

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ
«МОСКОВСКИЙ ОБЛАСТНОЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
КЛИНИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ ИМ. М.Ф. ВЛАДИМИРСКОГО»

На правах рукописи

Багаева Мадина Ибрагимовна

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

3.1.23. Дерматовенерология

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Чернова Надежда Ивановна

Москва – 2024 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	14
1.1. Определение и терминология склеротического лишая	14
1.2. Эпидемиология склеротического лишая вульвы.....	15
1.3. Этиология склеротического лишая вульвы	16
1.3.1. Роль инфекционно-воспалительных процессов в развитии СЛВ	19
1.3.2. Факторы риска формирования СЛВ	21
1.4. Клинико-морфологические характеристики СЛВ.....	21
1.4.1. Субъективные симптомы СЛВ.....	22
1.4.2. Клинические проявления СЛВ	23
1.4.3. Дерматоскопические характеристики СЛВ	24
1.4.4. Гистологические характеристики СЛВ	24
1.4.5. Сопутствующая патология СЛВ	25
1.4.6. Риск канцерогенеза вульвы при СЛВ	26
1.5. Лечение склеротического лишая вульвы	27
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	31
2.1. Критерии включения, невключения и исключения больных в исследовании.....	31
2.2. Общая характеристика больных женщин, участвующих в исследовании.....	33
2.3. Методы исследования	33
2.3.1. Методы клинического обследования пациенток.....	35
2.3.2. Методы лабораторного обследования пациенток	37
2.3.3. Тестирование пациенток	39
2.3.4. Статистическая обработка результатов исследования	42
2.4. Лечение больных со склеротическим лишаем вульвы	42
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	46
3.1. Данные анамнеза обследованных женщин в общей группе больных	46

3.2. Сравнительная клиническая характеристика общей группы больных со склеротическим лишаем вульвы	52
3.2.1. Анализ субъективной симптоматики СЛВ у женщин с ПВИ	52
3.2.2. Клиническая картина СЛВ у женщин с ПВИ	54
3.3. Результаты лабораторного обследования пациенток с СЛВ и ПВИ	61
3.4. Результаты тестирования пациенток с СЛВ и ПВИ.....	66
3.5. Результаты проводимой терапии СЛВ у женщин с выявленной ПВИ.....	67
3.5.1. Динамика субъективных симптомов СЛВ в результате проводимой терапии у женщин с выявленной ПВИ.....	68
3.5.2. Динамика клинических симптомов СЛВ в результате проводимой терапии у женщин с выявленной ПВИ	71
3.5.3. Динамика показателей лабораторных исследований в результате проводимой терапии у больных женщин СЛВ с выявленной ПВИ	78
3.5.4. Динамика данных тестирования больных женщин СЛВ и выявленной ПВИ в результате проводимой терапии.....	80
3.5.5. Результаты отдаленного наблюдения за пациентками	83
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	85
ВЫВОДЫ	98
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	99
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	99
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	100
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	101

ВВЕДЕНИЕ

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) (Багаева М.И., Чернова Н.И., 2023).

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.С. с соавт., 2016). У 86,2% пациенток со склеротическим лишаем определялся вирус папилломы человека, в 72,4% преимущественно высокого канцерогенного типа (Чернова Н.И., Багаева М.И., 2023).

Увеличение частоты случаев ВПЧ ассоциированной интраэпителиальной неоплазии, рака вульвы у пациенток с СЛВ подчеркивает важность проблемы современной профилактики злокачественной трансформации. С наибольшей частотой было отмечено 16-го и 18-го генотипами (Кауфман Р., Фаро С., Браун Д., 2009, Чернова Н.И., Фриго Н.В., Атабиева А.Я., Майорова Е.М., Багаева М.И., 2023).

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 снижения 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 фуроат) в качестве активной и проактивной терапии. Однако, в исследование 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 Семенчак 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 CO₂-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 урогенитального тракта.

Задачи исследования

1. Оценить общеклинические характеристики женщин со склеротическим лишаём вульвы на фоне выявленной папилломавирусной инфекции урогенитального 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 урогенитального тракта.
4. Разработать метод комбинированной терапии склеротического лишая вульвы у женщин на фоне папилломавирусной инфекции урогенитального 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 урогенитального 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 объёма 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 - этиология и патогенез дерматозов (изучение причинно-следственных связей между генетическими, патоморфологическими, иммунологическими, биохимическими, функциональными особенностями и клиническими проявлениями заболеваний), п.3 - вариабельность клинических проявлений дерматозов. Изучение системных проявлений заболеваний кожи и ее придатков. Связь поражений кожи с заболеваниями других органов и систем. Клинико-лабораторные параллели при кожных заболеваниях, п.4 - Диагностика дерматозов, лимфопролиферативных

заболеваний кожи, новообразований кожи и ИППП с использованием клинических, лабораторных, инструментальных и других методов исследования. Разработка диагностических критериев, дифференциальный диагноз дерматозов и ИППП.

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 конференции «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.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Определение и терминология склеротического лишая

Склеротический лишай (СЛ) - хроническое воспалительное заболевание неизвестной этиологии, поражающее преимущественно кожу и слизистую оболочку в аногенитальной области у женщин и мужчин [2, 5, 80, 140, 153].

Впервые клиническую картину СЛ описал Н. Hallopeau в 1887 году. В описании серии клинических случаев экстрагенитально расположенных очагов поражения автор привёл данные, соответствующие классической картине склеротического лишая, однако, диагноз был сформулирован как «Лишай плоский атрофический», тем самым был открыт вопрос для дискуссии [90, 91]. При последующем гистологическом изучении материала, описанного Н. Hallopeau, J. Darier (1892 г.) также предположил вторичное формирование атрофии вследствие разрешения первичных папулезных элементов, характерных для красного плоского лишая [70, 99, 133].

В последующие годы было описано большое количество клинических случаев данного заболевания с различными локализациями, в результате чего появилось много терминов, обозначающих один и тот же процесс: ограниченная склеродермия, лейкоплакический вульвит, крауроз вульвы, крауроз полового члена, белый лишай и лишай склероатрофический. Международное общество по изучению заболеваний вульвы (International Society for the Study of Vulvar Disease, ISSVD) отдаёт предпочтение термину «склеротический лишай» [35, 48, 145].

В настоящее время продолжаются дискуссии на тему принадлежности СЛ к различным заболеваниям. Часть авторов пытаются провести аналогию с атрофической формой красного плоского лишая, другие видят признаки и аутоиммунный характер течения, типичные для ограниченной формы склеродермии [30, 117].

По официальным данным и согласно Международной классификации болезней (МКБ) X пересмотра склеротический лишай относится к группе

атрофических заболеваний кожи (L90.0 – лишай склероатрофический), то есть не классифицируется ни как форма КПЛ, ни как форма склеродермии.

1.2. Эпидемиология склеротического лишая вульвы

Склеротический лишай вульвы составляет 60% от всех неопухолевых эпителиальных заболеваний вульвы. СЛ встречается во всех возрастных группах. Зарегистрированы случаи заболевания у пациентов от 2–5 лет до поздней старости [22]. Данный дерматоз характеризуется бимодальным пиком заболеваемости: в подавляющем большинстве он регистрируется у детей препубертатного возраста, в период постменопаузы у женщин и у мужчин 30-50 лет [142]. Чаще всего СЛ регистрируется у женщин в возрасте 50–70 лет, а в 5% случаев – у детей. Средний возраст начала заболевания у женщин – 50 лет, у мужчин - 43 года. Ранее считалось, что течение препубертатной формы СЛ крайне благоприятно – с половым созреванием наступает ремиссия. Однако исследования показали, что у 75% детей СЛ сохраняется в активной форме и после наступления менархе или появления вторичных половых признаков у мальчиков [82, 123, 139, 104].

Большинство пациентов, описанных в литературе, принадлежали к европеоидной расе, хотя это может быть обусловлено тем, что исследования проводились преимущественно в странах, где представители других рас встречаются значительно реже. В свою очередь СЛ также описан у коренных африканцев, жителей Востока и других темнокожих пациентов [44].

Имеются достоверные данные о гендерных различиях заболеваемости склеротическим лишаем. Данный дерматоз преимущественно поражает женщин. Соотношение женщин и мужчин составляет по разным данным от 10:1 до 5:1 [131].

Точную распространенность СЛ трудно оценить. Пациенты со склеротическим лишаем могут обращаться к различным специалистам, включая дерматовенерологов, гинекологов и урологов. Заболевание может протекать бессимптомно, вследствие чего некоторые пациенты даже не подозревают, что у

них есть СЛ [56]. В то же время, больные могут быть крайне смущены или напуганы наличием изменений и зуда в аногенитальной области и, следовательно, будут максимально поздно обращаться за медицинской помощью. Вследствие этого данные эпидемиологических исследований считаются недостоверными и полностью не отражают распространённость СЛ. Имеются сообщения, что заболеваемость СЛ варьирует от 1/300 до 1/1000 из всех обращений к дерматологам. В среднем распространённость СЛ оценивается в пределах от 1,7% до 2% в различных странах [132], и у 11% из них он может иметь экстрагенитальную локализацию, а у 6% располагаются изолированно на гладкой коже [84, 87]. В результате эпидемиологических исследований показано, что заболеваемость склеротическим лишеном среди пациенток гинекологического профиля у взрослых составляет 1,7% у девочек в возрасте до полового созревания – 0,1% [130].

1.3. Этиология склеротического лишая вульвы

Несмотря на то, что точная этиология склеротического лишая вульвы неизвестна, было предложено множество теорий для объяснения механизма заболевания [32, 110].

Аутоиммунная теория. Повышенная частота (от 21 до 74%) аутоиммунных состояний была обнаружена в связи со склеротическим лишаем. Ассоциированные расстройства включают заболевание щитовидной железы, пернициозную анемию, сахарный диабет, очаговую алопецию, витилиго и пемфигоид слизистых оболочек [54, 110]. По данным Linhares J.J. et al. (2003) аутоиммунные заболевания (сахарный диабет I типа, ревматоидный артрит и системная красная волчанка) были наиболее часто наблюдаемыми состояниями и выявлялись у 31,2% больных [79]. Было высказано предположение, что аутоантитела против белка внеклеточного матрикса 1 (ЕСМ1) могут быть ключевым звеном в развитии СЛ. Иммунореактивность к ЕСМ1 наблюдалась у 74% пациентов с данным дерматозом, в то время как в группе контроля здоровых пациентов она была положительной

только у 7%. Следовательно, ЕСМ1 может быть вероятным антигеном-мишенью для аутоиммунитета при склеротическом лишае. Поскольку белок влияет на дифференцировку кератиноцитов, склероз базальной мембраны, а также неоангиогенез, антитела против ЕСМ1 могут объяснять гистологические изменения при атрофии эпидермиса у пациентов с СЛ: дегенерация базального слоя и изменения стромы дермы, соответственно. Результаты этого исследования свидетельствуют о специфическом гуморальном иммунном ответе на ЕСМ1 у больных СЛ [55, 144], который характеризуется аутоиммунными реакциями, с повышением уровнями Th1-специфических цитокинов, плотным инфильтратом Т-клеток и усилением экспрессии VIC/miR-155 и микроРНК [109].

Генетические факторы. Положительный семейный анамнез отмечается у 12% женщин с СЛ вульвы [47]. Имеются сообщения, что у пациентов с СЛВ и положительным семейным анамнезом повышается вероятность развития карциномы вульвы и аутоиммунных заболеваний. Иммуногенетические исследования выявили связь с антигеном HLA 2 класса - DQ7 3 и, в меньшей степени, DQ8 и DQ9 по сравнению с контрольной группой здоровых добровольцев. Выявлен полиморфизм гена-антагониста рецептора интерлейкина-1, связанного с тяжестью СЛ. Это может быть ген-кандидат или фактор, определяющий высокую вероятность развития и тяжести течения СЛ. В свою очередь было установлено, что развитие СЛ связано с измененной экспрессией ферментов изоцитратдегидрогеназы и аберрантным гидроксиметилированием, что указывает на эпигенетический фон патогенеза заболевания [12, 20, 28, 86, 93].

Местные экзогенные факторы. Отмечены реакции по типу феномена Кёбнера в виде участков СЛ в местах травмы, а также при солнечных и лучевых ожогах и ношении пирсинга. Полагают, что малое количество выделений в возрасте перед наступлением менархе или в постменопаузу предрасполагает к повышенной чувствительности кожи в аногенитальной области к травмирующим факторам [81]. Интересно, что при трансплантации здоровой кожи после вульвэктомии через некоторое время развивался склеротический лишай. При последующей трансплантации пораженной кожи на здоровый участок кожи бедра

СЛ разрешался, что указывает на прямое влияние местных факторов (выделения, влажная среда, травма) и архитектоники генитальной области на возникновение СЛ [112, 118].

Гормональные отклонения. Имеются предположения, что СЛ развивается у женщин на фоне пониженного уровня эстрадиола, что возможно обуславливает возрастные особенности возникновения дерматоза, это и послужило поводом для возникновения гормональной теории этиологии СЛВ. Однако не было доказано, что заболеваемость СЛ у женщин, перенесших гистерэктомию, или при использовании гормональных контрацептивов, или во время беременности выше, чем в остальных случаях, а применение гормональных препаратов, содержащих эстрогены, как местно, так и системно, не способствовало снижению активности процесса при склеротическом лишае вульвы. В исследовании Gunthert et al. (2008) было показано, что женщины с ранним началом СЛ перед наступлением менопаузы в 100% случаев использовали комбинированные оральные контрацептивы (КОК), и в 70% из этих случаев это были КОКи с антиандрогенным эффектом. В контрольной группе здоровых женщин КОК принимали 66,4% участниц исследования [77, 93].

Следует отметить, что у женщин в менопаузе отмечается снижение в сыворотке крови не только эстрогенов, но и свободного тестостерона и андростендиона. Преимущественная заболеваемость в период перименопаузы позволила сделать предположение, что к развитию СЛВ может привести нарушение метаболизма андрогенов (снижение уровня сывороточного дигидротестостерона). При иммуногистохимическом исследовании была установлена обратная корреляционная зависимость количества рецепторов к андрогенам по мере усугубления течения заболевания [143]. Однако, дальнейшее применение местных андрогенов оказывало незначительный терапевтический эффект. Данные масштабных исследований, показали отсутствие эффекта при применении препаратов топического тестостерона или дигидротестостерона, а их эффективность значительно уступала результатам лечения с использованием сверхсильных ТГКС. В свою очередь местное применение тестостерона после

основного курса терапии с 1% кремом клобетазола привело к обострению СЛВ [63].

Ишемический стресс. В некоторых исследованиях было показано, что ишемический стресс может быть одним из основных звеньев патогенеза и способствовать формированию атрофии при СЛВ [97, 114]. В исследовании предположили, что условия гипоксии способствуют активизации дермальных фибробластов и прогрессированию склероза [61, 114]. При дальнейших исследованиях были получены доказательства того, что ультраструктурные отклонения СЛВ сопровождаются аномалиями в дермальной сосудистой сети – повреждением эндотелиальных клеток сосудов, дезорганизацией капиллярной архитектуры; отсутствием неоваскуляризации, повреждением органелл в базальном слое эпидермиса и клеток дермы; увеличением анаэробного гликолиза в эпидермисе. Однако было высказано предположение, что данные находки и признаки хронической гипоксии клеток и тканей при СЛВ скорее являются вторичным феноменом, что не исключает необходимость терапевтического воздействия в комплексной терапии с целью устранения гипоксии и ишемического стресса [95].

1.3.1. Роль инфекционно-воспалительных процессов в развитии СЛВ

В ходе многочисленных наблюдений последних лет показана значимость инфекционно-воспалительных процессов гениталий [25]. В качестве возможных причин развития заболевания также изучали вирусы [89]. У пациенток со склеротическим лишаем вульвы наиболее часто выделяют ВПЧ высокого канцерогенного типа [120]. Увеличение частоты возникновения рака вульвы на фоне предшествующих дистрофических процессов у пациенток с папилломавирусной инфекцией вульвы поднимает значимость проблемы современной профилактики злокачественной трансформации [35]. Согласно результатам исследования Л.А. Ашрафян [29, 34], у подавляющего большинства пациенток (86,2%) со склеротическим лихеном доминирующим инфекционным

агентом являлся ВПЧ преимущественно высокого канцерогенного типа (72,4%). Согласно исследованию Степановой Е.В. (2004), СЛ сформировался при наличии ВПЧ-инфекции у 64% больных при выявлении 58 и 83 серотипов [33]. В исследовании Снарской Е.С и Семенчук Ю.А. (2019) было установлено сочетанное течение СЛ половых органов и хронической персистирующей вирусной инфекции ВПЧ с высоким онкогенным потенциалом (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68 серотипы) в 33,9% случаев [34]. В работе Zhang Y. et al., (2016) при исследовании PCR-real time ни у одного пациента с СЛ не было выявлено ДНК ВПЧ [157].

В настоящее время продолжают изучаться роль ВПЧ как возможного возбудителя СЛ в связи с тем, что данные противоречивы и неоднозначны. Однако риск развития карциномы вульвы и других опухолевых заболеваний достаточно высок, что вероятнее всего обусловлено персистенцией основного провоцирующего фактора онкопатологии данной локализации – вируса папилломы человека [1, 157].

По аналогии со склеродермией учеными было высказано предположение, что в основе развития СЛ могут быть атипичные инфекционнозависимые реакции на микобактерии или на бактерии из семейства спирохет (*Borrelia burgdorferi*) [66]. Боррелии были обнаружены у больных СЛ в европейских странах, но не были выявлены вовсе у больных из США. В последующем исследования с использованием полимеразной цепной реакции опровергло эту теорию [119].

При исследовании ДНК вируса Эпштейна-Барр (ВЭБ) была обнаружена у 26,5% из 34 больных СЛ вульвы, в контрольной группе – у 0% [80]. Будущие исследования должны выяснить, действительно ли ВЭБ является провоцирующим фактором данного заболевания.

Имеются спорадические сообщения о взаимосвязи СЛ с вирусным гепатитом С [135].

1.3.2. Факторы риска формирования СЛВ

Для реализации генетической предрасположенности и иммунологических нарушений необходимо воздействие провоцирующих факторов. Для СЛВ чаще таковыми являются патологические выделения из уrogenитального тракта и травма вульвы [33].

В европейских клинических рекомендациях по ведению пациентов со склеротическим лишеном были определены факторы риска развития заболевания высокой и низкой вероятности [38].

Провоцирующие факторы высокой вероятности:

- Прием комбинированных оральных контрацептивов с антиандрогенными свойствами;
- Семейный анамнез по сахарному диабету и наличие сахарного диабета у мужчин;
- Высокий индекс массы тела (мужчины);
- Ишемическая болезнь сердца (мужчины);
- Табакокурение;
- Хирургические операции на органах малого таза;
- Приверженность к острой пище;
- Вульвит и уретрит;
- Атопический дерматит у мальчиков;
- I или II фототип кожи по Фитцпатрику у мальчиков;
- Механическое втягивание крайней плоти, которое выполняется не менее 5–10 раз в месяц.

1.4. Клинико-морфологические характеристики СЛВ

Диагностика СЛВ преимущественно основывается на данных клинической картины и дерматоскопии. В редких случаях необходимо и полезно проведение

биопсии с последующим гистологическим исследованием с целью исключения неоплазии и малигнизации патологических очагов [11, 18].

Дифференциальный диагноз проводится с атрофией вульвы, красным плоским лишаем, склеродермией, витилиго, экземой, инверсным псориазом, плазматочным вульвитом, неоплазией, плоскоклеточной карциномой. Осложнить диагностику склеротического лишая может появление в качестве вторичного поражения вульвы простого лишая, раздражающего или аллергического контактного дерматита [13].

1.4.1. Субъективные симптомы СЛВ

Наличие жалоб являются основным поводом для обращения больных за консультацией к врачу. У некоторых больных начальные проявления склеротического лишая протекают бессимптомно. В этой связи они могут не догадываться о наличии заболевания или не воспринимать всерьез те изменения на коже, которые предшествуют активному течению дерматоза. Именно по этой причине повсеместно отмечается поздняя обращаемость больных за медицинской помощью – упускается время, когда терапия наиболее эффективна [31].

В связи со сложностями установления диагноза и проблемами его кодирования по МКБ, эпидемиологические данные могут быть не достоверными.

Основной жалобой женщин при СЛВ является зуд, усиливающийся в вечернее и ночное время. Ряд больных описывают его как «нестерпимый». Большинство пациенток отмечают частые пробуждения ночью и сложности с засыпанием, что формирует условия к возникновению тревожно-депрессивного синдрома. Помимо зуда больные предъявляют жалобы на боль во время полового акта [133, 148].

При наличии трещин или эрозий женщины предъявляют жалобы на генитальное или анальное кровотечение. При поражении уретры отмечается дискомфорт при мочеиспускании. В случае стриктуры анального отверстия могут появляться болезненные трещины, нарушение дефекации [147]. Вариабельность

симптомов СЛВ варьируется от бессимптомного течения до высокой степени снижения качества жизни и/или формирования серьезных дистрофических изменений, в том числе сужения и обструкции уретры, входа во влагалище [55, 129].

Активные субъективные симптомы и особенность локализации дерматоза способствует развитию сексуальной дисфункции, аффективных расстройств, суицидальных мыслей и изоляции пациенток [46, 134, 149].

1.4.2. Клинические проявления СЛВ

При СЛВ поражается клитор, межлабиальные борозды, малые половые губы, вход во влагалище. Первичными проявлениями являются белесоватые пятна или фарфорово-белые папулы [70]. В ряде случаев данные высыпания не беспокоят пациенток или сопровождаются незначительным зудом. По мере прогрессирования процесса начинает формироваться инфильтрация, бляшки. В случае прогрессирования процесса может наблюдаться изоморфная реакция Кебнера (появление свежих высыпаний в местах расчесов), эрозии, петехии и экхимозы [24, 102, 129]. При поздних формах склеротического лишая вульвы характерна локализация очагов по типу «песочных часов» или «восьмерки» с поражением вульвы, промежности, перианальной области. Для СЛВ характерна потеря архитектуры вульвы с резорбцией малых половых губ, клитора, стриктурой уретры и входа во влагалища. Важным дифференциальным диагностическим признаком СЛВ является отсутствие поражения слизистой оболочки влагалища [15, 36, 76].

Согласно клиническим рекомендациям Российского общества дерматовенерологов и косметологов «Лишай склеротический и атрофический» (2020 г.) общепринятой классификации склеротического лишая не существует. Основываясь на наличии дистрофических изменениях вульвы, СЛВ принято разделять на ранний и поздний [38, 49].

1.4.3. Дерматоскопические характеристики СЛВ

Наиболее частыми дерматоскопическими признаками СЛВ являются ярко-белые или бело-желтоватые бесструктурные области, белые блестящие линии, фолликулярные пробки, коричневые бесструктурные области или ретикулярные линии, розовые бесструктурные области и линейные сосуды с неправильным расположением (Рисунок 1). При этом первые четыре признака – наиболее характерные дерматоскопические особенности дерматоза [59, 72, 85, 136].

