

*На правах рукописи*

**Багаева Мадина Ибрагимовна**

**Клинико-патогенетическое обоснование комбинированной терапии  
склеротического лишая вульвы**

3.1.23. Дерматовенерология

Автореферат

диссертации на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2025

Работа выполнена на в отделении дерматовенерологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского».

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, доцент

**Чернова Надежда Ивановна**

**Официальные оппоненты:**

**Хрянин Алексей Алексеевич**, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России», профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии лечебного факультета;

**Дворянкова Евгения Викторовна**, доктор медицинских наук, федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук», главный научный сотрудник лаборатории физико-химических и генетических проблем дерматологии.

**Ведущая организация:** федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации.

Защита состоится 25 марта 2025 г. в 14 час 00 мин на заседании диссертационного совета ПДС 0300.019 при федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» по адресу: 119071, г. Москва, Ленинский проспект, дом 17.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке РУДН по адресу по адресу: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. и на сайтах <https://www.rudn.ru/science/dissovet> и <http://vak.ed.gov.ru/>

Автореферат диссертации разослан \_\_\_\_\_ февраля 2025 года.

Ученый секретарь  
диссертационного совета ПДС 0300.019  
кандидат медицинских наук, доцент

**Острецова Мария Николаевна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

Склеротический и атрофический лишай (САЛ) (lichen sclerosus et atrophicus, склероатрофический лишай, склероатрофический лишай, склерозирующий лишай, крауроз вульвы, крауроз полового члена, склеротический облитерирующий баланит) – хронический воспалительный дерматоз, характеризующийся потерей эластичности и истончением кожи преимущественно на половых органах (аногенитальный склеротический и атрофический лишай).

Международным обществом по изучению болезней вульвы и влагалища (ISSVD) и Международным обществом по гинекологической патологии (ISGP) в последние годы предложено не дифференцировать склероатрофический лишай вульвы (САЛВ) и крауроз вульвы, в результате чего эти два заболевания теперь классифицируют как склеротический лишай вульвы (СЛВ) (Bornstein J., Sideri M. et al., 2012).

Склеротический лишай является одним из наиболее распространенных заболеваний вульвы, диагностируется во всех возрастных группах (от детского до постменопаузального возраста), наиболее часто у лиц пожилого возраста. В последние годы отмечается уменьшение возраста больных СЛВ, что значительно влияет на качество жизни пациенток, в том числе на их сексуальную функцию (Edwards Q.T., 2003; Marini A., Blecken S., Ruzicka T. et al. 2005).

Характерным симптомом СЛВ является зуд. Со временем отмечаются дизурия и диспареуния. Только 2% больных СЛВ не предъявляют никаких жалоб. Ранние клинические симптомы поражений вульвы проявляются в виде белесых пятен, асимметрии и атрофии малых половых губ, трещин по средней линии промежности. Возможны везикулярные высыпания, эрозии, телеангиэктазии, петехии в области больших и малых половых губ, инфильтрация крайней плоти клитора. При прогрессировании процесса развиваются атрофия и депигментация кожи по типу папиросной бумаги или пергамента, резорбция малых половых губ и стеноз входа во влагалище (Чернова Н.И. с соавт., 2016).

Этиология заболевания не известна. Значимым считают нарушение функции щитовидной железы и коры надпочечников, снижение уровня стероидных гормонов, приводящее к функциональной недостаточности рецепторного аппарата наружных половых органов (Манухин И.Б. с соавт., 2002).

Исследования последних лет показывают роль инфекционного фактора в патогенезе СЛВ (Ашрафян Л.А. 2000, Чернова Н.И. с соавт., 2016). У 86,2% пациенток со склеротическим лишаем определялся вирус папилломы человека (ВПЧ), в 72,4% преимущественно высокого канцерогенного типа. Увеличение частоты случаев ВПЧ ассоциированной интраэпителиальной неоплазии, рака вульвы у пациенток с СЛВ подчеркивает важность проблемы современной профилактики злокачественной трансформации (Кауфман Р., Фаро С., Браун Д., 2009).

В настоящее время не существует методов лечения дистрофических заболеваний вульвы, которые могли бы привести к излечению или надежно предотвратить рецидивы. Наиболее часто применяют топические глюкокортикостероиды (ТГКС), ингибиторы кальциневрина в сочетании с эмолентами и топическими эстрогенами (Федеральные клинические рекомендации, 2020). Поскольку применение ТГКС длительное, существует риск активации бактериальных, вирусных и грибковых инфекций, ухудшения течения заболевания и торпидности к базовой терапии.

Фотодинамическая терапия, несмотря на высокую эффективность в ближайшие сроки наблюдения, отличается травматичностью и не приводит к длительной ремиссии (Wedel N., Johnson L., 2014).

В связи с тем, что базовая терапия СЛВ подразумевает пожизненное применение ТГКС и топических ингибиторов кальциневрина (ТИК), повышая риск активации бактериальных, вирусных и грибковых инфекций, актуальным является разработка методов терапии, способствующих уменьшению побочных эффектов и, как следствие, улучшению течения заболевания и снижению риска онкопатологии.

Изложенное послужило побудительным мотивом к выполнению настоящего исследования, определило его цель и задачи.

### **Степень разработанности темы исследования**

Значительный рост заболеваемости СЛВ, выраженная психосоциальная и сексуальная дезадаптация пациенток, а также совершенствование методов диагностики инфекционных заболеваний урогенитального тракта (УГТ) способствовали формированию повышенного интереса со стороны ученых к изучению данного дерматоза и его взаимосвязи с фоновой инфекционной патологией.

Одной из значимых работ является исследование Virgili A. с соавт. (2013) «Proactive maintenance therapy with a topical corticosteroid for vulvar lichen sclerosus: preliminary results of a randomized study» (2013), в котором определена высокая эффективность (в 83% случаев) применения ТГКС из класса сильных (мометазона фураат) в качестве активной и проактивной терапии. Однако, в исследовании не были включены пациентки с урогенитальными инфекциями, наличие которых в значительной степени осложняет применение иммуносупрессивных препаратов для местного применения.

В диссертационной работе Степановой Е.В. (2004) проведен анализ спектра основных инфекционных заболеваний урогенитального тракта у пациенток постменопаузального периода при склеротическом лишае и раке вульвы. Установлена частота ВПЧ и спектр серотипов ВПЧ при данной патологии. В данной работе в исследование не были включены больные

репродуктивного возраста, а также авторами не были предложены методы лечения ВПЧ-инфекции и склеротического лишая вульвы.

В исследовании Снарской Е.С и Семенчук Ю.А. (2019) впервые выявлена связь аногенитального склеротического лишая с этиологическими факторами заболевания, в 71% случаев это инфекции, передаваемые половым путем и воспалительные заболевания малого таза, а также предложены методы терапии с использованием бовгиалуронидазы азоксимера в виде суппозитория, крема с эстриолом и геля с бактериофагами. Всем пациенткам с СЛ аногенитальной зоны проводилось лечение фракционным CO<sub>2</sub>-лазером, то есть высокоинтенсивным лазерным излучением.

Перечисленные работы определили основу для дальнейшей систематизации сведений и разработки персонализированного подхода к назначению комбинированной терапии больных женщин со склеротическим лишаем вульвы и выявленной папилломавирусной инфекцией.

### **Цель исследования**

Оптимизация подходов к комбинированной терапии склеротического лишая вульвы у женщин с папилломавирусной инфекцией уrogenитального тракта.

### **Задачи исследования**

1. Оценить общеклинические характеристики женщин со склеротическим лишаём вульвы на фоне выявленной папилломавирусной инфекции уrogenитального тракта.
2. Изучить структуру провоцирующих факторов развития склеротического лишая вульвы у женщин при выявленной папилломавирусной инфекции.
3. Определить лабораторные особенности течения склеротического лишая вульвы у женщин на фоне папилломавирусной инфекции уrogenитального тракта.
4. Разработать метод комбинированной терапии склеротического лишая вульвы у женщин на фоне папилломавирусной инфекции уrogenитального тракта с использованием противовирусных средств для системного и местного применения и низкоинтенсивного лазерного излучения и провести сравнительную оценку его клинической эффективности.

