic vaginitis: analysis of a prospective database of affected women // *Obstet Gynecol.* 2006. - 108(5). – p. 1185-91
147. Nyirjesy P./ Leigh RD, Mathew L, Lev-Sagie A, Culhane JF. Chronic vulvovaginitis in women older than 50 years: analysis of a prospective database // *J. Low Genit Tract Dis.* - 2012. - 16(1). – p. 24-9.
148. Itzhak Brook/ The role of anaerobic bacteria in cutaneous and soft tissue abscesses and infected cysts // *Anaerobe.* 2007. – 13. –p. - 171–177
149. Naik S./ Bouladoux N., Linehan J.L., Han S.J. Commensal-dendritic-cell interaction specifies a unique protective skin immune signature // *Nature.* – 2015. - 520(7545). – p. 104-8.
150. Будилова О. В./ Шипицына Е. В., Герасимова Е. Н., Сафронова М. М., Савичева А. М. Видовое разнообразие вагинальных лактобацилл в норме и при дисбиотических состояниях // *Журнал акушерства и женских болезней.* - 2017. - №2, с 24-32.
151. Мелкумян А.Р./ Припутневич Т.В. Влагалищные лактобактерии – современные подходы к видовой идентификации и изучению их роли в микробном сообществе // *Акушерство и гинекология.* – 2013. -№ 7. -с. 18-23.
152. Verstraelen H./ Verhelst R, Claeys G, De Backer E. et al. Longitudinal analysis of the vaginal microflora in pregnancy suggests that *L. crispatus* promotes the stability of the normal vaginal microflora and that *L. gasseri* and/or *L. iners* are more conducive to the occurrence of abnormal vaginal microflora // *BMC Microbiol.* – 2009. – 9. – p. 116.
153. Langan D./ Rose N.R., Moudgil K.D. Common innate pathways to autoimmune disease // *Clin Immunol.* – 2020. – 212. – p. 108361.
154. Лебедева О. П. Экспрессия антимикробных пептидов в эпителии цервикального канала после кесарева сечения и родов через естественные родовые пути/ О. П. Лебедева [и соавт.]. // *Журнал акушерства и женских болезней.* – 2014. – Том LXIII. – Выпуск 5. – с 58-63.
155. Ochiel D. O./ Fahey J. V., Ghosh M. Haddad S. N., Wira C. R. Innate Immunity in the Female Reproductive Tract: Role of Sex Hormones in Regulating Uterine Epithelial Cell Protection Against Pathogens // *Curr Womens Health Rev.* – 2008. - 4 (2). – p. 102–17.
156. Потекаев Н. Н./ Вавилов В. В. Патогенез склеродермии: современные представления // *Клиническая дерматология и венерология.* – 2012. - 10(5). – p. 8-15.

157. Harrington L. E. Interleukin 17-producing CD4+ effector T cells develop via a lineage distinct from the T helper type 1 and 2 lineages/ L. E. Harrington [et al.] // *Nat. Immunol. : journal.* - 2005. - Vol. 6, no. 11.-p. 1123-1132.
158. Takahashi T./ Yamasaki K. Psoriasis and Antimicrobial Peptides // *Int J Mol Sci.* – 2020. - 21(18). – p. 6791.
159. Xie S. Implications of Th1 and Th17 cells in pathogenesis of oral lichen planus/ S. Xie [et al.]. // *J. Huazhong Univ. Sci.Technol.*– 2012.– 32.– p.451–457.
160. Melo, R. Participation of the Th17 response in the pathogenesis of oral lichen planus./ R. Melo [et al.].//*J Eur Acad Dermatol Venereol.*-2018.-32.–p.e264-e265.
161. Batalla A. IL17RA gene variants and anti-TNF response among psoriasis patients/ A. Batalla [et al.]. // *Pharmacogenomics J.* – 2018. - 18(1). – p. 76-80.
162. Gardner A.N./ Aschkenazi SO. The short-term efficacy and safety of fractional CO<sub>2</sub> laser therapy for vulvovaginal symptoms in menopause, breast cancer, and lichen sclerosus // *Menopause.* – 2021. - Publish Ahead of Print.
163. Tedesco M./ Platelet-rich plasma for genital lichen sclerosus: analysis and results of 94 patients. Are there gender-related differences in symptoms and therapeutic response to PRP? / M.Tedesco [et al.]. // *J Dermatolog Treat.* - 2020 Dec 6:1-5. Epub ahead of print.