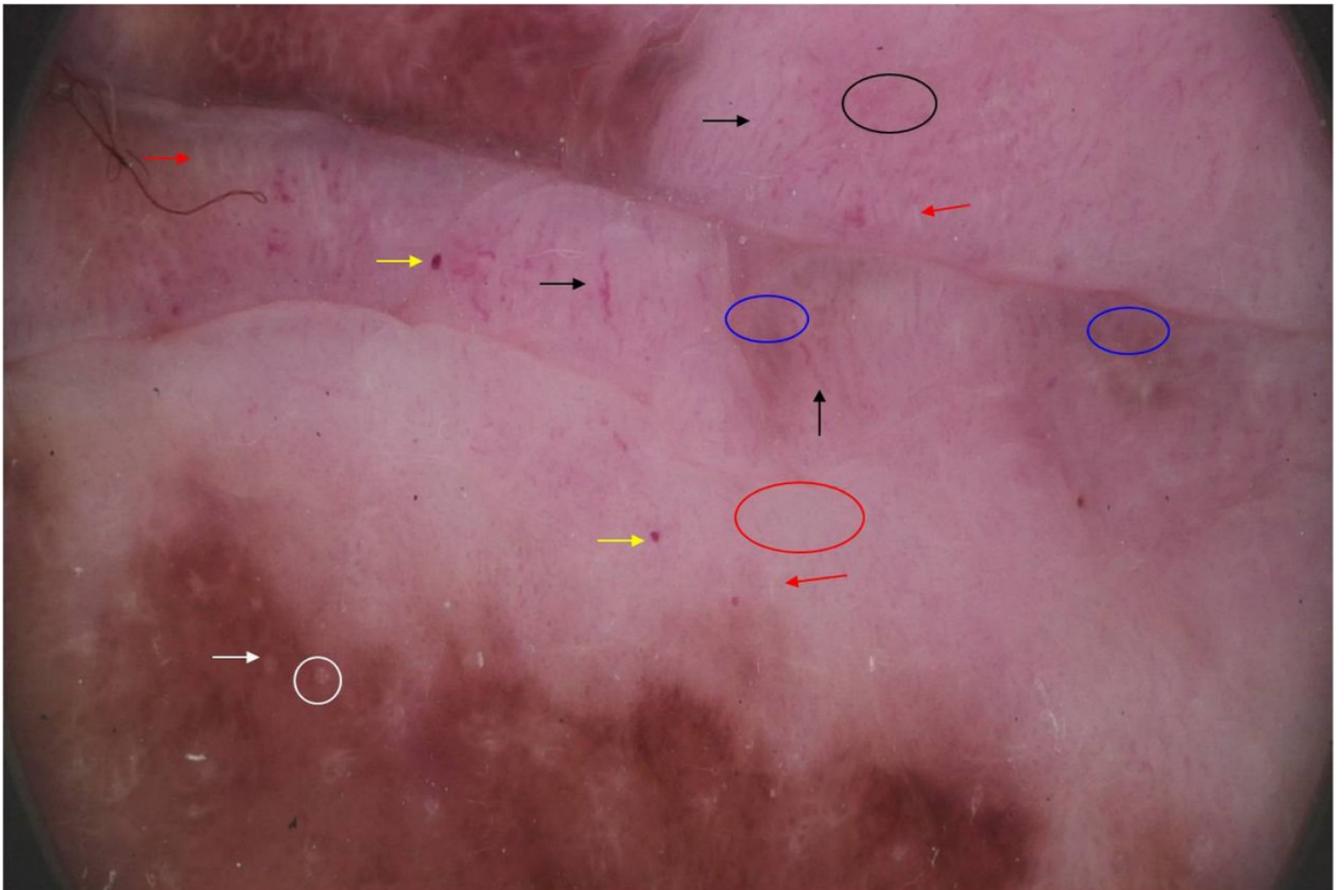


Рисунок 1 – Дерматоскопическая картина склеротического лишая вульвы

1.4.4. Гистологические характеристики СЛВ

Гистологическое исследование проводится с целью уточнения диагноза, локализация патологического процесса при проведении биопсии может быть сопряжена с риском болезненности, кровотечения, сложностями с эпителизацией, вследствие чего при типичных проявлениях СЛВ и ответе на стандартную терапию

исследование не рекомендуется [155]. Характерными патогистологическими признаками заболевания на ранних стадиях являются: утолщение базальной мембраны, гиперкератоз, вакуолизация и дегенерация клеток базального слоя и лихеноидный инфильтрат на уровне дермо-эпидермального соединения, состоящий преимущественно из лимфоцитов и эозинофилов. На поздних стадиях заболевания отмечается выраженный отек и гомогенизация волокон в папиллярной дерме, гиалинизация базальной мембраны, воспалительный инфильтрат, включающий лимфоциты, эозинофилы, гистиоциты, плазматические клетки [16, 54]. В препаратах наблюдается снижение количества или полное исчезновение эластических волокон. Воспалительный инфильтрат в дерме представлен Т-, реже В-лимфоцитами. Отчетливо виден фиброз дермы, утолщение базальной мембраны с уменьшением меланоцитов и меланосом [27, 74, 98].

В исследовании Gadaldi K. et al., 2020 были обследованы 38 ранее не лечившихся женщин со склеротическим лишаем вульвы в период перименопаузы, которым проводился дифференциальный диагноз с другими заболеваниями наружных половых органов. По степени убывания были перечислены основные симптомы данного дерматоза: лихеноидное воспаление, субэпидермальный склероз, экстравазация эритроцитов, воспаление в дерме от умеренного до сильного, потеря эластичных волокон - склероз/фиброз, наличие апоптотических кератиноцитов, дермальный фиброз и отсутствие эпидермального акантоза [85].

Было показано, что современные неинвазивные методы обследования пациентов, такие как мультифотонная микроскопия, могут быть использованы как альтернатива гистологической диагностики [16].

1.4.5. Сопутствующая патология СЛВ

Данные о взаимосвязи аутоиммунных заболеваний с СЛВ противоречивы. Ассоциации склеротического лишая генитальной области с заболеваниями аутоиммунной природы отмечаются у 19–54% женщин и у 3–5% мужчин [58, 68]. Чаще всего в литературе упоминаются такие заболевания, как аутоиммунный тиреоидит, витилиго [154], склеродермия, ревматоидный артрит, первичный

билиарный цирроз, рассеянный склероз [56, 83]. В других исследованиях [69, 108] ассоциации с данными заболеваниями не подтвердились. В исследовании Berger M.V. et al. (2012) у 308 женщин с СЛВ было зарегистрировано состояние гиперактивного мочевого пузыря (15,3%), стрессовое недержание мочи (27,9%), запор (32,5%), синдром раздраженного кишечника (19,5%), дисфункция щитовидной железы (33,1%), фибромиалгия (9,1%), заболевание височно-нижнечелюстного сустава (13,0%) и вульводиния (83,1%) [57]. Достаточно много сообщений об ассоциации склеротического лишая вульвы с инфекционными заболеваниями. Прежде всего имеются указания на то, что провоцирующими факторами могут являться инфекции, вызванные *Borrelia burgdorferi* или вирусом папилломы человека [47, 83, 106, 124, 141]. Реже имеются упоминания о взаимосвязи с вирусным гепатитом С [55, 143].

Имеются данные об ассоциации СЛВ с приемом лекарственных препаратов: карбамазепин, иматиниб, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, бета-блокаторы. Сообщается, что перечисленные гипотензивные препараты способны стимулировать синтез и пролиферацию кератиноцитов и способствовать возникновению или усугублению Т-клеточной инфильтрации [50].

1.4.6. Риск канцерогенеза вульвы при СЛВ

В ряде публикаций имеются сообщения о повышении риска развития интраэпителиальной неоплазии вульвы (vulval intraepithelial neoplasia, VIN) или плоскоклеточного рака (squamous cell carcinoma, SCC) у пациенток с СЛВ [106, 115, 133]. Риск злокачественной трансформации при СЛВ составляет 3,5–5%. Несмотря на то, что показатели малигнизации дерматоза статистически не велики, развитие карциномы в 60% ассоциировано со склеротическим лишаем вульвы [14, 99]. Развитие интраэпителиальной неоплазии у пациенток с СЛВ в подавляющем большинстве случаев ассоциировано с папилломавирусной инфекцией [107, 111, 146].

1.5. Лечение склеротического лишая вульвы

Основной целью при лечении пациенток со склеротическим лишаем вульвы является устранение симптомов и нормализация качества жизни больных. Немаловажным является замедление и прекращение прогрессирования заболевания, сокращение и уменьшение очагов поражения по площади и, по возможности, достижение регресса высыпаний. В этой связи лечение должно быть начато на как можно более ранних этапах заболевания и с учетом коморбидной патологии [6, 21, 60, 127].

Нередко в Российской Федерации используются методы лечения СЛВ по схеме склеродермии, однако, учитывая современные знания о патогенезе заболеваний и особенностях патоморфологических изменений, становится очевидным, что применение данных методов лечения не обосновано [19].

Терапии СЛВ должна быть начата с полного предоставления пациентке всей информации о данном заболевании, в том числе и о рисках развития неопластических процессов. Женщинам можно рекомендовать использовать информацию для пациентов на сайте www.lichensclerosus.org. При сомнениях в диагнозе и для контроля развития злокачественной трансформации рекомендовано проведение биопсии под местной анестезией. Частота визитов к врачу и продолжительность наблюдения за пациентами определяется индивидуально, но оно крайне необходимо для обеспечения наилучшего контроля над болезнью [38].

Согласно международным и отечественным рекомендациям, базовой терапией СЛВ являются топические глюкокортикостероиды из класса очень сильных (0,05% клобетазола пропионат) и сильных в течение 12 недель (уровень рекомендаций А) [63, 81].

Рандомизированные плацебоконтролируемые исследования показывают, что применение сверхсильных ТГКС способствуют разрешению клинических субъективных и объективных симптомов склеротического лишая у 66% пациентов по сравнению с группой контроля, где в результате использования крема без

действующего вещества (плацебо) ремиссия была зарегистрирована через 12 недель у 10% больных [69, 103].

В дальнейшем (в среднем в течение 4,7 лет) рекомендовано использование проактивной терапии с применением ТГКС из класса сильных (мометазона фуроат) 2 раза в неделю. У детей этот период может быть более продолжительным. В процессе наблюдения кратность нанесения ТГКС может меняться в зависимости от активности воспалительного процесса или наличия субъективных симптомов [43, 67, 101].

В качестве альтернативного лечения могут быть использованы комбинированные топические ГКС, содержащие антибактериальные (фузидовая кислота, неомицин, гентамицин) и противогрибковые (клотримазол) компоненты (уровень рекомендаций IV/C). Их применение необходимо при клиническом проявлении вторичного инфицирования в зоне поражения СЛВ. Важно отметить, что использование комбинированных ТГКС возможно только в течение короткого срока и должно быть прекращено после устранения явлений инфекционно-зависимого воспаления [47].

Были определены основные причины неэффективности терапии с использованием ТГКС [63]:

- низкая комплаентность пациенток;
- плохое зрение, ограниченная мобильность и малая подвижность больных, что мешает точному нанесению ТГКС;
- ошибка в диагностике;
- дополнительные проблемы, отягощающие течение СЛВ (недержание мочи, контактная аллергическая реакция на ТГКС, наличие хронического воспалительного дерматоза, например псориаза или экземы);
- сопутствующая урогенитальная инфекция (кандидоз, герпес, ВПЧ и другие);
- ожирение [111];
- гипертрофические формы СЛВ.

При отсутствии эффективности применения ТГКС возможно внутривагальное введение ГКС по схеме до 4-х инъекций с интервалом 2–4 недели (уровень рекомендаций 1+/B) [63].

В случае резистентности СЛВ к терапии сверхсильными или сильными ТГКС рекомендуется проведение биопсии, и при гистологическом подтверждении диагноза назначаются топические ингибиторы кальциневрина (ТИК), являющиеся препаратами второй линии (уровень доказательности 1 + / степень рекомендации В-2). Их противовоспалительная активность и терапевтическая эффективность уступает ТГКС, однако в связи с высоким профилем безопасности и низкой вероятностью развития атрофии, возможно их в более длительное применение. Как и при использовании ТГКС, первый контроль эффективности терапии с использованием ТИК должен проводиться через 3 месяца от начала их применения [63, 141].

Системная терапия показана в тяжелых и резистентных к местному лечению случаях. В некоторых исследованиях была показана эффективность цитостатической терапии с использованием циклоспорина 3–4 мг/кг в сутки в течение трех месяцев или метотрексата 10-15 мг в неделю от 6 до 8 месяцев [60, 122, 125]. Однако возникновение серьезных нежелательных явлений при использовании цитостатиков в значительной степени ограничивает их использование.

В качестве дополнительной терапии во всех случаях рекомендовано использование увлажняющих средств, которые не содержат ароматизаторы или отдушки (ланолин или вазелин). Не рекомендовано использование специальных средств для интимной гигиены, влажной туалетной бумаги или абразивных полотенец. Также запрещено ношение тесной одежды или нижнего белья, ежедневных прокладок, излишнего использования мыла. Рекомендовано избегать видов спорта, при которых высока вероятность травматизации кожи аногенитальной области (велосипедный и конный спорт) [137].

В некоторых исследованиях была показана эффективность локальной UVA-терапии, однако была установлена только частичная эффективность этого метода

(уровень доказательности III/B) [150]. Современные лазерные технологии (СО₂-лазер, низкоинтенсивное лазерное излучение и другие) продемонстрировали свою эффективность [4, 20, 45, 78].

Согласно международным клиническим рекомендациям, хирургическое лечение СЛВ показано только при развитии осложнений (карцинома, формирование дисфункций) (уровень доказательности III/D) [65].

Таким образом, высокая вероятность рецидивов заболевания, упорное течение и быстрое формирование дистрофических изменений, которые оказывают влияние на повседневную и сексуальную активность женщин, диктует необходимость более глубокого изучения этиопатогенеза заболевания и поиска новых терапевтических возможностей.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ 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.

2.1. Критерии включения, невключения и исключения больных в исследовании

Критерии включения:

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

Критерии невключения:

- 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, трихомониаз, хламидийная, микоплазменная инфекции и герпетической инфекций с клиническими проявлениями в аногенитальной области).

Критерии исключения:

- 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. Средний возраст пациенток в группе сравнения составил $41,28 \pm 5,14$ лет.

2.2. Общая характеристика больных женщин, участвующих в исследовании

Для прохождения лечения в рамках протокола в скрининге участвовали 138 женщин, больных СЛВ. В исследование были включены только пациентки, соответствующие всем критериям включения и несоответствующие критериям невключения. В итоге в рамках исследования под клинико-лабораторным контролем находилось 86 женщин с СЛВ и ПВИ в возрасте от 18 до 60 лет, средний возраст больных составил $44,56 \pm 3,24$ лет. Распределение больных по возрасту представлено на Рисунке 2.

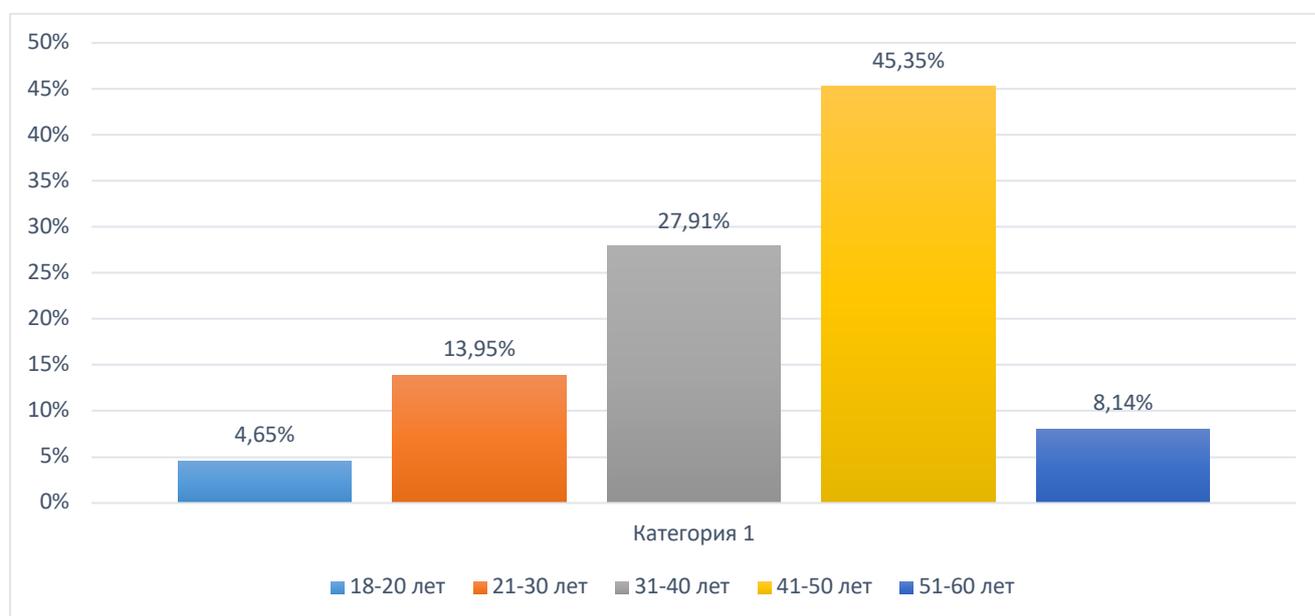


Рисунок 2 – Распределение больных по возрасту

Из Рисунка 2 следует, что наибольшее количество женщин находилось в возрасте от 31 до 50 лет (63 (73,26%)), реже женщины, вошедшие в исследование, находились в возрасте от 18 до 30 лет (16 (18,60%)) и старше 51 года (7 (8,14%)).

2.3. Методы исследования

При разработке протокола и дизайна исследования был определен перечень методов исследования для реализации поставленной цели, а также сроки проведения наблюдения и обследования пациенток (Таблица 1).

Таблица 1 – Алгоритм обследования больных

Метод обследования	Визит 0 скрининг (-14 дней)	Визит 1 (день 1±3)	Визит 2 (день 14±3)	Визит 3 (день 28±3)	Визит 4 (день 56±3)	Визит 5 (день 84±3)	Визит ПН (день 292±3)
Подписание информированного согласия	+						
Анамнез	+						
Антропометрические показатели	+						
Физикальный осмотр	+	+	+	+	+	+	+
Консультация врачей специалистов	+						
Жалобы (оценка субъективных симптомов)	+	+	+	+	+	+	
Клинический осмотр	+	+		+		+	+
Биохимическое исследование крови	+			+		+	+
Клиническое исследование крови	+			+		+	+
Клиническое исследование мочи	+			+		+	+
Рандомизация		+					
Микроскопическое исследование отделяемого из уrogenитального тракта	+	+					
Культуральное исследование отделяемого из уrogenитального тракта	+	+					
Выявление ДНК ВПЧ из УГТ и с вульвы	+			+		+	
Тестирование пациенток	+			+		+	
Регистрация нежелательных явлений	+	+	+	+	+	+	+

2.3.1. Методы клинического обследования пациенток

На визите скрининга (визит 0) в рамках клинического обследования, после подписания информированного согласия пациентками, был произведен сбор данных *анамнеза* жизни больных (наличие коморбидной патологии, наследственности по СЛВ и аутоиммунным заболеваниям) и анамнеза заболевания (дебют первых клинических проявлений СЛВ, предшествующая терапия и эффективность лечения, клинические проявления ПВИ). Также в рамках первичного обследования были зарегистрированы данные гинекологического анамнеза (время наступления менархе, беременности, роды, перенесенные инфекции УГТ и заболевания органов малого таза ВЗОМТ).

Регистрация *антропометрических показателей* также проводилась на визите скрининга. В рамках этого обследования учитывались рост и вес больных с расчетом индекса массы тела (ИМТ): $\text{ИМТ} = \text{масса тела} / \text{рост}^2$ в метрах.

Физикальное обследование пациенток проводилось на каждом визите прежде всего для исключения патологии, препятствующей участию больных в исследовании и с целью регистрации развития нежелательных явлений (НЯ). Медицинский осмотр включал оценку внешнего вида; ушей, носа и горла; глаз, волос и кожи; органов дыхания; сердечно-сосудистой системы; желудочно-кишечного тракта; костно-мышечной системы; печени; нервной системы (в том числе рефлексов конечностей), психического состояния, а также измерение артериального давления, температуры тела, частоты сердечных сокращений и частоты дыхания.

Консультация врачей специалистов включала обследование у гинеколога для исключения опухолевых заболеваний органов малого таза, влагалища, вульвы и молочных желез, а также обследование уролога для регистрации урологических заболеваний (острый и хронический уретрит и цистит, пиелонефрит, синдром нейрогенной гиперактивности мочевого пузыря, мочекаменная болезнь и опухоли мочевыделительной системы).

На каждом визите производилась регистрация *жалоб больных*. Важным аспектом качества жизни больных с СЛВ считаются субъективные симптомы заболевания, основным из которых является зуд. Интенсивность зуда оценивалась на основании визуальной аналоговой шкалы (ВАШ), которая проста и удобна для измерения выраженности данного симптома. ВАШ позволяет оценить тяжесть кожного зуда в момент опроса больного (зуд за последние 3 дня) и определить эффективность лечения. Больным было предложено оценить интенсивность зуда на линейном выражении 10-балльной шкалы, где 0 – отсутствие зуда, а 10 – нестерпимый зуд (Рисунок 3).

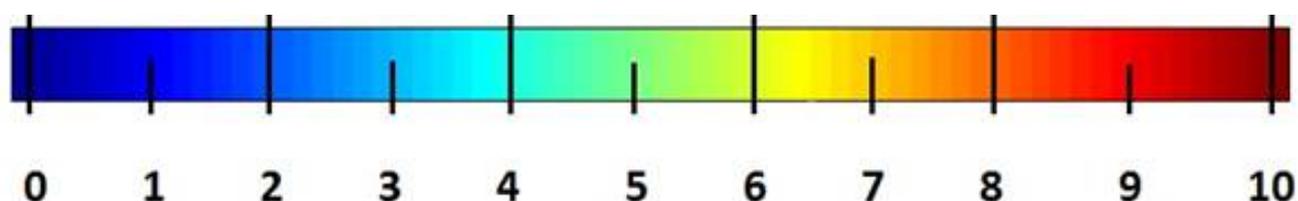


Рисунок 3 – Визуально-аналоговая шкала зуда

Согласно ВАШ кожный зуд трактовался следующим образом: лёгкий зуд – количество баллов свыше 2 (3-5); умеренный зуд - количество баллов свыше 5 (6-8); тяжелый зуд - количество баллов свыше 8 (9-10).

Помимо интенсивности зуда регистрировались данные о его суточном ритме (дневной, ночной, круглосуточный), а также факторы, способствующие возникновению этого симптома.

Для полноценной оценки субъективных симптомов СЛВ учитывалось наличие болевого синдрома и жжения также согласно ВАШ и явлений диспареунии, апареунии и/или дизурии, кровоточивость слизистой оболочки вульвы и ощущения сухости.

Кульминацией и важной частью врачебного обследования пациенток являлся *клинический осмотр дерматовенеролога*. Во время осмотра женщин

учитывалось наличие бледных, белых пятен, папул, бляшек на коже в области вульвы, перианальной зоны и экстрагенитально. Учитывались такие клинические симптомы СЛВ, как гиперкератоз, инфильтрация, эритема, пурпура, трещины и эрозии, стеноз входа во влагалище и/или уретры, деформация или потеря архитектуры половых губ и клитора. В связи с тем, что индексов для определения тяжести СЛВ не разработано, каждый клинический симптом оценивался по 5-ти балльной шкале в отдельности, где 0 – отсутствие симптома, 1 – слабо выраженный симптом, 2 – средняя выраженность симптома, 3 – сильная выраженность симптома и 4 – очень сильная выраженность симптома.

2.3.2. Методы лабораторного обследования пациенток

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 по протоколу диссертационного исследования. Лабораторная часть исследования проводилась в федеральном бюджетном учреждении науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки «Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук» в лаборатории физико-химических и генетических проблем дерматологии под руководством доктора медицинских наук, профессора И.М. Корсунской.

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 материала. Проводили посевы отделяемого из влагалища, цервикального канала и вульвы на стандартные питательные среды (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).

Чашки Петри с биологическим материалом инкубировали в термостате при 37°C в течение 3-х суток. Посевы просматривали через 24-48-72 часа и проводили оценку роста колоний и их морфологию. Степень микробного и грибкового роста оценивали в колониеобразующих единицах в перерасчете на 1 мл вагинального отделяемого (КОЕ/мл).

Идентификацию вида культивированных микроорганизмов проводили по общепринятым методикам согласно номенклатуре Берги и руководствам по микробиологии.

Исследование соскобов из УГТ, в том числе с поверхности вульвы, молекулярно-биологическим методом с помощью ПЦР. Биообразцы после их взятия помещали в пробирку Эппендорфа объемом 1,5мл с 0,5 мл транспортной среды. Погрузив рабочую часть зонда в раствор, и оставив его в пробирке. Каждый клинический образец был исследован методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) на наличие ДНК *S. trachomatis*, *N. gonorrhoeae*, *T. vaginalis*, *M. genitalium*, *U. parvum*, *U. urealyticum*, *HSV 1,2*, *G. vaginalis*, *M. hominis*, *HPV* следующих генотипов: 6, 11, 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 67. Соскоб на определение ВПЧ производился с патологических очагов СЛ с кожи и слизистых оболочек вульвы, промежности и перианальной области. В исследование были включены только пациентки с положительными результатами ПЦР на наличие ДНК ВПЧ.

Для проведения амплификации с помощью ПЦР с гибридизационно-флуоресцентной детекции в реальном времени в работе были использованы следующие комплекты реагентов:

АмплиСенс® ВПЧ ВКР скрин-FL — Определение ДНК ВПЧ ВКР 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 52, 58, 59, 67 (Рег. РУ № ФСР 2008/02566)

АмплиСенс® ВПЧ 6/11-FL - Определение ДНК ВПЧ 6/11_(Рег. РУ № ФСР 2012/13911)

АмплиСенс® HSV I, II-FL —Определение ДНК ВПГ-1 и ВПГ-2 - (Рег. РУ № ФСР 2007/00827)

AmpliSens® MG Определение ДНК Mycoplasma genitalium - (Рег. РУ № РЗН 2022/17012)

AmpliSens® TV Определение ДНК T. vaginalis- (Рег. РУ № РЗН 2022/16728)

Amplisens® NG. Определение ДНК N. Gonorrhoeae- (Рег. РУ № РЗН 2022/17225)

AmpliSens® СТ Определение ДНК Chlamydia trachomatis - (Рег.) РУ № РЗН 2022/17226

АмплиСенс® Флороценоз / Микоплазмы-FL —определение ДНК Ureaplasma parvum, Ureaplasma urealyticum и Mycoplasma hominis - (Рег. РУ № ФСР 2012/13535)

АмплиСенс® Gardnerella vaginalis-FL —определение ДНК Gardnerella vaginalis (Рег. РУ № ФСР 2010/07829)

Обработка сигналов флуоресценции осуществлялась с помощью амплификатора ДТ-96, НПО ДНК-Технология, Россия

2.3.3. Тестирование пациенток

До недавнего времени не было разработано специфического опросника по качеству жизни пациенток с заболеваниями вульвы. В январе 2020 года были опубликованы первые результаты по применению и апробации опросника, разработанного австралийскими дерматовенерологами, по результатам которых в настоящее время мы получили очень простой инструмент для определения влияния заболевания вульвы на качество жизни больных в том числе с СЛВ – Vulvar quality of life index (VQLI) (Таблица 2).

