

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Колесникова Екатерина Викторовна

СКЛЕРОТИЧЕСКИЙ ЛИХЕН ВУЛЬВЫ.
ПАТОГЕНЕЗ, ПРОГНОЗИРОВАНИЕ, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

3.1.4. Акушерство и гинекология

Диссертация
на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:
доктор медицинских наук, профессор
Жаров Александр Владимирович

Краснодар — 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭТИОЛОГИИ, ПАТОГЕНЕЗЕ, ДИАГНОСТИКЕ И ТЕРАПИИ СКЛЕРОТИЧЕСКОГО ЛИХЕНА ВУЛЬВЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	13
1.1 Эпидемиологические аспекты склеротического лихена вульвы	14
1.2 Классификация и номенклатурная принадлежность склеротического лихена вульвы.....	15
1.3 Факторы риска и коморбидность склеротического лихена вульвы.....	18
1.4 Патогенетические аспекты склеротического лихена вульвы	20
1.4.1 Аутоиммунная теория.....	20
1.4.2 Генетическая теория	20
1.4.3 Иммунопатогенез склеротического лихена	22
1.4.4 Другие обсуждаемые патогенетические факторы	24
1.4.5 Онкогенез склеротического лихена вульвы	26
1.5 Диагностика склеротического лихена вульвы	27
1.5.1 Клинические проявления.....	27
1.5.2 Дифференциальная диагностика	28
1.6 Современные методы лечения склеротического лихена вульвы	30
1.6.1 Медикаментозная терапия склеротического лихена вульвы.....	31
1.6.2 Физиотерапевтические и малоинвазивные методы лечения склеротического лихена вульвы.....	34
1.6.3 Хирургическое лечение склеротического лихена вульвы	38
ГЛАВА 2. ПРОГРАММА, КОНТИНГЕНТ, МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	41
2.1 Контингент обследованных лиц	41
2.2 Программа и дизайн исследования	45
2.3 Методы исследования склеротического лихена вульвы.....	51
2.3.1 Клинические методы исследования	51
2.3.2 Функциональные методы исследования.....	59

2.3.3 Гистологические методы исследования	60
2.3.4 Лабораторные методы исследования	61
2.3.5 Статистические методы исследования	63
2.4 Методы лечения склеротического лихена вульвы	64
2.4.1 Консервативная терапия.....	64
2.4.2 Хирургические методы лечения.....	66
ГЛАВА 3. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА РАЗВИТИЯ СКЛЕРОТИЧЕСКОГО ЛИХЕНА ВУЛЬВЫ НА ОСНОВЕ АНАЛИЗА КЛИНИКО- АНАМНЕСТИЧЕСКИХ ДАННЫХ ИССЛЕДУЕМЫХ.....	69
3.1 Эпидемиологический анализ распространенности склеротического лихена вульвы в Краснодарском крае.....	69
3.2 Статистический анализ клинико-анамнестических данных обследуемых и разработка нейросетевой модели прогнозирования склеротического лихена вульвы.....	72
3.2.1 Анализ количественных показателей факторов риска склеротического лихена вульвы.....	76
3.2.2 Анализ категориальных показателей факторов риска склеротического лихена вульвы.....	79
ГЛАВА 4. КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТОВ СКЛЕРОТИЧЕСКОГО ЛИХЕНА ВУЛЬВЫ.....	114
4.1 Атрофический вариант склеротического лихена вульвы	114
4.2 Склерозирующий вариант склеротического лихена вульвы	120
4.3 Склероатрофический (смешанный) вариант склеротического лихена вульвы	125
4.4 Анализ клинических и анамнестических данных пациенток с различными вариантами склеротического лихена вульвы	131
ГЛАВА 5. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛАБОРАТОРНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНЫМИ ВАРИАНТАМИ СКЛЕРОТИЧЕСКОГО ЛИХЕНА ВУЛЬВЫ .	139
5.1 Морфологические особенности тканей вульвы у пациенток с различными вариантами склеротического лихена вульвы	139

5.1.1 Данные морфологического исследования биоптатов вульвы у пациенток с атрофическим вариантом склеротического лишена вульвы	139
5.1.2 Данные морфологического исследования биоптатов вульвы у пациенток со склерозирующим вариантом склеротического лишена вульвы	145
5.1.3 Данные морфологического исследования биоптатов вульвы у пациенток со склероатрофическим вариантом склеротического лишена вульвы	150
5.1.4 Схожие и отличительные морфологические характеристики различных вариантов течения склеротического лишена вульвы	154
5.2 Цитокиновые маркеры различных вариантов течения склеротического лишена вульвы	156
ГЛАВА 6. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ И ПЕРСОНИФИЦИРОВАННОГО АЛГОРИТМА ТЕРАПИИ И ПРОФИЛАКТИКИ РЕЦИДИВОВ СКЛЕРОТИЧЕСКОГО ЛИХЕНА ВУЛЬВЫ	164
6.1 Клинико-иммунологическая оценка эффективности комплексной терапии обострения склеротического лишена вульвы	164
6.2 Хирургическое лечение пациенток со склеротическим лихеном вульвы	170
6.3 Разработка персонифицированного алгоритма терапии и профилактики рецидивов склеротического лишена вульвы	180
6.4 Сравнительная оценка эффективности персонифицированного алгоритма терапии и профилактики рецидивов склеротического лишена вульвы	Ошибка!
Закладка не определена.	
ГЛАВА 7. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	193
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	224
Выводы	Ошибка! Закладка не определена.
Практические рекомендации	Ошибка! Закладка не определена.
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	231
ПРИЛОЖЕНИЯ	274

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. В настоящее время отсутствует единый взгляд на этиологию, патогенез и диагностику склеротического лишена вульвы (СЛВ), в связи с чем стандартная терапия этого заболевания далеко не всегда приносит удовлетворительные результаты, а в некоторых случаях даже усугубляет тяжесть клинических проявлений [87; 119]. Несмотря на то, что склеротический лишень (СЛ) признан редким заболеванием (Lichen Sclerosus. National Organization for Rare Disorders, 2019), следует учитывать риск недооценки верификации данной нозологии на фоне продолжающегося роста заболеваемости со значительным «омоложением» контингента пациенток [118; 240]. В зарубежной научной литературе имеются единичные данные о распространенности СЛВ (от 0,1 до 0,3%), а в исследовании 2016 года показан рост заболеваемости СЛВ в 1991 - 2011 гг. с 7,4 до 14,6 на 100 000 женщин [118; 214]. Однако и здесь следует учитывать значительную недооценку встречаемости заболевания, связанную с исключением из исследования женщин со СЛВ, подтвержденным только клинически (без гистологического исследования).

При этом, являясь хроническим рецидивирующим заболеванием, СЛВ при отсутствии своевременного и адекватного лечения приводит к рубцеванию тканей вплоть до полной потери стандартной архитектуры вульвы, включая стеноз, слияние и резорбцию малых половых губ. Слипание тканей и склероз приводят к диспареунии, травматизации и, в итоге, к потере половой функции, а также к дизурии, запорам, зуду и вульводинии. Все это крайне негативно сказывается на качестве жизни женщин. Так, нарушение сексуальной функции среди женщин с СЛВ отмечается в 75–83% случаев, причем от 40% до 68% женщин имеют серьезные нарушения сексуальной функции с развитием сексуального дистресса и депрессивных расстройств [271; 301]. В результате качество жизни значительно снижается у большинства больных СЛВ (более 93%), даже при длительном лечении заболевания стандартными средствами [325; 273; 236; 218]. В то же время, необходимо учитывать, что СЛВ может трансформироваться в плоскоклеточный

рак вульвы с предполагаемым риском, достигающим 5-7% [119; 278]. В 2018 г. СЛ вошёл в «Топ-10» приоритетных для исследователей заболеваний, так как вокруг его патогенеза, клинической, морфологической диагностики и лечения по-прежнему существует неопределенность [154; 218].

Степень разработанности темы исследования. Неоднозначность номенклатурной принадлежности СЛВ обуславливает его недостаточную диагностику и отсутствие точных статистических данных, что подчеркивается в Клинических рекомендациях Министерства здравоохранения Российской Федерации «Лишай склеротический и атрофический» (2020). Там же указывается на отсутствие общепринятой классификации СЛВ. При этом отсутствует и стандартизация подходов к терапии заболевания, при лечении не учитываются особенности клинического течения и иммунные нарушения, лежащие в его основе, что обуславливает недостаточную эффективность терапии.

Несмотря на имеющиеся в мировой научной литературе данные о таких возможных факторах риска СЛВ, как метаболические нарушения, частая травматизация вульвы, некоторые лекарственные препараты и прочее, нерешенной проблемой остается отсутствие эффективных методов прогнозирования и профилактики заболевания [18; 27; 183; 195; 216]. Некоторые авторы указывают на возможную роль инфекций и эндокринных дисфункций в возникновении СЛВ, однако большинство научных работ не подтверждают наличие прямой связи между этими патологическими состояниями, но сходятся во мнении о генетических и иммунологических аспектах патогенеза СЛВ [4; 119; 236; 251].