## Приложение 1: Алгоритм ведения пациенток со склероатрофическим лихеном вульвы



## Приложение 2: Протокол манипуляции введения плазмы, обогащённой тромбоцитами, в наружные половые органы

Манипуляция №

ФИО пациентки:

Диагноз:

Возраст: № карты

Дата: Время

Клинические показатели крови: гемоглобин - г/л, тромбоциты -

После заполнения информированного согласия в присутствии пациентки вскрыта стерильная пробирка Regen ВСТ-НА/ Ycellbio.

В асептических условиях выполнен забор крови из локтевой вены пациентки в объёме 4 мл в вакуумную пробирку Regen ВСТ-НА или 13,5 мл в пробирку Ycellbio с 1,5 мл антиагреганта цитрата натрия. Проведено трехкратное покачивание пробирки поперек оси для смешивания крови и антиагреганта. Далее пробирка помещается в центрифугу напротив пробирки-противовеса с водой.

Параметры центрифугирования пробирки Regen ВСТ-НА: количество оборотов 3100, 5 минут, ускорение 1500G.

Параметры центрифугирования пробирки Ycellbio: количество оборотов - 3400-3600 об/мин., ротор-крестовина 3200 об/мин., время 4 минуты (возможно повторное центрифугирование в течение 2 минут до момента появления лейкотромбоцитарного слоя).

После окончания центрифугирования проведена 20-кратная инверсия пробирки Regen ВСТ-НА для смешивания плазмы крови и гиалуроновой кислоты. Пробирка зафиксирована в вертикальном положении.

Проведена обработка влагилица и наружных половых органов раствором "Октенисепт". В асептических условиях без обезболивания или после предварительного обезболивания (крем «ЭМЛА» / «АКРИОЛ ПРО» в дозе 2 г на 10 см<sup>2</sup> с экспозицией на коже 30-40 минут под окклюзионной повязкой) линейно-ретроградной, папульной техниками выполнено интрадермальное и субдермальное введение аутологичной PRP в объёме \_\_ мл сменными иглами 30 – 32 G (0,30x4мм, 0,23x12мм). Препарат PRP инъецировался в область капюшона клитора, верхнюю треть МПГ, среднюю треть МПГ, нижнюю треть МПГ, складки между МПГ и БПГ, по линии Гарта, заднюю спайку, в верхнюю треть БПГ, среднюю треть БПГ, нижнюю треть БПГ, в периаанальную область (подчеркнуть).

Состояние пациентки удовлетворительное. Кровотечения нет.

В удовлетворительном состоянии отпущена домой.

Рекомендации выданы на руки. Повторный осмотр через 3 - 4 недели.

Врач:

Мед.сестра:



### Приложение 3: Различия между группами в экспрессии генов

№	Название гена	Номер транскрипта в базе данных	Тип таргетной молекулы	Группа пациенток со СЛВ	Группа контроля	Значение р	Отношение экспрессии генов между группами
1	<i>DEFB4A</i>	NM_004942.2	мРНК	904.84	81.551	0.003	11,10
2	<i>DEFB103B</i>	NM_018661.3	мРНК	342.575	48.336	0.001	7,09
3	<i>CCL13</i>	NM_005408.2	мРНК	151.763	26.281	0.004	5,77
4	<i>SI00A9</i>	NM_002965.2	мРНК	52643.316	13418.572	0.001	3,92
5	<i>SI00A8</i>	NM_002964.3	мРНК	50869.527	15955.978	0.005	3,19
6	<i>CCL19</i>	NM_006274.2	мРНК	92.558	29.457	0.009	3,14
7	<i>CXCL1</i>	NM_001511.1	мРНК	125.46	43.219	0.025	2,90
8	<i>C2</i>	NM_000063.3	мРНК	66.852	23.267	0.002	2,87
9	<i>IDO1</i>	NM_002164.3	мРНК	53.974	20	0.001	2,70
10	<i>CD163</i>	NM_004244.4	мРНК	63.666	24.437	0.002	2,61
11	<i>CYBB</i>	NM_000397.3	мРНК	164.759	63.378	0.001	2,60
12	<i>CD53</i>	NM_001040033.1	мРНК	116.199	45.595	0.001	2,55
13	<i>CTSS</i>	NM_004079.3	мРНК	697.336	280.681	0.002	2,48
14	<i>CIQA</i>	NM_015991.2	мРНК	64.077	28.837	0.027	2,22
15	<i>B2M</i>	NM_004048.2	мРНК	31879.619	14965.752	0.001	2,13
16	<i>TNF</i>	NM_000594.2	мРНК	44.95	21.586	0.001	2,08
17	<i>CTLA4_all</i>	NM_005214.3	мРНК	39.176	20	0.019	1,96
18	<i>CXCL2</i>	NM_002089.3	мРНК	47.972	25.176	0.018	1,91
19	<i>C4A/B</i>	NM_007293.2	мРНК	40.167	23.539	0.019	1,71

## Приложение 4: Визуальная аналоговая шкала (анкета)

0 баллов – отсутствие симптома, 10 баллов – выраженный симптом.

Жжение в области наружных половых органов: 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10

Жжение во влагалище: 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10

Боль в области наружных половых губ: 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10

Боль во влагалище: 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10

Зуд в области наружных половых губ: 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10

Зуд во влагалище: 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10

Сухость в области наружных половых губ: 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10

Сухость во влагалище: 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10

Боль в области наружных половых органов при половой жизни:

0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10

Боль во влагалище при половой жизни:

0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10

Частые позывы к мочеиспусканию:

0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10

Недержание мочи при повелительном позыве к мочеиспусканию:

0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10

Недержание мочи при кашле/чихании/поднятии тяжести/физических нагрузках и т.п.:

0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10

Ваши ожидания от лечения лазером (выберете один ответ):

Излечение;

Значительное уменьшение симптомов;

Небольшое улучшение после лечения;

Ваша удовлетворенность от проведенного лечения (выберете один ответ):

Полное соответствие ожиданиям;

Ожидала больше;

Мои ожидания не оправдались;

## Приложение 5: Индекс женской сексуальной функции (анкета)

### ИНДЕКС ЖЕНСКОЙ СЕКСУАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ (ИЖСФ)

<input style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid #ccc;" type="text"/>	<input style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid #ccc;" type="text"/>	<input style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid #ccc;" type="text"/>
день	месяц	год
Дата заполнения		

Эти вопросы направлены на выявление особенностей Вашей сексуальности **ЗА ПОСЛЕДНИЕ 4 НЕДЕЛИ**. Пожалуйста, ответьте на эти вопросы честно и ясно, насколько возможно.

Пожалуйста, впишите дату Вашего рождения:

<input style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid #ccc;" type="text"/>	<input style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid #ccc;" type="text"/>	<input style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid #ccc;" type="text"/>
день	месяц	год