Таблица 2 – Опросник качества жизни пациенток с заболеваниями вульвы (VQLI)

1.	Как сильно ощущались за последний месяц такие симптомы как зуд и/или боль и/или жжение области вульвы?	Очень сильно	
		Сильно	
		Слабо	
		Совсем нет	
2.	Как часто за последний месяц вы испытывали любое из следующих явлений: боль при мочеиспускании, непереносимость тепла, выделения из влагалища, влажность?	Очень часто	
		Часто	
		Редко	
		Совсем нет	
3.	За последний месяц, насколько сильно вы были смущены или стеснялись из-за симптомов заболевания вульвы?	Очень сильно	
		Сильно	
		Слабо	
		Совсем нет	
4.	За последний месяц, насколько состояние вульвы повлияла на восприятие вашего тела или чувство собственного достоинства? (Например, чувство женственности, чувство изолированности, чувство отличия)?	Очень сильно	
		Сильно	
		Слабо	
		Совсем нет	
5.	За последний месяц, насколько сильно вы переживали из-за проблем, связанных с заболеванием вульвы?	Очень сильно	
		Сильно	
		Слабо	
		Совсем нет	
6.	Насколько сильно за последний месяц проблема, связанная с заболеванием вульвы, повлияла на выбор одежды (например, нижнее белье, джинсы, спортивная одежда)?	Очень сильно	
		Сильно	
		Слабо	
		Совсем нет	
7.	Насколько сильно за последний месяц проблемы, связанные с заболеванием вульвы, повлияли на ваш сон?	Очень сильно	
		Сильно	
		Слабо	
		Совсем нет	
8.	Насколько сильно за последний месяц, проблема, связанная с заболеванием вульвы, помешала вам ходить по магазинам, ухаживать за собой или своей семьей, заниматься домом и садом?	Очень сильно	
		Сильно	
		Слабо	
		Совсем нет	
9.	Насколько сильно за последний месяц, проблема, связанная с заболеванием вульвы, помешала посещать социальные или развлекательные мероприятия? (Например, выходить на обед или в бар, встречаться с людьми, заниматься спортом или фитнесом)	Очень сильно	
		Сильно	
		Слабо	
		Совсем нет	

Продолжение Таблицы 2

10.	Насколько сильно за последний месяц, проблема, связанная с заболеванием вульвы, влияла на способность сконцентрироваться на работе или учебе?	Очень сильно	
		Сильно	
		Слабо	
		Совсем нет	
11.	Насколько сильно за последний месяц, проблема, связанная с заболеванием вульвы, мешала отношениям с партнером или помешала вам поддерживать романтические отношения? (Например, поддержание отношений или поиск партнера)	Очень сильно	
		Сильно	
		Слабо	
		Совсем нет	
12.	Насколько сильно за последний месяц, проблема, связанная с заболеванием вульвы, мешали вашей сексуальной жизни? (Например, снижение либидо, снижение частоты секса, боль при сексе и/или удовольствие от секса)	Очень сильно	
		Сильно	
		Слабо	
		Совсем нет	
13.	Насколько часто за последний месяц, из-за проблемы, связанной с заболеванием вульвы, вы испытывали беспокойство по поводу секса?	Очень часто	
		Часто	
		Редко	
		Совсем нет	
14.	Насколько часто за последний месяц, из-за проблемы, связанной с заболеванием вульвы, вы беспокоились о долгосрочных последствиях для здоровья этой области? (Например, беспокойство по поводу развития рака или проблем с фертильностью)	Очень часто	
		Часто	
		Редко	
		Совсем нет	
15.	Насколько сильно за последний месяц, проблема, связанная с лечением заболевания вульвы, вызывало дискомфорт (например, мази пачкали одежду, длительность стоимость, неудобство лечения)?	Очень часто	
		Часто	
		Редко	
		Совсем нет	

Таблица 3 – Трактовка результатов теста VQLI

Значения VQLI (баллы)	Влияние на качество жизни
0 до 5	Минимальное
6 до 13	Легкое
14 до 23	Среднее
24 до 37	Сильное
38 до 45	Очень сильное

Таким образом, данный опросник учитывает все стороны жизни пациенток (личную, профессиональную, общественную и сексуальную) и его использование в оценке степени влияния заболевания на повседневную активность больных позволяет избежать применения большого количества других опросников.

2.3.4. Статистическая обработка результатов исследования

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 несвязанных 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 χ^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).

2.4. Лечение больных со склеротическим лишаем вульвы

Согласно протоколу, все пациентки, вошедшие в исследование, 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, наносилась 2 раза в день на пораженную область в течение 28 дней, далее назначалась мазь, содержащая 0,1% мометазона фууроата, 2 раза в сутки на 2 месяца. Общий курс терапии составил 3 месяца (84±3 дней).

Во второй группе (n=29) была проведена комплексная терапия: мазь, содержащую 0,05% клобетазола, наносили 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 на 2 месяца. Общий курс терапии составил 3 месяца (84 ± 3 дней).

И в третьей группе (n=29) была проведена комбинированная терапия с использованием методики, которая применялась во второй группе: мазь, содержащую 0,05% клобетазола, наносили 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 в течение 10 дней было применено низкоинтенсивное лазерное излучение в виде лазерофореза. Через 28 ± 3 дней все пациентки были переведены на терапию с использованием мази, содержащей 0,1% мометазона фууроата, 2 раза в сутки на 2 месяца. Общий курс терапии – 3 месяца (84 ± 3 дней).

Процедура **лазерофореза** заключалась в облучении очагов поражения с использованием низкоинтенсивного лазерного излучения (НИЛИ) последовательно в импульсном и непрерывном режиме с целью активации микроциркуляции, лимфодренажа, улучшения трофики и местного иммунитета, а также усиления проникновения активных действующих веществ топических препаратов (лазерофорез) и оказания синергичного влияния на восстановительные процессы в коже. Применяли лазерный терапевтический аппарат «Матрикс-

Уролог» (ООО НИЦ Матрикс, Россия, РУ № ФСР 2010/09814) инфракрасный, импульсный лазерный ЛО-904-20 с магнитной насадкой ЗМ-50, далее лазерной излучающей головкой КЛО-635-15.

Таблица 4 – Параметры наружной методики лазерной терапии в импульсном режиме

Параметры	Значения
Длина волны лазерного света, нм (спектр)	904 (ИК)
Режим работы лазера	Импульсный
Длительность светового импульса, нс	100–150
Мощность излучения, Вт	10–15
Плотность мощности, Вт/см ²	2–5
Частота, Гц	80
Экспозиция, мин	1,5
Количество зон воздействия	1
Локализация	Наружные половые органы
Методика	Дистантно, стабильно, на расстоянии 1 см от поверхности
Количество процедур на курс (ежедневно)	10

Таблица 5 – Параметры наружной методики лазерной терапии в непрерывном режиме

Параметры	Значения
Длина волны лазерного света, нм (спектр)	365
Режим работы лазера	Непрерывный
Мощность излучения, мВт	15
Плотность мощности, Вт/см ²	2–5
Частота, Гц	80–300
Экспозиция, мин	1,5
Количество зон воздействия	1
Локализация	Наружные половые органы
Методика	Дистантно, стабильно, на расстоянии 1 см от поверхности
Количество процедур на курс (ежедневно)	10

Процедуры проводились ежедневно утром, 10 сеансов, за 5–7 минут перед процедурой лазерного облучения наносился гель Панавир. Инструментом для определения дозы препарата являлась ногтевая фаланга указательного пальца. Использовали количество, выдавленного из тюбика препарата с отверстием диаметром 5 мм, занимающего в зависимости от площади поражения от 1/2 до 1/1 расстояния от его кончика до ближайшего сустава со стороны ладони. Далее в течение дня наносили ТГКС и гель Панавир в стандартном режиме.

Безопасность терапии оценивалась на каждом визите пациенток, что заключалось в регистрации нежелательных и серьезных нежелательных явлений и в оценке данных физикального обследования и лабораторных исследований, соответствующих общеклиническому скринингу.

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.

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.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Данные анамнеза обследованных женщин в общей группе больных

Регистрация данных анамнеза является не только обязательной процедурой в общем обследовании больных в каждом научном исследовании, но и в ряде случаев позволяет установить основные провоцирующие факторы развития изучаемой клинической проблемы. Определение перенесенной и сопутствующей патологии, регистрация приема лекарственных препаратов и характеристика образа жизни пациенток позволили определить основные предикторы и провоцирующие факторы склеротического лишая вульвы, а также эпидемиологические характеристики дерматоза.

При сравнении с группой здоровых добровольцев были определены основные коморбидные заболевания при СЛВ и ПВИ (Таблица 6).

Таблица 6 – Сопутствующая соматическая патология у пациенток с СЛВ и ПВИ

Соматическая патология	Больные (n=86) abc / %	Группа сравнения (n=30) abc / %
Инфекционные вирусные заболевания (вирусный гепатит, герпес лабиальный и генитальный, венерические бородавки)	79 91,86%*	22 73,33%
Хронические заболевания органов дыхания (бронхит, альвеолит, пневмосклероз)	22 25,58%	7 23,33%
Хронические заболевания ЛОР-органов (тонзиллит, гайморит, ринит, отит, фарингит)	26 30,23%	8 26,67%
Хронические заболевания органов пищеварения (гастрит, язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки, колит, проктит, холецистит, ЖКБ, панкреатит)	71 82,56%*	6 20,00%
Хронические заболевания мочевыделительной системы (пиелонефрит, мочекаменная болезнь, цистит, аномалии развития почек и мочевых путей)	33 38,37%	7 23,33%
Заболевания сердечно-сосудистой системы (гипертоническая болезнь, пролапс митрального клапана, ИБС)	11 12,79%	15 50,00%
Заболевания эндокринной системы (заболевания щитовидной железы, сахарный диабет, метаболический синдром)	44 51,16%*	6 20,00%

* различия достоверны по отношению к показателям в группе сравнения при $p < 0,05$

Суммируя данные по сопутствующей патологии в двух сравниваемых группах, было установлено, что в когорте больных женщин с СЛВ преобладали пациентки с сопутствующими заболеваниями эндокринной системы и желудочно-кишечного тракта. Также достоверно установлено, что в этой группе пациенток чаще регистрировали инфекционные вирусные заболевания.

При анализе литературных данных особый интерес вызвал вопрос структуры эндокринной патологии у пациенток со СЛВ. В данном исследовании также были выявлены различные эндокринные заболевания, структура которых представлены на Рисунке 4.

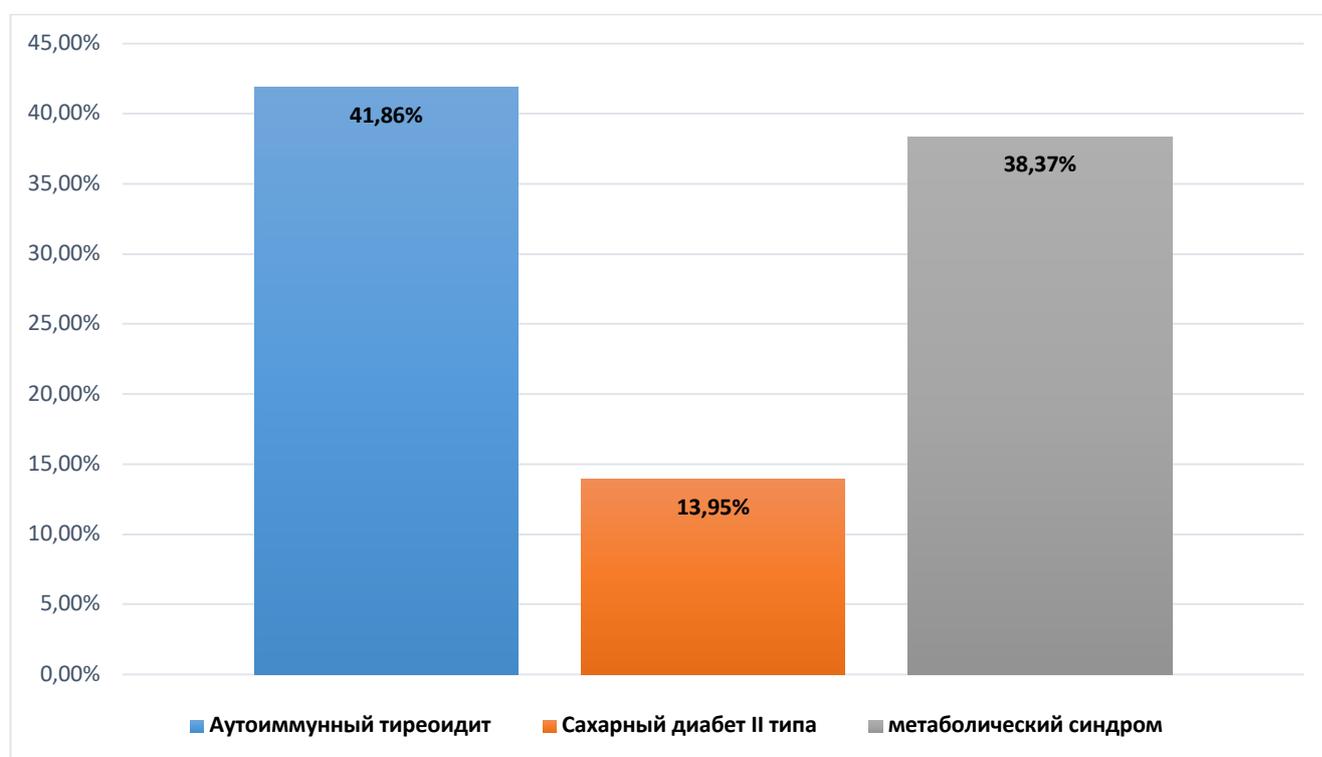


Рисунок 4 – Структура эндокринной патологии у женщин с СЛВ

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

Отдельно были проанализированы данные акушерского и гинекологического анамнеза (Таблица 7).

Таблица № 7 – Сравнительные данные гинекологического и акушерского анамнеза у больных СЛВ и ПВИ

Перенесенные гинекологические заболевания	Больные (n=86) абс / %	Группа сравнения (n=30) абс / %
Менопауза	13 15,12%	3 10,00%
Заболевания шейки матки	43 50,00%	17 56,67%
Миома матки	9 10,47%*	1 3,33%
Нарушения менструального цикла	29 33,72%*	2 6,67%
Инфекционно-воспалительные урологические заболевания (цистит, уретрит)	33 38,37%	11 36,67%
Воспалительные заболевания органов малого таза (сальпингоофорит, эндометрит, пельвиоперитонит)	55 63,95%*	9 30,00%
Перенесенные инфекции УГТ и ИППП	35 40,70%	13 43,33%
Раннее наступление менархе	6 6,98%	2 6,67%
Позднее наступление менархе	27 31,40%*	1 3,33%
Бесплодие	13 15,12%*	1 3,33%
Не вынашивание беременности	7 8,14%*	0
Внематочная беременность	3 3,49%*	0
Неразвивающаяся беременность	18 20,93%*	2 6,67%

* различия достоверны по отношению к показателям в группе сравнения при $p < 0,05$

Результаты данных анамнеза показали, что в общей группе больных достоверно чаще регистрировались миома матки (10,47%), нарушение менструального цикла (33,72%) и 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 беременностей.

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) (Таблица 8).

Таблица 8 – Анализ наследственности у больных СЛВ

Заболевание	Родственник	Больные (n=86) абс / %	Группа сравнения (n=30) абс / %
Склеротический лишай	Отец	1 1,16%*	-
	Мать	8 9,30%	-
	Пробанды	4 4,65%	-
Склеродермия	Отец	1 1,16%	-
	Мать	6 6,98%	1 3,33%
	Пробанды	-	-
Аутоиммунный тиреоидит	Отец	1 1,16%	-
	Мать	56 65,12%	4 13,33%
	Пробанды	43 50,00%	1 3,33%
Метаболический синдром	Отец	41 47,67%	4 13,33%
	Мать	36 41,86%	1 3,33%
	Пробанды	10 11,63%	-

* различия достоверны по отношению к показателям в группе сравнения при $p < 0,05$

При рассмотрении Таблицы 8 очевидным становится, что в общей группе больных женщин в значимом количестве регистрировалась наследственность по аутоиммунному тиреоидиту и метаболическому синдрому преимущественно. Также в редких случаях в анамнезе у родственников больных были отмечены склеротический лишай и склеродермия. В группе здоровых пациенток наследственность по склеротическому лишай отсутствовала, у матери одной больной имелась склеродермия и в единичных случаях регистрировались аутоиммунный тиреоидит и метаболический синдром.

При проведении регистрации данных анамнеза заболевания проводился анализ возраста появления первых симптомов склеротического лишая вульвы (Рисунок 5).

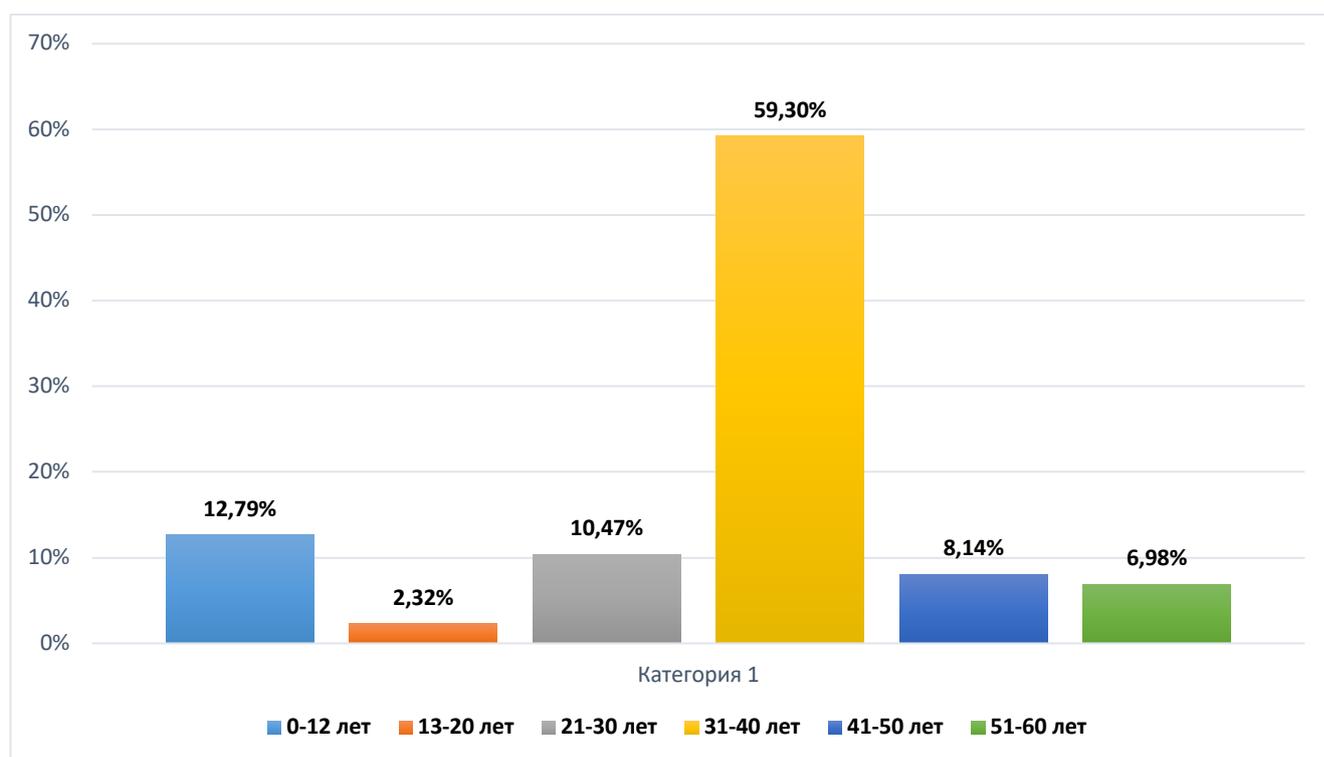


Рисунок 5 – Возраст первых проявлений СЛВ на фоне ПВИ УГТ у обследуемых пациенток

Согласно литературным данным пиком появления симптомов СЛВ является два возрастных периода: до наступления менархе и в период менопаузы. Важно подчеркнуть, что СЛВ на фоне ПВИ преимущественно развивался в период от 31-40 лет (51(59,30%).

Большинство из пациенток описывали одинаковые клинические истории, которые характеризовались поздней обращаемостью больных за медицинской помощью, вследствие смущения и стеснения, врачи гинекологи не замечали изменений в области наружных половых органов и при предъявлении жалоб на зуд вульвы проводили исследования на инфекции, передаваемые половым путем, и посевы на условно-патогенную биоту, далее при проведении лечения отмечалось отсутствие эффективности в большинстве случаев (64 (74,42%)). Основные методы предшествующего лечения СЛВ у женщин с ПВИ представлены на Рисунке 6.

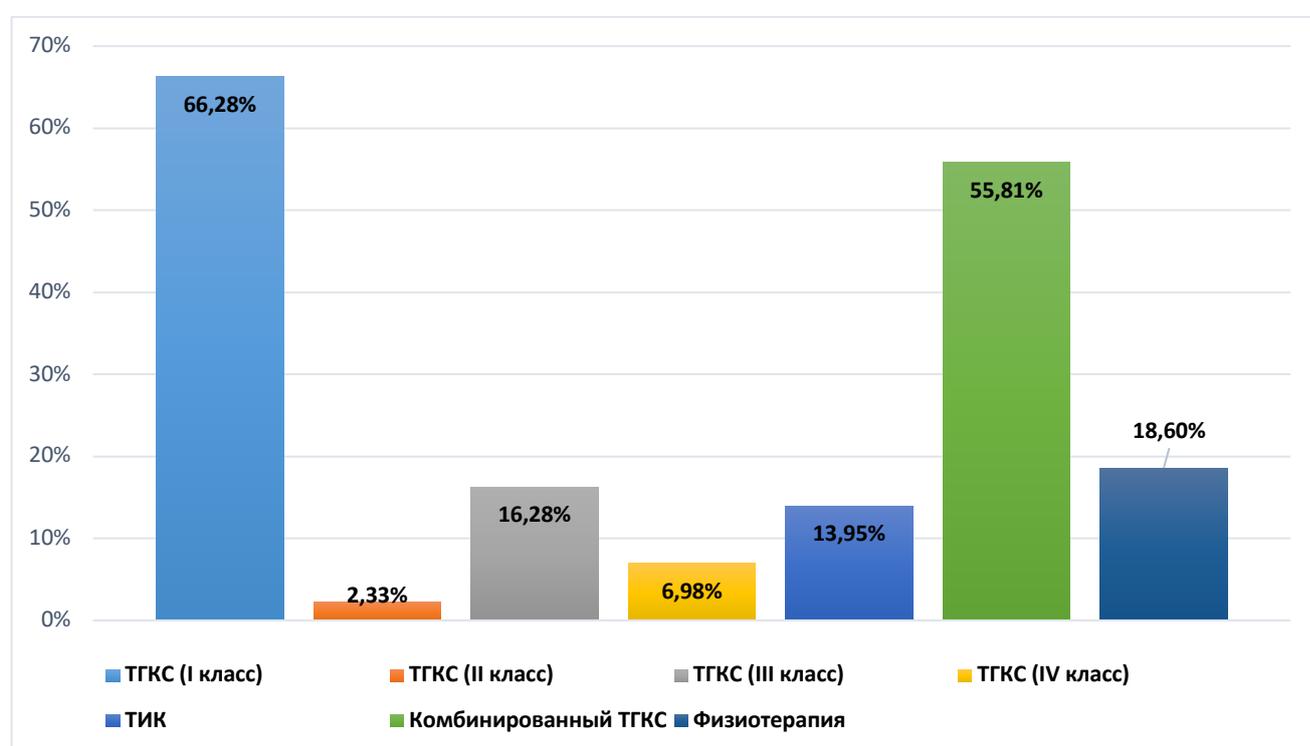


Рисунок 6 – Предшествующая терапии СЛВ у пациенток с ПВИ

При анализе методов лечения, которые применялись ранее для лечения женщин с СЛВ, была установлена причина низкой эффективности проводимой терапии. 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.

Учитывая тот факт, что у 33 женщин (38,37%) был диагностирован метаболический синдром, при проведении антропометрических измерений была

проведена регистрация ИМТ больных женщин, который в среднем составил $29,15 \pm 1,48$. В группе сравнения у здоровых женщин ИМТ был достоверно меньше и составил $23,55 \pm 2,69$ ($p < 0,05$).

3.2. Сравнительная клиническая характеристика общей группы больных со склеротическим лишаем вульвы

Для решения первой задачи данного исследования на начальном этапе были проанализированы данные клинического обследования женщин с СЛВ в сравнении с данными здоровых (добровольцев) женщин (группа сравнения).