### **Научная новизна исследования**

На основании результатов анализа данных анамнеза и предшествующей терапии установлены основные характеристики течения склеротического лишая вульвы при выявленной папилломавирусной инфекции у женщин.

Детальное клинико-лабораторное обследование позволило констатировать основные коморбидные заболевания, состояние микробиоты уrogenитального тракта, идентифицировать

генотипы ВПЧ, что в совокупности определило развитие склеротического лишая вульвы, его хроническое течение и резистентность к проводимой стандартной терапии.

Выявление вируса папилломы человека позволило разработать метод комбинированной терапии данного заболевания с использованием топических глюкокортикостероидов, противовирусного препарата для системного и местного применения и низкоинтенсивного лазерного излучения.

Установлено, что комбинированная патогенетически обоснованная терапия склеротического лишая вульвы у женщин с выявленной папилломавирусной инфекцией эффективна более чем в 90% случаев и способствует формированию ремиссии и улучшению качества жизни пациенток.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Установлены закономерности течения и факторы, влияющие на снижение эффективности терапии склеротического лишая вульвы: определение вируса папилломы человека в урогенитальном тракте, заболевания желудочно-кишечного тракта, метаболические и эндокринные отклонения, гинекологические заболевания, позднее установление диагноза и нерациональная терапия.

Выявленные лабораторные отклонения свидетельствуют о необходимости включения в терапию склеротического лишая вульвы при наличии папилломавирусной инфекции противовирусных препаратов и методов физического воздействия на локальном уровне, в качестве чего было использовано низкоинтенсивное лазерное излучение – лазерофорез геля на основе полисахаридов побегов *Solanum tuberosum*.

Применение комбинированной терапии ТГКС, системное и местное применение препарата полисахаридов побегов *Solanum tuberosum* (Панавир), в том числе с лазерофорезом, привело к положительной динамике клинико-лабораторных показателей с формированием ремиссии у 89,66% больных (Патент RU 2620683 C1).

### **Методология и методы исследования**

Дизайн данной исследовательской работы соответствовал открытому, наблюдательному, сравнительному проспективному исследованию, в котором использовались методы научного познания – наблюдение, регистрация, статистическая обработка полученных данных и логический анализ. Методы в данном исследовании включали всестороннее обследование пациентов: регистрация данных анамнеза, сопутствующей патологии внутренних органов и органов малого таза, оценивалась эффективность предшествующей терапии, данных микроскопического, культурального и молекулярно-биологического исследования материала, полученного из урогенитального тракта, в том числе с поверхности вульвы. Производилась

оценка выраженности субъективных симптомов СЛВ, клинических проявлений и площади поражения. Для оценки влияния дерматоза на качество жизни пациентов проводилось тестирование пациенток с использованием специализированных опросников, разработанных для больных с поражением вульвы. Структура и дизайн исследования определялся целями и задачами, которые были поставлены на этапе формирования объектов и объема исследования, которое было выполнено в соответствии с национальным стандартом Российской Федерации «Надлежащая клиническая практика» (Национальный стандарт РФ ГОСТ Р 52379-2005).

### **Положения выносимые на защиту**

1. Склеротический лишай вульвы у женщин сексуально-активного возраста, ассоциирующийся с папилломавирусной инфекцией уrogenитального тракта, характеризуется торпидным течением при использовании стандартных методов лечения.
2. Провоцирующими факторами формирования латенции папилломавирусной инфекции уrogenитального тракта у женщин со склеротическим лишаем вульвы являются сопутствующие вирусные инфекции, заболевания желудочно-кишечного тракта, гормонально-метаболические отклонения, гинекологические заболевания.
3. При ассоциации склеротического лишая вульвы с папилломавирусной инфекцией определяются лабораторные признаки хронического воспаления уrogenитального тракта и вульвы, активизации условно-патогенной микробиоты и идентифицируются генотипы ВПЧ высокого и низкого онкогенного риска.
4. Комбинированная терапия склеротического лишая вульвы у женщин с папилломавирусной инфекцией с использованием топических глюкокортикостероидов, противовирусного препарата для системного и местного применения и лазерофорез способствует формированию клинической ремиссии и улучшению качества жизни пациенток.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Данное диссертационное исследование соответствует шифру специальности: 3.1.23. Дерматовенерология, а именно пунктам п. 2, 3, 4.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Достоверность результатов диссертационного исследования обусловлена достаточным и репрезентативным объемом выборки обследованных пациентов (86 больных женщин со склеротическим лишаем вульвы, ассоциированным с папилломавирусной инфекцией уrogenитального тракта, 30 здоровых женщин, не имеющих патологии вульвы в анамнезе), использованием современных эпидемиологических и клинико-лабораторных методов исследования, а также применением современных статистических методов обработки

полученных данных исследования. Научные положения отражены в соответствующих таблицах и рисунках с демонстрацией данных статистического анализа, а также приведены клинические примеры больных.

Основные положения и результаты диссертационной работы доложены на: III Национальном конгрессе «Онкология репродуктивных органов: от профилактики и раннего выявления к эффективному лечению» и VI Междисциплинарном форуме «Медицина молочной железы» (г. Москва, 2018 г.); на Осенней сессии XXV междисциплинарного симпозиума «Новое в дерматовенерологии, косметологии, андрологии и гинекологии: наука и практика» в рамках научно-практической конференции «Медицинская и образовательная неделя: Наука и практика РУДН-2019» (г. Москва, 2019 г.); III Научно-практической конференция «Медицинская образовательная неделя: наука и практика - 2019» (г. Москва, 2019 г.); XIV Общероссийском семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» (г. Сочи, 2020 г.).

Диссертационная работа обсуждена на совместном заседании секции «Терапия» Учёного совета, отделения дерматовенерологии и кафедры дерматовенерологии и дерматоонкологии ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского от 26.10.2023 г., протокол № 11.

#### **Публикации по теме диссертации**

По результатам исследования автором опубликовано 5 печатных работ, в том числе 3 статьи в журналах, индексируемых в международной базе цитирования Scopus; 2 статьи в журналах, рекомендуемых ВАК при Минобрнауки России с импакт-фактором не ниже 0,1; получен 1 патент на изобретение (RU 2620683 C1).

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

Полученные в ходе диссертационного исследования результаты и разработанные рекомендации успешно используются в учебном и лечебном процессах сети клиник общества с ограниченной ответственностью «Астери», г. Москва.

#### **Личный вклад автора**

Автором был проведен обзор отечественной и зарубежной литературы по теме диссертационного исследования, сформулированы цели и задачи работы, определен дизайн исследования, проведен набор основной группы пациентов, а также проанализированы результаты клинического и лабораторного обследования. После этого осуществлялась статистическая обработка полученных результатов исследования, на основе которой были сделаны научные выводы и сформулированы практические рекомендации. Кроме того, результаты научной работы публиковались в печатных трудах, а также представлялись в докладах на различных конференциях.

## Структура и объем диссертации

Работа изложена на 117 страницах текста и состоит введения, трех глав, содержащих обзор литературы, описание материалов и субъектов исследования, результаты собственных исследований; заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, включающего всего 157 источников, в том числе 45 русскоязычных и 112 зарубежных. Работа иллюстрирована 16 таблицами и 22 рисунками.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Материалы и методы исследования

В исследовании в рамках диссертационной работы, проведенном на базе отделения дерматовенерологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» в период с 2017 по 2020 год, приняли участие 86 пациенток с верифицированным диагнозом «Склеротический лишай вульвы» и «Папилломавирусная инфекция уrogenитального тракта», а также 30 здоровых женщин добровольцев, составивших группу сравнения.

**Критериями включения являлись:** возраст от 18-60 лет; верифицированный диагноз склеротического лишая вульвы; верифицированный диагноз ПВИ (без клинических проявлений); добровольное согласие на участие в исследовании.