Современные, весьма немногочисленные исследования системы иммунитета у пациенток со СЛВ, в основном, связаны с изучением активности иммунокомпетентных клеток и свидетельствуют о выраженной иммуносупрессии на момент обострения заболевания, а также о его аутоиммунном патогенезе [200; 251]. Однако сведения о состоянии цитокинового статуса у пациенток со СЛВ весьма ограничены и не учитывают особенности его клинического течения, в то время как довольно большое количество научных работ подтверждают значимость цитокинового баланса в развитии таких аутоиммунных заболеваний кожи, как

псориаз, склеродермия и др. [92; 234]. С учетом того факта, что СЛ рассматривается как хронический аутоиммунный дерматоз [119], интерес представляют данные о патогенетической роли цитокинов в развитии СЛВ.

Перечисленные нерешенные проблемы требуют углубленных научно-клинических исследований в области прогнозирования, патогенеза, диагностики и лечения СЛВ, конечной целью которых должны быть, в первую очередь, повышение качества жизни женщин и снижение риска развития осложнений заболевания. Всё вышеперечисленное обусловило выбор темы и определило ее актуальность.

Цель исследования – улучшить исходы лечения, репродуктивное здоровье и качество жизни больных склеротическим лихеном вульвы.

Задачи исследования:

1. Провести эпидемиологический анализ распространенности склеротического лихена вульвы в Краснодарском крае, выявить особенности статистического учета заболевания.
2. Выявить клинико-anamnestические факторы риска склеротического лихена вульвы.
3. Разработать модель прогнозирования риска склеротического лихена вульвы на основе интегрального анализа клинико-anamnestических данных путем обучения нейросетей.
4. Создать оценочную таблицу клинической стратификации склеротического лихена вульвы.
5. Оценить эффективность морфологических и иммунологических исследований в углублённой дифференциальной диагностике патогенетического варианта склеротического лихена вульвы.
6. Обосновать алгоритм персонифицированной диагностики склеротического лихена вульвы.
7. Оценить эффективность комплексной терапии склеротического лихена вульвы.
8. Уточнить показания к хирургическому лечению пациенток со

склеротическим лихеном вульвы.

9. Разработать персонифицированный алгоритм терапии и профилактики рецидивов склеротического лихена вульвы и оценить его эффективность.

Научная новизна результатов исследования. Расширены представления о патогенезе СЛВ. Углублены и дополнены сведения о предикторах риска развития заболевания. Получены приоритетные данные о динамике сывороточной концентрации цитокинов, в том числе ранее не исследованных при СЛВ различных клинических вариантов (IL-20 и IL-23), которые концептуально определяют различия в патогенезе заболевания ввиду их доказанной взаимосвязи с выраженностью процессов атрофии, гипертрофии или склероза тканей вульвы, а также активностью аутоиммунного воспаления. Впервые доказана возможность использования уровней цитокинов как маркеров для дифференциальной диагностики клинико-иммунологических вариантов СЛВ, а также для оценки иммунологической эффективности проводимого лечения.

Разработана нейросетевая модель прогнозирования заболевания, позволяющая выявить группу риска его развития (свидетельство о регистрации № 202365584 от 18.07.2023 года).

Предложена новая клинико-иммунологическая классификация СЛВ с выделением атрофического, склерозирующего и склероатрофического вариантов. Обоснована комплексная терапия с применением дезоксирибонуклеата натрия при любом клинико-иммунологическом варианте СЛВ в остром периоде, подтверждена ее клинико-иммунологическая эффективность. Разработан персонифицированный алгоритм терапии и профилактики рецидивов СЛВ с учетом клинико-иммунологического варианта, доказана его эффективность (значимое уменьшение частоты и количества рецидивов заболевания, а также снижение негативного влияния СЛВ на качество жизни пациенток).

Теоретическая и практическая значимость. Получены приоритетные сведения о распространенности СЛВ в Краснодарском крае, актуализированы проблемы, связанные с его номенклатурной принадлежностью. Обоснованы меры, направленные на повышение качества статистического учета заболевания в рамках

оказания акушерско-гинекологической помощи, в том числе среди пациенток репродуктивного возраста. Предложенная модификация статистического учета больных СЛВ внедрена в клиническую практику женских консультаций г. Краснодара и г. Майкоп Республики Адыгея с 2023 года.

Разработана доступная для широкого применения в клинической практике нейросетевая модель прогнозирования с целью выявления контингента риска развития СЛВ и реализации в данной группе предложенных профилактических и гигиенических мероприятий. Разработаны оценочная таблица клинической стратификации СЛВ и клинико-иммунологическая классификация заболевания с выделением трех вариантов. Уточнены показания к хирургическому лечению пациенток. Для применения в клинической практике предложены QR-коды со ссылками на «Памятку для пациенток со склеротическим лихеном вульвы» и «Памятку для пациенток из группы риска по развитию склеротического лихена вульвы», содержащие рекомендации по уходу за кожей вульвы, информацию о необходимых гигиенических и профилактических мероприятиях.

Научно обоснованы для применения в практическом здравоохранении алгоритм персонифицированной диагностики СЛВ, а также персонифицированный алгоритм терапии и профилактики рецидивов СЛВ, доказана их эффективность (частота рецидивов, повышение качества жизни пациенток).

Методология и методы исследования. Диссертационная работа выполнена в дизайне комбинированного (ретро- и проспективного) когортного клинико-аналитического одноцентрового научного исследования, в рамках которого были проведены рандомизированные контролируемые испытания с параллельными группами для подтверждения эффективности предлагаемых методов лечения.

Исследование проводили в 4 этапа с применением эпидемиологического, клинико-лабораторного, морфологического, иммунологического и математико-статистического методов (дисперсионный, кластерный, корреляционный анализ, обучение нейронных сетей).

Положения, выносимые на защиту:

1. Распространенность склеротического лихена вульвы в Краснодарском

крае за последние 10 лет увеличилась в 1,7 раз (2012 г. - 0,10; 2022 г. - 0,17 на 1000 женщин старше 18 лет). Неиспользуемым резервом повышения эффективности диагностики и персонифицированной терапии склеротического лишена вульвы следует считать модификацию статистической отчетности для врачей акушеров-гинекологов, предполагающую единую формулировку диагноза «Склеротический лишень вульвы» и кодирование заболевания как N90.4 или N90.5, в зависимости от особенностей течения, а также под_уточняющим кодом L.90.

2. Выделение контингента группы риска по развитию склеротического лишена вульвы с помощью предложенной нейросетевой модели его прогнозирования на основании персональных предикторов (период постменопаузы, ИППП в анамнезе, аборт в анамнезе, менархе в 14 лет и старше, ожирение II степени, аутоиммунный тиреоидит, использование нижнего белья из синтетических тканей, регулярное бритье/различные виды депиляции волос в области вульвы) позволяет модифицировать профилактические и гигиенические мероприятия (QR-коды с Памятками для пациенток), направленные на снижение риска развития заболевания.

3. Патогенетически значимыми маркерами, отражающими характер течения склеротического лишена вульвы, служат уровни цитокинов IL-20, IL-23, IL-10, TNF α , IFN γ в сыворотке крови. Разнонаправленный характер их отклонений, наряду с особенностями клинических проявлений, позволяет выделить три клин_ико-иммунологических варианта заболевания: атрофический, склерозирующий и склероатрофический. Использование у пациенток с дистрофическими изменениями вульвы предложенного алгоритма персонифицированной диагностики склеротического лишена вульвы, включающего их клиническую стратификацию по разработанной оценочной таблице и исследование уровней цитокинов сыворотки крови, способствует верификации диагноза и уточнению клин_ико-иммунологического варианта заболевания. При этом морфологическое исследование подтверждает диагноз, но не позволяет определить патогенетический вариант заболевания.

4. Применение комплексной терапии с дезоксирибонуклеатом натрия в

период обострения склеротического лишена вульвы при любом его клинико-иммунологическом варианте способствует снижению ($p=0,001$) выраженности вульводиинии (с $4,2 \pm 0,89$ баллов до $0,5 \pm 0,85$ баллов) и зуда вульвы (с $1,40 \pm 0,88$ баллов до $0,22 \pm 0,49$ баллов), а также нормализации показателей сывороточных концентраций цитокинов ($p<0,03$).