3.2.1. Анализ субъективной симптоматики СЛВ у женщин с ПВИ

На наш взгляд, субъективные симптомы – это наиболее значимый фактор при СЛВ, влияющий на качество жизни пациенток. В этой связи было уделено пристальное и максимальное внимание исследователей к определению не только структуры жалоб, но и качеству субъективной симптоматики. Структура жалоб представлена на Рисунке 7.

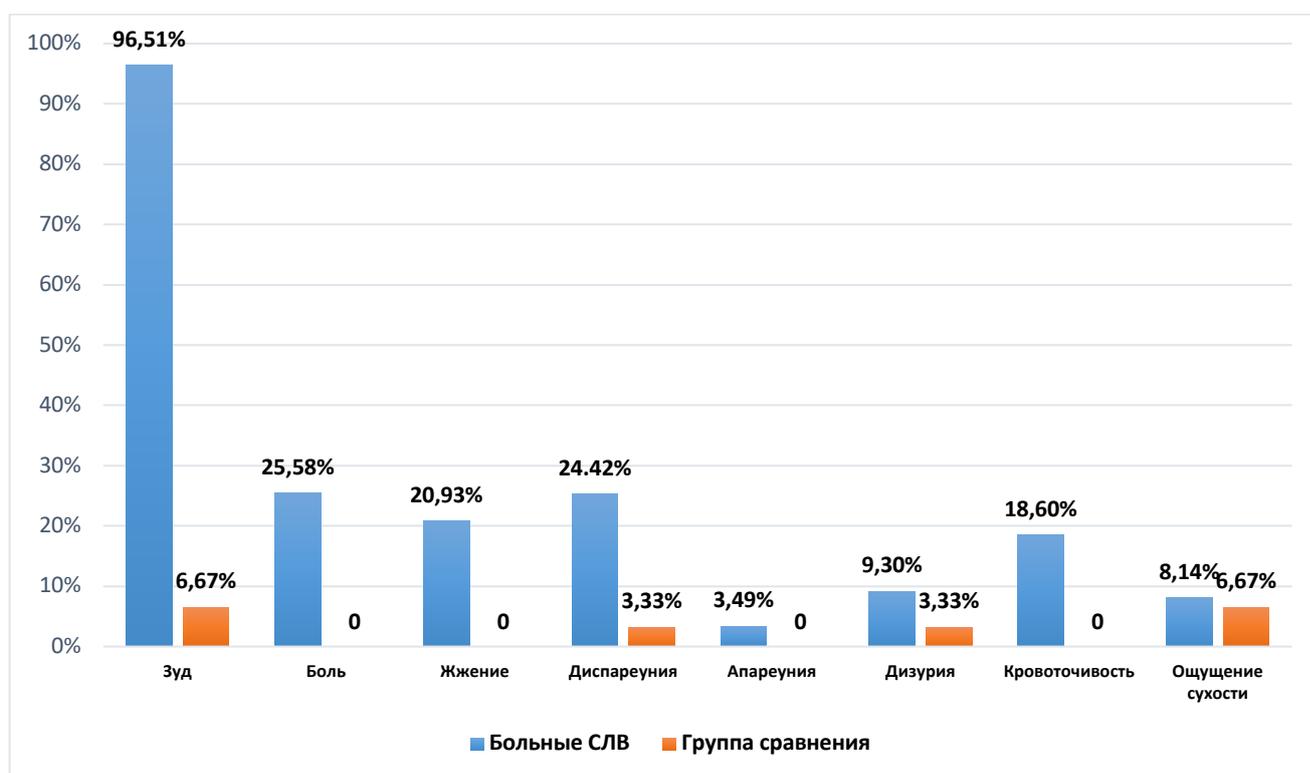


Рисунок 7 – Структура жалоб у больных СЛВ

Как видно из рисунка, ведущим симптомом при СЛВ являлся зуд, который регистрировался перед началом лечения у 83 женщин (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 7 наглядно показывает, что у пациенток из группы сравнения достоверно реже отмечались жалобы со стороны половых органов.

Далее нами было проанализировано качество зуда как основного симптома СЛВ. Те больные, которые отмечали зуд в области половых органов, описывали данный симптом по-разному. С целью оптимизации информации по субъективной симптоматике интенсивность зуда была оценена при помощи ВАШ. В результате расчетов средние показатели по данному индексу в общей группе больных составили $7,26 \pm 0,14$, что соответствовало «умеренному» зуду. Распределение женщин с СЛВ по интенсивности зуда представлено на Рисунке 8.

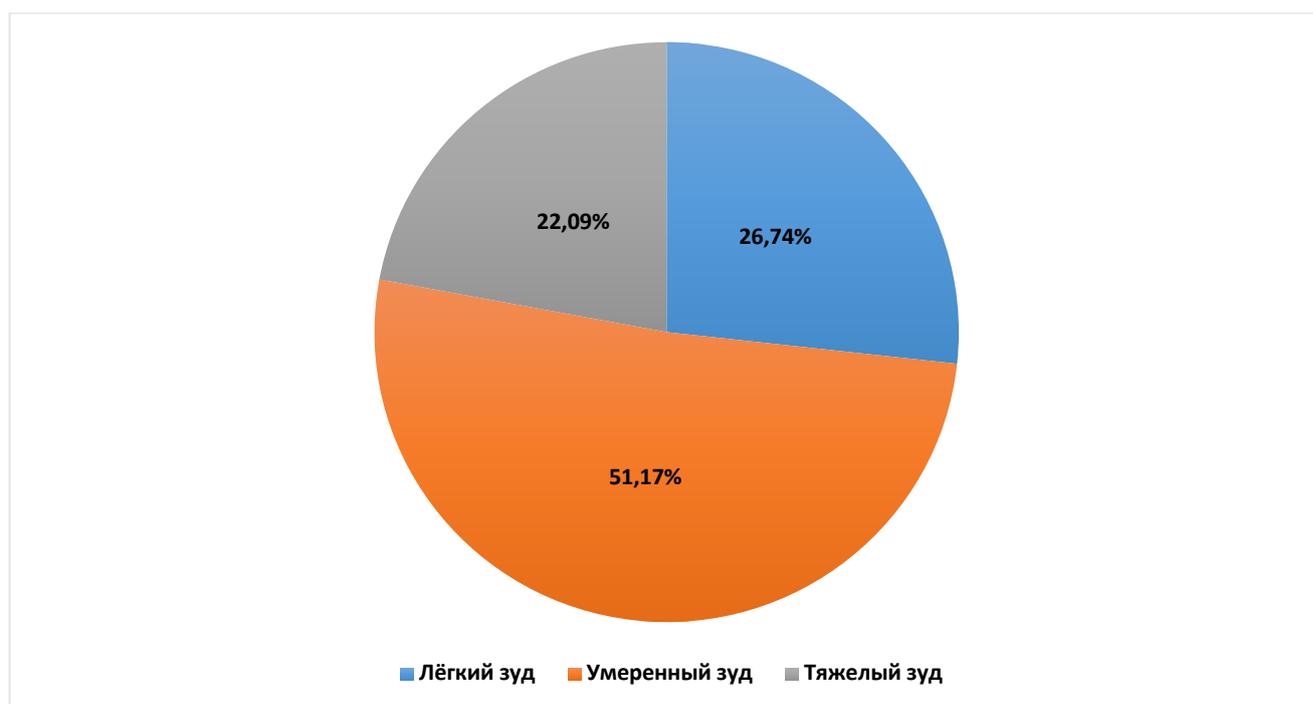


Рисунок 8 – Распределение больных по степени тяжести зуда

Анализ интенсивности зуда 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 $9,28 \pm 0,17$.

Суточный ритм зуда варьировал: наиболее часто больные отмечали зуд, который их значимо беспокоил в вечерние время суток – (57 (66,28%); преимущественно дневной зуд был у 7 женщин (8,14%); не зависимо от времени суток зуд появлялся у 8 больных женщин СЛВ (9,30%). Важно подчеркнуть, что только 14 женщин (16,28%) сообщали о нарушении сна вследствие появления зуда в области вульвы в ночное время.

Интенсивность боли/жжения у пациенток с СЛВ была трактована как «легкая» – средний балл по ВАШ $3,58 \pm 1,11$, что характеризовало тот факт, что боль может сопутствовать зуду при склеротическом лишае вульвы, однако, не является ведущим симптомом, носит легкий характер, и регистрируется у незначительного количества больных. Важно учесть, что боль и зуд является субъективными симптомами и измерение их интенсивности происходит на основании данных, предоставляемых нам пациентками, которые не всегда могут отличить эти симптомы друг от друга.

3.2.2. Клиническая картина СЛВ у женщин с ПВИ

Осмотр вульвы и перианальной области у больных женщин, вошедших в исследование, позволил определить основные клинические характеристики течения СЛВ в сочетании с ПВИ, что отражено в Таблице 9.

Таблица 9 – Клинические признаки и выраженность симптомов СЛВ у женщин с ПВИ

Симптом	Больные (n=86) абс/%	Выраженность симптома
Белесые пятна	86 100,00%	3,22±0,24
Папулы и бляшки	70 81,40%	2,79±0,57
Эритема	24 27,91%	1,27±0,05
Атрофия	5 5,81%	1,95±0,57
Пурпура/экхимозы	21 24,42%	3,11±0,45
Трещины	29 33,72%	2,96±0,47
Эрозии	12 13,95%	2,46±0,44
Стеноз влагалища	4 4,65%	1,11±0,01
Стеноз уретры	2 2,33%	1,00±0,00
Деформация или потеря архитектуры половых губ	68 79,07%	3,09±0,89
Деформация клитора	57 66,28%	2,39±0,04

Клиническая картина склеротического лишая вульвы у всех женщин с выявленной ПВИ урогенитального тракта характеризовалась наличием белесоватых пятен различной выраженности: от мелких и единичных до сплошного поражения. Средняя интенсивность белых пятен у больных, вошедших в исследование, составила 3,22±0,24 балла. Также наиболее частым симптомом СЛВ (у 81,40%) было наличие папул и бляшек фарфорово-белого цвета с уплотнением, средней выраженности (2,79±0,57 баллов). Площадь поражения также была различной и в среднем составила 45,98±2,45%. У 24 (27,91%) женщин наблюдалась эритема как правило вокруг очагов пятен, папул и бляшек, однако выраженность гиперемии была незначительной (1,27±0,05 балла). Атрофия кожи и слизистой оболочки в легкой степени тяжести выявлялись у 5,81% случаев. Достаточно частым симптомом (24,42%) являлось периодическое появление пурпуры и экхимозов с преимущественной локализацией в области малых половых

губ или вокруг входа во влагалище, интенсивность которых была выраженной ($3,11 \pm 0,45$ балла). Следствием длительного течения и выраженного поражения при СЛВ являлись трещины, которые располагались преимущественно в перианальной области и промежности. Трещины определялись у 29 женщин (33,72%) и сопровождалась болью и жжением, особенно при акте дефекации и при половых контактах. Реже (у 12 (13,95%) больных) при осмотре пациенток наблюдались эрозии, чаще всего единичные, средней величины. Эти женщины как правило предъявляли жалобы на зуд. Одним из признаков, значительно влияющим на качество жизни обследуемых, являлось сужение входа во влагалище и наружного отверстия уретры. Данные клинические симптомы выявлялись достаточно редко (у 4 (4,65%) и 2 (2,33%) женщин соответственно), имели слабую выраженность, но в значительной степени сказывались на качестве половой жизни и процессе мочеиспускания. В значительном проценте случаев (79,07% женщин) и сильной выраженности ($3,09 \pm 0,89$ баллов) наблюдалась деформация и потеря архитектуры малых половых губ. При опросе пациенток выяснилось, что данное состояние вызывало у них крайнюю обеспокоенность, так как достаточно быстро прогрессировало. Спайки и деформация клитора регистрировалась у 66,28% женщин и нередко являлись одним из первых симптомов дерматоза, выраженность нарушения архитектуры клитора была преимущественно средней степени тяжести ($2,39 \pm 0,04$ баллов). Таким образом, наиболее частыми и выраженными симптомами СЛВ в сочетании с ПВИ были папулы, бляшки и пятна, трещины различной степени выраженности, реже нарушение архитектуры малых половых губ и деформация клитора.

Очаги СЛВ у 48 женщин (55,81%) имели форму цифры 8 за счёт одновременного поражения кожи вульвы и перианальной области (Рисунки 9, 10). Изолированное расположение СЛВ вульвы было зарегистрировано у 36 (41,86%) женщин и только у 2 больных (2,33%) наблюдалось изолированное поражение перианальной области (Рисунки 11, 12). У 11 женщин (12,79%) отмечалось дополнительное наличие очагов СЛ, располагавшихся экстрагенитально (Рисунки 13, 14, 15): у 3 (3,49%) – в области кожи паховых складок и у 4-х больных (4,65%)

– на коже ягодиц и внутренней поверхности бедер. У остальных женщин (4 /4,65%) были выявлены очаги СЛ на коже молочных желез и запястий.

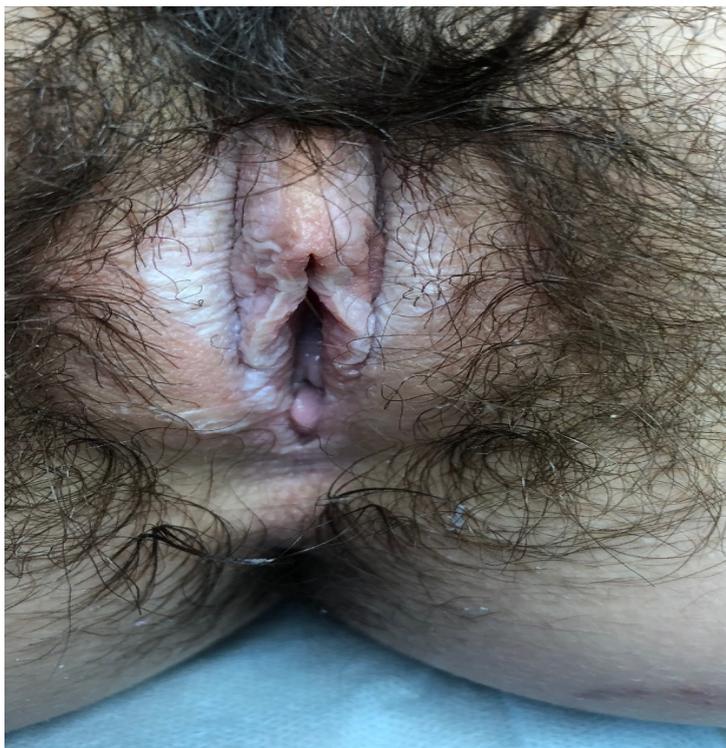


Рисунок 9 – Клиническая картина СЛВ у пациентки с выявленной ПВИ

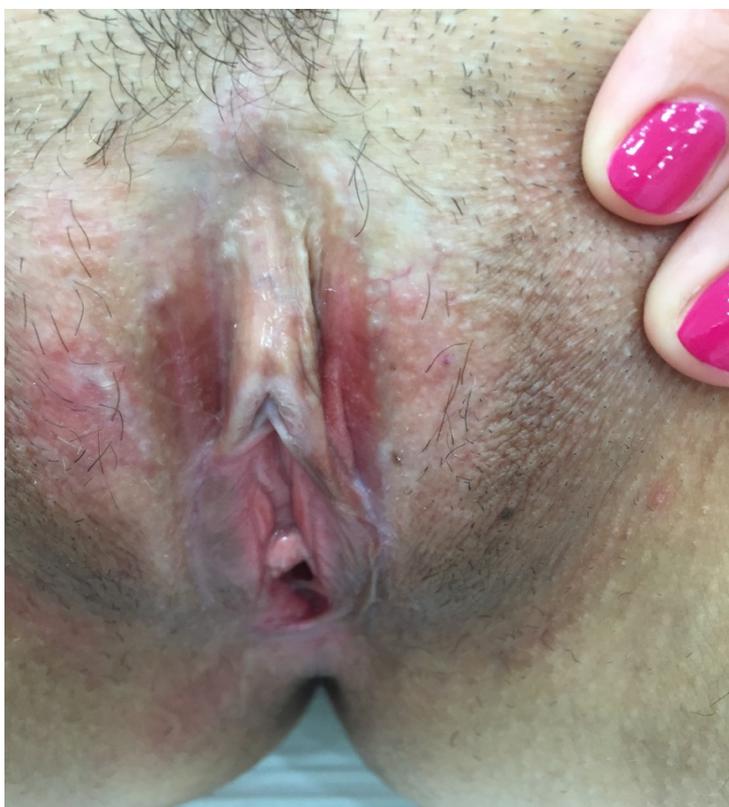


Рисунок 10. Клиническая картина СЛВ у пациентки с выявленной ПВИ

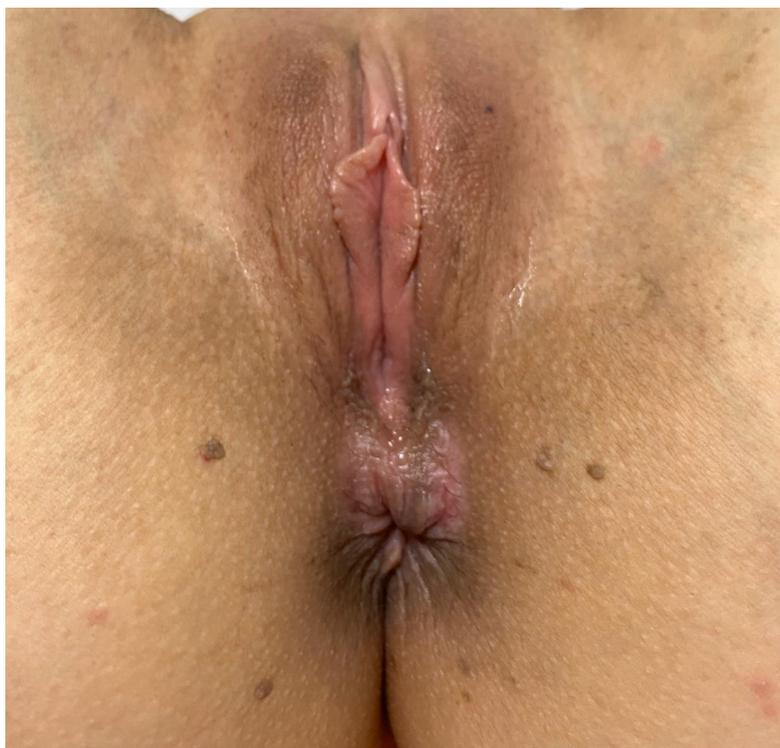


Рисунок 11. Клиническая картина СЛВ в перианальной области и паховых складок у пациентки с выявленной ПВИ



Рисунок 12. Клиническая картина СЛВ и в перианальной области у пациентки с выявленной ПВИ



Рисунок 13 – Клиническая картина СЛВ и в перианальной области и паховых складок у пациентки с выявленной ПВИ



Рисунок 14 - Клиническая картина СЛ на коже запястий у пациентки с СЛВ выявленной ПВИ



Рисунок 15 - Клиническая картина СЛВ и поражение кожи живота у пациентки с выявленной ПВИ

3.3. Результаты лабораторного обследования пациенток с СЛВ и ПВИ

На этапе скрининга всем пациенткам были проведены лабораторные исследования согласно протоколу (Таблица 10).

Таблица 10 – Показатели клинического анализа крови у больных до лечения

Лабораторный показатель	Ед. измерения	Больные (n=86)	Группа сравнения (n=30)	Референсные значения
Гемоглобин	г/л	119,77±2,19*	136,11±3,05	120-140
Эритроциты	х10 ¹² /л	3,55±0,15	3,99±0,24	3,9-4,7
Лейкоциты	х10 ⁹ /л	4,99±0,24*	7,98±0,22	4-9
Сегментоядерные нейтрофилы	%	46,57±1,25*	54,08±2,35	47-72
Палочкоядерные нейтрофилы	%	3,58±0,35*	4,98±0,22	1-6
Лимфоциты	%	38,56±2,04*	26,47±2,17	19-37
Моноциты	%	4,17±0,34	4,55±0,25	3-11
Базофилы	%	0,04±0,001	0	0-1
Эозинофилы	%	12,28±0,13*	2,01±0,02	1-5
СОЭ	мм/ч	9,08±0,07*	5,12±0,45	2-10

* различия достоверны по отношению к группе сравнения при $p < 0,05$

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.

Таблица 11 – Сравнительное исследование показателей биохимического анализа крови у больных до лечения

Лабораторный показатель	Ед. измерения	Больные (n=86)	Группа сравнения (n=30)	Референсные значения
Холестерин	ммоль/л	4,55±0,33*	3,87±0,21	3-6
Триглицериды	ммоль/л	1,96±0,09	1,22±0,06	0,34-3,0
Глюкоза	ммоль/л	4,51±0,42	4,27±0,56	3,88-5,83
АсАТ	ед/л	17,25±2,07	19,54±3,09	<34
АлАТ	ед/л	13,85±3,66	14,37±2,22	<31
Билирубин общий	мкмоль/л	13,53±1,08	14,05±2,16	8,5-20,5
Щелочная фосфатаза	ед/л	342,15±21,54	359,51±33,47	278-830
Креатинин	ммоль/л	88,24±7,08	81,11±11,18	53-97
Сывороточное железо	мкмоль/л	8,04±1,09*	21,08±1,14	8,9-30,4
АСЛ-О	ед/мл	94,25±15,09	79,22±9,14	<200
Ревматоидный фактор	МЕ/мл	19,08±2,11	12,67±0,24	<50
СРБ высокочувств.	мг/л	1,39±0,17	1,01±0,05	<5

* различия достоверны по отношению к группе сравнения при $p < 0,05$

Несмотря на то, что проведение клинического и биохимического исследования крови является стандартной процедурой на момент скрининга и преследует цели регистрации показателей для выявления критериев включения и невключения, результаты сравнения показателей биохимического исследования крови установили достоверные отклонения у пациенток с СЛВ. При этом 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 уrogenитального тракта и, в том числе, с поверхности вульвы, включающее микроскопическое, культуральное исследование и ПЦР-диагностику (Таблица 12).

Таблица 12 – Результаты микробиологического исследования отделяемого из уrogenитального тракта

Микроскопическое исследование отделяемого из уrogenитального тракта и вульвы								
Анализируемые признаки	Больные (n=86) абс / %				Группа сравнения (n=30) абс / %			
	U	C	V	Vulva	U	C	V	Vulva
	<i>Лейкоциты</i>							
Единичные в препарате	70 81,4%	0 *	7 8,14%	75 87,21%	25 83,33%	5 16,67%	5 16,67%	27 90,0%
<10 в поле зрения	16 18,6%	58 67,44% *	26 30,23%	11 12,9%	5 16,67%	11 36,67%	11 36,67%	3 10,0%
>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 40,0%
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 60,0%
	<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%	30 100,0%	11 36,67%
Другие палочки (грам “+”, грам “-”)	70 81,4% *	53 61,63% *	59 68,6% *	62 72,09% *	11 56,67%	8 26,67%	8 26,67%	10 33,33%
Кокки (грам “+”)	16 18,6% *	26 30,23% *	16 18,60%	28 32,56% *	15 50,0%	3 10,0%	3 10,0%	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 12 – Результаты микробиологического исследования отделяемого из урогенитального тракта

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

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. Идентификация вирусов папилломы человека в биообразцах соскобов из урогенитального тракта и вульвы позволила установить, что наиболее часто ДНК ВПЧ определялась в клетках цилиндрического эпителия цервикального канала, где выявлялись генотипы как высокого (16 и 18), так и низкого онкогенного риска (6 и 11). Во влагалище чаще определялись генотипы низкого онкогенного риска (6 и 11).

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.

3.4. Результаты тестирования пациенток с СЛВ и ПВИ

Немаловажным аспектом большинства заболеваний является его влияние на качество жизни пациентов, что побуждает больных обращаться за медицинской помощью и в целом может сказываться на повседневной активности, работоспособности, и в случае с локализацией процесса на половых органах, и на сексуальной активности. В данном исследовании был использован специализированный тест-опросник VQLI, разработанный для пациенток с заболеваниями вульвы, который описан подробно в Главе II. Результаты тестирования представлены на Рисунке 16.