**Критериями не включения являлись:** несоответствие критериям включения; беременность, кормление грудью; наличие у исследуемого тяжелой соматической патологии в стадии обострения и декомпенсации, онкологических заболеваний; пациенты с сочетанной кожной патологией; лица с инфекционными и вирусными заболеваниями в острой фазе; алкоголизм, наркомания; больные склеротическим лишаем вульвы, которым была проведена фотодинамическая терапия, применение системных цитостатиков, антибиотиков, глюкокортикостероидов, иммуносупрессантов, в течение предшествующих 4 недель, а также планируемый курс вышеуказанной терапии в течение периода исследования; топическая противовоспалительная терапия в течение предшествующих 7 дней (допускается применение не больше 1 «дозы» ТГКС); наличие гиперчувствительности к любым компонентам препаратов, которые будут назначены в ходе исследования; наличие инфекций, передаваемых половым путем (гонорея, трихомоноз, хламидийная, микоплазменная инфекции и герпетической инфекций с клиническими проявлениями в аногенитальной области).

**Критериями исключения являлись:** обнаружение непереносимости препаратов в ходе проводимого лечения; лица, у которых в процессе исследования будут выявлены тяжелые

соматические заболевания в острой стадии и в стадии декомпенсации, требующие проведения соответствующей терапии; нежелание больного продолжать участвовать в исследовании.

**Критерии отбора женщин в группу сравнения:** соответствующий возраст (18-60 лет); отсутствие беременности и лактации; отсутствие системной и местной антибактериальной, противовирусной и иммуномодулирующей терапии в течение 1 месяца до настоящего обследования; отсутствие ИППП и в том числе подтвержденное отсутствие ПВИ, отсутствие клинических признаков атрофических изменений вульвы и влагалища. В группу сравнения было отобрано 30 женщин, которые обратились в клинику для планового профилактического осмотра.

Согласно протоколу, все пациентки основной группы, на визите 1 случайным образом были рандомизированы на три терапевтические практически равнозначные по количеству пациентов группы. В первой группе (n=28), которая стала контрольной, использовалась традиционная терапия, согласно международным рекомендациям – мазь, содержащая 0,05% клобетазола, 2 раза в день на пораженную область в течение 28 дней, с последующим назначением мази, содержащей 0,1% мометазона фууроата, 2 раза в сутки 2 месяца – общий курс терапии составил 3 месяца (84±3 дней).

Во второй группе (n=29) была проведена комплексная терапия: мазь, содержащая 0,05% клобетазола, 2 раза в день на пораженную область в течение 28 дней. Одновременно применяли противовирусную терапию с использованием препарата из очищенного экстракта побегов растения *Solanum tuberosum* для местного применения (гель Панавир) 4 раза в день 14 дней и для системного применения (раствор Панавир) трехкратно в течение первой недели с интервалом 48 часов и двукратно в течение второй недели с интервалом 72 часа (всего №5). Через 28±3 дней все пациентки были переведены на терапию с использованием мази, содержащей 0,1% мометазона фууроата, 2 раза в сутки 2 месяца – общий курс терапии 3 месяца (84±3 дней).

И в третьей группе (n=29) была проведена комбинированная терапия с использованием методики, которая применялась во второй группе: мазь, содержащая 0,05% клобетазола, 2 раза в день на пораженную область в течение 28 дней, одновременно применяли противовирусную терапию с использованием препарата из очищенного экстракта побегов растения *Solanum tuberosum* для местного применения (гель Панавир) 4 раза в день 14 дней и для системного применения (раствор Панавир) трехкратно в течение первой недели с интервалом 48 часов и двукратно в течение второй недели с интервалом 72 часа (всего №5). В комплексе с медикаментозным лечением было применено низкоинтенсивное лазерное излучение (НИЛИ) в качестве лазерофореза в течение 10 дней. Через 28±3 дней все пациентки были переведены на терапию с использованием мази, содержащей 0,1% мометазона фууроата, 2 раза в сутки 2 месяца – общий курс терапии 3 месяца (84±3 дней).

Всем больным во всех терапевтических группах было рекомендовано использованием крема мометазона фууроата 0,1% после окончания курса активной терапии 1 раз в неделю с целью проактивного поддержания достигнутых результатов лечения в течение последующих 6 месяцев.

В рамках данного исследования, после подписания информированного согласия пациентками, был произведен сбор данных анамнеза жизни и болезни. Также были учтены данные гинекологического анамнеза. Регистрация антропометрических показателей проводилась на визите скрининга. Консультация врачей специалистов включала обследование у гинеколога, для исключения признаков, соответствующих критериям не включения.

За 84 дня активной терапии пациентки совершили 5 визитов (14, 28, 56 и 84 день), на каждом визите пациенток производилась регистрация жалоб. Интенсивность зуда оценивалась на основании визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) по 10 бальной системе. Согласно ВАШ кожный зуд трактовался следующим образом: лёгкий зуд – количество баллов свыше 2; умеренный зуд - количество баллов свыше 5; тяжелый зуд - количество баллов свыше 8. Помимо интенсивности зуда регистрировались данные о суточном ритме зуда (дневной, ночной, круглосуточный), а также факторы, способствующие возникновению симптома. Производилась оценка выраженности и наличия болевого синдрома и жжения согласно ВАШ, а также явлений диспареунии, апареунии и/или дизурии, кровоточивости и сухости в области вульвы. Во время осмотра женщин учитывалось наличие белых пятен, папул и бляшек на коже в области вульвы, перианальной зоны и экстрагенитально. Также учитывались такие клинические симптомы СЛВ, как гиперкератоз, инфильтрация, эритема, пурпура, трещины и эрозии, стеноз входа во влагалища и/или уретры, деформация или потеря архитектуры половых губ и клитора. Выраженность каждого клинического симптома оценивалась по 5-ти бальной шкале, где 0 – отсутствие симптома, 1 – слабо выраженный симптом, 2 – средняя выраженность симптома, 3 – сильная выраженность симптома и 4 – очень сильная выраженность симптома.

С целью выявления сопутствующей патологии и переносимости проводимой терапии всем больным женщинам с СЛВ проводился стандартный набор лабораторного скрининга, включающий клинический анализ крови и мочи, биохимический анализ крови и тест на беременность согласно графику обследования.

Микроскопию мазков материала из УГТ у женщин с СЛВ проводили для определения цервикального, вагинального и микробиоценоза вульвы. Мазки после фиксации в спирте окрашивали по Граму и оценивали под микроскопом с иммерсией. Оценивались следующие параметры: характер эпителия и его количество в поле зрения, наличие «ключевых клеток», количество лейкоцитов, микробная обсемененность, состав микробиоты.

Культуральное исследование отделяемого из влагалища, цервикального канала и вульвы осуществляли на стандартных питательных средах (сахарный агар с добавлением 5% донорской

крови, среда MRS, агар Schaedler с добавлением в качестве факторов роста гемина, менадиона и по 5% нормальной и лизированной крови, селективная среда Columbia-CNA-агаре с добавлением 5% донорской крови). Идентификацию вида культивированных микроорганизмов проводили по общепринятым методикам согласно номенклатуре Берги и руководствам по микробиологии.

Кроме того, молекулярно-биологическим методом с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) проводилось исследование соскобов из УГТ на определение ДНК *C. trachomatis*, *N. Gonorrhoeae*, *T. Vaginalis*, *M. genitalium*, *U. parvum*, *U. Urealiticum*, *HSV 1, 2*, *G. vaginaslis*, *M. Hominis* и *HPV* высокого и низкого канцерогенного риска. Соскоб на определение ВПЧ производился с патологических очагов СЛ с кожи и слизистых оболочек вульвы, промежности и перианальной области.

Степень влияния заболевания на повседневную активность и другие стороны жизни пациенток (личную, профессиональную, общественную и сексуальную) оценивали с помощью опросника VQLI (Vulvar quality of life index). Безопасность терапии оценивалась на каждом визите пациенток и заключалась в регистрации нежелательных и серьезных нежелательных явлений и в оценке данных физикального обследования и лабораторных исследований, соответствующих общеклиническому скринингу.