5. Предложенный персонифицированный алгоритм терапии и профилактики рецидивов склеротического лишена вульвы основан на сочетании комплексной терапии при обострении и своевременного хирургического лечения (при наличии показаний) с последующим использованием, в случае усиления симптомов заболевания, пептидного комплекса с цитокинами при атрофическом варианте, топических глюкокортикоидов – при склерозирующем и ингибиторов кальциневрина – при склероатрофическом варианте заболевания. Это способствует снижению ($p=0,001$) частоты рецидивов заболевания (8,7% против 74,3%), среднего числа рецидивов ($0,03 \pm 0,16$ против $1,46 \pm 1,15$) за 1 год наблюдения, а также снижению негативного влияния склеротического лишена вульвы на качество жизни пациенток [средний балл - $15,4 \pm 10,7$ (атрофический вариант - $4,7 \pm 5,4$, склерозирующий - $13,3 \pm 10,6$, склероатрофический - $22,0 \pm 10,6$); при стандартной терапии - $27,6 \pm 12,1$, $p=0,001$].

Степень достоверности и апробация результатов. Анализ результатов исследования проводили с помощью программного обеспечения Microsoft Excel 2016 с применением статистических программ «GraphPad Prism 6.0» (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA) и Statistica 13.3 (USA, Tibco), определением критериев Шапиро-Уилко, U-критерия Манна-Уитни и t-критерия Стьюдента, расчетом медианы с верхним и нижним квартилем [$Me(Q1-Q3)$], средней арифметической и стандартного отклонения ($M \pm SD$), определением коэффициента ранговой корреляции Спирмена, а также построением таблиц сопряженности с использованием критериев χ^2 , Фишера (ϕ^*), V Крамера и коэффициента взаимной сопряженности Чупрова (Кч). Если указанные критерии и коэффициенты имели значение больше 0,25, то считали, что между наличием СЛВ и исследуемым фактором риска существует статистически значимая умеренная связь, если меньше

0,25 – статистически значимая слабая связь. При этом чем больше были величины ϕ^* и Кч, тем более значимо было влияние исследуемого фактора на риск развития СЛВ.

При разработке нейросетевой модели прогнозирования риска СЛВ вклад предикторов в прогностические свойства нейросетевой модели оценивали на трех выборках по значениям чувствительности (Sensitivity) (чем больше чувствительность, тем больше вклад предиктора в прогностическую модель), которая является аналогом отношения шансов предикторов модели логистической регрессии. Для определения чувствительности и специфичности нейросетевой модели, отражающих ее прогностические свойства, строили кривые операционных характеристик (Рос-кривые) для обучающей, контрольной и тестовой выборок [81].

Автором лично были определены цели и задачи диссертационного исследования, разработан его дизайн, проведены обзор и систематизация данных мировой научной литературы, сбор и анализ эпидемиологических и анамнестических данных, осуществлены все клинические исследования, выполнены статистическая обработка данных и анализ результатов исследования, написана и оформлена рукопись диссертации, сформулированы все положения, выводы и практические рекомендации диссертационной работы.

Полученные результаты исследования (алгоритмы персонифицированной диагностики, терапии и профилактики рецидивов СЛВ, автоматизированная программа прогнозирования заболевания и модификация статистического учета больных СЛВ) внедрены в клиническую практику женской консультации №5 и отделения гинекологии Перинатального центра ГБУЗ «Краевая клиническая больница №2» МЗ КК (г. Краснодар), женской консультации № 3 обособленного подразделения Перинатального центра ГБУЗ «Краевая клиническая больница №2» МЗ КК (г. Краснодар), женской консультации № 4 и женской консультации №7 ГБУЗ «Родильный дом» МЗ КК (г. Краснодар), женской консультации ГБУЗ Республики Адыгея «Майкопская городская поликлиника» (г. Майкоп), а также в учебный процесс кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России.

Результаты диссертационного исследования представлены, обсуждены и одобрены на: IX Всероссийской конференции «Иммунология Репродукции» в рамках XXII Всероссийского научно-образовательного форума «Мать и Дитя – 2021» (Москва, 2021); Межрегиональных научно-практических конференциях «Амбулаторная акушерско-гинекологическая помощь в сохранении репродуктивного здоровья» (Краснодар, 2021; 2022); Межрегиональной конференции «CONNEXIO. Здоровье женщины — здоровье нации» (Краснодар, 2021); II и III Конгрессах акушеров-гинекологов ЮФО «Современные инновации в акушерстве и гинекологии» (Геленджик, 2021; 2022); Межрегиональной (Краснодар, 2022) и Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы сохранения репродуктивного здоровья женского населения» (Краснодар, 2023); Межрегиональной научно-практической конференции «Здоровье женщины — здоровье нации» (Краснодар, 2022; 2023; 2024).

Апробация диссертации состоялась на совместном заседании сотрудников кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС и кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России (протокол № 2 от 06 октября 2023 года).

По теме диссертации опубликовано 15 научных статей в журналах и изданиях, включенных в перечни, рекомендованные ВАК РФ и РУДН, из них 12 статей – в изданиях, индексируемых в Scopus (Q1 и Q2).

Диссертация изложена на 276 страницах машинописного текста, содержит введение, обзор литературы, 5 глав собственных исследований, заключение, включающее выводы, практические рекомендации, и список литературы, содержащий 327 источников (88 - отечественных и 239 - зарубежных).

Диссертационная работа иллюстрирована 59 таблицами и 102 рисунками (включая фотографии).

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭТИОЛОГИИ, ПАТОГЕНЕЗЕ, ДИАГНОСТИКЕ И ТЕРАПИИ СКЛЕРОТИЧЕСКОГО ЛИХЕНА ВУЛЬВЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Склеротический лихен вульвы является хроническим аутоиммунным, генетически детерминированным воспалительным заболеванием с ремиттирующим характером течения, проявляющимся, в основном, прогрессирующей атрофией, фиброзированием и склерозированием тканей вульвы [119].

1.1 Эпидемиологические аспекты склеротического лихена вульвы

СЛ считается хроническим воспалительным заболеванием кожи преимущественно аногенитальной области (85%), поскольку только 6% СЛ являются изолированными экстрагенитальными поражениями, наряду с редко встречающимся оральным СЛ и другими формами изолированного экстрагенитального СЛ в 15–20% случаев, когда поражается кожа шеи, груди, живота и верхней части спины, реже – кожа конечностей [225; 66; 104; 185]. Генитальный (аногенитальный) СЛ чаще встречается среди женского населения, соотношение женщин и мужчин колеблется от 1:1 до 10:1. [119; 201; 321; 218; 68]. Важно отметить, что генитальный СЛ может развиваться в любом возрасте, в том числе в детском [321; 201].

Оценка истинной распространенности СЛВ является крайне затруднительной задачей в связи с низкой обращаемостью больных в медицинские учреждения, нередко запоздалой диагностикой, а также ведением пациентов различными специалистами (гинекологи, дерматологи, педиатры, урологи, хирурги, онкологи), которые устанавливают разные диагнозы при одном и том же заболевании (склероатрофический лихен/лишай, склеродермия, лейкоплакия, крауроз, атрофия, дистрофия вульвы и др.) [239]. В связи с этим, анализируя имеющиеся в литературе данные о распространенности СЛВ, необходимо

понимать, что фактическая частота заболевания может быть значительно выше [253]. Так, в зарубежной литературе имеются довольно устаревшие данные о распространенности СЛВ у женщин: от 1:70 до 1:1000, или 1,7% в общей гинекологической практике [267]. Более позднее исследование 2016 года выявило рост заболеваемости СЛВ с 1991 по 2011 год с 7,4 до 14,6 на 100 000 женщин [213], однако, и здесь следует учитывать значительную недооценку встречаемости СЛВ, связанную с исключением из исследования женщин со СЛВ, подтвержденным только клинически (без гистологического исследования). В недавнем исследовании 2020 года распространенность СЛВ в общей популяции США составила 0,1%, а среди пациентов моложе 18 лет - 0,01% [201]. В нашей стране подобных исследований в последние годы не проводилось, данные о заболеваемости СЛ в целом ограничены, тем более о заболеваемости СЛВ. В клинических рекомендациях «Онкология» от 2015г лишь указывается, что дистрофические поражения вульвы занимают от 2 до 10% в структуре гинекологических заболеваний [43].