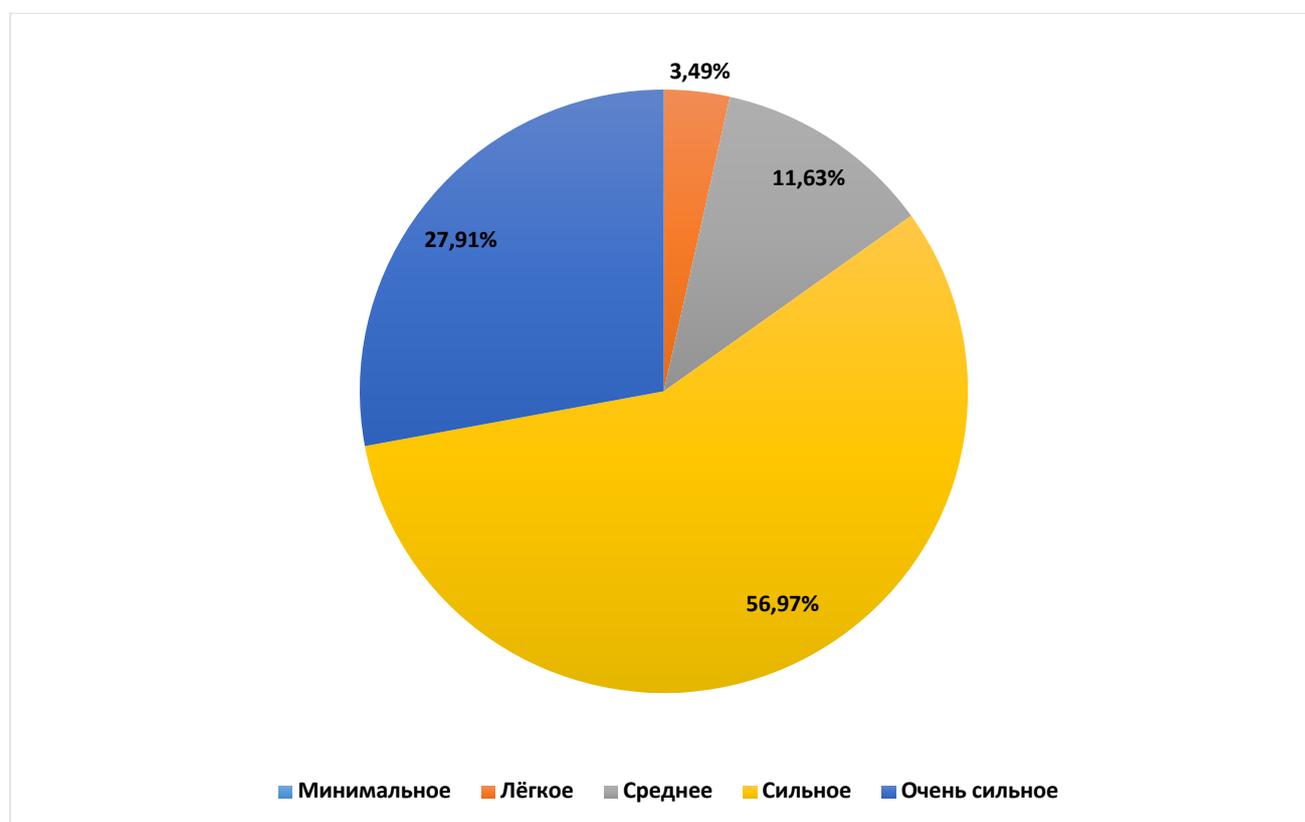


Рисунок 16 – Оценка влияния СЛВ на фоне ВПЧ инфекции на качество жизни пациенток

Интерпретация результатов тестирования больных женщин позволила установить, что данное заболевание в серьезной степени влияет на большинство аспектов жизни пациенток. В подавляющем большинстве (у 49 женщин (56,97%))

оно оказывает сильное влияние на качество жизни женщин, очень сильное влияние было зарегистрировано у 24 (27,91%) больных, среднее – у 10 (11,63%) и легкое – у 3 (3,49%). Важно отметить, что ни у одной респондентки не было зарегистрировано минимальное влияние или его отсутствие. Таким образом, субъективная симптоматика СЛВ, выраженные дефекты анатомии вульвы способствовали серьезному снижению качества жизни большинства больных.

3.5. Результаты проводимой терапии СЛВ у женщин с выявленной ПВИ

Перед проведением любых действий, предусмотренных протоколом по данному исследованию, все пациентки имели возможность ознакомиться с информированными согласиями и задать вопросы исследователю. После этого информированные согласия подписывались пациентками в двух экземплярах, один из которых выдавался им на руки. На скрининговом визите все пациентки были подвергнуты процедуре определения соответствия критериям включения и несоответствия критериям исключения. Были проведены лабораторные исследования, подтверждающие наличие ВПЧ-инфекции.

На визите 1 (день 1 ± 3) пациентки были рандомизированы на три терапевтические группы. Методы терапии в каждой группе детально описаны в Главе II. В группу I (контрольная) было включено 28 женщин с СЛВ и ПВИ, которым была проведена стандартная терапия со ступенчатым использованием топических глюкокортикостероидов. Группу II составили 29 женщин с СЛВ и ПВИ, которым была проведена комплексная терапия с местным и системным применением противовирусного препарата Панавир на фоне ступенчатого применения ТГКС. Группу III составили 29 женщин с СЛВ и выявленной ПВИ уrogenитального тракта, которым была проведена комбинированная терапия с использованием методики лечения, которая применялась во второй группе в комбинации с НИЛИ в виде лазерофореза непрерывном и импульсном режиме.

Активная фаза лечения в каждой группе составила 3 месяца (84 ± 3 дней). За 84 дня активной терапии пациентки совершили 5 визитов (14, 28, 56 и 84 день), на которых проводилась клиническая и лабораторная оценка безопасности

проводимой терапии и динамики субъективных симптомов и объективных показателей, характеризующих склеротический лишай вульвы и папилломавирусную инфекцию уrogenитального тракта согласно протоколу. Период последующего наблюдения составил 6 месяцев – на 292 ± 3 день проводилась оценка отдаленных результатов.

3.5.1. Динамика субъективных симптомов СЛВ в результате проводимой терапии у женщин с выявленной ПВИ

Жалобы на зуд были основным симптомом склеротического лишая вульвы. Именно наличие зуда являлось основной причиной социальной и сексуально дезадаптации пациенток. Таким образом, снижение интенсивности зуда и его полное устранение являлось важной целью терапии и основным критерием эффективности лечения. Динамика средних значений шкалы ВАШ представлена на Рисунке 17.

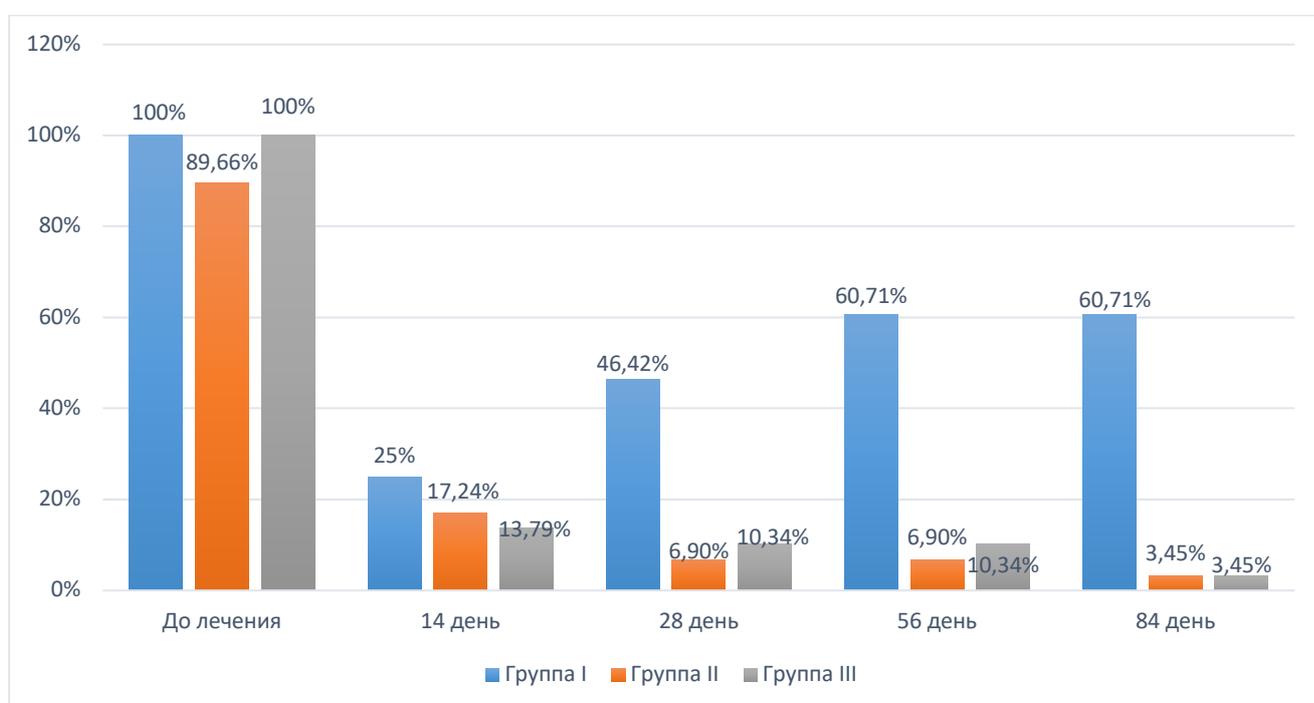


Рисунок 17 – Количество пациенток, предъявлявших жалобы на зуд в процессе лечения

До начала терапии активные жалобы на зуд предъявляли 83 пациентки (96,51%). На каждом визите при помощи визуальной аналоговой шкалы производилась оценка зуда. 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.

Анализ активности зуда также проводился на каждом визите. До начала проводимой терапии в первой группе больных средний балл интенсивности зуда составил $7,14 \pm 0,11$ баллов, во второй – $7,37 \pm 0,21$ баллов, в третьей $7,27 \pm 0,10$ баллов. В первой группе через 14 дней лечения средний балл зуда составил $3,12 \pm 0,54$, через 28 дней $3,14 \pm 0,28$ баллов, через 56 дней – $3,09 \pm 0,48$ и через 84 дня – $3,88 \pm 1,05$. То есть средние показатели интенсивности зуда соответствовали легкому зуду (до 5 баллов) и ни у одной больной они не превышали порог 5 баллов в течение всего курса лечения. Во второй группе через 2 недели лечения средний балл активности зуда составил $3,19 \pm 0,12$, через 14 дней – $2,15 \pm 0,14$ баллов, через 28 дней – $1,98 \pm 0,09$ баллов, через 56 дней – $1,49 \pm 0,08$ и через 84 дня – $1,88 \pm 0,24$. В третьей группе была аналогичная второй группе динамика интенсивности зуда: через 14 дней $3,08 \pm 0,09$, через 28 дней – $1,54 \pm 0,65$ баллов, через 56 дней – $1,18 \pm 0,03$ и через 84 дня – $1,16 \pm 0,05$. Таким образом, во второй и третьей группах, как и в первой группе, ни у кого из пациенток в процессе лечения не было отмечено зуда, который бы соответствовал параметрам среднего

или сильного, но сравнительный анализ показал достоверно более низкие показатели, чем в первой группе пациенток ($p < 0,05$).

Относительно других жалоб, которые предъявляли больные до лечения, также отмечалась выраженная динамика во всех группах (Таблица 13).

Таблица 13 – Сравнительный анализ динамики субъективных симптомов в результате лечения

Показатель	Сроки терапии	Группа I (n=28) абс / %	Группа II (n=29) абс / %	Группа III (n=29) абс / %
Боль	<i>До лечения</i>	7 25%	6 20,69%	9 31,03%
	<i>После лечения</i>	3 17,86%	0	0
Жжение	<i>До лечения</i>	5 17,86%	10 34,48%	3 10,34%
	<i>После лечения</i>	4 14,29%	2 6,90%	0
Диспареуния	<i>До лечения</i>	6 21,43%	8 27,59%	7 24,14%
	<i>После лечения</i>	5 17,86%	1 3,45%	1 3,45%
Апареуния	<i>До лечения</i>	-	1 3,45%	2 6,90%
	<i>После лечения</i>	-	1 3,45%	2 6,90%
Дизурия	<i>До лечения</i>	1 1,16%	6 20,69%	1 3,45%
	<i>После лечения</i>	0	0	0
Кровоточивость	<i>До лечения</i>	3 10,71%	5 17,24%	8 27,59%
	<i>После лечения</i>	0	0	0
Сухость	<i>До лечения</i>	3 10,71%	1 3,45%	3 10,34%
	<i>После лечения</i>	2 7,14%	0	0

Из таблицы следует, что 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. Апореуния не разрешилась вследствие формирования выраженного склерозирования и, видимо, недостаточных сроков терапии в рамках данного исследования.

3.5.2. Динамика клинических симптомов СЛВ в результате проводимой терапии у женщин с выявленной ПВИ

Наиболее значимым показателем эффективности проводимой терапии являлись данные по динамике клинических симптомов в результате лечения (Таблица 14).

В результате проводимой стандартной терапии **в первой группе** пациенток достоверное уменьшение количества больных с выявленными симптомами СЛВ наблюдалось при регистрации наличия белесых пятен через 12 недель лечения до 75%, папул и бляшек – на 28 день лечения и к окончанию терапии до 32,14% и 21,43% соответственно. Эритема не регистрировалась ни у одной женщины на этапе 28 дней лечения, однако к окончанию лечения покраснение вульвы было отмечено у 10,71% больных, что трактовалось как рецидив СЛВ. Пурпура и экхимозы разрешились не у всех пациенток на фоне стандартной терапии и регистрировались у 7,14% больных через 4 недели и у 21,43% – через 3 месяца наблюдения, что также свидетельствовало об обострении и недостаточно стойком ответе при проведении данного метода лечения при наличии ПВИ у больных СЛВ. Трещины и эрозии к концу периода наблюдения у больных первой группы не отмечались. Деформация клитора разрешилась у 8 женщин, но к окончанию лечения отмечалась у 39,29% больных. Отсутствие достоверного уменьшения количества больных в данной группе было зарегистрировано по следующим показателям: атрофия, стеноз влагалища, деформация и нарушение архитектоники губ. К окончанию терапии клиническая ремиссия констатирована у 25,00% женщин.

Таблица 14 – Сравнительный анализ динамики клинических симптомов в результате лечения

Симптом	Группа I (n=28) абс / %			Группа II (n=29) абс / %			Группа III (n=29) абс / %		
	До лечения	Через 28 дней	После лечения (12 недель)	До лечения	Через 28 дней	После лечения (12 недель)	До лечения	Через 28 дней	После лечения (12 недель)
Белесые пятна	28 100%	26 92,86%	21 75%*	29 100%	7 24,14%*#	3 10,34%*#	29 100%	5 17,24%*#	2 6,90%*#
Папулы и бляшки	25 89,29%	9 32,14%*	6 21,43%*	22 75,86%	5 17,24%*#	3 10,34%#	23 79,31%	2 6,90%*#	2 6,90
Эритема	7 25%	0*	3 10,71%*	8 27,59%	0*	0*#	9 31,03%	0*	0*#
Атрофия	1 3,57%	1 3,57%	1 3,57%	2 6,90%	2 6,90%	2 6,90%	2 6,90%	2 6,90%	2 6,90%
Пурпура/ экхимозы	8 28,57%	2 7,14%*	6 21,43%*	5 17,24%	0*#	0*#	8 27,59%	0*#	0*#
Трещины	10 35,71%	2 7,14%*	0*	10 34,48%	2 6,90%*	1 3,45%*	9 31,09	0*#	0*
Эрозии	3 10,71%	0*	0*	3 10,34%	0*	0*	6 20,69%	0*	0*
Стеноз влагалища	1 3,57%	1 3,57%	1 3,57%	2 6,90%	2 6,90%	2 6,90%	1 3,45%	1 3,45%	1 3,45%
Стеноз уретры	0	0	0	1 3,45%	1 3,45%	1 3,45%	1 3,45%	1 3,45%	0
Деформация или потеря архитектуры половых губ	24 85,71%	22 78,57%	20 71,43%	21 72,41%	8 27,59%*#	6 20,69%*#	23 79,31%	2 6,90%*#	1 3,45%*#
Деформация клитора	18 64,29%	16 57,14%	11 39,29%*	20 68,97%	7 24,14%*	7 24,14%*	19 65,52%	5 17,24%	5 17,24%

* различия достоверны по отношению к показателям до лечения при $p < 0,05$;

- различия достоверны по отношению к аналогичным показателям в первой группе при $p < 0,05$

Проводимая терапия **во второй группе** пациенток способствовала достоверному снижению количества больных с наличием белесых пятен через 28 дней и 12 недель наблюдения до 24,14% и 10,34% соответственно, также выражено и достоверно снизилось количество женщин, у которых регистрировались явления папул и бляшек в области вульвы до 17,24% через 4 недели лечения и до 10,34% к окончанию периода наблюдения. Такие симптомы СЛВ как эритема, пурпура и экхимозы, а также эрозии у больных второй группы полностью разрешились и не рецидивировали у этих пациенток в течение всех 12 недель динамического наблюдения. При этом важным показателем эффективности терапии в данной группе пациенток отмечалось достоверное уменьшение количества больных с явлениями трещин, деформации и потери архитектоники половых губ и клитора. Отсутствие достоверно значимого уменьшения количества больных в данной группе наблюдалось по следующим показателям: атрофия, стеноз влагалища и уретры. Важно подчеркнуть, что в данной группе были зафиксированы статистически значимые различия результатов лечения по сравнению с первой группой по следующим показателям: белесые пятна, папулы и бляшки, пурпура и экхимозы, трещины, эрозии, деформация половых губ и нарушение архитектоники клитора. В данной группе клиническая ремиссия констатирована у 89,65% больных.

В третьей группе пациенток в результате проведения комбинированной терапии было получено наиболее значимое уменьшение количества больных по большинству симптомов СЛВ. Было констатировано полное устранение у всех пациенток следующих симптомов: эритема, пурпуры и экхимозы, трещины, которые полностью разрешились через 4 недели терапии, а стеноз уретры у одной женщины полностью был устранен к окончанию периода наблюдения. Остальные симптомы СЛВ также значительно быстрее разрешались, чем в первой и второй группах. Снижение количества пациенток с наличием белесых пятен в аногенитальной области отмечалось уже через 4 недели лечения (до 17,24%) и к окончанию лечения снизилось до 6,90%. Папулы и бляшки через 28 дней и через 3 месяца отмечались только у 6,90% больных. В данной группе клиническая

ремиссия была достигнута у 93,10% больных. Анализ динамики выраженности клинических симптомов в каждой группе пациенток представлен в Таблице 15.

При наблюдении и констатации выраженности симптомов на фоне лечения было установлено, что лечение способствовало достоверному снижению данных показателей в каждой группе больных, однако были получены различия между группами. В **первой группе** больных через 28 дней было установлено достоверное снижение выраженности белесых пятен на 53,15%, папул и бляшек – на 44,29%, пурпуры и экхимозов – на 66,56%, трещин – на 58,84%, полностью разрешились эритема и эрозии. Через 12 недель терапии трещины и эрозии полностью исчезли у всех больных, выраженность белесых пятен увеличилась до $2,14 \pm 0,17$ баллов, что составило 35,74% снижение от начальных показателей. Степень выраженности папул и бляшек, а также пурпур и экхимозов продолжала уменьшаться в результате терапии – на 86,79% и 69,75% соответственно.

Переносимость лечения в первой группе больных была хорошей: у 3-х женщин (10,14%) отмечались явления усиления зуда при нанесении ТГКС на начальных этапах, однако они переносились хорошо и быстро самостоятельно купировались, что не потребовало отмены терапии. Значимых клинических отклонений в показателях лабораторных исследований не зарегистрировано.

Во **второй группе** комплексная терапия способствовала сравнительно большему достоверному снижению выраженности симптомов СЛВ. Так, через 28 дней лечения выраженность белесых пятен снизилось на 67%, папул и бляшек – на 68,68%, трещин – на 66,11%, деформации клитора – на 46,19%. Эритема, пурпура, экхимозы и эрозии полностью разрешились и более не рецидивировали. По окончании терапии продолжилось снижение интенсивности белесых пятен, деформации клитора, а также было зарегистрировано достоверное снижение интенсивности деформации половых губ на 51,39%. Остальные показатели остались на уровне периода в 28 дней. Важно отметить, что динамика большинства симптомов СЛВ (белесые пятна, папулы и бляшки, эритема, пурпура и экхимозы, трещины, эрозии, нарушение архитектоники половых губ и клитора) была достоверно более выраженной, чем в первой группе.

Таблица 15 – Сравнительный анализ динамики выраженности клинических симптомов в результате лечения

Симптом	Группа I (n=28)			Группа II (n=29)			Группа III (n=29)		
	До лечения	Через 28 дней	После лечения 12 недель	До лечения	Через 28 дней	После лечения 12 недель	До лечения	Через 28 дней	После лечения 12 недель
Белесые пятна	3,33±0,25	1,56±0,13*	2,14±0,17*	3,09±0,22	1,02±0,03*	0,56±0,05*#	3,24±0,25	1,24±0,09*	0,50±0,03*#
Папулы и бляшки	2,80±0,57	1,56±0,05*	1,37±0,07*	2,81±0,55	0,88±0,04*	1,00±0,00*#	2,76±0,59	1,00±0,00*#	0,76±0,04*#
Эритема	1,30±0,07	0*	1,45±0,03	1,28±0,05	0*	0*#	1,23±0,03	0*	0*#
Атрофия	2,00±0,00	2,00±0,00	2,00±0,00	1,96±0,55	1,57±0,03#	1,57±0,03	1,93±0,57	1,00±0,00*#	1,00±0,00*#
Пурпура/ экхимозы	3,14±0,48	1,05±0,05*	0,95±0,03*	3,09±0,45	0*#	0*	3,10±0,42	0*#	0*#
Трещины	2,94±0,48	1,21±0,15*	0*	2,95±0,44	1,00±0,00*#	1,00±0,00*#	2,99±0,49	0*#	0*
Эрозии	2,48±0,45	0*	0*	2,46±0,49	0*#	0*	2,44±0,38	0*#	0*
Стеноз влагалища	1,00±0,00	1,00±0,00	1,00±0,00	1,05±0,01	1,05±0,01	1,05±0,01	1,21±0,005	1,00±0,00	1,00±0,00
Стеноз уретры	-	-	-	1,00±0,00	1,00±0,00	1,00±0,00	1,00±0,00	1,00±0,00	0*
Деформация или потеря архитектуры половых губ	3,26±1,08	2,05±0,59	2,47±0,55	3,25±0,92	2,19±0,51	1,58±0,24*#	2,76±0,67	2,05±0,05	2,00±0,00
Деформация клитора	2,39±0,05	1,99±0,11	2,14±0,17	2,36±0,03	1,27±0,05*#	1,00±0,00*#	2,42±0,04	2,00±0,00	2,00±0,00

* различия достоверны по отношению к показателям до лечения при $p < 0,05$

- различия достоверны по отношению к аналогичным показателям в первой группе при $p < 0,05$

Переносимость терапии в данной группе была хорошей. Редко у 5 (17,24%) пациенток отмечались явления раздражительного дерматита после топического применения ТГКС и геля Панавир. Данные нежелательные явления были кратковременными и носили транзиторный характер и не требовали отмены терапии, смены режима применения препаратов и прекращения лечения. Значимых клинических отклонений в показателях лабораторных исследований не зарегистрировано.

В третьей группе больных было зарегистрировано наибольшее количество женщин, у которых разрешились клинические симптомы СЛВ в результате проведенной комбинированной терапии. Так, через 28 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 следующих симптомов: белесые пятна (84,57%). По остальным показателям без достоверной динамики. По сравнению с первой группой достоверная динамика выраженности симптомов была установлена в отношении белесых пятен через 12 недель, папул и бляшек через 28 дней и далее, эритемы через 12 недель, пурпур, и экхимозов через 28 дней и далее (Рисунки 18(а), 18(б), 18 (в)).

Переносимость терапии в данной группе была хорошей. Раздражение от нанесения топических препаратов было зарегистрировано у 3 (10,34%) женщин. Данное явление не привело к исключению пациенток из исследования и не потребовало дополнительной терапии или смены режима назначенного лечения. Значимых клинических отклонений в показателях лабораторных исследований не зарегистрировано.