При регистрации данных длительного наблюдения за пациентками учитывались следующие показатели: нежелательные явления (физикальный осмотр и данные общеклинического лабораторного скрининга); количество пациенток с ремиссией СЛВ (стабильное течение, отсутствие новых высыпаний и зуда); количество больных с рецидивом (появление зуда и свежих высыпаний). Также оценивалось появление клинических признаков ПВИ – аногенитальные бородавки.

Полученные результаты обработаны статистическими методами вариационного и корреляционного анализа на персональном компьютере с использованием пакета прикладных программ для статистической обработки Excel версии (2019) 16.0.11001.20074 и «SPSS Statistics». Для определения достоверности различий между выборками использовали критерий Стьюдента для не связанных совокупностей и непараметрического критерия Манна-Уитни, достоверность динамики показателей – при помощи парного критерия t и непараметрического критерия Вилконсона. Для нахождения различий между качественными показателями использовали метод  $\chi^2$  с поправкой Йетса на непрерывность, для вычисления которого прибегали к построению «сетки 2x2» и «3x2», а также точный критерий Фишера для небольших выборок. Статистически значимыми считались отличия при  $p < 0,05$  (95% уровень значимости) и  $p < 0,01$  (99% уровень значимости).

### Результаты исследований и их обсуждение

По результатам исследования были определены основные коморбидные заболевания при СЛВ и ПВИ. Так, было установлено, что в когорте больных женщин с СЛВ преобладали пациентки с сопутствующими заболеваниями эндокринной системы (51,16%), желудочно-кишечного тракта (гастрит, язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки, колит, проктит, холецистит, ЖКБ, панкреатит) (82,56%) и инфекционными вирусными заболеваниями (вирусный гепатит, герпес лабиальный и генитальный, венерические бородавки) (91,86%).

Особый интерес вызвал вопрос структуры эндокринной патологии у пациенток с СЛВ, анализ которой представлен на Рисунке 1.

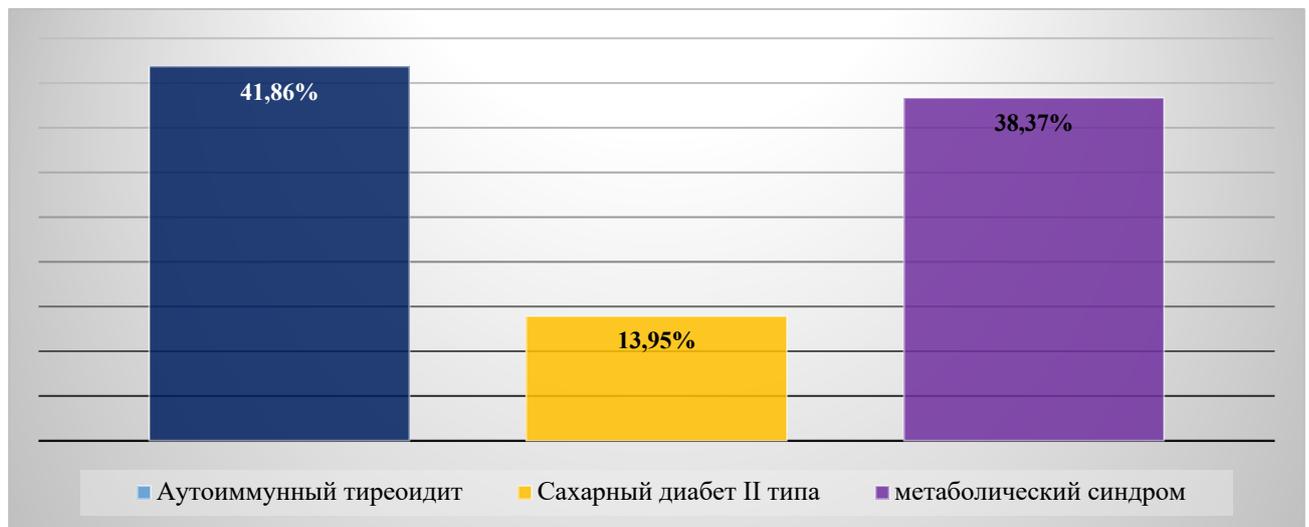


Рисунок 1 - Структура эндокринной патологии у женщин с СЛВ

Интересно отметить, что помимо аутоиммунного тиреоидита, высокое распространение которого при этом заболевании у женщин ранее упоминалось в научных трудах, у 38,37% больных имелись клинические и лабораторные признаки метаболического синдрома, диагноз которого был подтвержден эндокринологом. Реже отмечалось наличие сахарного диабета II типа (13,95%).

Отдельно были проанализированы данные акушерского и гинекологического анамнеза, которые показали, что в общей группе больных достоверно чаще регистрировались миома матки (10,47%), нарушение менструального цикла (33,72%) и воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) (63,95%), что может объяснить формирование СЛВ у женщин не только в детском или менопаузальном возрасте. Крайне важно отметить, что у больных СЛВ достоверно и значимо чаще отмечалось позднее наступление менархе (31,40%). Данная особенность формирования менструальной функции у женщин из группы сравнения регистрировалась только в 3,33% случаев. Регенеративный потенциал женщин в общей группе больных в среднем был

снижен за счёт преобладания бесплодия, невынашивания, внематочной и неразвивающейся беременности.

Для определения эпидемиологических особенностей склеротического лишая вульвы одним из пунктов сбора анамнестических данных являлось определение наследственности по СЛВ, склеродермии, аутоиммунной патологии и метаболическому синдрому у ближайших родственников (по отцу, матери и пробандам). При анализе данных стало очевидным, что в общей группе больных женщин в значимом количестве регистрировалась наследственность по аутоиммунному тиреоидиту и метаболическому синдрому преимущественно. В группе здоровых пациенток наследственность по склеротическому лишайнику отсутствовала, у матери одной больной имелась склеродермия и в единичных случаях регистрировались аутоиммунный тиреоидит и метаболический синдром.

Также на этапе скрининга проводилась регистрация данных возраста появления первых симптомов заболевания. Интересно отметить, что у больных СЛВ в ассоциации с папилломавирусной инфекцией дебют заболевания регистрировался преимущественно в возрасте от 31 до 40 лет (59,30%). Этот показатель существенно отличается от данных литературных источников, в которых пиком появления симптомов СЛВ представлены два возрастных периода: до наступления менархе и в период менопаузы.

Анализ полученных данных о методах предыдущей терапии показал, что проводимое лечение СЛВ имело низкую эффективность у значительного числа пациенток ((64 (74,42%)). Основным фактором отсутствия положительной динамики при лечении данного заболевания являлось преимущественное использование ТГКС из класса слабой потенции и кратковременное применение комбинированных ТГКС, вследствие стероидофобии как у пациенток, так и у врачей, проводивших лечение.

Анализ клинических проявлений СЛВ, ассоциированного с ПВИ, позволил установить, что среди субъективных симптомов преобладал умеренный зуд в зоне поражения (83/96,51%). В трети случаев больные предъявляли жалобы на боль и/или жжение, значительно реже отмечались явления дизурии и ощущение сухости в области вульвы. Важно отметить, что у 21 женщины (24,42%) половой контакт сопровождался болью, а у 3 женщин (3,49%) половой контакт был не возможен вследствие склеротических изменений входного отверстия влагалища (Рисунок 2).

Анализ интенсивности зуда с использованием ВАШ показал, что лёгкий зуд (<5 баллов) в области половых органов испытывали 23 женщины (26,74%) – средний балл  $4,82 \pm 0,17$ . Большинство больных – 44 (51,17%) испытывали умеренный зуд – средний балл  $7,68 \pm 0,09$ , и жалобы на наличие тяжелого зуда предъявляли 19 пациенток (22,09%) – средний балл  $9,28 \pm 0,17$ .