1.2 Классификация и номенклатурная принадлежность склеротического лишена вульвы

Впервые СЛ был описан более ста лет назад, однако до настоящего времени существует неопределенность относительно его этиологии, патогенеза, диагностики и лечения [321]. Первое описание СЛВ было представлено R.L. Taft в 1875 г. в виде «сосудистой дегенерации вульвы с атрофией слизистой оболочки», позже Вейр описал СЛВ как «ихтиоз», в 1885 г. А. Breisky ввел термин «крауроз», в 1887 году Н. Hallopeau ввел название «атрофический красный плоский лишай», а спустя 5 лет J. Darier предложил термин «склеротический красный плоский лишай», отнеся его к атрофическим поражениям кожи [167; 194; 137; 129]. Наряду с этими синонимами диагноза были такие, как «болезнь белых пятен», «белый лишай Цумбуша», «лихеноидная склеродермия», «каплевидная морфия» и др. [48]. В 1976 году Фридрих назвал СЛВ дистрофией, а не атрофией, вследствие чего

термин «et atrophicus» был исключен. В итоге с 1976 г. Международное общество по изучению заболеваний вульвы (International Society for the Study of Vulvar Disease - ISSVD) не одобряет такие термины, как «крауроз» и «лейкоплакия», и рекомендует использовать термин «склеротический лишай» [245; 287]. Однако, и в настоящее время нередко врачи различных специальностей, особенно в нашей стране, описывают одно и то же состояние разными терминами, в результате чего имеются существенные проблемы в терминологии СЛВ [239; 24; 206]. Использование устаревших и неверных терминов приводит зачастую к позднему выявлению СЛВ, ошибкам в диагностике и тактике ведения пациенток [3]. Неоднозначность номенклатурной принадлежности СЛВ обуславливает не только недостаточную диагностику заболевания, но и отсутствие точных статистических данных, что подчеркивается в Клинических рекомендациях Министерства здравоохранения Российской Федерации «Лишай склеротический и атрофический» (2020). Так, согласно 10-му пересмотру Международной классификации болезней (МКБ-10, ВОЗ, 1995г.) СЛ кодируется под названием «лишай склеротический и атрофический» (L90.0) и располагается в рубрике «Атрофические поражения кожи», однако данный шифр является общим для всех форм СЛ и не уточняет локализацию патологического процесса. В некоторых случаях СЛВ кодируют как «Другие локализованные изменения соединительной ткани» - L 94.0, а гинекологи используют код N90.4 - «Лейкоплакия, дистрофия и крауроз вульвы» [87; 2; 64; 38]. Однако, лейкоплакия вульвы с морфологической точки зрения относится к процессам нарушения дифференцировки эпителия и именуется кератозом (гиперпаракератозом, паракератозом и акантозом), который может сопровождать многие заболевания и не отражает все патологические процессы, происходящие в вульве, в том числе при СЛ, и, соответственно, не может быть использован в качестве адекватного и полного диагноза при данном заболевании вульвы [327; 180]. В итоге в России врачи-дерматологи рассматривают СЛВ как клиническую форму локализованной склеродермии, врачи акушеры-гинекологи – как невоспалительное доброкачественное заболевание вульвы, в то время как в большинстве зарубежных стран СЛ относят к самостоятельным дерматозам [45; 38;

89; 50; 87; 287; 119; 110; 240; 168; 10; 74; 83; 64].

Наибольшее количество вопросов возникает по поводу классификации СЛВ. Сам СЛВ, наряду с «плоскоклеточной гиперплазией» (устаревшая трактовка – «лейкоплакия») и другими дерматозами относят к «нейродистрофическим или доброкачественным заболеваниям вульвы», входящим в классификацию патологии вульвы, представленную в 1993 году Международным обществом по изучению болезней вульвы и влагалища (ISSVD) и Международным обществом по гинекологической патологии (ISGP) [72; 170; 219]. Именно данная классификация в настоящее время широко применяется практическими врачами во всем мире, однако и она не полностью отражает те клинические и морфологические варианты течения доброкачественных заболеваний вульвы, с которыми сталкивается практикующий врач в своей работе. Так, клинический диагноз «плоскоклеточная гиперплазия» в нашей стране практически не выставляется, а к диагнозу «склеротический лишай» относят значительно отличающиеся как клинически, так и морфологически, варианты заболевания. Принятые в 2006 и 2011 годах Международным обществом по изучению болезней вульвы и влагалища (ISSVD) гистологические классификации дерматозов вульвы пока не получили широкого распространения, используются, в основном, только врачами-дерматовенерологами и основаны лишь на морфологических особенностях заболеваний, что ограничивает их широкое применение в клинической практике [286; 89; 72].

В то же время, общепринятой классификации самого СЛВ на данный момент не существует [29]. Предлагается только выделять ранний и поздний СЛВ, основанные преимущественно на морфологических данных [214; 29; 240; 108; 35; 27]. В 1998 г. Буровой Е.А. было предложено выделять такие клинические формы СЛВ, как папулезная, эритематозно-отечная, витилигинозная, атрофическая, буллезная и эрозивно-язвенная [29]. Однако, данная классификация была предложена для диагностики СЛВ только у детей, кроме того, описание некоторых клинических форм СЛ указывает на наличие вторичного инфекционного процесса, искажающего клиническую картину и влияющего на течение заболевания.

Представленное разнообразие клинических форм заболевания может лишь затруднить постановку диагноза, да и выделение данных вариантов лихена не предусматривает дифференцированный подход к лечению заболевания, что лишает смысла использование данной классификации в клинической практике. При этом важно подчеркнуть, что предложенная классификация не является официально принятой [18].

1.3 Факторы риска и коморбидность склеротического лихена вульвы

Учитывая наличие генетической предрасположенности к СЛВ, довольно сложно прогнозировать возникновение заболевания и, тем более, выделить достоверные факторы риска его развития. Однако, как и при любом другом генетически детерминированном заболевании, проявится эта генетическая предрасположенность в течение жизни в виде развития СЛВ или нет, во многом зависит от дополнительных факторов, оказывающих влияние на здоровье женщины.

На сегодняшний день большинство исследователей сходятся во мнении, что не малозначимыми факторами риска СЛВ являются частая травматизация вульвы в результате расчесывания, сексуальной активности, царапания или трения, хирургических процедур в области вульвы, интимного пирсинга, а также ношение тесного белья из смешанных тканей, мастурбация, редкое мытье и недержание мочи (36,0% - 70,68%) [27; 190; 183; 157; 208; 84; 10; 195]. Кроме того, в качестве возможных факторов риска выделяют хронические рецидивирующие вульво-вагинальные инфекции (до 56%), в том числе вызванные ИППП, ВПЧ и ВПГ, а также глистные инвазии и неблагоприятное воздействие аллергенов [66; 61; 10; 195].

С другой стороны, имеются данные о возможном влиянии избыточной массы тела, ожирения, малоподвижного образа жизни, сахарного диабета, метаболических факторов и артериальной гипертензии на риск развития заболевания (20,0–30,0%) [216; 244; 27; 183; 209]. В качестве возможного триггера

СЛВ также такие ятрогенные факторы, как радиационное облучение и прием некоторых лекарственных препаратов (статинов, бета-блокаторов, мезилат иматиниба, пембролизумаба, ниволумаба и ипилимумаба), однако, в литературе пока представлены единичные случаи возникновения СЛВ на фоне приема данных препаратов [102; 112; 150; 156; 216; 231; 237; 243; 272; 277; 281].

По немногочисленным данным отечественной и зарубежной научной литературы основной коморбидной патологией у пациенток со СЛВ являются аутоиммунные заболевания (системный склероз, аутоиммунный тиреоидит, ревматоидный артрит, псориаз, сахарный диабет 1 типа, очаговая алопеция и др.) (до 53%), заболевания мочевыводящей системы (по некоторым данным до 54%), доброкачественные заболевания молочных желез (28,57%), хроническая очаговая инфекция (27,4%), заболевания сердечно-сосудистой системы (19,4%), заболевания кожи (14%) желудочно-кишечного тракта (3,2%) [27; 66; 99; 206; 232; 287].

Среди гинекологических заболеваний некоторые отечественные авторы отмечают инфекции, передающиеся половым путем (ИППП) и воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) (71%), миому матки (42%) и генитальный эндометриоз (29%), а также папилломавирусную инфекцию (ПВИ) (33,8%) [27].

В то же время, нельзя не учесть тот факт, что большая часть пациенток со СЛВ обращается за медицинской помощью в довольно преклонном возрасте, и, соответственно, уже имеет определенный «багаж» соматических и гинекологических заболеваний, не обязательно связанных с заболеванием, в связи с чем невозможно однозначно говорить о непосредственном влиянии коморбидной патологии на развитие СЛВ, однако необходимо учитывать наличие сочетанной патологии при выборе терапевтических методов, в том числе, физиотерапии [25]. Многие заболевания являются просто сопутствующими СЛВ, а в некоторых случаях - даже его следствием или осложнением: гиперактивный мочевой пузырь (ГАМП), стрессовое недержание мочи, интерстициальный цистит, анальные и ректальные трещины [287; 124].