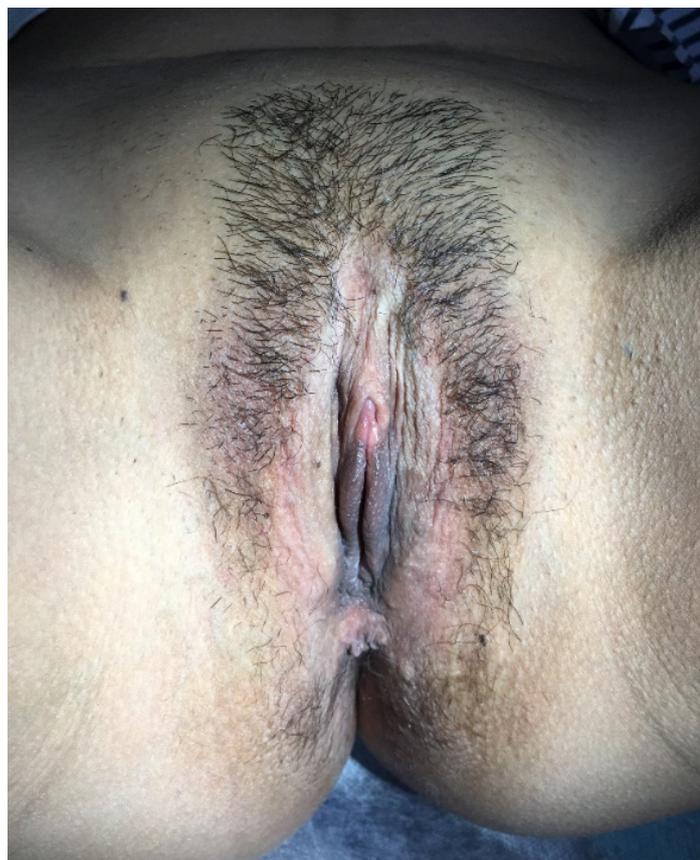


Рисунок 18 (а) – Пациентка с СЛВ в третьей группе больных до лечения

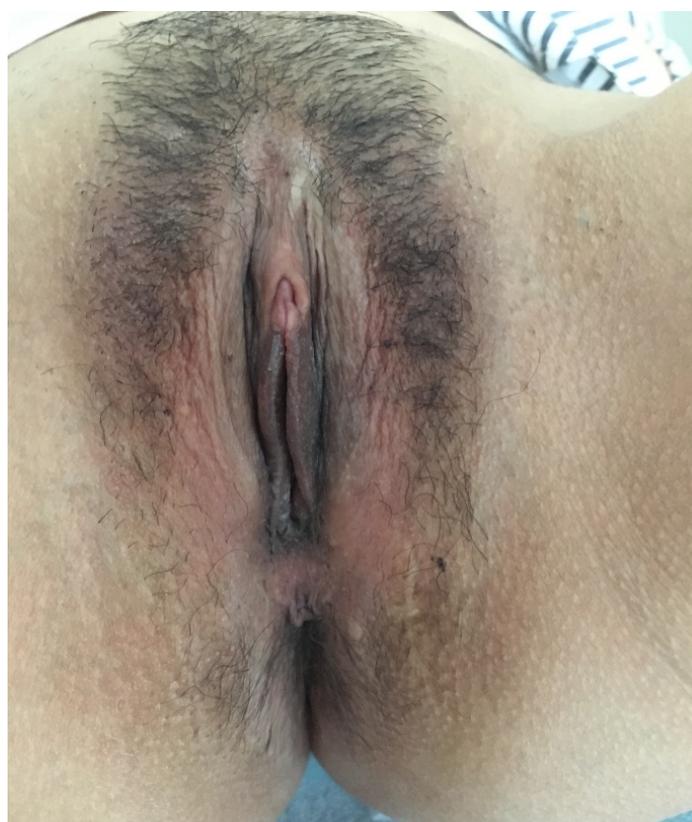


Рисунок 18 (б) – Пациентка с СЛВ в третьей группе больных после лечения
(28 день)

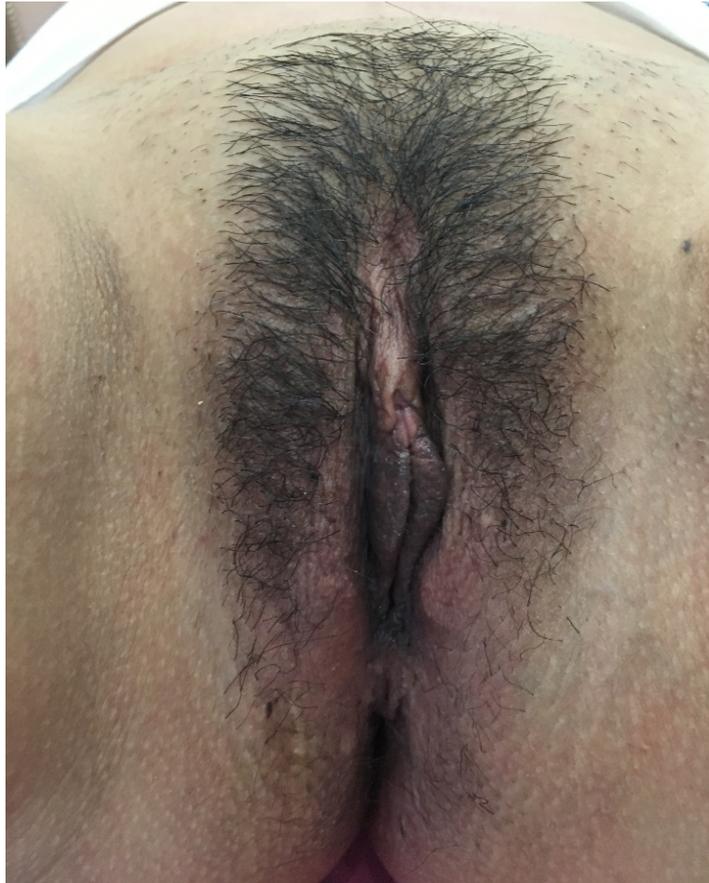


Рисунок 18 (в) – Пациентка с СЛВ в третьей группе больных после лечения (84 день)

3.5.3. Динамика показателей лабораторных исследований в результате проводимой терапии у больных женщин СЛВ с выявленной ПВИ

После проведения оценки клинических симптомов СЛВ у пациенток с выявленной ПВИ был проведен анализ лабораторных показателей. На первом этапе проводилась детекция ДНК ВПЧ при помощи полимерной цепной реакции (Таблица 16).

Таблица 16 – 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 / %		
Генотипы ВПЧ низкого онкогенного риска										
Этап лечения	Тип	С	V	Vulva	С	V	Vulva	С	V	Vulva
<i>До лечения</i>	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%
<i>Через 28 дней</i>	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%
<i>После лечения (12 недель)</i>	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 85,71%	0	2 6,90%	5 17,24%	0	0	8 27,59%
Генотипы ВПЧ высокого онкогенного риска										
Этап лечения	Тип	С	V	Vulva	С	V	Vulva	С	V	Vulva
<i>До лечения</i>	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%
<i>Через 28 дней</i>	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%
<i>После лечения (12 недель)</i>	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%

Проводимая терапия **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** больных проводимая терапия способствовала снижению выделения ВПЧ как низкого, так и высокого онкогенного риска через 28 дней терапии, а по окончании наблюдения было констатировано выделение ВПЧ 6 генотипа из цервикального канала у одной пациентки, ВПЧ 11 генотипа из влагалища у двух больных, ВПЧ 18 генотипа из цервикального канала у одной больной СЛВ. После лечения в этой группе было констатировано снижение количества больных с активным выделением ВПЧ с поверхности кожи и слизистой оболочки вульвы минимально до 10,34% и максимально до 27,59%.

У больных **третьей группы** через 28 дней комбинированной терапии достигнуто прекращение выделения вируса папилломы человека высокого онкогенного риска и 6 типа в цервиксе и вагине, ВПЧ 11 генотипа был выделен из влагалища у одной больной. Через 12 недель лечения ВПЧ 6 генотипа был выделен из цервикального канала у одной больной, и ВПЧ 16 генотипа у 2-х пациенток. Также у одной больной после лечения были положительные результаты ВПЧ 6 генотипа с вульвы. С поверхности вульвы выделение вируса снизилось у значительного количества женщин в среднем на 52%.

3.5.4. Динамика данных тестирования больных женщин СЛВ и выявленной ПВИ в результате проводимой терапии

С клинической точки зрения крайне важным аспектом эффективности проводимой терапии является нормализация показателей качества жизни больных и снижение влияния заболевания на повседневную активность и образ жизни пациентов. В этой связи был проведен анализ динамики показателей тестирования

пациенток с СЛВ на фоне выявленной ПВИ в разных группах больных в результате лечения (Рисунки 19-21).

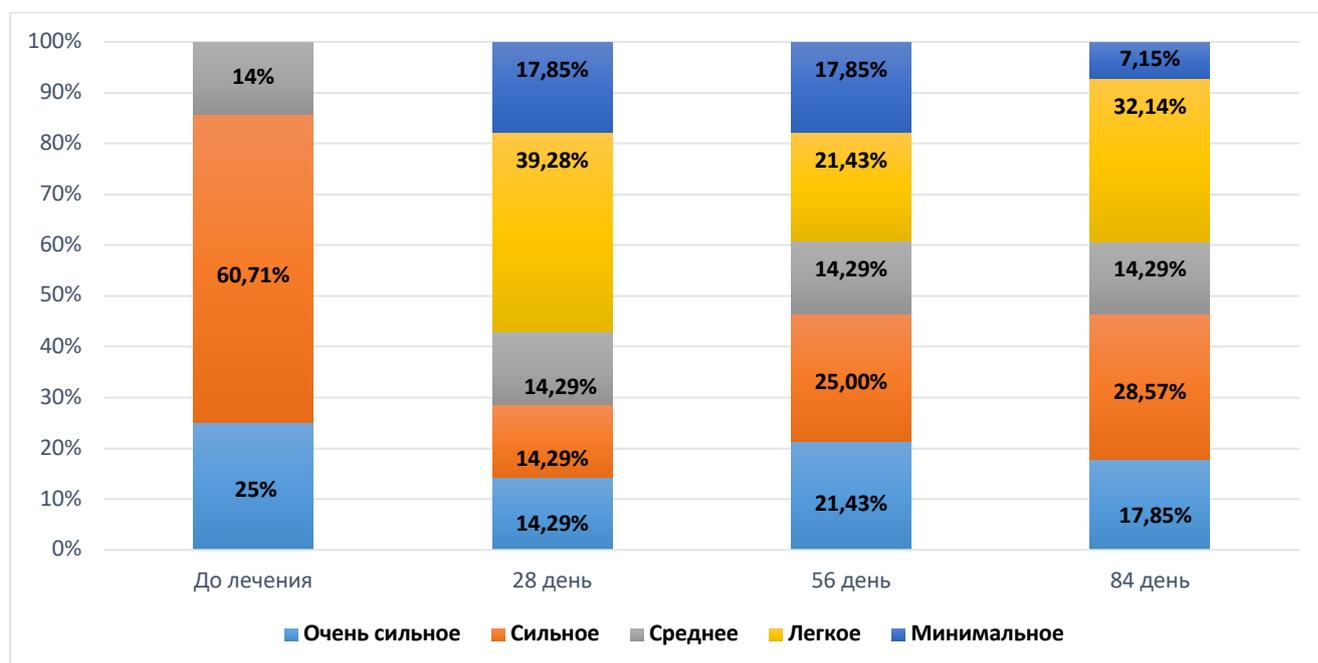


Рисунок 19 –Динамика данных тестирования больных женщин СЛВ и выявленной ПВИ в результате проводимой терапии в группе I

График на Рисунке 19 отражает то, что динамика в отношении количества пациенток с легким и минимальным влиянием заболевания на их жизнь было максимальным через 28 дней терапии. Так, на этом этапе было констатировано очень сильное и сильное влияние на качество жизни у 8 (28,57%), среднее влияние – 4 (14,29%), легкое и минимальное влияние у 16 (57,13 %) женщин, то есть больше, чем у половины больных. В дальнейшем тестирование показало, что клинический эффект, достигнутый **в первой группе**, был нестабильным, что отражалось в уменьшении количества женщин с минимальным и легким влиянием заболевания на жизнь в течение 12 недель наблюдения. Важно отметить, что в данной группе так и не было достигнуто отсутствия влияния СЛВ на жизнь пациенток.

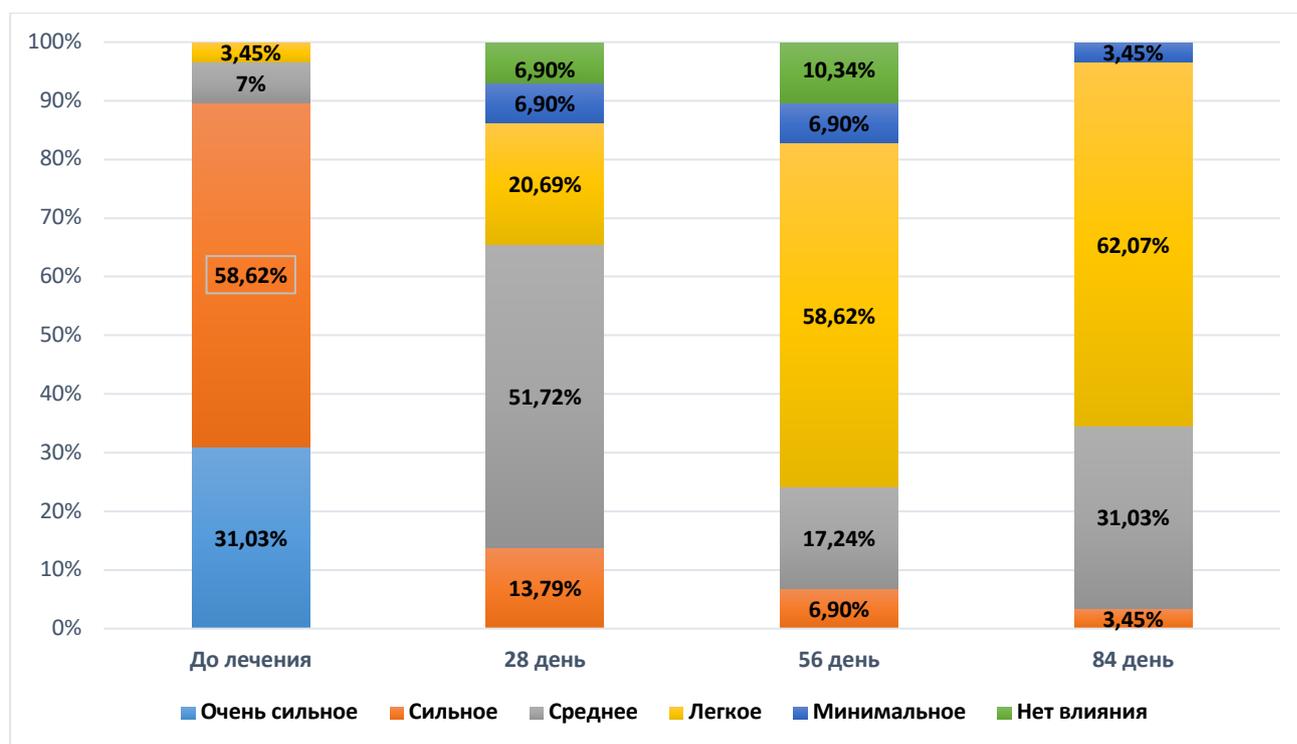


Рисунок 20 –Динамика данных тестирования больных женщин СЛВ и выявленной ПВИ в результате проводимой терапии в группе II

Во второй группе анализ динамики данных тестирования выявил, что проводимая терапия способствовала полному устранению очень сильного влияния на жизнь пациенток уже на 28 день лечения и далее на протяжении всего периода наблюдения. Количество женщин с показателями теста о сильном влиянии через месяц уменьшилось до 4 (13,79%) и к 84 дню – до 1 (3,45%). Среднее влияние на жизнь в результате лечения через 28 дней было отмечено у 15 (51,72%) женщин. Данный показатель впоследствии уменьшался за счет преобладания больных с легким и минимальным влиянием на 56 и 84 день терапии до 17 (58,62%) и 18 (62,07%) соответственно. Важно отметить, что через 28 дней лечения у 2-х пациенток (6,90%) и через 56 дней – у 3-х (10,34%) было констатировано полное отсутствие влияния заболевания на жизнь, однако через 84 дня наблюдения тестирование не установило наличие женщин с данным показателем, что свидетельствовало о нестабильной эффективности лечения.

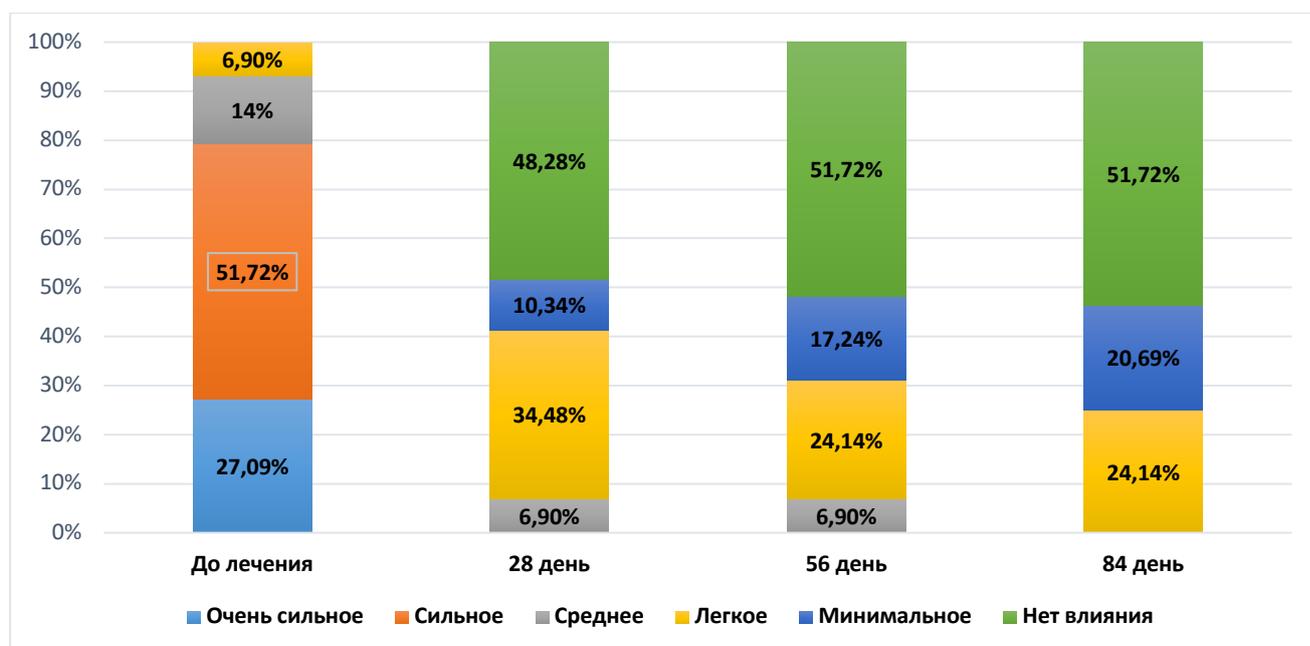


Рисунок 21– Динамика данных тестирования больных женщин СЛВ и выявленной ПВИ в результате проводимой терапии в группе III

В третьей группе пациенток были отмечены наиболее выраженные динамические показатели тестирования, которые характеризовались преобладанием пациенток с отсутствием влияния дерматоза на качество жизни больных: через 28 дней у 14 (48,28%), через 56 и 84 дней – 15 (51,72%) пациенток. Через месяц и далее до окончания наблюдения при тестировании не было зарегистрировано пациенток в данной группе, у которых было бы установлено очень сильное и сильное влияние, при этом только у 2-х больных на 28 и 56 день терапии было констатировано среднее влияние (6,90%).

3.5.5. Результаты отдаленного наблюдения за пациентками

Проведение оценки статуса пациенток через 6 месяцев наблюдения после окончания активной фазы терапии включало общеклиническое обследование с целью регистрации нежелательных явлений: клинически значимых отклонений не было выявлено. Помимо этого, регистрировались субъективные симптомы и данные объективного обследования, которое включало осмотр вульвы, перианальной области и вагинального осмотра в зеркалах. Наличие зуда или боли

и других субъективных симптомов и появление свежих высыпаний оценивалось как рецидив СЛВ, отсутствие субъективной симптоматики и стабильное состояние кожи и слизистой оболочки вульвы и перианальной области расценивалось как ремиссия. Также учитывали наличие клинических проявлений папилломавирусной инфекции – аногенитальные бородавки (Рисунок 22).

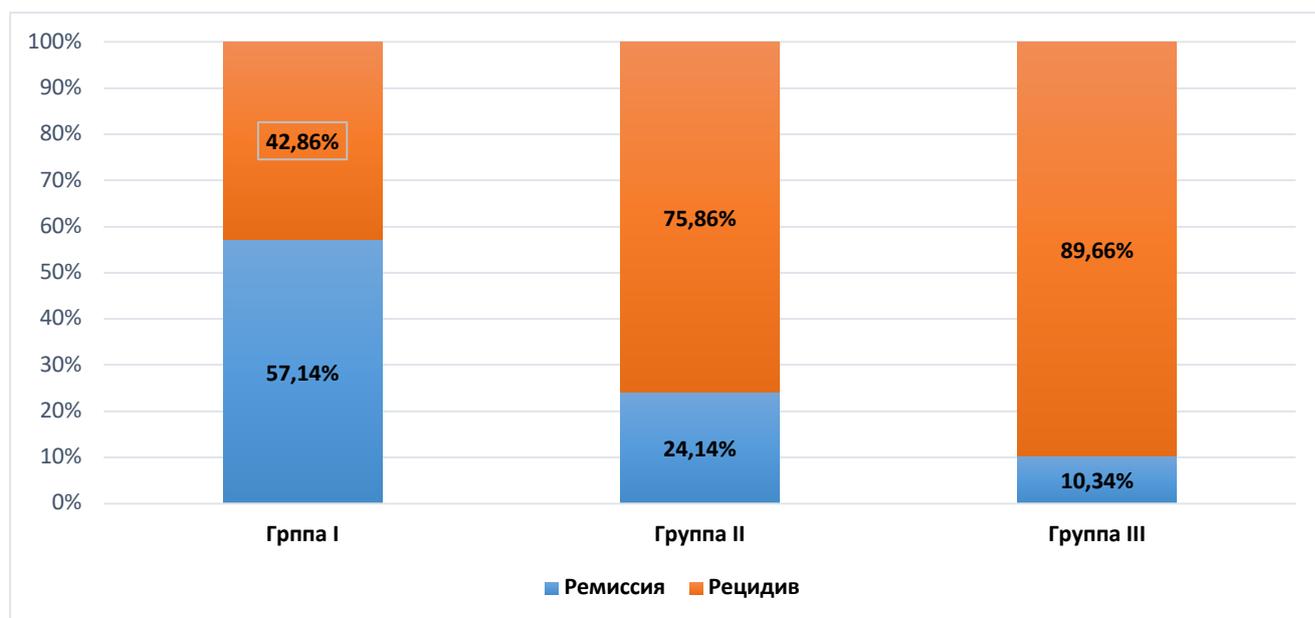


Рисунок 22 – Данные отдаленного наблюдения за пациентками

Из Рисунка 22 следует, что в первой группе, где проводилась традиционная терапия, рецидивы СЛВ на фоне проактивной терапии в течение 6 месяцев были зафиксированы у 16 (57,14%) женщин, во второй группе после проведенной комплексной терапии с использованием противовирусного лечения препаратом Панавир в качестве системного и местного терапевтического средства – у 7 (24,14%) и в третьей группе, где была использована комбинированная терапия с использованием НИЛИ, – у 3 (10,34%), что соответствовало наилучшему противорецидивному эффекту. Необходимо подчеркнуть, что в группах II и III через полгода наблюдения не было зарегистрировано клинических проявлений ВПЧ-инфекции. В первой группе больных у 11 (39,29%) применение топических ГКС способствовало активизации вирусной инфекции, что проявилось развитием клинических симптомов аногенитальных бородавок.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время отмечается устойчивая тенденция повышения заболеваемости дистрофическими заболеваниями вульвы, при хроническом течении которых частота развития злокачественной трансформации составляет от 9 до 49% [88]. Как и ранее, нет единого мнения об этиологии и терминологии данной патологии. Имеется значительное количество публикаций о классификации и систематизации дистрофических заболеваний вульвы, в которых упоминаются лейкоплакия, крауроз, склеротический дерматит, склерозирующий лишай, атрофический вульвит. Международное общество по изучению болезней вульвы и влагалища (ISSVD) и Международное общество по гинекологической патологии (ISGP) в 1993 г. предложили классификацию, согласно которой дистрофические заболевания вульвы выделяют в следующие группы: склеротический лишай (Lichen sclerosus или Lichen sclerosus et atrophicus; плоскоклеточная гиперплазия (Squamous cell hyperplasia); другие дерматиты и дерматозы вульвы [17, 48].

Склеротический лишай — доброкачественное воспалительное поражение кожи и слизистой оболочки вульвы с хроническим течением, чередованием периодов обострений и ремиссий, сопровождающееся зудом, патологическими изменениями дермы и эпидермиса, проявляющееся дистрофией, атрофией и склерозом. СЛ развивается в любом возрасте, отмечается чаще у женщин и характеризуется развитием в двух возрастных периодах: в детстве и подростковом периоде и во время перименопаузы, что чаще всего соответствует периодам гормональной перестройки. До сих пор нет однозначного мнения о причинах развития и принадлежности данной патологии, в связи с чем нет ясности о патогенезе и ключевых факторах развития. Результаты многочисленных наблюдений последних лет, кроме нарушений баланса половых стероидов и гормонов щитовидной железы, продемонстрировали значимость инфекционных заболеваний, в том числе и папилломавирусной инфекции [38, 47, 80].

Клинические проявления склеротического лишая зависят от локализации, пола и длительности течения заболевания. В свою очередь сопутствующая

патология и способы предшествующей терапии и настоящей тактики лечения будут определять прогноз заболевания. Примерно у 50% больных СЛ протекает бессимптомно и является случайной находкой на осмотре у врача гинеколога или уролога. Ведущим симптомом СЛ при активном течении у женщин является зуд в области вульвы, длящийся годами, вульводиния, диспареуния, дизурия. На начальных этапах поражение носит симметричный характер и проявляется очагами гипопигментации, инфильтрации кожи в области межлабиальных складок и клитора. При длительном течении наблюдаются спайки, резорбция клитора, малых половых губ, сужается вход во влагалище и наружное отверстие уретры. Субъективная симптоматика, анатомические изменения вульвы приводят к тому, что пациентки полностью отказываются от половой жизни, а в некоторых случаях социально изолируются [66, 99].