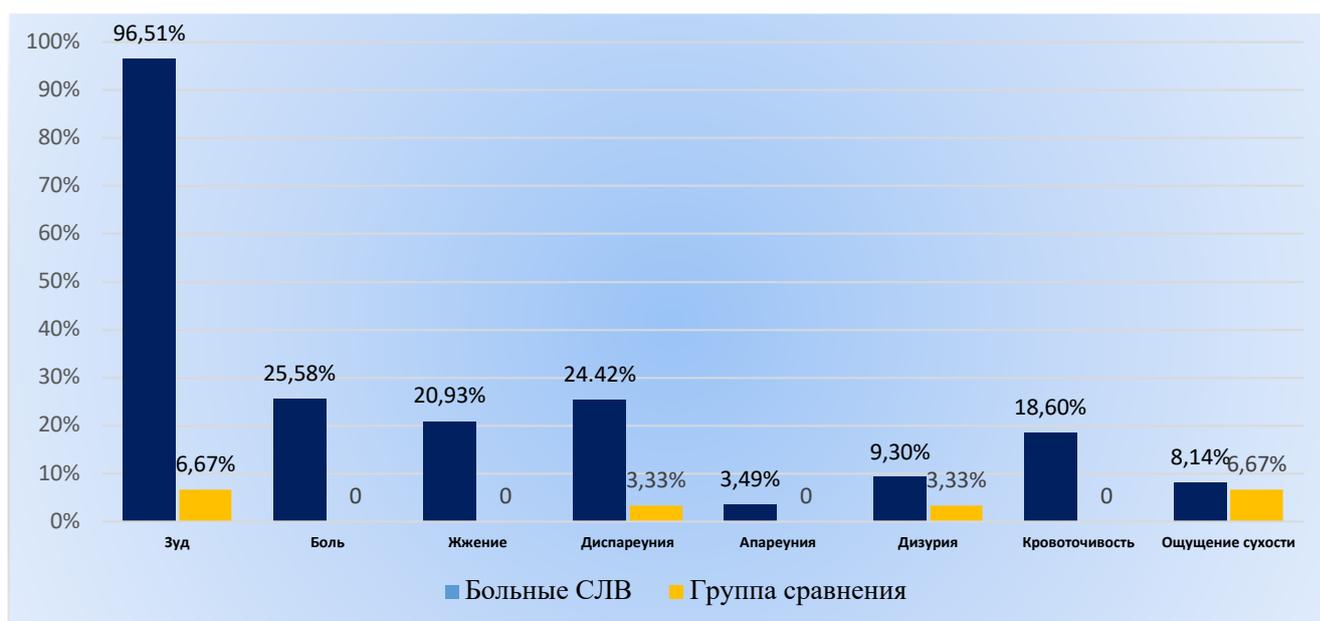


Рисунок 2 - Структура жалоб у больных СЛВ

Клинические проявления СЛВ в ассоциации с ПВИ прежде всего были представлены белесоватыми пятнами, которые имели различные размеры. Интенсивность данного симптома в среднем в общей группе больных составила  $3,22 \pm 0,24$  балла, что отражало достаточно активное проявление заболевания. На фоне белесых пятен у 81,40% женщин отмечалось наличие папул, которые сливались в бляшки фарфора-белого цвета с уплотнением в основании, их выраженность соответствовала средней интенсивности ( $2,79 \pm 0,57$  баллов). Воспалительная реакция в виде эритемы слабой интенсивности ( $1,27 \pm 0,05$  балла) была зарегистрирована у 27,91% больных. Частыми симптомами СЛВ при выявленной ПВИ являлись пурпура и экхимозы (24,42%) выраженной интенсивности ( $3,11 \pm 0,45$  балла), а также трещины перианальной области и промежности (33,72%). Интенсивность данных симптомов увеличивалась после дефекации и при половых контактах. Крайне часто (79,07%) и достаточно интенсивно ( $3,09 \pm 0,89$  баллов) наблюдалась деформация и потеря архитектуры малых половых губ и деформация клитора (66,28%). Важно подчеркнуть, что данные симптомы часто формировались на начальных этапах заболевания. Объективная оценка кожного статуса позволила уточнить, что атрофия и эрозии были достаточно редкими симптомами и проявлялись при длительном течении заболевания.

При исследовании показателей клинического анализа крови больных до лечения выявлено относительное, но достоверное снижение гемоглобина лейкоцитов и нейтрофилов, при повышении лимфоцитов, эозинофилов и скорости оседания эритроцитов. Изменения в клиническом анализе крови у больных женщин с СЛВ и ПВИ отражает наличие воспалительного процесса, ассоциированного с хронической вирусной инфекцией. Результаты сравнения показателей биохимического исследования крови установили достоверные отклонения у

пациенток с СЛВ: в группе больных средний показатель сывороточного железа был достоверно снижен. Однако все изменения не выходили за пределы референсных значений, что обеспечило включение данных пациенток в исследование. При изучении показателей клинического анализа мочи не было выявлено значимых отклонений у всех обследованных пациенток, в том числе в группе сравнения.

Во время гинекологического осмотра было проведено исследование соскобов из урогенитального тракта и, в том числе, с поверхности вульвы, включающее микроскопическое, культуральное исследование и ПЦР-диагностику. Анализ результатов микроскопического исследования отделяемого из урогенитального тракта и с поверхности вульвы у обследованных пациенток выявил особенности микробиоценоза больных склеротическим лишаем вульвы, ассоциированного с ВПЧ инфекцией. Воспаление преобладало в соскобах из цервикального канала шейки матки и во влагалище, где достоверно чаще определялся умеренный лейкоцитоз при повышении содержания в препаратах эпителиальных клеток. Было установлено, что в анализируемой группе больных женщин достоверно чаще определяется активация условно-патогенной микробиоты во всех локусах (уретра, цервикальный канал и влагалище) с активацией коккобациллярной флоры, дрожжевых грибов при снижении уровня выделяемых лактобацилл.

Культуральное исследование отделяемого из урогенитального тракта показало, что при склеротическом лишае вульвы, ассоциированном с ВПЧ-инфекцией, выявляется повышенный рост золотого стафилококка, стрептококка и грибов рода *Candida* при явном и достоверно большем количестве пациенток по сравнению с группой сравнения с отсутствием роста лактобацилл.

При анализе результатов ПЦР-исследования отделяемого с поверхности вульвы было выявлено снижение эпителиальных клеток и малое количество лактобацилл в препарате, повышение роста коккобациллярной микробиоты и дрожжевых грибов при микроскопии и в культуре, а также выявление ВПЧ низкого онкогенного риска 6 генотипа - у 45 (52,33%) больных и 11 генотипа - у 55 (63,95%) больных, а также высокого онкогенного риска: 16 генотипа - у 19 (22,09%) и 18 генотипа – у 26 (30,23%) больных (Таблица 1).

Характеристика любого заболевания на современном этапе не является полной без определения его влияния на качество жизни. Склеротический лишай не всегда сопровождается активной субъективной симптоматикой, однако, при тестировании больных было установлено влияние дерматоза на повседневную активность и уровень качества жизни женщин, что сопровождалось выраженным снижением сексуальной активности, работоспособности и психологическим дискомфортом более, чем у половины больных женщин (49/56,97%).

Таблица 1 – Результаты микробиологического исследования отделяемого из урогенитального тракта

Микроскопическое исследование отделяемого из урогенитального тракта и вульвы								
Анализируемые признаки	Больные (n=86) абс/%			Vulva	Группа сравнения (n=30) абс/%			Vulva
	U	C	V		U	C	V	
	<i>Лейкоциты</i>							
Единичные в препарате	70/81,40%	0*	7/8,14%	75/87,21%	25/83,33%	5/16,67%	5/16,67%	27/90,00%
<10 в поле зрения	16/18,60%	58/67,44%*	26/30,23%	11/12,9%	5/16,67%	11/36,67%	11/36,67%	3/10,00%
> 10 в поле зрения	0	28/32,56%	53/61,63%	0	0	14/46,66%	14/46,66%	0
	<i>Эпителиальные клетки</i>							
В малом количестве	73/84,88%	58/67,44%	18/20,93%*	79/81,86%*	23/76,67%	25/83,33%	22/73,33%	12/40,00%
В большом количестве	13/15,12%	28/32,56%*	68/79,07%*	7/8,14%*	7/23,33%	5/16,67%	8/26,67%	18/60,00%
	<i>“Ключевые клетки”</i>							
	1/1,16%	2/2,33%	26/30,23%*	0	0	0	2/6,67%	0
	<i>Доминирующие морфотипы микроорганизмов</i>							
Лактобактерии	0	7/8,14%*	11/12,79%*	10/11,63%*	4/13,33%	19/63,33%	30/100,00%	11/36,67%
Другие палочки (грам “+”, грам “-”,)	70/81,40%*	53/61,63%*	59/68,60%*	62/72,09%*	11/56,67%	8/26,67%	8/26,67%	10/33,33%
Кокки (грам “+”,)	16/18,60%*	26/30,23%*	16/18,60%	28/32,56%*	15/50,00%	3/10,00%	3/10,00%	2/6,67%
Дрожжевые грибы	15/17,44%*	18/20,93%*	37/43,02%*	74/86,05%*	1/3,33%	1/3,33%	4/13,33%	5/16,67*