1.4 Патогенетические аспекты склеротического лишена вульвы

1.4.1 Аутоиммунная теория

В отношении патогенеза СЛВ в настоящее время все еще существует неопределенность, однако наибольшие успехи достигнуты в понимании аутоиммуногенных процессов, лежащих в основе возникновения и прогрессирования заболевания [321]. Имеются сведения о связи СЛВ с такими аутоиммунными заболеваниями, как аутоиммунный тиреоидит, витилиго, очаговая алопеция, аутоиммунные заболевания кишечника, ревматоидный артрит, билиарный цирроз печени, В12-дефицитная анемия, системная красная волчанка, синдром Шегрена, рассеянный склероз и др. [106; 306; 99; 207; 232; 316]. Причем аутоиммунная основа СЛВ подразумевает не только наличие кожно-аутоиммунных заболеваний, но и наличие системных аутоантител к родственным аутоиммунным заболеваниям [300]. На аутоиммунное происхождение СЛ также указывает высокая частота встречаемости у женщин со СЛВ (74%) аутоантител к белку 1 внеклеточного матрикса (ЕСМ1), отвечающего за дифференцировку кератиноцитов в эпидермисе, связывающего фактор роста и регулирующего функцию кровеносных сосудов кожи, который, как «биологический клей» обеспечивает структурную организацию дермы и коллагеновых волокон, а также целостность кожи [295; 109; 219; 310]. Кроме того, у одной трети больных СЛВ обнаруживаются аутоантитела к базальной мембране BP180 и BP230 [295].

1.4.2 Генетическая теория

В литературе имеются данные о генетической предрасположенности к СЛ, поскольку у 21 % больных СЛ были выявлены один или несколько родственников первой линии с тем или иным аутоиммунным заболеванием, а 12% женщин со СЛВ имели положительный семейный анамнез заболевания [110; 299]. Сообщения о случаях СЛ у монозиготных и дизиготных близнецов, братьев и сестер, матерей и

дочерей также подтверждают генетический компонент, однако способ наследования полностью не установлен [158; 204]. Генетическая предрасположенность к СЛ была также подтверждена значительной положительной ассоциацией заболевания с генами, регулирующими антигены HLA класса II, являющимися критическими регуляторами гуморального иммунитета (DQ7, DRB12, DR17, DRB1*03 и др.) [303]. Многие исследования, посвященные изучению распространенности HLA-DQ7 у пациентов со СЛ, показали его выявление у 50% взрослых женщин, 45% взрослых мужчин и 66% женщин в препубертатном возрасте, что подтверждает его значимую роль в предрасположенности к СЛ [188; 296]. В то же время, HLA-DR и DQ не могут быть связаны со временем начала СЛ, клиническими особенностями и локализацией поражений кожи, а также реакцией на топические глюкокортикоиды [296]. Генотипы HLA-A*11, HLA-B*13, HLA-B*15 и HLA-DRB1*12 также связывают с более высоким риском СЛ, а женщины с генотипами HLA-A*11, HLA-B*15, HLA-B*35 и HLA-DRB1*12 более подвержены озлокачанию заболевания [107]. Некоторые авторы связывают СЛВ с наличием мутации в гене филлагрина — белка, регулирующего дифференцировку кератиноцитов и отвечающего за состояние защитного барьера кожи [176]. В случае недостаточного его количества возникает дефект в защитном барьере кожи, что увеличивает чувствительность кожи к раздражителям, например, к моче, увеличивая тем самым риск развития и прогрессии СЛ. Кроме того, у некоторых больных СЛ в эпидермисе были обнаружены повышенные уровни проапоптотического белка галектин-7, снижающий жизнеспособность кератиноцитов и усиливающий транскрипцию коллагена I и III типа, подавляя скорость роста клеток и приводя к атрофии эпидермиса [149]. Также при СЛВ была установлена сверхэкспрессия МикроРНК-155, участвующей в активации дифференцировки Т-хелперов I типа, приводя к супрессии аутоотолерантности и способствуя развитию аутоиммунного воспаления [212]. При этом избыточная экспрессия МикроРНК-155 ингибирует гены-супрессоры опухолей FOXO3 и CDKN1B, приводя к пролиферации фибробластов, усиленному синтезу коллагена и развитию склероза тканей [230]. С другой

стороны, воспаление и склероз сосудов при СЛ способствуют окислительному стрессу, подавлению генов-супрессоров опухолей и гиперэкспрессии p53 в коже, что способствует рубцеванию тканей и повышает риск малигнизации [236; 214; 59; 26; 255]. Кроме того, установлена значительно более низкая экспрессия Foxp3 (фактора транскрипции Treg-клеток) в коже пациенток со СЛ по сравнению со здоровой кожей вульвы, в результате чего аутореактивные CD4⁺ эффекторные Т-клетки могут запускать иммунный ответ против аутоантигенов [200].

1.4.3 Иммунопатогенез склеротического лихена

В последнее время появляется все больше научных доказательств об активном участии иммунной системы в возникновении и развитии СЛВ [321; 212; 292; 306]. Так, ряд отечественных авторов указывают на большое значение в развитии СЛВ и его частом рецидивировании «эндотоксиновой агрессии», приводящей к нарушениям в иммунном гомеостазе [77]. Также имеются указания на участие в развитии СЛ иммунокомпетентных клеток и цитокинов, отвечающих за аутоиммунные процессы, в частности, участие в аутоиммунном воспалении при СЛ IL-1 и IL-1ra, а также увеличение количества моноклональных Т-лимфоцитов CD4⁺, лимфоцитов Т-дендритов CD1a⁺ клеток, макрофагов и тучных клеток на фоне снижения количества Т-лимфоцитов CD3⁺ [258]. При этом большинство работ в отечественной и зарубежной литературе посвящены изучению у больных СЛВ активности клеток иммунной системы и носят контраверсионный характер: одни авторы указывают на нарушения в Т-клеточном звене иммунитета в виде достоверного снижения уровня CD3/4⁺ Т-лимфоцитов и CD3/19⁺ В-лимфоцитов (свидетельствует о выраженной иммуносупрессии как на клеточном, так и на гуморальном уровнях), снижение концентрации НК-клеток, экспрессирующих CD16⁺ и В-лимфоцитов, экспрессирующих CD21(+)-; другие отмечают выраженную иммуносупрессию только на момент обострения СЛВ (снижение в крови клеток с фенотипом CD3, CD4, CD16, CD2, а также значительная Т-клеточная инфильтрация дермы CD3⁺-, CD4⁺-, CD8⁺, и CD57⁺ лимфоцитами и

Treg Т-клетками) и, напротив, увеличение при СЛВ моноклональных Т-лимфоцитов CD4⁺, лимфоцитов Т-дендритов CD1a⁺ клеток, макрофагов и тучных клеток, а также нарушение экспрессии рецепторов на мембранах лимфоцитов, моноцитов и нейтрофилов у больных СЛВ [258; 212; 70; 321; 86; 100]. В то же время, на усиленный синтез коллагена I, III, IV, VII типов и других компонентов экстрацеллюлярного матрикса, включая фибробласты кожи и подлежащих тканей, активно влияют такие иммунные гуморальные факторы, как IL-1,-4,-6, факторы роста (TGF- β , FGF, CTGF) и инсулиноподобные факторы, действие которых способствует образованию определенного фенотипа фибробластов (фиброгенного), усиленно продуцирующих коллаген [119; 5]. При этом известно, что Th-1- и Th-2-цитокины проявляют выраженное влияние на функции Treg, супрессорная активность которых в норме регулируется TGF- β , а при СЛ подавляется посредством повышенной продукции TNF α и IL-6, а также снижением синтеза IL-10 [100; 134; 172]. Учитывая, что Treg проявляют свою супрессорную активность через продукцию IL-10 и TGF- β , снижение содержания IL-10 при СЛ свидетельствует о подавлении активности Treg и утрате их роли в защите организма от аутоиммунитета. Работы ряда авторов указывают также на усиление при СЛ экспрессии CXCR3- и CCR5-хемокиновых рецепторов Th-1-клетками с превалирующим усилением продукции ряда провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-7, IL-15, IFN- γ , TNF- α) при снижении продукции противовоспалительного IL-10 [251; 212; 202]. Наряду с этим имеются данные о высоком уровне при СЛ противовоспалительного IL-4, считающегося маркером профиля Т-хелперов 2 порядка, а также о гиперэкспрессии у больных СЛ цитокинов суперсемейства TGF- β [126]. Работы других авторов также свидетельствуют о важной роли Т-клеточной цитотоксичности в патогенезе СЛ, поддерживаемой хроническим высвобождением провоспалительных цитокинов, в первую очередь, IFN γ [92]. Однако, нельзя не учесть, что на показатели цитокинового статуса значительное влияние оказывает присутствие вирусно-бактериальной инфекции, которое может приводить к усиленному синтезу TNF- α , IL -2, IL-6, IFN- γ и других провоспалительных цитокинов у больных СЛВ [49]. Недавние исследования указывают на основную

роль в возникновении, поддержании и рецидивировании поражений кожи таких цитокинов, как IL-12, IL-17, IL-22, IL-23, IFN- γ и TNF- α , однако особый интерес представляют данные о патогенетической роли в развитии СЛ IL-23 и IL-20, участвующих в репарации эпителия при воспалительных процессах [182; 193]. Так, IL-20 может усиливать продукцию провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-8 и MCP) и участвовать в репарации эпителия при воспалительных процессах, однако при сверхэкспрессии - приводит к подавлению ангиогенеза, гиперпролиферации кератиноцитов и нарушению эпидермальной дифференцировки, что обуславливает его важную роль в патогенезе аутоиммунных заболеваний (например, псориаза) [193]. Наряду с этим IL-23, принадлежащий к семейству IL-12, повышает секрецию IL-17 и IL-22, что позволяет ему участвовать в аутоиммунном воспалении, а повышенные его концентрации обнаруживаются при таких аутоиммунных заболеваниях кожи, как витилиго и псориаз [175; 246; 238]. При этом IL-23 имеет решающее значение для пролиферации и развития Т-клеток памяти и Th17, секретирующих IL-17, который стимулирует выработку провоспалительных цитокинов, хемокинов и оксида азота, ответственных за воспаление [179]. При этом данные о содержании IL-23 и IL-20 на местном и системном уровне у больных СЛВ на сегодняшний день отсутствуют.