Установка диагноза склеротического лишая в типичных случаях не вызывает трудностей, тогда как присоединение условно-патогенной микробиоты довольно часто приводит к диагностическим ошибкам, в ряде случаев требуется гистологическое исследование, хотя не всегда можно выделить специфические патоморфологические признаки для каждого из лишенов. Поражение вульвы при СЛ необходимо дифференцировать с различными дерматозами (красный плоский лишай, простой хронический лишай, псориаз), интраэпителиальной неоплазией, а также с урогенитальным кандидозом [63, 100].

Лечение больных со склеротическим лишаем по схемам, предназначенным для склеродермии, с применением антибиотиков и ферментных препаратов не обосновано, так как эффективность такой терапии низка. Использование топических глюкокортикостероидов эффективно у большинства пациентов, однако длительность и правильность применения подразумевает высокую приверженность терапии; также важным аспектом является риск активации бактериальных, вирусных и грибковых инфекций. Таким образом, актуальным является разработка методов терапии, способствующих контролю течения склеротического лишая вульвы и снижению риска развития онкологической трансформации [35, 150].

Целью настоящего исследования являлась оптимизация терапии склеротического лишая вульвы у женщин с папилломавирусной инфекцией.

Для осуществления поставленных цели и вытекающих из нее задач были проведены мероприятия по скринингу 138 пациенток со склеротическим лишаем вульвы, согласно критериям включения и невключения в исследование, которые были определены при разработке дизайна исследования и утверждены локальным этическим комитетом. В исследование были включены 86 женщин с СЛВ и ПВИ в возрасте от 18 до 60 лет; средний возраст больных составил $44,56 \pm 3,24$ лет. Основное количество женщин находилось в возрасте от 31 до 50 лет, реже – от 18 до 30 лет и старше 51 года.

В рамках данного клинического исследования после подписания пациентками информированного согласия был произведен сбор данных их 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 невключения.

При каждом визите производилась регистрация жалоб пациенток. Интенсивность зуда оценивалась на основании визуальной аналоговой шкалы по 10-балльной системе. Помимо интенсивности зуда регистрировались данные о его суточном ритме (дневной, ночной, круглосуточный), а также факторы, способствующие возникновению симптома. Проводилась 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, фарфорово-белых папул и бляшек, также проводилась регистрация таких клинических симптомов СЛВ, как гиперкератоз, склероз, эритема, пурпура трещины и эрозии, стеноз влагалища и/или уретры, деформация или потеря архитектуры половых губ и клитора. Выраженность каждого клинического симптома оценивалась по 5-балльной шкале.

Микроскопию мазков материала из УГТ, в том числе с поверхности вульвы, проводили с целью определения лейкоцитарной реакции, состояния эпителия, микробиоценоза. Культуральное исследование отделяемого УГТ 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). Молекулярно-биологическим методом с помощью ПЦР проводилось исследование соскобов из цервикального канала шейки матки, влагалища, уретры и вульвы для определения ДНК *S. trachomatis*, *N. gonorrhoeae*, *T. vaginalis*, *M. genitalium*, *U. parvum*, *U. urealyticum*, *HSV 1,2*, *G. vaginalis*, *M. hominis* и *HPV* высокого и низкого канцерогенного риска.

При тестировании пациенток учитывались все стороны жизни больных и степень влияния заболевания на повседневную активность.

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».

По результатам исследования было установлено, что в когорте больных женщин с СЛВ преобладали пациентки с сопутствующими заболеваниями эндокринной системы, желудочно-кишечного тракта и инфекционными вирусными заболеваниями. Важно подчеркнуть, что в исследованиях, проведенных ранее за рубежом и в России, у пациенток с СЛВ без верифицированной ПВИ также часто регистрировались отклонения в функциональной активности щитовидной железы и работы ЖКТ [80].

Детальное обследование больных врачом-гинекологом позволило выявить структуру гинекологической патологии при СЛВ, ассоциированном с ПВИ: позднее наступление менархе у трети женщин и снижение репродуктивной функции по сравнению со здоровыми.

Важно отметить, что изучение наследственности по аутоиммунной патологии подтвердило, что при СЛВ, ассоциированном с ПВИ, достоверно чаще регистрировался семейный анамнез по аутоиммунному тиреоидиту и метаболическом синдрому, что дополняет сведения, полученные при обследовании женщин в рамках данного исследования, и свидетельствует о предрасположенности к этим заболеваниям при наличии определенных провоцирующих факторов, которыми вполне вероятно могут являться вирусные инфекционные заболевания.

На этапе скрининга производилась регистрация данных возраста появления первичных проявлений 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, где описываются эпидемиологические особенности течения СЛВ с двумя возрастными пиками заболеваемости [9].

Анализ полученных данных о методах предыдущей терапии показал, что проводимое лечение СЛВ имело низкую эффективность у значительного числа пациенток и характеризовалось ухудшением субъективных и объективных симптомов на фоне применения ТГКС, что было обусловлено применением препаратов слабой степени активности, реактивацией бактериальной, грибковой или вирусной инфекции в области вульвы.

Анализ клинических проявлений СЛВ, ассоциированного с ПВИ, позволил установить, что среди субъективных симптомов преобладал умеренный зуд в зоне поражения. В некоторых случаях пациентки предъявляли жалобы на болезненность и чувство жжения, сухость в области вульвы, неприятные ощущения при половом контакте, кровоточивость, апаренуинию, дизурию.

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 отмечалось наличие папул, которые сливались в бляшки тоже фарфорово-белого цвета и с уплотнением в основании у 81,40% женщин, их выраженность соответствовала средней интенсивности. 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, 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.

Анализ особенностей локализации СЛВ не выявил отличительных признаков при установленной ПВИ. У половины больных очаги имели вид цифры 8 за счет одновременного поражения области вульвы, промежности и кожи вокруг ануса. У остальных было зарегистрировано наличие очагов СЛВ только в области вульвы. Важно отметить, что экстрагенитальные очаги были зафиксированы только у 12,79% женщин при СЛВ и ПВИ.

Таким образом, анализ данных клинического обследования пациенток со склеротическим лишаем вульвы, ассоциированном с папилломавирусной инфекцией, не установил патогномоничных признаков, отличных от описанного в научных статьях классического течения заболевания без наличия ВПЧ-инфекции, за исключением эффекта от проводимой традиционной терапии.

В рамках данного исследования был проведен обширный спектр объективного обследования и лабораторного тестирования, которые необходимы для оценки общего статуса больных и безопасности проводимой терапии. Необходимо отметить, что в показателях клинического исследования крови и мочи, а также в данных биохимического исследования не было выявлено значимых

клинических отклонений как на момент скрининга больных, так и в процессе наблюдения и лечения женщин. При сравнительном анализе данных общеклинических лабораторных анализов с показателями в группе сравнения установлена достоверная разница, характеризующая наличие хронического воспалительного процесса, дефицита железа и метаболического синдрома у женщин с СЛВ и ПВИ. Установленные различия свидетельствуют о необходимом условии наличия соматической коморбидности для формирования как склеротического лишая вульвы, так и персистенции вируса папилломы человека.

В рамках лабораторного обследования пациенток были определены особенности микробиоценоза урогенитального тракта и вульвы у женщин с СЛВ, ассоциированного с ПВИ, который характеризовался активизацией условно-патогенной кокко-бацилярной и грибковой микробиоты во всех локусах, где производилось взятие патологического материала, в том числе, и с поверхности вульвы как при микроскопии, так и в культуре клеток. Также было отмечено, что активизация условно-патогенной микробиоты сопровождалась снижением уровня выделения лактобацилл [7].

В данное исследование были включены женщины со склеротическим лишаем вульвы, с поверхности которой были выделены различные генотипы ВПЧ: низкого онкогенного риска (6 генотип – 52,33% больных и 11 генотип – у 63,95% больных) и высокого онкогенного риска (16 генотип – у 22,09% и 18 генотип – у 30,23%). В цервикальном канале шейки матки также были обнаружены ДНК ВПЧ как высокого, так и низкого онкогенного риска, в вагине только низкого риска, а в уретре ВПЧ не был выделен ни у одной пациентки.

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 (56,97%).

В настоящее время считается, что оптимальная терапевтическая тактика при ведении пациенток со склеротическим лишаям вульвы – устранение или снижение активности субъективных симптомов заболевания, обратное развитие клинических признаков, предотвращение потери анатомии вульвы и снижение риска малигнизации. На основании данных патоморфологических и иммуногистохимических исследований обосновано применение топических глюкокортикостероидов очень высокой и высокой активности, которые на современном этапе считаются препаратами первой линии при лечении СЛВ. Важно отметить, что в проведенных исследованиях была показана высокая безопасность применения ТГКС при лечении СЛВ, в том числе при длительной терапии – до 52 недель. В настоящее время пациентам с СЛВ рекомендуется использование ТГКС в качестве активной терапии в течение трех месяцев с переходом на длительное применение в профилактическом режиме с целью продления ремиссии и предупреждения малигнизации. В соответствии с мета-анализом фундаментальных исследований по лечению СЛВ имеются убедительные доказательства того, что сильнодействующие и сверхмощные кортикостероиды способствуют достижению контроля симптомов заболевания в большинстве случаев при отсутствии активации бактериальной, грибковой и вирусной инфекции [25, 32, 48, 115]. На сегодняшний день нет достоверных данных о роли ПВИ в развитии склеротического лишая, однако в данной исследовательской работе было показано, что проводимая терапия с использованием ТГКС у женщин с выделением ВПЧ с вульвы и СЛВ имеет низкую эффективность, что характеризовалось незначительной положительной динамикой с дальнейшим усилением симптомов заболевания.

В данном исследовании с целью установления эффективности терапии с использованием препаратов с противовирусной активностью и нормализацией местных иммунологических реакций 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 фуруат, 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) [22, 35]. Через 28 ± 3 дней все пациентки были переведены на терапию с использованием мази, содержащей 0,1% мометазона фуруат, 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 форме лазерофореза в течение 10 дней. Через 28 ± 3 дней все пациентки были переведены на терапию с использованием мази, содержащей 0,1% мометазона фуруат, 2 раза в сутки 2 месяца – общий курс терапии 3 месяца (84 ± 3 дней). Период последующего наблюдения составил 6 месяцев [6, 7].

Важной целью проводимой терапии являлось купирование субъективных симптомов дерматоза. При проведении сравнительного анализа было показано, что в первый месяц лечения во всех сравниваемых группах снижение интенсивности зуда было сопоставимо, однако проведение стандартного лечения в первой группе не устранило зуд у трети пациенток, во второй группе зуд сохранялся у 17,24%, в третьей – 13,79%. При переходе на монотерапию мометазона фуруатом в первой группе отмечалось увеличение количества пациенток, предъявлявших активные жалобы на зуд, и к концу терапии этот показатель составил 60,71%. Включение в курс лечения противовирусных препаратов и лазеротерапии способствовало устранению зуда у 96,55% соответственно во второй и третьей группах.

Относительно других симптомов заболевания комплексная и комбинированная терапия во второй и третьей группе привела к полному устранению таких симптомов, как боль, дизурия, кровоточивость и сухость.

Остальные симптомы (жжение, диспареуния, апареуния) сохранились у единичных пациенток. В первой группе динамика данных симптомов была незначимой.

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, кроме деформации половых губ, продолжали наблюдаться у достоверно меньшего количества женщин. То есть стандартная терапия на данный симптом не оказала никакого влияния, и он сохранялся у того же количества пациенток.

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.

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 трещинами, стенозом уретры, 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.

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) более чем на 50%, папул и бляшек – на 53,15%, эритемы – 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 во второй группе с использованием противовирусных препаратов, привела к более выраженной отрицательной динамике интенсивности симптомов СЛВ. Через 4 недели лечения интенсивность белесых пятен снизилось на 67%, папул и бляшек – на 68,68%, трещин – на 66,11%, деформации клитора - на 46,19%. Эритема, пурпура, 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. Также снизилась интенсивность белесых пятен и далее к окончанию терапии продолжилась положительная динамика в отношении белесых пятен (84,57% - наиболее выраженный результат). Данные изменения наблюдались на фоне хорошей переносимости и практически полного отсутствия нежелательных явлений.

Важно отметить, что сравнительный анализ динамики лабораторных тестов в результате лечения в трех группах позволил констатировать, что традиционная терапия способствует активации ВПЧ за счет иммуносупрессивного эффекта ТГКС выраженной потенции. Данный аспект не только привел к активации или возобновлению выделения ВПЧ из урогенитального тракта и с поверхности вульвы, но и к появлению активных признаков ВПЧ-инфекции (аногенитальных бородавок), что способствовало рецидивам СЛВ и усилению субъективных симптомов.

При проведении динамического анализа результатов проводимой терапии с использованием ПЦР во второй группе установлено снижение выделения ВПЧ через месяц и 12 недель прежде всего в цервиксе и вагине, в меньшей степени с поверхности вульвы; динамика данных показателей была значимой и достоверной.

В третьей группе наиболее значимые результаты по положительной динамике клинических симптомов после лечения сопровождались снижением выделения ВПЧ из УГТ и с поверхности вульвы у большего количества женщин, чем в сравниваемых группах.

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 лишаём 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 побегиров 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 КЛЮ-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 СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ВАШ - визуальная аналоговая шкала

ВЗОМТ – воспалительные заболевания органов малого таза

ВПЧ - вирус папилломы человека

ВЭБ - вирус Эпштейна-Барр

ГКС – глюкокортикостероиды

ЕСМ1 - белок внеклеточного матрикса 1

ИМТ - индекс массы тела

КОЕ - колониеобразующие единицы

КОК - комбинированные оральные контрацептивы

МКБ - международная классификация болезней

НИЛИ - низкоинтенсивное лазерное излучение

НЯ - нежелательные явления

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 - уrogenитальный 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)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Айвазова, Д. С. Вирусные инфекции в развитии неопластических поражений вульвы и влагалища в перименопаузальном периоде / Д. С. Айвазова, Е. А. Пальчик, А. Б. Хурасева // Ученые записки Орловского государственного университета. Серия: естественные, технические и медицинские науки. - 2015. – № 4. – С. 269–272.
2. Актуальные вопросы диагностики и лечения склероатрофического лишая / В. А. Молочков, Г. Ф. Романенко, С. С. Кряжева [и др.] // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2005. – № 6. – С. 10–14.
3. Аппар, Б. С. Клиническая кольпоскопия : иллюстрированное руководство / Б. С. Аппар ; Б. С. Аппар, Г. Л. Броцман, М. Шпицер ; пер. с англ. под общ. ред. В. Н. Прилепской. – Москва : Практическая медицина, 2012. – 491 с. – ISBN 978-5-98811-211-2 - Текст : непосредственный.
4. Аполихина, И. А. Малоинвазивные инновационные лазерные технологии в гинекологической практике [Текст] / И. А. Аполихина, Е. А. Горбунова, В. А. Одиноква // Акушерство и гинекология. – 2014. – № 11. – С. 17-22.
5. Аполихина, И.А. Склерозирующий лишай вульвы / И. А. Аполихина, К. И. Плахова, А. В. Соколова, Л. В. Чернуха// Акушерство и гинекология. - 2020. - №9S. - С. 8-13.
6. Багаева, М.И. Новые подходы в терапии склеротического лишая вульвы. / М.И. Багаева, Н.И. Чернова // Южно-Уральский медицинский журнал. – 2023. - №3. - С. 37-57.
7. Возможности повышения эффективности терапии пациенток со склеротическим лишаем вульвы / М.И. Багаева, Н.И. Чернова, В.А. Кучеров, С.В. Стобун // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2016. - №6. - С. 68-72
8. Возможности мультифотонной микроскопии для диагностики склеротического лишая вульвы / С. Г. Раденска-Лоповок, А. Л. Потапов, М. М. Логинова [и др.] // Архив патологии. - 2023. - Т. 85. - №3. - С. 29-39.

9. Возможности повышения эффективности терапии пациенток с наиболее распространенными заболеваниями вульвы / Н.И. Чернова, М.И. Багаева, С.В. Стывбун // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2016. - №4. - С. 91-94.
10. Джангишиева, А. К. Склерозирующий лишай вульвы: современный взгляд на клинические проявления, диагностику и методы лечения (аналитический обзор) / А. К. Джангишиева, Е. В. Уварова, З. К. Батырова // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2018. – Т. 14. - № 3. – С. 34–50.
11. Жарикова, П. С. Патогенез генитального склероатрофического лишая: потенциальные генетические и иммунные маркеры развития / П. С. Жарикова, К. И. Плахова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2022. - Т. 21. - №1. - С. 95-100.
12. Зароченцева, Н. В. Склероатрофический лишай вульвы: современный взгляд на проблему / Н. В. Зароченцева, Л. К. Джиджихия // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2018. - Т. 18. - №6. – С. 41-50.
13. Инновационные подходы к лечению больных с местными рецидивами рака вульвы на фоне склеротического лишая / А. В. Жаров, Е. Г. Новикова, А. Г. Рербург, Е. В. Колесникова // Опухоли женской репродуктивной системы. - 2022.- Т. 18. - №4. - С. 59–68.
14. Кауфман, Р. Доброкачественные заболевания вульвы и влагалища / Р. Кауфман ; Р. Кауфман, С. Фаро, Д. Браун ; под ред. В. Н. Прилепской. – Москва: Бином, 2009. – 535 с. – ISBN 978-5-9518-0284-2. – Текст : непосредственный.
15. Клинико-морфологические стадии склерозирующего лишая вульвы у женщин / А. В. Соколова, И. А. Аполихина, Н. В. Зайцев [и др.] // Гинекология. – 2020. - Т. 22. - № 4. – С. 22-27.
16. Клинические рекомендации «Лишай склеротический и атрофический» / Российское общество дерматовенерологов и косметологов, Российское общество акушеров-гинекологов. – Проект. - Москва, 2020. - 31 с. - URL: <https://www.rodv.ru/upload/iblock/86e/86ea3093184c0cf8a66e73cb06fd2bbc.doc> x - Текст: электронный. (Дата обращения: 01.09.2023).

17. Колесникова, Е. В. Клинико-морфологические и иммунологические аспекты фоновых заболеваний вульвы / Е. В. Колесникова, Г. А. Пенжоян, А. В. Жаров // *Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение.* - 2019.- Т. 7. - №2. - С. 38–41.
18. Кондратьева, Ю. С. Ферментные препараты в терапии склероатрофического лишая наружных половых органов у женщин / Ю. С. Кондратьева, С. О. Филинова // *Бюллетень Медицинской Науки.* – 2017. - Т. 4. - №8. - С. 56-60.
19. Крапошина, Т. П. Этиология, патогенез и лечение склерозирующего лишая вульвы (обзор литературы) / Т. П. Крапошина, А. Ю. Филюшкина, М. Г. Антонян // *Вестник РГМУ.* - 2014.- №3. - С. 41–45.
20. Лечение склерозирующего лишая вульвы фракционным СО₂-лазером: проспективное клиническое исследование / И. А. Аполихина, А. В. Соколова, И. С. Балашов [и др.] // *Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение.* – 2020. – Т. 8. - № 2(28). – С. 48-58.
21. 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.
22. Опыт ведения пациенток со склеротическим лихеном и папилломавирусной инфекцией вульвы / Н. И. Чернова, М. И. Багаева, С. В. Стовбун [и др.] // *Клиническая дерматология и венерология.* – 2016. - Т. 15. - №5. – С. 72-76.
23. 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.
24. Потехаев, Н. Н. Фиброзирующие заболевания кожи: особенности клинической картины / Н. Н. Потехаев, В. В. Вавилов // *Клиническая дерматология и венерология.* – 2013. – № 2. – С. 4–10.

25. Реуцкая, М. А. Роль инфекций в генезе заболеваний вульвы / М. А. Реуцкая, С. И. Кулинич // Сибирский медицинский журнал. - 2010. - №6. - С. 239–242.
26. Рецидивирующие аногенитальные бородавки. Современные возможности профилактики рецидивов / Чернова Н.И., Фриго Н.В., Атабиева А.Я., [и др.] // Клиническая дерматология и венерология. – 2023. – Т.22. – № 3. – С.316-322.
27. Романенко, К. В. Диагностическая значимость гистологического исследования при раннем изолированном склероатрофическом лихене вульвы / К. В. Романенко // Український журнал дерматології, венерології, косметології. - 2010. - Т. 3. №38. – С. 140-146.
28. Семейный случай склероатрофического лихена / И. А. Горланов, Д. В. Заславский, О. К. Минеева [и др.] // Вестник дерматологии и венерологии - 2017. - №3. - С. 58- 62.
29. Семенчук, Ю. А. Склероатрофический лихен / Ю. А. Семенчук, Е. С. Снарская // Врач. – 2018. – №8. – С. 26-34.
30. Склероатрофический лихен как вариант ограниченной склеродермии с поражением аногенитальной области / Г. Э. Баграмова, Е. С. Снарская, Л. М. Шнахова [и др.] // Российский журнал кожных и венерических болезней. - 2021. - Т. 24. - №3. - С. 243-250.
31. Склероатрофический лихен: клиника, диагностика, лечение / В. Г. Панкратов, Е. И. Раковская, А. А. Хартоник [и др.] // Медицинский журнал. — 2014. — № 3. — С. 36–41.
32. Склероатрофический лихен: этиология, клиника, лечение / Ю. Э. Доброхотова, Е. И. Боровкова, М. В. Бурденко [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2023.- Т. 2. - №2. - С. 109–114.
33. Склерозирующий и атрофический лихен гениталий — современный взгляд на патогенез и провоцирующие факторы / А. В. Игнатовский, И. О. Смирнова, Я. Г. Петунова [и др.] // Клиническая дерматология и венерология. - 2023. - Т. 22. - №1. - С. 713.
34. Снарская, Е.С. Склероатрофический лихен аногенитальной локализации: клиничко-морфологические, дифференциально-диагностические особенности и

комплексный метод лечения / Е.С. Снарская, Ю.А. Семенчук. // РМЖ. Медицинское обозрение. - 2019. - Т. 3. - №12. – С. 9-13.

35. Современные возможности повышения эффективности терапии склеротического лишая вульвы / Н.И. Чернова, М.И. Багаева, С.В. Стовбун [и др.] // Клиническая дерматология и венерология. – 2016. – №4. – С. 55-58.

36. Соколова, А. А. Клинические особенности генитального склероатрофического лишая у мужчин и женщин / А. А. Соколова, В. Н. Гребенюк, О. В. Доля // Клиническая дерматология и венерология. - 2016. - №1- С. 54–59.

37. Соколова, А. В. Лечение склерозирующего лишая наружных половых органов у женщин: от стандартов к инновациям / А. В. Соколова, И. А. Аполихина // Акушерство и гинекология. - 2020. - №7. - С.37-46.

38. Степанова, Е. В. Папилломовирусная инфекция при склеротическом лишае и раке вульвы : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.14 Онкология / Степанова Елена Валерьевна; Государственное учреждение «Российский онкологический научный центр РАМН» - Москва, 2004. – С. 24.

39. Уилкинсон, Э. Заболевания вульвы: клиническое руководство. Пер. с англ. / Э. Уилкинсон, И. Стоун. - Москва: Бином, 2009. - 248 с. - 978-5-9518-0374-0. – Текст : непосредственный.

40. 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.

41. Чернова, Н. И. Современные направления в терапии склеротического лишая вульвы / Н. И. Чернова, И. С. Задорожная // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2021. – Т. 20. – №4. – С. 142-148.

42. Чупрова, Т. В. Особенности течения склероатрофического лишая вульвы у детей / Т. В. Чупрова, Л. Н. Анциферова, Т.Г. Санникова [и др.] // Лечащий врач. – 2012. – № 1. – С. 13–15.

43. Хрянин, А. А. Склероатрофический лихен: современные представления и гипотезы / А. А. Хрянин, А. В. Соколовская, В. К. Бочарова // Гинекология. – 2022. – Т. 24. – №3. - С. 212–218.
44. Заболевания кожи промежности и перианальной области / А. А. Хрянин, А. В. Соколовская, Д. Р. Маркарьян [и др.]. – Москва : Общество с ограниченной ответственностью Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2022. – 192 с. – ISBN 978-5-9704-6917-0. - Текст : непосредственный.
45. Эффективность лазерного лечения склероатрофического лишена (обзор литературы) / Л. В. Адамян, Е. В. Сибирская, И. А. Меленчук [и др.] // Проблемы репродукции. - 2023. - Т. 29. - №2. - С. 57–61.
46. (015) Vulvar Lichen Sclerosus is Associated with New Diagnoses of Mood Disorders / U. Choi, T. Kohn, P. Agrawal, M. Clifton [et al.] // The Journal of Sexual Medicine. - 2023. - Vol. 20. - Suppl.1.
47. 2014 UK national guideline on the management of vulval conditions / S. K. Edwards, C. M. Bates, F. Lewis [et al.] // International Journal of STD & AIDS. - 2014. - Vol. 26. - №9. - P. 611-624.
48. 2015 ISSVD, ISSWSH, and IPPS consensus terminology and classification of persistent vulvar pain and vulvodynia / J. Bornstein, A. T. Goldstein, C. K. Stockdale [et al.] // Obstetrics and Gynecology. – 2016. – №127. – P. 745-751.
49. Adult vulvar lichen sclerosus: can experts agree on the assessment of disease severity? / M. Sheinis, N. Green, P. Vieira-Baptista [et al.] // Journal of Lower Genital Tract Disease. - 2020. - Vol. 24. - №3. - P. 295–298.
50. Ali, I. The contribution of drugs to lichen sclerosus / I. Ali, M. Baldo, F. Wojnarowska. // Clin. Exp. Dermatol. - 2014. - Vol. 39. - №2. – P. 234.
51. Altered global methylation and hydroxymethylation status in vulvar lichen sclerosus - further support for epigenetic mechanisms / T. Gambichler, A. Kreuter, M. Skrygan [et al.] // British journal of dermatology. – 2014. –№170. – P. 687–693.
52. Arif, T, Extragenital lichen sclerosus: a comprehensive review / T. Arif, R. Fatima, M. Sami // Australas J Dermatol. - 2022. - №63. - P. 452–462.