Продолжение Таблицы 1

Культуральное исследование отделяемого из урогенитального тракта и вульвы								
Анализируемые признаки	Больные (n=86) абс(%)			Vulva	Группа сравнения (n=30) абс (%)			Vulva
	U	C	V		U	C	V	
Нет роста	0*	0*	0	0*	28/93,33%	2/6,67%	0	6/20,00%
<i>St. aureus</i>	9/10,47%*	7/8,14%*	4/4,65%	16/18,60%*	0	0	1/3,33%	11/36,67%
<i>Streptococcus</i>	7/8,14%	11/12,79%*	12/13,95%*	22/25,58%*	2/6,67%	0	2/6,67%	2/6,67%
<i>Candida spp</i>	15/17,44%*	18/20,93%*	37/43,02%*	19/22,09%*	2/6,67%	0	4/13,33%	19/63,33%
<i>Lactobacillus spp.</i> < 10 <sup>6</sup>	0*	7/8,14%*	9/10,47%	2/2,33%*	4/13,33%	17/56,67%	4/13,33%	15/50,00%
<i>Lactobacillus spp.</i> >10 <sup>7</sup>	0	0*	2/2,33%*	3/3,49%*	0	2/6,67%	26/86,67%	11/36,67%
Отсутствие <i>Lactobacillus spp.</i>	0	79/91,86%*	75/87,21%*	81/94,19%*	0	11/36,67%	0	4/13,33%
ПЦР-исследование отделяемого из урогенитального тракта и вульвы								
Анализируемые признаки	Больные (n=86) абс(%)			Vulva	Группа сравнения (n=30) абс (%)			Vulva
	U	C	V		U	C	V	
Отрицательный результат	86/100%	0	48/55,81%*	0	30/100%	30/100%	30/100%	30/100%
	Генотипы ВПЧ низкого онкогенного риска							
6	0	11/12,79%*	33/38,37%*	45/52,33%*	0	0	0	0
11	0	15/17,44%*	27/31,40%*	55/63,95%*	0	0	0	0
	Генотипы ВПЧ высокого онкогенного риска							
16	0	24/27,91%*	0	19/22,09%*	0	0	0	0
18	0	39/45,35%*	0	26/30,23%*	0	0	0	0

В данном исследовании с целью установления эффективности терапии с использованием препаратов с противовирусной активностью все больные были разделены на три равнозначные сравниваемые группы. В первой группе больных (n=28) проводилась стандартная терапия: мазь, содержащая 0,05% клобетазола 2 раза в день на пораженную область в течение 28 дней, с последующим назначением мази, содержащей 0,1% мометазона фуроата 2 раза в сутки 2 месяца – общий курс терапии 3 месяца (84±3 дней). Во второй группе (n=29) применялась комплексная терапия: мазь, содержащая 0,05% клобетазола 2 раза в день на пораженную область в течение 28 дней с одновременным применением противовирусного лечения с использованием препарата из очищенного экстракта побегов растения *Solanum tuberosum* для местного применения (гель Панавир) 4 раза в день 14 дней и для системного применения (раствор Панавир) трехкратно в течение первой недели с интервалом 48 часов и двукратно в течение второй недели с интервалом 72 часа (всего №5). Через 28±3 дней все пациентки были переведены на терапию с использованием мази, содержащей 0,1% мометазона фуроата 2 раза в сутки 2 месяца – общий курс терапии 3 месяца (84±3 дней). В третьей группе (n=29) была проведена комбинированная терапия с использованием методики, которая применялась во второй группе, в комбинации с низкоинтенсивным лазерным излучением в качестве лазерофореза в течение 10 дней. Через 28±3 дней все пациентки были переведены на терапию с использованием мази, содержащей 0,1% мометазона фуроата 2 раза в сутки 2 месяца – общий курс терапии 3 месяца (84±3 дней). Период последующего наблюдения составил 6 месяцев.

До начала терапии активные жалобы на зуд предъявляли 83 пациентки (96,51%). При анализе количества больных, у которых регистрировался зуд, в процессе терапии была установлена высокая противозудная активность всех используемых методов лечения. Так, через 2 недели от начала лечения в первой группе количество больных, у которых отмечался зуд, снизилось на 75%, во второй группе – на 72,42%, в третьей – на 86,21%. Через месяц от начала лечения данные показатели во второй и третьей группах были практически идентичны результатам на 14 день наблюдения, а в первой группе количество женщин с жалобами на зуд увеличилось до 46,42%. Через два месяца лечения во второй и третьей группах отмечалось равнозначное количество больных с зудом, как и через 2 недели терапии, на 56 и 84 день лечения было отмечено значительное увеличение количества пациенток с зудом в первой группе до 17 (60,71%) по сравнению с другими группами, где количество пациенток с зудом не увеличилось по сравнению с предыдущим визитом.

Относительно других жалоб, которые предъявляли больные до лечения, также отмечалась выраженная динамика во всех группах. Так, дизурия и кровоточивость разрешились полностью в результате проведенной терапии вне зависимости от метода лечения. Явления сухости и болезненности после лечения сохранились только у пациенток в первой группе. Количество

больных женщин с ощущениями жжения в значительной мере уменьшилось в первой и второй группах и полностью разрешилось у больных третьей группы. Апареуния не разрешилась вследствие формирования выраженного склерозирования и, видимо, недостаточных сроков терапии в рамках данного исследования.

Анализ динамики показателей количества пациенток с объективными симптомами СЛВ также свидетельствовал о более выраженной клинической эффективности терапии, которая проводилась во второй и третьей группах. В первой группе проводимое лечение способствовало устранению эритемы и эрозий через месяц лечения, но к окончанию терапии только трещины и эрозии не отмечались ни у одной пациентки. Остальные симптомы продолжали наблюдаться у достоверно меньшего количества женщин, кроме деформации половых губ. То есть стандартная терапия на данный симптом не оказала никакого влияния, и он сохранялся у того же количества пациенток. К окончанию терапии клиническая ремиссия констатирована у 25,00% женщин.

Комплексная терапия, которая была использована у больных женщин второй группы, привела к достоверному снижению количества больных с наличием белесых пятен, папул и бляшек через 28 дней и 12 недель наблюдения. Такие симптомы СЛВ как эритема, пурпура и экхимозы, а также эрозии у больных второй группы полностью разрешились и не рецидивировали в течение всего периода наблюдения, при достоверном уменьшении количества пациенток с трещинами, деформацией и потерей архитектоники половых губ и клитора. Отсутствие достоверно значимого уменьшения количества больных в данной группе наблюдалось по следующим показателям: атрофия, стеноз влагалища и уретры. В данной группе клиническая ремиссия констатирована у 89,65% больных.

Лечение в третьей группе больных привело к наиболее выраженной динамике количества пациенток с активными симптомами СЛВ: полное устранение эритемы, пурпуры и экхимозов, трещин. Также значимо и достоверно уменьшилось количество женщин с папулами, бляшками и белесыми пятнами по сравнению с показателями в первой группе. Более, чем в три раза уменьшилось количество женщин с деформацией клитора и половых губ. В данной группе клиническая ремиссия была достигнута у 93,10% больных.

Динамика выраженности клинических симптомов в результате проводимой терапии была ожидаемой и соответствовала данным по изменению количества женщин с симптомами СЛВ. Лечение, которое было проведено в каждой группе, привело к уменьшению активности симптоматики заболевания, которая была наиболее выраженной и стабильной в третьей группе, где использовалась комбинированная методика.