- 1** Как часто Вы испытывали половое влечение или интерес?
- Почти всегда или всегда ..... 5
- В большинстве случаев (больше чем в половине случаев) ..... 4
- Иногда (приблизительно в половине случаев) ... 3
- Несколько раз (меньше чем в половине случаев) ..... 2
- Почти никогда или никогда ..... 1
- 2** Как бы Вы оценили Ваш уровень полового влечения?
- Очень высокий ..... 5
- Высокий ..... 4
- Умеренный ..... 3
- Низкий ..... 2
- Очень низкий или его отсутствие ..... 1
- 3** Как часто Вы чувствуете себя сексуально активной во время полового акта?
- Общени и контактов не было ..... 0
- Почти всегда или всегда ..... 5
- Часто (больше чем в половине случаев) ..... 4
- Иногда (приблизительно в половине случаев) . 3
- Несколько раз (меньше чем в половине случаев) ..... 2
- Почти никогда или никогда ..... 1
- 4** Как бы Вы оценили уровень полового возбуждения во время полового контакта?
- Общени и контактов не было ..... 0
- Очень высокий ..... 5
- Высокий ..... 4
- Умеренный ..... 3
- Низкий ..... 2
- Очень низкий или отсутствовал вообще ..... 1
- 5** Пробуждалась ли Ваша сексуальность в течение полового контакта?
- Общени и контактов не было ..... 0
- Почти всегда или всегда ..... 5
- Больше чем в половине случаев ..... 4
- Иногда (приблизительно в половине случаев) . 3
- Несколько раз (меньше чем в половине случаев) ..... 2
- Почти никогда или никогда ..... 1

- 6** Как часто Вы были удовлетворены Вашим возбуждением в течение полового акта?
- Общени и контактов не было ..... 0
- Почти всегда или всегда ..... 5
- Больше чем в половине случаев ..... 4
- Иногда (приблизительно в половине случаев) .. 3
- Несколько раз (меньше чем в половине случаев) ..... 2
- Почти никогда или никогда ..... 1
- 7** Как часто появлялось увлажнение половых органов в процессе полового акта?
- Общени и контактов не было ..... 0
- Почти всегда или всегда ..... 5
- Больше чем в половине случаев ..... 4
- Иногда (приблизительно в половине случаев) .. 3
- Несколько раз (меньше чем в половине случаев) ..... 2
- Почти никогда или никогда ..... 1
- 8** Насколько трудным у Вас было достижение увлажнения половых органов в начале полового акта?
- Общени и контактов не было ..... 0
- Чрезвычайно трудным или невозможным ..... 1
- Очень трудным ..... 2
- Трудным ..... 3
- Относительно трудным ..... 4
- Нетрудным ..... 5
- 9** Как часто у Вас появлялась необходимость в поддержании увлажнения половых органов до завершения полового акта?
- Общени и контактов не было ..... 0
- Почти всегда или всегда ..... 5
- Больше чем в половине случаев ..... 4
- Иногда (приблизительно в половине случаев) . 3
- Несколько раз (меньше чем в половине случаев) ..... 2
- Почти никогда или никогда ..... 1

**10** Насколько трудно было сохранить увлажнение половых органов до завершения полового акта?

- Общения и контактов не было ..... 0
- Чрезвычайно трудно или невозможно ..... 1
- Очень трудно ..... 2
- Трудно ..... 3
- Относительно трудно ..... 4
- Нетрудно ..... 5

**11** Как часто Вы достигали оргазма при половом контакте?

- Общения и контактов не было ..... 0
- Почти всегда или всегда ..... 5
- Больше чем в половине случаев ..... 4
- Иногда (приблизительно в половине случаев) ..... 3
- Несколько раз (меньше чем в половине случаев) ..... 2
- Почти никогда или никогда ..... 4

**12** Насколько трудным для Вас было достижение оргазма при половом контакте?

- Общения и контактов не было ..... 0
- Чрезвычайно трудным или невозможным ..... 1
- Очень трудным ..... 2
- Трудным ..... 3
- Относительно трудным ..... 4
- Нетрудным ..... 5

**13** Насколько Вас удовлетворяли приемы и усилия, необходимые для достижения оргазма?

- Общения и контактов не было ..... 0
- Очень удовлетворена ..... 5
- Удовлетворена ..... 4
- Относительно удовлетворена ..... 3
- Неудовлетворена ..... 2
- Очень неудовлетворена ..... 1