1.4.4 Другие обсуждаемые патогенетические факторы

Если большинство отечественных и зарубежных авторов рассматривают СЛВ как иммуноопосредованное и генетически детерминированное заболевание вульвы с аутоиммунным компонентом в основе, то в отношении инфекционного, нейроэндокринного и других факторов развития заболевания имеются довольно разноречивые сведения [321; 287]. Так, некоторые авторы предполагают определенную роль в этиопатогенезе СЛВ инфекционного компонента, в том числе, вирусной этиологии (ВПЧ, ВПГ I и II типа, вирус Эпштейна-Барр, ЦМВ, вирусный гепатита С, ВИЧ и др.) [44; 82; 47; 166; 119; 233; 252; 168; 32]. Однако, обнаружение инфекционного агента не подтверждает его участие в патогенезе

СЛВ, а может лишь указывать на более высокую частоту инфицирования у больных лихеном [54; 47; 211; 252]. С другой стороны, наличие ВПЧ в измененных тканях вульвы вызывает серьезную онкологическую настороженность, хотя в случае СЛВ прямой связи заболевания с наличием ПВИ не установлено [289; 269; 17]. Сегодня научные данные свидетельствуют о том, что эти две патологические ситуации, как и другие сочетания вирусно-бактериальных инфекций со СЛВ, предпочтительно рассматривать как сопутствующие друг другу, а не причинно-следственные [240; 287; 214]. В то же время хронические воспалительные процессы в коже половых органов рассматриваются в качестве фактора, способствующего более упорному течению СЛВ [176; 214]. Что касается возможного влияния гормонального фона на развитие СЛВ, то данный вопрос остается контраверсионным. Так, бимодальное распределение СЛВ у девочек в препубертатном периоде и у женщин в постменопаузе предполагало связь его развития с низким уровнем эстрогенов, однако к настоящему времени отсутствуют достоверные исследования, подтверждающие данную теорию [287; 256; 190]. Кроме того, необходимо учитывать недооценку и позднюю диагностику СЛВ у женщин репродуктивного периода, что также опровергает версию о влиянии дефицита половых гормонов на развитие СЛВ [321]. С другой стороны, по данным ряда авторов, в коже вульвы при СЛ отсутствует изоформа рецептора эстрогена-альфа и сильно активирована изоформа рецептора эстрогена-бетта (отсутствующая в здоровых тканях), что может свидетельствовать о невосприимчивости больных СЛВ к терапии эстрогенами [214; 114]. Раннее считалось, что развитие СЛВ у некоторых девушек при использовании КОК с антиандрогенными свойствами связано со снижением концентрации свободного тестостерона и эстрогена, однако подобные изменения проявляются не у всех пациенток, а вульво-вагинальная атрофия легкой степени носит обратимый характер и исчезает после прекращения приема КОК [15; 177; 214].

Имеющиеся сегодня данные об отсутствии изменений при использовании ЗГТ и КОК также указывают на противоречивую роль гормонов, которая в последние годы отошла на второй план [287].

1.4.5 Онкогенез склеротического лишена вульвы

Сегодня установлено, что СЛВ имеет определенный риск неопластической злокачественной трансформации [14]. В ряде исследований у 3,5–7% больных СЛВ был отмечен плоскоклеточный рак вульвы, в другом исследовании СЛВ в возрасте до 70 лет предполагал развитие плоскоклеточного рака вульвы с атрибутивным риском 98% [317; 278]. С другой стороны, имеются отдельные сообщения о меланоме, базальноклеточной карциноме вульвы и карциноме Меркеля, которые просто сопутствовали СЛВ [214]. При этом патогенез малигнизации СЛВ в настоящий момент неизвестен. Имеются данные о роли в развитии рака хронического воспаления, окислительного стресса и мутации в основаниях C742T и G818C гена p53, а также гиперметилирования p16INKa на фоне СЛ [287; 212; 54]. Интересен факт, что большинство случаев рака вульвы, развившегося на фоне СЛ, оказались не связаны с ПВИ, и даже в случае обнаружения ВПЧ, определялись его низкоонкогенные типы [205; 312].

Существуют также контраверсионные взгляды в отношении повышенного риска развития рака вульвы при применении топических глюкокортикоидов (ГК) у больных СЛВ. Так, ряд работ указывает на статистически более низкую вероятность малигнизации заболевания при регулярном применении локальных ГК [321; 317; 204; 199], в то же время, в рекомендациях European guideline for the management of vulval conditions 2021 года указывается на необходимость дальнейшего изучения долгосрочных рисков применения топических ГК с учетом развития местной иммуносупрессии, увеличивающей риск малигнизации [90]. Остается также контраверсионной связь СЛВ с раком молочной железы, поскольку одни авторы отмечают более высокую его частоту при СЛВ, в то время другие эту связь не подтверждают [156; 203].

Нет гарантий, что лечение СЛВ может предотвратить развитие злокачественной опухоли, однако существующие результаты долгосрочных исследований позволяют считать, что ранняя диагностика и раннее лечение СЛВ могут снизить частоту злокачественных новообразований [287].

1.5 Диагностика склеротического лихена вульвы

1.5.1 Клинические проявления

СЛВ может начинаться с появления бляшек белого цвета на вульве и в области клитора, при этом кожа гипопигментированных участков напоминает «пергаментную» или «папиросную» бумагу. Поражение может распространяться на перианальную область, образуя классическую форму «восьмерки» [240; 236]. У пациентов с более темным оттенком кожи заболевание первоначально может напоминать витилиго [192]. Отмечаются изменения толщины кожи (лихенизация, либо атрофия) и ее целостности (эксориации и эрозии), при пальпации определяется чувствительность зоны поражения. Другие поражения могут включать телеангиэктазии, пурпуру, трещины, изъязвления и отек тканей [119]. Выраженный зуд вульвы, беспокоящих многих больных СЛВ, провоцирует пациенток к расчесам кожи с развитием или усугублением ее утолщения и рубцевания. Характерны также жалобы на жжение в области вульвы, диспареунию, дизурические явления, дискомфорт и боли при дефекации, позже могут появиться кровоточащие трещины с развитием вторичного инфицирования [101; 287]. При этом большинство авторов указывают на отсутствие поражения влагалища и шейки матки [287; 318], хотя этот вопрос до сих пор остается дискуссионным. Прогрессирующее рубцевание со временем может приводить к фимозу клитора и развитию стеноза преддверия влагалища, приводящего к диспареунии и надрывам тканей при половом контакте [105; 321]. Все это негативно сказывается на половой жизни и на качестве жизни женщин в целом. Так, нарушение сексуальной функции отмечают 75–83% сексуально активных женщин с СЛВ, причем 68% имеют серьезные с развитием сексуального дистресса, а около 40% женщин имеют признаки депрессии [271; 301]. Даже при регулярном лечении и наблюдении лишь 6,9% пациенток отмечают хорошее качество жизни [325]. Клиническая картина при СЛВ крайне разнообразна, зависит от стадии патологического процесса, выраженности склерозирования или атрофии, наличия сопутствующих

заболеваний и развившихся осложнений. Клиническая гетерогенность варьирует от выраженной атрофии до грубого фиброза вульвы с различными воспалительными изменениями [27; 60; 101; 131]. С целью определения тяжести симптомов СЛВ предложено упражнение Дельфи, однако метод измерения признаков и симптомов на настоящий момент не разработан [282].