53. Association of Autoimmune Diseases with Lichen Sclerosus in 532 Male and Female Patients / A. Kreuter, Y. Kryvosheyeva, S. Terras [et al.] // *Acta dermatovenereologica*. - 2013.- Vol. 93. - №2. - P. 238-241.
54. Attili, V. R. Clinical and histopathological spectrum of genital lichen sclerosus in 133 cases: Focus on the diagnosis of pre-sclerotic disease / V. R. Attili, S. K. Attili // *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. - 2022. - №88. - P. 774-780.
55. Autoantibodies to extracellular matrix protein 1 in lichen sclerosus / N. Oyama, I. Chan, S. M. Neill [et al.] // *Lancet*. – 2003. –№362. – P. 118–123.
56. Autoimmune and dermatologic conditions associated with lichen sclerosus / A. K. Bieber, A. B. Steuer, L. E. Melnick [et al.] // *Journal of the American Academy of Dermatology*. - 2021. - №85. - P. 228-229.
57. Berger, M. B. Rates of self-reported urinary, gastrointestinal, and pain comorbidities in women with vulvar lichen sclerosus / M. B. Berger, N. J. Damico, S. B. Menees. // *Journal of Lower Genital Tract Disease*. -2012. - Vol. 16. - №3. – P. 285-289.
58. Bjekić, M. Risk factors for genital lichen sclerosus in men / M. Bjekić, J. Marinković, S. Šipetić. // *Br J Dermatol*. – 2011. – Vol.164. - №2. – P. 325-329.
59. Borghi, A. Dermoscopy of Inflammatory Genital Diseases / A. Borghi, M. Corazza, A. Virgili. // *Dermatologia clinica*. - 2018. - №36. - P. 451–461.
60. Borghi, A. Novel Therapeutic Approaches and Targets for Treatment of Vulvar Lichen Sclerosus / A. Borghi, M. Corazza. // *Current Pharmaceutical Biotechnology*. – 2020. - №22. - P. 99–114.
61. *Borrelia burgdorferi* is not associated with genital lichen sclerosus in men / E. Edmonds, N. Francis, S. Mavin [et al.] // *British Journal of Dermatology*. – 2009. – №160. – P. 459-460.
62. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of lichen sclerosus 2010 / S. M. Neill, N. H. Cox, F. M. Lewis [et al.] // *British journal of dermatology*. – 2010. - Vol. 163. - №4. – P. 672-682.

63. British Associations of Dermatologists guidelines for the management of lichen sclerosis / F. M. Lewis, F. M. Tatnall, S. S. Velangi [et al.] // *British journal of dermatology*. - 2018. - №178. – P. 839–853.
64. Bunker, C. B. Obesity-related male genital lichen sclerosis / C. B. Bunker, P. R. Doiron // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. – 2017. – Vol. 31. - №5. – P. 876 - 879.
65. Burrows, L. J. Surgical treatment of clitoral phimosis caused by lichen sclerosis / L. J. Burrows, A. T. Goldstein. // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2007. – №196. – P. 126.
66. Clinical evaluation of vulvar lichen sclerosis: case series / M. Kazandi, C. Sahin, M. C. Terek [et al.] // *European Journal of Gynaecological Oncology*. – 2010. - №31. – P. 555-558.
67. Clobetasol propionate vs. mometasone furoate in 1-year proactive maintenance therapy of vulvar lichen sclerosis: Results from a comparative trial / A. Borghi, M. Corazza, S. Minghetti [et al.] // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. – 2016. – №30. – P. 956–961.
68. Coexistence of lichen sclerosis and morphea: a retrospective analysis of 472 patients with localized scleroderma from a German tertiary referral center / A. Kreuter, S. Terras, J. Wischnewski [et al.] // *Journal of the American Academy of Dermatology*. - 2012. - Vol. 67. - №6. – P. 1157-1162.
69. Cruickshank, M. E. A population-based case-control study of aetiological factors associated with vulval lichen sclerosis / M. E. Cruickshank, C. A. Higgins. // *Journal of Obstetrics and Gynaecology* - 2012. - Vol. 32. - №3. – P. 271-275.
70. Darier, J. Lichen plan sclereux / J. Darier // *Ann Dermatol Syphilol*. - 1892. - №3. - P. 833-837.
71. Dermoscopic features of lichen sclerosis in Asian patients: a prospective study / J. Liu, J. Hao, Y. Liu, A. Lallas. // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. - 2020. - Vol. 34. - №11. - e720 - 721.

72. Dermoscopic features of vulvar lichen sclerosus in the setting of a prospective cohort of patients: new observations / A. Borghi, M. Corazza, S. Minghetti [et al.] // *Dermatology*. – 2016. – №232. – P. 71-77.
73. Dermoscopy of morphea and cutaneous lichen sclerosus: clinicopathological correlation study and comparative analysis / E. Errichetti, A. Lallas, Z. Apalla [et al.] // *Dermatology*. - 2017. - Vol. 233. - №6. - P. 462-470.
74. Detection of expanded T cell clones in skin biopsy samples of patients with lichen sclerosus et atrophicus by T cell receptor gamma polymerase chain reaction assays / A. Lukowsky, J. M. Mucic, W. Sterry [et al.] // *The Journal of investigative dermatology*. — 2000. — Vol. 115. — P. 254—259.
75. Detection of human papillomavirus types in balanitis xerotica obliterans and other penile conditions / P. W. Lau, N. Cook, H. Andrews [et al.] // *Genitourinary medicine*. – 1995. – №71. – P. 228–230.
76. Diagnostic criteria, severity classification and guidelines of lichen sclerosus et atrophicus [Text] / Y. Asano, M. Hasegawa, O. Ishikawa [et al.] // *The Journal of Dermatology*. – 2018. – № 45. – P. 891-897.
77. Early onset vulvarlichen sclerosus in premenopausal women and oral contraceptives / A. R. Gunthert, M. Faber, G. Knappe [et al.] // *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. – 2008. – №137. – P. 56–60.
78. Effect of rescue fractional microablative CO2 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 / T. Pagano, A. Conforti, C. Buonfantino [et al.] // *Menopause*. - 2020. - Vol. 27. - №4. - P. 418-422.
79. Epidemiology of vulvar lichen sclerosus and its correlation with other conditions / J. J. Linhares, R. L. R. Val, J. M. Zalc [et al.] // *Einstein*. – 2003. –№1. – P. 19-21.
80. Epstein-Barr Virus and Human Papillomavirus Infection in Vulvar Lichen Sclerosus / S. Aidé, G. Almeida, F.R. Lattario [et al.] // *J. Low. Genit. Tract Dis*. - 2010. - Vol.14. - №4. - P. 319-322.

81. Evidence-based (S3) guideline on (anogenital) Lichen sclerosis / G. Kirtschig, K. Becker, A. Günthert [et al.] // Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. – 2015. – Vol. 29. - №10. - e.1–e43.
82. Fistarol, S. K. Diagnosis and Treatment of Lichen Sclerosus / S. K. Fistarol, P. H. Itin. // Journal of the American Academy of Dermatology. – 2012. - №14. – P. 27–47.
83. Frontal fibrosing alopecia and genital Lichen sclerosis: Single-center experience / G. T. Cicogna, S. Grassi, F. Magri [et al.] // Journal of Cosmetic Dermatology. – 2021. – №20. – P. 615–620.
84. Funaro, D. Lichen Sclerosus: A Review and Practical Approach / D. Funaro // Dermatologic Therapy. - 2004. – №17. – P. 28-37.
85. Genital lichen sclerosis in women: a histopathological analysis of 38 criteria / S. Cazzaniga, L. Feldmeyer, K. Gadaldi [et al.] // Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. - 2020. - Vol. 34. - №8. – P. 418-420.
86. Genomic Profiling of Vulvar Lichen Sclerosus Patients Shows Possible Pathogenetic Disease Mechanisms [Text] / H. K. Haefner, A. M. Rolston, K. C. Welch [et al.] // Journal of lower genital tract disease. – 2019. – №23. – P. 214–219.
87. Goldstein, A. T. Vulvar lichen planus / A. T. Goldstein, A. Metz. // Clinical obstetrics and gynecology. – 2005. – Vol. 48/ - №4. – P. 818 – 823.
88. Guidozi, F. Lichen sclerosis of the vulva / F. Guidozi // Climacteric: the journal of the International Menopause Society. - 2021. - Vol. 24/ - №5. - P.513-520.
89. Hald, A. K. The possible role of human papillomavirus infection in the development of lichen sclerosis / A. K. Hald, J. Blaakaer // International Journal of Dermatology. – 2018. – Vol. 57. – P. 139–146.
90. Hallopeau F. Du lichen plan et particulièrement de sa forme atrophique: lichen plan sclereux / F. Hallopeau // Ann Dermatol Syphiligr. - 1887. - №8. - P. 790-791.
91. Hallopeau, H. Leçons cliniques sur les maladies cutanées et syphilitiques / H. Hallopeau // Union Med Can. – 1887. – Vol. 43. – P. 472.
92. Human papillomavirus-associated increase in p16INK4A expression in penile lichen sclerosis and squamous cell carcinoma / D. M. Prowse, E. N. Ktori,

- D. Chandrasekaran [et al.] // *British journal of dermatology*. - 2008. - №158. - P. 261–265.
93. Humoral and cell-mediated autoimmunity in lichen sclerosus / D. Belz, T. Gambichler, A. Kreuter [et al.] // *British Journal of Dermatology*. – 2013. – №169. – P. 183-184.
94. Hypoxia-induced increase in the production of extracellular matrix proteins in systemic sclerosis / J. H. Distler, A. Jungel, M. Pileckyte [et al.] // *Arthritis and Rheumatology Journal*. – 2007. – №56. – P. 4203 – 4215.
95. Hypoxia–ischaemia is involved in the pathogenesis of vulvar lichen sclerosus / Y.-Z. Li, Q.-H. Zhang, Y. Wu [et al.] // *Clinical and Experimental Dermatology*. - 2009. - Vol. 34. - №8. – e. 531-536.
96. Immunogenetics and human papillomavirus (HPV) in male genital lichen sclerosus (MGLSc) / T. N. Shim, C. A. Harwood, S. G. Marsh [et al.] // *International Journal of STD and AIDS*. - 2020. - №31. - P.1334–1339.
97. Immunohistological Analysis of Lichen Sclerosus of the Foreskin in Pediatric Age: Could It Be Considered a Premalignant Lesion? / S. Arena, A. Ieni, M. Currò [et al.] // *Biomedicines*. - 2023.- Vol. 11. - №7. – P. 1986.
98. Khumalo, P. Vulval punch biopsies: what is the experience of patients and do they alter management? / P. Khumalo, S. Booker, F. Wojnarowski. // *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. — 2001.— Vol. 21.— P. 181—183.
99. Kirtschig, G. Lichen Sclerosus—Presentation, Diagnosis and Management / G. Kirtschig. // *Dtsch. Arztebl. Int.* – 2016. – №113. – P. 337–43.
100. Lee, A. Diagnosis and Treatment of Vulvar Lichen Sclerosus: An Update for Dermatologists / A. Lee, G. Fischer. // *American journal of clinical dermatology*. – 2018. – №19. – P. 695–706.
101. Lee, A. Long-term management of adult vulval lichen sclerosus. A prospective cohort study of 507 women / A. Lee, J. Bradford, G. Fischer // *JAMA dermatology*. - 2015. - Vol. 151. - №10. - P. 1061–1067.
102. Lewis, F. Dermatoses of the female genitalia: inflammatory dermatoses of the vulva: lichen sclerosus / F. Lewis. // *Rook’s Textbook of Dermatology*, 9th edn. - Wiley-

Blackwell, 2016. - Vol. 3. - P. 1-52. - ISBN: 978-1-118-44118-3. – Текст : непосредственный.

103. Lewis, F. M. Treatment regimens in vulval lichen sclerosus / F. M. Lewis. // *British journal of dermatology*. - 2015. - Vol. 173. - №6. – P. 1355.

104. Lichen sclerosus / P. D. Yesudian, C. M. Bates, C. O'Mahony [et al.] // *International Journal of STD & AIDS*. – 2005. – №16. – P. 465–474.

105. Lichen sclerosus among women in the United States / L. E. Melnick, A. B. Steuer, A. K. Bieber [et al.] // *International Journal of Women's Dermatology*. - 2020. -Vol.6. - №4. - P. 260-262.

106. Lichen sclerosus and its association with cancer: a retrospective cohort study / C. Moreno-Vílchez, C. Llobera-Ris, C. Torrecilla-Vall-Llossera [et al.] // *International Journal of Dermatology*. - 2022. - №62. - e84-e85.

107. Lichen sclerosus and risk of cancer / M. I. Jakobsson, P. M. Halonen, M. A. O. Heikinheimo [et al.] // *International Journal of Cancer*. - 2017. – №140. – P. 1998–2002.

108. Lichen sclerosus in men is associated with elevated body mass index, diabetes mellitus, coronary artery disease and smoking / M. D. Hofer, J. J. Meeks, N. Mehdiratta [et al.] // *World Journal of Urology*. - 2014. - Vol. 32. - №1. – P. 105-108.

109. Lichen Sclerosus: An autoimmunopathogenic and genomic enigma with emerging genetic and immune targets / C. J. Macri, X. Tan, D. A. Tran [et al.] // *International Journal of Biological Sciences*. - 2019. – Vol. 15. - №7. – P. 1429 – 1439.

110. Lichen Sclerosus: An autoimmunopathogenic and genomic enigma with emerging genetic and immune targets / D. A. Tran, X. Tan, C. J. Macri [et al.] // *International Journal of Biological Sciences*. - 2019. - Vol. 15. - №7. - P. 1429-1439.

111. Lichen sclerosus: incidence and risk of vulvar squamous cell carcinoma / M. C. Bleeker, L. I. Overbeek, P. J. Visser [et al.] // *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*. – 2016. - Vol. 25. - №8. – P. 1224–1230.

112. Lichen sclerosus: review of the literature and current recommendations for management / C. B. Bunker, E. Edmonds, D. Hawkins [et al.] // *The Journal of Urology* – 2009. – №181. – P. 1502-1503.

113. Lichen sclerosis: The 2023 update / D. A. De Luca, C. Papara, A. Vorobyev [et al.] // *Frontiers in Medicine*. - 2023. - №10:1106318.
114. Liegl, B. p53 immunostaining in lichen sclerosis is related to ischaemic stress and is not a marker of differentiated vulvar intraepithelial neoplasia (d-VIN) / B. Liegl, S. Regauer // *Histopathology*. - 2006. - Vol. 48. - №3. – P. 268-274.
115. Marfatia, Y. Genital lichen sclerosis et atrophicus in females: An update / Y. Marfatia, A. Surani, R. Baxi // *Indian Journal of Sexually Transmitted Diseases and AIDS*. - 2019. - Vol. 40. - №1. - P. 6-12.
116. Maronn, M. L. Constipation as a feature of anogenital lichen sclerosis in children / M. L. Maronn, N. B. Esterly. // *Pediatrics*. – 2005. - №115. - e230–e232.
117. McPherson, T. Vulval lichen sclerosis and lichen planus / T. McPherson, S. Cooper. // *Dermatologic Therapy*. – 2010. – №23. – P. 523–532.
118. Morey, A. F. Lichen sclerosis: review of the literature and current recommendations for management / A. F. Morey, A. C. Peterson, J. M. Pugliese // *Journal of Urology*. - 2007. - Vol. 178. - №6. – P. 2268-2276.
119. Nair, P. A. Vulvar Lichen Sclerosis et Atrophicus / P.A. Nair // *Journal of Mid Life Health*. – 2017. –№8. – P. 55-62.
120. Nasca, M. R. Human papillomavirus infection and lichen sclerosis: coincidence or link? / M. R. Nasca, F. Lacarrubba, G. Micali // *International Journal of Dermatology*. – 2018. – Vol. 57. – P. 611–624.
121. Nasca, M. R. Penile cancer among patients with genital lichen sclerosis / M. R. Nasca, D. Innocenzi, G. Micali. // *Journal of the American Academy of Dermatology*. - 1999. – №41. – P. 911-914.
122. Nayeemuddin, F. Lichen sclerosis et atrophicus responding to methotrexate / F. Nayeemuddin, V.M. Yates. // *Clinical and Experimental Dermatology*. – 2008. –№33. – P. 651–652.
123. Nelson, D. M. Lichen Sclerosis: Epidemiological Distribution in an Equal Access Health Care System / D. M. Nelson, A. C. Peterson. // *Journal of Urology*. – 2011. - №185. – P. 522–525.

124. New nomenclature for vulvar disease / R. H. Kaufman, G. R. DiPaola, E. G. Friedrich [et al.] // *Cutan Pathol.* - 1976. - №3. - P. 159–61.
125. Open-label trial of cyclosporine for vulvar lichen sclerosus / E. B. Baskan, H. Tura, S. Tunali [et al.] // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2007. – №57. - P. 276–278.
126. Pathophysiology, Clinical Manifestations, and Treatment of Lichen Sclerosus: A Systematic Review / K. Fergus, A. Lee, N. Baradaran [et al.] // *Urology.* - 2020. - №135. - P. 11-19.
127. Patients with lichen sclerosus experience moderate satisfaction with treatment and impairment of quality of life: results of a cross-sectional study / O.D. van Cranenburgh, S. B. W. Nijland, R. Lindeboom [et al.] // *British Journal of Dermatology* – 2017. – №176. – P. 1508–1515.
128. Paulis, G. Lichen sclerosus: The role of oxidative stress in the pathogenesis of the disease and its possible transformation into carcinoma / G. Paulis, E. Berardesca // *Research and Reports in Urology.* - 2019. - №11. - P. 223–232.
129. Perez-Lopez, F. R. Lichen sclerosus in women: a review [Text] / F. R. Perez-Lopez, P. Vieira-Baptista. // *Climacteric.* – 2017. - Vol. 20. - №4. – P. 339-347.
130. Powell, J. Childhood vulvar lichen sclerosus: an increasingly common problem / J. Powell, F. Wojnarowska. // *Journal of the American Academy of Dermatology.* - 2001. - Vol. 44. - №5. – P. 803-806.
131. Powell, J. J. Lichen sclerosus / J. J. Powell, F. Wojnarowska // *Lancet.* - 1999. – №353. – P. 1777–1783.
132. Prevalence of Vulvar Lichen Sclerosus in a General Gynecology Practice / K. Christopher, A. T. Goldstein, S. C. Marinoff [et al.] // *Journal of Reproductive Medicine.* - 2005. - №50. – P. 477-480.
133. Prospective clinical and epidemiologic study of vulvar lichen sclerosus: analysis of prevalence and severity of clinical features, together with historical and demographic associations / A. Virgili, A. Borghi, G. Toni [et al.] // *Dermatology (Basel, Switzerland).* – 2014. - Vol. 228. - №2. – P. 145-151.

134. Quality of life and sexuality in women with lichen sclerosus: a cross-sectional study / G. Vittrup, L. Mørup, T. Heilesen [et al.] // *Clinical and Experimental Dermatology*. - 2022. - Vol. 47. - №2. - P. 343–350.
135. Shim, T. N. Male genital lichen sclerosus and hepatitis C / T. N. Shim, C. B. Bunker. // *British journal of dermatology*. - 2012. - Vol. 167. - №6. – P. 1398-1399.
136. Significant upregulation of antimicrobial peptides and proteins in lichen sclerosus / T. Gambichler, M. Skrygan, C. Tigges [et al.] // *British journal of dermatology*. - 2009. - №161. - P. 1136-1142.
137. Simonart, T. Vulvar lichen sclerosus: effect of maintenance treatment with a moisturizer on the course of the disease / T. Simonart, M. Lahaye, J. M. Simonart // *Menopause*. – 2008. – №15. – P. 74–77.
138. Singh, N. Etiology, clinical features, and diagnosis of vulvar lichen sclerosus: a scoping review / N. Singh, P. Ghatage. // *Obstetrics and Gynecology International*. – 2020. – Vol.2020. - Article ID. 7480754.
139. Smith, S. D. Childhood onset vulvar lichen sclerosus does not resolve at puberty: A prospective case series / S. D. Smith, G. Fischer. // *Pediatric Dermatology*.– 2009. – №26. - P. 725-729.
140. Snarskaya, E. S. Lichen Sclerosus of Anogenital Localization in Children / E. S. Snarskaya, Y.A. Semenchak // *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. - 2019. - Vol. 10. - №5. – P. 205-210.
141. Tacrolimus 0.03% ointment for treatment of paediatric lichen sclerosus: A case series and literature review / S. Mazzilli, L. Diluvio, M. Di Prete [et al.] // *Journal of International Medical Research*. – 2018. –№46. – P. 3724–3728.
142. Tasker, G.L. Lichen sclerosus / G.L. Tasker, F. Wojnarowska. // *Clinical and Experimental Dermatology*. – 2003. – №28. – P. 128–133.
143. Taylor, A. H. Differential expression of oestrogen receptor isoforms and androgen receptor in the normal vulva and vagina compared with vulval lichen sclerosus and chronic vaginitis / A. H. Taylor, M. Guzail, F. Al-Azzawi // *British journal of dermatology*. - 2008. - №158. - P. 319–328.

144. Terlouw, A. An autoimmune phenotype in vulvar lichen sclerosus and lichen planus: a Th1 response and high levels of microRNA-155 / A. Terlouw, L. A. Santegoets, W. I. van der Meijden. // *Journal of Investigative Dermatology*. - 2012. - №132(3 Pt 1). – P. 658-666.
145. Terminology of the Vulva of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy [Text] / J. Bornstein, M. Sideri, S. Tatti [et al.] // *Journal of Lower Genital Tract Disease*. – 2012. – Vol. 16. - №3. - P. 290-295.
146. The etiologic role of HPV in vulvar squamous cell carcinoma fine-tuned [Text] / H. P. van Nieuwenhof, L. C. van Kempen, J. A. de Hullu [et al.] // *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention*. - 2009. - №18. – P. 2061-2067.
147. The surgical management of complications of vulval lichen sclerosus / M. E. Cruickshank, G. Gioffre, M. Gurumurthy [et al.] // *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. – 2012. – Vol. 162. - №1. – P. 79-82.
148. The Vulval Disease Quality of Life Index in women with vulval lichen sclerosus correlates with clinician and symptom scores / L. Chan, L. W. Doyle, C. Felmingham [et al.] // *Australasian Journal of Dermatology*. – 2019. - №61. – P. 110-118.
149. The vulval disease quality of life index in women with vulval lichen sclerosus correlates with clinician and symptom scores / C. Felmingham, L. Chan, L. W. Doyle [et al.] // *Australian journal of dermatology*. - 2020. - Vol. 61/ - №2. - P. 110–118.
150. UV-A1 Phototherapy vs Clobetasol Propionate, 0.05%, in the Treatment of Vulvar Lichen Sclerosus / S. Terras, T. Gambichler, R. K. C. Moritz [et al.] // *JAMA Dermatology*. – 2014. – №150. – P. 621.
151. Vulvar lichen sclerosus and neoplastic transformation: a retrospective study of 976 cases / L. Micheletti, M. Preti, G. Radici [et al.] // *Journal of lower genital tract disease*. – 2016. – №20. – P. 180–183.
152. Vulvar Lichen Sclerosus from Pathophysiology to Therapeutic Approaches: Evidence and Prospects / M. Corazza, A. Borgh, N. Schettini [et al.] // *Biomedicines*. – 2021. -№9. – P. 950.

153. Vulvar Lichen Sclerosus: Current Perspectives / J.M. Krapf, L. Mitchell, M.A. Holton [et al.] // International Journal of Women's Health. - 2020. – №12. – P. 11-20.
154. Vulvar vitiligo and lichen sclerosus in children: a clinical challenge / G. Veronesi, A. Viridi, M. Leuzzi [et al.] // Pediatric Dermatology. - 2021. - №38. - P. 1012-1019.
155. Welch, K.C. How to perform a vulvar biopsy / K. C. Welch, H. K. Haefner, N. A. Saunders // OBG Manage. - 2020. - Vol. 32. - №6. - P. 14-19.
156. Yashar, S. Lichen sclerosus-lichen planus overlap in a patient with hepatitis C virus infection / S. Yashar, K. F. Han, J. C. Haley // British journal of dermatology. - 2004. - Vol. 150. - №1. – P. 168-169.
157. Zhang, Y. The presence of human papillomavirus and Epstein-Barr virus in male Chinese lichen sclerosus patients: a single center study / Y. Zhang, Q. Fu, X. Zhang. // Asian Journal of Andrology. – 2016. – №18. – P. 650-653.