Однако важно подчеркнуть, что стандартная традиционная терапия в первой группе способствовала уменьшению наиболее важного симптома - белесых пятен - на 53,15%, папул и бляшек - на 44,29%, пурпуры и экхимозов - на 66,56%, трещин - на 58,84%, и полностью

разрешились эритема и эрозии. Достигнутые результаты были достаточно стабильны, но к окончанию периода активного наблюдения выраженность белесых пятен достоверно увеличилась, что сопровождалось усилением зуда. Переносимость терапии была оценена как хорошая.

Комплексная терапия, проводимая с использованием противовирусных препаратов во второй группе, привела к более выраженной отрицательной динамике интенсивности симптомов СЛВ. Через 4 недели лечения интенсивность белесых пятен снизилась на 67%, папул и бляшек – на 68,68%, трещин – на 66,11%, деформации клитора - на 46,19%. Эритема, пурпуры, экхимозы и эрозии полностью разрешились и более не рецидивировали. В отличие от первой группы наблюдалось дальнейшее снижение интенсивности белесых пятен, деформации клитора, а также было зарегистрировано достоверное снижение интенсивности деформации половых губ. Серьезных нежелательных явлений не наблюдалось, терапия переносилась хорошо

Наиболее стабильные результаты были зарегистрированы в третьей группе при проведении комбинированной терапии. Через 4 недели активного лечения полностью разрешились эритема, пурпура, экхимозы, эрозии и трещины. Интенсивность белесых пятен снизилась на 67,11%, папул и бляшек – на 63,77%, атрофии – на 48,19%. К окончанию терапии продолжилась положительная динамика в отношении белесых пятен (84,57% - наиболее выраженный результат). Данные изменения наблюдались на фоне хорошей переносимости и практически отсутствия нежелательных явлений.

Важно отметить, что сравнительный анализ динамики лабораторных тестов в результате лечения в трех группах позволил констатировать, что традиционная терапия, проводимая в первой группе, не способствовала выраженной динамике количественных показателей пациенток с отсутствием выделения ВПЧ при проведении ПЦР. Кроме того, обнаружено увеличение числа женщин, у которых после лечения появились другие типы ВПЧ и повысилось выделение вируса с вульвы.

Во второй группе проводимая терапия привела к снижению выделения ВПЧ при проведении динамического анализа с использованием ПЦР через месяц и 12 недель прежде всего в цервиксе и вагине и в меньшей степени с поверхности вульвы, и динамика данных показателей была значимой и достоверной.

В третьей группе наиболее выраженные результаты по данным клинических симптомов сопровождалось снижением выделения ВПЧ из УГТ и с поверхности вульвы у большего количества женщин, чем в сравниваемых группах (Таблица 2).

Таблица 2 – Сравнительный анализ выделения ДНК ВПЧ у больных в результате лечения

		Группа I (n=28) абс/%			Группа II (n=29) абс/%			Группа III (n=29) абс/%		
		<i>Генотипы ВПЧ низкого онкогенного риска</i>								
Этап лечения	Тип	C	V	Vulva	C	V	Vulva	C	V	Vulva
До лечения	6	1/3,57%	9/32,14%	17/60,71%	7/24,14%	8/27,59%	12/41,38%	3/10,34%	16/55,17%	16/55,17%
	11	6/21,43%	10/35,71%	16/57,14%	4/13,79%	6/20,69%	20/68,97%	5/17,24%	11/37,93%	19/65,52%
Через 28 дней	6	1/3,57%	7/25%	21/75%	0	0	5/17,24%	0	0	7/24,14%
	11	8/28,52%	8/28,57%	23/82,14%	0	0	8/27,59%	0	1/3,45%	10/34,48%
После лечения (12 недель)	6	0	8/28,57%	19/67,6%	1/3,45%	0	4/13,79%	1/3,45%	0	7/24,14%
	11	5/17,86%	8/28,57%	24/5,71%	0	2/6,90%	5/17,24%	0	0	8/27,59%
		<i>Генотипы ВПЧ высокого онкогенного риска</i>								
Этап лечения	Тип	C	V	Vulva	C	V	Vulva	C	V	Vulva
До лечения	16	9/32,14%	0	5/17,86%	6/20,69%	0	8/27,59%	9/31,03%	0	6/20,69%
	18	12/42,86%	0	8/28,57%	12/41,38%	0	8/27,59%	15/51,72%	0	10/34,48%
Через 28 дней	16	7/25%	1/3,57%	7/25%	0	0	3/10,34%	0	0	1/3,45%
	18	10/35,71%	0	14/50%	0	0	6/20,69%	0	0	5/17,24%
После лечения (12 недель)	16	8/28,57%	1/3,57%	9/32,14%	0	0	4/13,79%	2/6,90%	0	4/13,79%
	18	10/35,71%	0	10/35,71%	1/3,45%	0	6/20,69%	0	0	6/20,69%

Наиболее важным аспектом оценки результатов проводимой терапии является достижение социального комфорта и улучшения качества жизни больных. В связи с тем, что отсутствие влияния заболевания на повседневную активность, сексуальный аспект жизни и общий комфорт является основной целью в лечении любого заболевания, был проведен анализ и регистрация соотношения пациенток в сравниваемых группах с определенной степенью влияния заболевания на различные аспекты их жизни. Наиболее значимые результаты по данным тестирования были зарегистрированы в третьей группе, где практически уже через месяц лечения отсутствие влияния заболевания было достигнуто практически у половины больных и не было пациенток, которые бы указывали на сильное влияние, а среднее влияние было зарегистрировано у незначительного количества пациенток. В других группах в процессе и после лечения регистрировалось преимущественно среднее и легкое влияние дерматоза на качество жизни.

Отдаленные результаты наблюдения показали, что комплексная и комбинированная терапия не только обладают высокой противовирусной активностью и клинической эффективностью, но и способствуют вторичной профилактике возникновения аногенитальных бородавок и способствует формированию длительной ремиссии.

## **ВЫВОДЫ**

1. Анализ общеклинических характеристик женщин со склеротическим лишаём вульвы на фоне выявленной папилломавирусной инфекции уrogenитального тракта показал, что сочетание склеротического лишая вульвы с папилломавирусной инфекцией обуславливает торпидное течение дерматоза и недостаточную эффективность проводимой терапии в 74,42% случаев в связи с реактивацией вирусной инфекции на фоне использования топических глюкокортикостероидов слабой потенции, в том числе в комбинации с антибиотиками и антимикотиками.

2. Выявлены основные предикторы развития склеротического лишая вульвы у женщин с верифицированной папилломавирусной инфекцией. Наиболее часто заболевание развивалось на фоне инфекционных вирусных заболеваний (91,86%); хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта (82,56%); заболеваний эндокринной системы (51,16%) - дисфункция яичников, аутоиммунный тиреоидит и метаболический синдром.

3. Сравнительный анализ данных лабораторного обследования больных со склеротическим лишаем вульвы в ассоциации с возбудителями папилломавирусной инфекцией как высокого, так и низкого онкогенного риска позволил установить наличие достоверных признаков воспалительного процесса и нарушений микробиоты во всех исследуемых локусах «нижнего отдела» уrogenитального тракта.

4. Применение метода комбинированной терапии с использованием мази 0,05% клобетазола, раствора и геля Панавир, в том числе и при процедурах лазерофореза низкоинтенсивным лазерным излучением, позволило достичь клинической ремиссии у 93,10% пациенток: устранение зуда у 27 (96,55%) и таких клинических проявлений, как эритема, пурпура и экхимозы и трещины у 26 (89,66%) больных. Достигнутые клинические результаты позволили добиться статистически достоверного улучшения качества жизни у 51,72% женщин ( $p < 0,05$ ). Необходимо отметить, что высокая клиническая эффективность проводимого лечения сочеталась с элиминацией вируса папилломы человека у подавляющего большинства женщин (89,66%).