**14** Были ли Вы удовлетворены эмоциональной близостью с Вашим партнером в процессе полового акта?

- Общения и контактов не было ..... 0
- Очень удовлетворена ..... 5
- Удовлетворена ..... 4
- Относительно удовлетворена ..... 3
- Неудовлетворена ..... 2
- Очень неудовлетворена ..... 1

**15** Были ли Вы удовлетворены сексуальными отношениями с Вашим партнером?

- Очень удовлетворена ..... 5
- Удовлетворена ..... 4
- Относительно удовлетворена ..... 3
- Неудовлетворена ..... 2
- Очень неудовлетворена ..... 1

**16** Насколько Вы были удовлетворены сексуальной жизнью в целом?

- Очень удовлетворена ..... 5
- Удовлетворена ..... 4
- Относительно удовлетворена ..... 3
- Неудовлетворена ..... 2
- Очень неудовлетворена ..... 1

**17** Как часто Вы испытывали дискомфорт или боль при введении полового члена во влагалище?

- Не было попыток общения ..... 0
- Почти всегда или всегда ..... 1
- Часто (больше чем в половине случаев) ..... 2
- Иногда (приблизительно в половине случаев) ..... 3
- Несколько раз (меньше чем в половине случаев) ..... 4
- Почти никогда или никогда ..... 5

**18** Как часто Вы испытывали дискомфорт или боль в процессе и/или после полового акта?

- Не было попыток общения ..... 0
- Почти всегда или всегда ..... 1
- Часто (больше чем в половине случаев) ..... 2
- Иногда (приблизительно в половине случаев) ..... 3
- Несколько раз (меньше чем в половине случаев) ..... 4
- Почти никогда или никогда ..... 5

**19** Как бы Вы оценили степень дискомфорта или боли в процессе и/или после полового акта?

- Не было попыток общения ..... 0
- Очень высокая ..... 1
- Высокая ..... 2
- Умеренная ..... 3
- Низкая ..... 4
- Очень низкая или вообще отсутствовала ..... 5

**20** Считаете ли Вы, что у Вас есть сексуальные проблемы?

- Да ..... 1
- Нет ..... 2
- Затрудняюсь ответить ..... 3

**21** Готовы ли Вы обратиться к врачу для решения сексуальных проблем?

- Да ..... 1
- Нет ..... 2
- Затрудняюсь ответить ..... 3

**22** Скажите, пожалуйста, какое образование Вы получили?

- Высшее ..... 1
- Незавершенное высшее ..... 2
- Среднее профессиональное (специальное) ..... 3
- Среднее общее ..... 4
- Начальное ..... 5

Спасибо за завершение анкетного опроса. Если у Вас появились вопросы и желание обсудить данную проблему с врачом, укажите свои координаты: тел. \_\_\_\_\_

## Приложение 6: Индекс вагинального здоровья

Индекс вагинального здоровья: сумма баллов = \_\_\_\_\_ из 25 баллов.

Выделения	pH	Увлажненность	Эластичность	Характеристика Эпителия	Баллы ИВЗ
отсутствуют	>6,1	Выраженная сухость, воспаление	Отсутствует	Петехии, кровоточивость без контакта	1 балл – Высшая атрофия
Скудные, желтоватые	5,6-6,0	Выраженная сухость, отсутствие воспаления	Слабая	Кровоточивость при контакте	2 балла – Выраженная атрофия
Скудные, белые	5,1-5,5	минимальная	Средняя	Кровоточивость при взятии мазка	3 балла – Умеренная атрофия
Умеренные, белые	4,7-5,0	умеренная	Хорошая	Тонкий эпителий	4 балла – Незначительная атрофия
Обильные, белые и слизистые	<4,6	нормальная	Отличная	Нормальный эпителий	5 баллов – норма