1.5.2 Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику СЛВ следует проводить на ранних стадиях заболевания, исключая такие заболевания, как нейродермит, витилиго, генитальный красный плоский лишай и сахарный диабет [316; 184; 287; 18]. Кроме того, необходимо проводить дифференциальную диагностику СЛВ с псориазом, буллезными дерматозами, гистиоцитозом, энтеропатическим акродерматитом, вульварной интраэпителиальной неоплазией, простым хроническим лишаем, морфеей, экземой, контактным или атопическим дерматитом, генитальными невусами, а также следствиями сексуального насилия в детском возрасте [265; 119; 321; 274; 255; 257; 165; 9; 11; 28; 80]. Нередко при СЛВ ошибочно диагностируют как кандидозный вульвит, либо постменопаузальную вульво-вагинальную атрофию, что приводит к задержке в постановке верного диагноза до пяти лет и более [244; 11]. В любых сложных, спорных случаях показано проведение биопсии вульвы для гистологической дифференциальной диагностики [9].

Гистологическая диагностика склеротического лихена вульвы. Диагноз СЛВ устанавливается на основе клинических проявлений, и лишь в сомнительных случаях рекомендовано прибегать к морфологическому исследованию биоптата. Кроме того, ранние стадии заболевания довольно трудно подтвердить гистологически [218]. Проведение биопсии вульвы с патоморфологическим исследованием у пациенток с СЛВ показано при неясности клинической картины (дифференциальная диагностика), подозрении на злокачественный процесс (участки гиперкератоза, эрозии, эритемы и папулезные поражения), наличии участков гиперпигментации (для исключения аномальной меланоцитарной

пролиферации), наличии экстрагенитального СЛ, а также при отсутствии ответа на стандартное лечение [292; 27; 118; 119]. В то же время, при наличии типичных проявлений СЛВ проведение биопсии для подтверждения диагноза не требуется [29; 119; 240; 283]. Кроме того, в литературе имеются данные о несоответствии в описании клинической картины и результатов гистологического исследования при СЛВ [212; 283]. Типичными гистологическими признаками СЛ считаются ортогиперкератоз, дегенерация базальных кератиноцитов с атрофией эпидермиса, наличие гомогенизированного коллагена в верхних слоях дермы, а также лентовидный и периваскулярный воспалительный инфильтрат в дерме [292; 108; 27]. На начальных стадиях болезни может наблюдаться субэпидермальный отек, гомогенизация коллагена, расширение кровеносных сосудов под базальной мембраной и полосовидный инфильтрат в непосредственной близости к дермо-эпидермальной границе, который со временем смещается в более глубокие слои дермы [214]. Классическими гистологическими признаками позднего СЛВ являются гиперкератоз и атрофия эпидермиса с изменениями вакуолярного интерфейса, потерей эластических волокон и гиалинизацией собственной пластинки, уплощением ретинальных гребней, лимфоцитарной инфильтрацией и выраженным акантозом. Капилляры на поздней стадии заболевания расширены и имеют повышенную плотность, а в разрешившихся поражениях кожи отмечается полное отсутствие нормальных сосудов [292; 108; 173; 131; 36].

Дополнительные методы диагностики. Дополнительно при диагностике СЛВ могут применяться микроскопическое и молекулярно-генетическое исследования мазков с кожи вульвы и слизистой влагалища с целью обнаружения воспалительных процессов, условно-патогенной, патогенной флоры и вирусов, также в сомнительных случаях прибегают к вульвоскопии с целью выявления изменений, подозрительных на диспластический или злокачественный процесс [287; 41].

Роль дерматоскопии при СЛВ мало изучена и требует дальнейшей оценки, а ее применение в области вульвы в настоящее время ограничивается, в основном, только научными исследованиями в отношении диагностики пигментных

поражений вульвы и в контроле за эффективностью лечения СЛВ [131; 132; 292; 132; 287; 181]. Кроме того, большинство дерматоскопических признаков СЛВ неспецифичны и могут встречаться при других заболеваниях вульвы [214]. В 2022 году рядом авторов предложена оценка тканей вульвы при СЛ с помощью высокочастотного ультразвукового исследования, однако пока метод не получил большого распространения [98].

Другим возможным методом диагностики СЛВ является динамическая оптическая когерентная томография (D-ОКТ), позволяющая получать изображения поперечных сечений биологических структур в режиме реального времени [131]. Данный метод применяется для диагностики немеланомного рака кожи, а также в ряде исследований, посвященных оценке тканей шейки матки, вульвы и яичников [103; 293]. В отечественной работе 2023 года также представлена перспектива применения кросс-поляризационной оптической когерентной томографии (КП ОКТ) для выявления ранней стадии СЛВ и контроля эффективности проводимой терапии [127].

1.6 Современные методы лечения склеротического лихена вульвы

Целью лечения больных СЛВ является облегчение симптомов заболевания, предотвращение дальнейших структурных повреждений органа, и, как результат, повышение качества жизни и снижение риска малигнизации [90; 268; 105; 192; 135]. При этом требуется долгосрочная терапия СЛВ, которую следует начинать сразу после установления диагноза, даже при слабо выраженных симптомах заболевания.

К сожалению, не существует эффективных схем, позволяющих достичь полной ремиссии заболевания, а имеющиеся на данный момент разнообразные взгляды на этиологию и патогенез СЛВ обуславливают различные направления и в терапии заболевания – от консервативных до физиотерапевтических и хирургических методов [29; 192; 236; 192; 250; 294; 161; 147; 141; 218].

1.6.1 Медикаментозная терапия склеротического лихена вульвы

Глюкокортикостероиды (ГК) являются препаратами первой линии в лечении СЛВ [29; 214; 236; 84]. Топические ГК III и IV классов обладают противовоспалительной, антимитотической и иммунодепрессивной активностью за счет ингибирования фермента фосфолипазы A2 на фосфолипидном слое клеточной мембраны, а также ингибирования миграции макрофагов и лейкоцитов в очаг поражения путем расширения и нарушения проницаемости сосудов, способствуя уменьшению отека, эритемы и зуда в области поражения [285]. Противовоспалительный эффект ГК обусловлен также их влиянием на снижение экспрессии некоторых провоспалительных цитокинов, МСР-1 и ЦОГ-2 [248; 123]. В литературе представлены клинические исследования о способности топических ГК уменьшать болезненность и предотвращать прогрессирование заболевания у 75–90% больных СЛВ, повышая качество жизни женщин и снижая частоту развития плоскоклеточного рака вульвы по сравнению с женщинами, которые не использовали ГК [18; 236; 214; 277; 29; 90]. Однако, данные других исследований указывают на то, что даже при длительной поддерживающей терапии ГК у 44-84% больных возникал рецидив заболевания, а от 10 до 30% женщин вовсе не имели положительного эффекта от применения ГК [199; 227; 321; 322; 297]. Кроме того, в клинической практике немало случаев, когда терапия ГК не только не дает эффекта, но и еще больше усугубляет вульводинию и атрофию вульвы, а качество жизни больных СЛВ остается низкой даже при длительной поддерживающей терапии топическими ГК [224; 325]. Отсутствие же достаточных длительных наблюдений обоснованно вызывает опасения в отношении безопасности длительного приема ГК, побочными эффектами которых могут быть прогрессирующая атрофия кожи, реакции рикошета и рубцевание тканей, образование стрий, розацеа, дерматит и пурпура, а также реактивация грибковой и вирусной инфекции за счет локальной иммуносупрессии [155; 285; 270].

Ингибиторы кальциневрина (препараты второй линии) - топические иммунодепрессанты с противовоспалительным действием, блокирующие

высвобождение провоспалительных цитокинов из Т-лимфоцитов [29; 236; 321; 91; 224]. Данные препараты обладают меньшим эффектом в сравнении с топическими ГК, их системное применение может быть показано только в случаях стойкой рефрактерности к ГК, а в начале терапии может развиваться или усиливаться местный зуд и жжение [277]. С другой стороны, в отличие от ГК, они не способствуют атрофии слизистых и кожи благодаря отсутствию влияния на синтез коллагена [218; 91; 321]. В то же время сегодня отсутствуют исследования эффективности ингибиторов кальциневрина в течение длительного времени [218], как и данные о взаимосвязи между их применением и снижением риска малигнизации СЛ [190].

Эмоленты относятся к первой линии терапии любых заболеваний, влияющих на гидратацию кожи [162]. На сегодняшний день существуют эмоленты с окклюзивными (вазелин, минеральные масла, силикон, растительные масла и жиры, воски, жирные кислоты и спирты), смягчающими (цетиловый спирт и стеариловый спирт, октилстеарат, изопропилмиристат, олеилолеат, цетеарилизононаноат и глицерилкоат и ПЭГ-7) и увлажняющими (глицерин, мочевины, лактат, пирролидинкарбоновая кислота (РСА), альфа-гидроксикислота (АНА), полипептид, гиалуроновая кислота, сорбит, коллаген и эластин) ингредиентами [234; 140; 130; 133; 136; 215; 95; 234]. При СЛВ чаще используются смешанные эмоленты, содержащие как окклюзивные, так и смягчающие ингредиенты (ланолин, минеральное масло, вазелин) [247; 234]. Эмоленты являются одним из важных компонентов терапии СЛВ, поскольку увеличивают содержание влаги в роговом слое кожи и усиливают ее барьерную функцию, уменьшая субклиническое воспаление [6; 18]. В случаях диспареунии при СЛВ некоторые эмоленты могут применяться и в качестве лубрикантов [266]. Именно в случае длительного применения можно достичь хорошего эффекта, снижения выраженности поверхностной диспареунии и вульводинии [118; 216].