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Наличие клинических признаков склеротического лишая вульвы и торпидности к проводимой стандартной терапии обуславливают необходимость проведения скринингового обследований пациенток для исключения инфекций урогенитального тракта, папилломавирусной инфекции при помощи молекулярно-биологических методов, в том числе в соскобах с поверхности вульвы.

2. С целью повышения эффективности проводимого лечения у пациенток с САЛ, ассоциированным с ВПЧ инфекцией, рекомендуется использовать метод комбинированной терапии: мазь, содержащую 0,05% клобетазола 2 раза в день на пораженную область в течение 28 дней с одновременным проведением противовирусной терапии с использованием препарата из очищенного экстракта побегов растения *Solanum tuberosum* для местного применения (гель Панавир) 4 раза в день 14 дней и для системного применения (раствор Панавир) трехкратно в течение первой недели с интервалом 48 часов и двукратно в течение второй недели с интервалом 72 часа (всего №5).

3. В комплексе с медикаментозным лечением рекомендовано проведение лазерофореза в течение 10 дней терапевтическим аппаратом «Матрикс - Уролог» инфракрасный, импульсный лазерный ЛО-904-20 с магнитной насадкой ЗМ-50, далее лазерной излучающей головкой КЛО-635-15. За 5-7 минут перед процедурой лазерного облучения наносится гель Панавир тонким слоем на пораженную область.

### **ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ**

Перспективы дальнейшего развития направления исследования могут заключаться в изучении распространенности, методов диагностики вирусов папилломы человека, способов ведения пациентов с красным плоским лишаем, простым хроническим лишаем, что будет способствовать улучшению качества оказания медицинской помощи.

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Особенности течения и терапии склеротического лишая вульвы при папилломавирусной инфекции / **М. И. Багаева**, Н. И. Чернова, И. С. Задорожная, В. А. Кучеров // **Клиническая дерматология и венерология.** – 2020. – Т. 19. – № 4. – С. 483-488. [Scopus]
2. Место средства интимной гигиены на основе полисахаридов *Solanum tuberosum*, аммония глицирризината и молочной кислоты у пациенток с нарушениями микробиоценоза вульвы и влагалища / Н. И. Чернова, **М. И. Багаева**, И. С. Задорожная, А.В. Киселёв // **Клиническая дерматология и венерология.** – 2021. – Т. 20. – № 3. часть1. – С. 31-37. [Scopus]
3. Чернова, Н.И. Клинический случай склероатрофического лишая вульвы в сочетании с ВПЧ-инфекцией у молодой пациентки / Н. И. Чернова, **М. И. Багаева** // **Южно-Уральский медицинский журнал.** - 2023. - №1 – С.42-49. [ВАК ИФ выше 0,1]
4. Рецидивирующие аногенитальные бородавки. Современные возможности профилактики рецидивов / Н.И. Чернова, Н.В. Фриго, ....., **М. И. Багаева** // **Клиническая дерматология и венерология.** - 2023. – Т. 22. - №3. – С.316-322. [Scopus]
5. **Багаева, М.И.** Новые подходы в терапии склеротического лишая вульвы / Н.И. Чернова, **М.И. Багаева** // **Южно-Уральский медицинский журнал.** – 2023. - №3. – С. 37-57. [ВАК ИФ выше 0,1]
6. Патент № 2620683 С Российская Федерация, МПК А61N 5/067, А61К 35/16, А61Р 15/02. Способ лечения больных склеротическим лихеном вульвы : № 2016132566 : заявл. 08.08.2016 : опубл. 29.05.2017 / С. В. Москвин, Ю. Н. Перламутров, Н. И. Чернова, **М. И. Багаева**, И. В. Шарыпова. [Патент]

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- ВАШ – визуальная аналоговая шкала  
 ВЗОМТ – воспалительные заболевания органов малого таза  
 ВПЧ – вирус папилломы человека  
 ГКС – глюкокортикостероиды  
 НИЛИ - низкоинтенсивное лазерное излучение  
 ПВИ – папилломавирусная инфекция  
 ПЦР – полимеразная цепная реакция  
 САЛ – склеротический и атрофический лишай  
 САЛВ – склероатрофический лишай вульвы  
 СЛ – склеротический лишай  
 СЛВ – склеротический лишай вульвы  
 ТИК – топические ингибиторы кальциневрина

ТГКС – топические глюкокортикостероиды

УГТ – урогенитальный тракт

ISSVD – Международное общество по изучению болезней вульвы

ISGP – Международное общество по гинекологической патологии

VQLI – Опросник качества жизни пациенток с заболеваниями вульвы (Vulvar quality of life index)

**Багаева М.И. «Клинико-патогенетическое обоснование комбинированной терапии склеротического лишая вульвы»**

Целью работы являлась оптимизация подходов к комбинированной терапии склеротического лишая вульвы (СЛВ) у женщин с папилломавирусной инфекцией урогенитального тракта. В исследование были включены 86 пациенток с верифицированным диагнозом «Склеротический лишай вульвы» и «Папилломавирусная инфекция урогенитального тракта», которые случайным образом были рандомизированы на 3 терапевтические группы, а также 30 здоровых женщин добровольцев, составивших группу сравнения. Исследование состояло из 3 периодов: период скрининга (14 дней), период терапии (3 месяца) и период последующего наблюдения (6 месяцев). Всем пациенткам была проведена регистрация данных анамнеза, сопутствующей патологии внутренних органов и органов малого таза, оценка эффективности предшествующей терапии, данных микроскопического, культурального и молекулярно-биологического исследования материала, полученного из урогенитального тракта, в том числе с поверхности вульвы. Также производилась оценка выраженности субъективных симптомов СЛВ, клинических проявлений и площади поражения. Эффективность оценивали по доле пациенток с достижением клинической ремиссии СЛВ. Установлено, что применение метода комбинированной терапии с использованием мази 0,05% клобетазола, препарата на основе очищенного экстракта побегов растения *Solanum tuberosum* и процедур лазерофореза позволило достичь клинической ремиссии у 93,10% пациенток и добиться значительного улучшения качества жизни у 51,72% женщин. Высокая клиническая эффективность проводимого лечения сочеталась с элиминацией вируса папилломы человека у подавляющего большинства женщин (89,66%). Отдаленные результаты наблюдения показали, что комплексная и комбинированная терапия не только обладают высокой клинической эффективностью и противовирусной активностью, но также способствуют вторичной профилактике возникновения аногенитальных бородавок и формированию длительной ремиссии.

**Ключевые слова:** склероатрофический лишай вульвы, папилломавирусная инфекция, низкоинтенсивное лазерное излучение

**Багаева М.И. “Clinical and pathogenetic rationale for combination therapy of vulvar lichen sclerosis”**

Aim - is to optimize approaches to combination treatment of vulvar lichen sclerosis in women with papillomavirus infection of urogenital tract. The study included 86 female patients with verified diagnosis "Vulvar lichen sclerosis" and "Papillomavirus infection of urogenital tract". All of them were randomly divided into three therapeutic groups. There was also control group consisting of 30 healthy female volunteers. The study consisted of 3 periods: screening period (14 days), management period (3 months), and follow-up period (6 months). We have collected the following data for all patients: past medical history, comorbidities of internal organs and pelvic organs, evaluation of previous therapy efficacy, results of microscopic, culture-based, and molecular-biological examinations of materials from the urogenital tract (including vulvar surface). The severity of VLS symptoms, clinical manifestations, and lesion area were also evaluated. Efficacy was estimated by the ratio of patients achieved clinical remission of VLS. The implementation of combination treatment with 0,05% clobetasol ointment (based on the refined extract of *Solanum tuberosum* scion) and laser phoresis procedures allowed to achieve clinical remission in 93,10% of patients and achieve a significant improvement in quality of life in 51,72% of women. The high clinical efficacy of the treatment was associated with the elimination of human papillomavirus in most women (89,66%). Long-term results of the follow-up have shown that complex and combination treatment have not only high clinical efficacy and antiviral activity, but also contribute to the secondary prevention of anogenital warts appearance and achieving of prolonged remission.

**Key words:** lichen sclerosis of the vulva, human papillomavirus infection, low-intensity laser radiation