На сегодняшний день препараты эстрогенов для местного применения используются только в лечении вульво-вагинальной атрофии (ВВА) у женщин с ГУМС [20; 111], в то время как при СЛВ, особенно в молодом возрасте,

использование препаратов эстриола признано неэффективным [6]. Лишь в случае сочетания СЛВ и гипоестрогенного состояния назначение локальных форм эстриола можно считать обоснованным [85; 40; 144; 287; 57; 118; 254]. Кроме того, данную терапию можно использовать при проведении дифференциальной диагностики между СЛВ и ВВА: при ВВА применение локальных эстрогенов, как правило, дает высокий терапевтический эффект, а отсутствие эффекта от их применения должно наводить на мысль о СЛВ [117; 239]. Широко распространенное ранее местное лечение пациенток со СЛВ препаратами тестостерона на сегодняшний день не актуально и не рекомендуется ввиду низкой эффективности и андроген-зависимых побочных эффектов (гирсутизм, акне, аменорея и др.), а по данным некоторых исследований, препараты местного тестостерона даже ухудшали симптомы СЛВ по сравнению с плацебо [190; 287]. Кроме того, применение андрогенов у женщин в настоящее время в Российской Федерации запрещено [148; 18; 30]. Британская ассоциация дерматологов (British Assotiations of Dermatologists) также не рекомендует применять у больных СЛВ топический тестостерон, наряду с топическим прогестероном [118].

В настоящее время предложено достаточно большое количество медикаментозных методов лечения СЛВ, как изолированно, так и в виде дополнения к основной терапии, однако большинство из них не получило большого распространения и применения в клинической практике. Среди более используемых можно выделить бовгиалуронидазу азоксимер интравагинально или инъекционно, а также ретиноиды (системная терапия в случае неэффективности ГК) [8; 29; 85]. Отечественные авторы также указывают на эффективность применения жидкой формы витамина Д у девочек со СЛВ в сравнении с контролем [16]. Данные о применении иммуномодуляторов при СЛВ ограничены и требуют дальнейших исследований [240]. В однокрупном открытом исследовании 2023 года авторы применяли у больных СЛ в возрасте от 18 до 65 лет аброцитиниб - селективный ингибитор янус-киназы (JAK) 1, используемый, в основном, при atopическом дерматите. Авторы пришли к выводу, что аброцитиниб может обеспечить контроль над СЛ, однако для подтверждения полученных результатов

требуются более крупные контролируемые испытания [97]. В другом исследовании 2023 года пациенткам со СЛВ проводили инфильтрацию гибридными кооперативными комплексами гиалуроновой кислоты (ГЦК) ежемесячно, по 3 раза. Полученные предварительные результаты исследования продемонстрировали значительную эффективность ГЦК в виде уменьшения симптомов заболевания и, соответственно, в улучшении сексуальности и качества жизни пациенток [142]. В то же время сам метод введения препарата способствует регулярной травматизации тканей, что может быть триггером для еще большей активации аутоиммунного процесса.

1.6.2 Физиотерапевтические и малоинвазивные методы лечения склеротического лихена вульвы

Лазерный фототермолиз. Существуют две категории лазерного лечения СЛВ [218]. Первая категория включает низкоинтенсивную лазерную терапию (мягкий, неабляционный лазер с эффектом глубины 2-4 мм), однако, по данному методу существует мало клинически значимых РКИ [143]. Вторая категория – абляционные и миниабляционные лазеры (в том числе СО₂-лазер), которые наносят небольшие множественные повреждения на кожу и слизистую оболочку, якобы, способствуя лучшему заживлению. Многие авторы указывают на то, что фракционный СО₂-лазер относится к перспективным терапевтическим методам лечения больных СЛВ, особенно у пациенток с гиперкератическими очагами на вульве [275; 197; 52; 4; 87; 139; 163; 198; 93; 223; 121; 242]. Однако, несмотря на большое количество исследований, лечение СО₂-лазером, в основном, проводилось у женщин в постменопаузе, а положительное влияние на зуд и сухость может быть связано с влиянием вагинального лечения ГУМС, а не самим лазерным лечением [139]. Кроме того, некоторые авторы указывают, что СО₂-лазер не превосходит по эффективности топические ГК, недостаточно эффективен при СЛВ вульве в качестве монотерапии, а в одном РКИ вовсе не было обнаружено существенной разницы между терапией СЛВ лазером и плацебо [152; 196]. Таким

образом, в связи с отсутствием более методологически значимых исследований, лазерная терапия СЛВ не может быть рекомендована в качестве основного метода лечения, что также было отражено в комментарии Международного общества по изучению вульвовагинальных заболеваний (ISSVD) и Международного Общества воздержания (ICS) от 5 августа 2018 года по поводу сообщения FDA об использовании устройств на основе энергии для проведения вагинального "омоложения" или вагинальных косметических процедур (от 30 июля 2018 г.) [151; 321; 69].

Ультразвук. Действие высокочастотного сфокусированного ультразвука (HIFU) основано на термическом эффекте «концентрированной» акустической волны сверхвысокой частоты и мощности, а также эффекте кавитации, в результате чего возможна сверхточная деструкция патологических образований с минимальным вовлечением здоровых тканей. Однако в 6,5% случаев развиваются тяжелые осложнения (пузыри, волдыри, ожоги и нарушения целостности слизистых), и применяется данный метод лишь в случае терапии запущенных и агрессивных форм СЛВ, либо при вульварной интраэпителиальной неоплазии II–III степени [125; 321; 169].

Фотодинамическая терапия (ФДТ). ФДТ имеет четкие показания в виде развития VIN и плоскоклеточного рака вульвы [319]. В то же время, данный способ указан в клинических рекомендациях МЗ РФ «Лишай склеротический и атрофический» от 2020 года в качестве альтернативы, в случае резистентности СЛ к терапии топическими ГК и ингибиторами кальциневрина, наряду с воздействием высокочастотным сфокусированным ультразвуком (HIFU) и фототермическим лазерным воздействием. Небольшое РКИ 2016 года показало более высокую (70%) эффективность ФДТ в сравнении с местным применением ГК (30%) [125]. Работы ряда отечественных и зарубежных авторов также указывают на эффективность, безопасность и перспективность ФДТ в лечении СЛВ [79; 147; 141]. В то же время имеются сообщения о побочных эффектах ФДТ, начиная от легкой или умеренной боли во время процедуры, временного покраснения и отека тканей, до значительного жжения и сухости в области вульвы и влагалища длительностью

до 8 недель, ожога и некроза тканей, кроме того, многие авторы отмечали наличие рецидивов СЛВ через 3-9 месяцев после лечения [260, 261; 321; 79; 83]. В рекомендациях European guideline for the management of vulval conditions 2021 года указывается, что фототерапия может быть эффективна у некоторых пациенток со СЛВ, и наилучшие данные имеются в отношении UVA1 (диапазон волн электромагнитного излучения 340-400 нм). Однако, зарегистрированные и хорошо задокументированные данные о развитии карцином после применения таких методик, как PUVA и UVB, ставят под сомнение возможность их применения при терапии СЛВ [90; 309]. Кроме того, в клинических рекомендациях МЗ РФ «Лишай склеротический и атрофический» от 2020 года указывается на отсутствие хорошо спланированных рандомизированных клинических исследований для применения фототерапии и ФТД в рутинной практике [29].

PRP-терапия (platelet rich plasma). PRP – препарат, получаемый из крови пациентки, содержащий аутологичную плазму с повышенной концентрацией тромбоцитов и рассматриваемый некоторыми авторами как терапевтический метод при атрофии и рубцевании тканей вульвы в случае неэффективности терапии первой линии [214; 229]. Предполагаемый механизм действия заключается в высвобождении гранул из тромбоцитов, которые при их разрушении содержат многочисленные факторы роста (VEGF, EGF, PDGF, TGF- β , FGF и пр.) и медиаторы воспаления (цито- и хемокины), способствующие пролиферации, дифференцировке и миграции клеток, ответственных за ремоделирование тканей. В 2019 году Tedesco et al. отметили клиническое улучшение у 62% пациенток после введения PRP в очаги СЛВ, резистентные к терапии топическими кортикостероидами [305]. Однако, рандомизированное плацебо-контролируемое двойное слепое клиническое исследование показало, что объективные результаты воспаления при СЛВ между группами плацебо и PRP не были статистически значимыми, и терапию PRP нельзя отнести к оптимальным методам лечения СЛВ [94]. Некоторые авторы предлагают комбинировать PRP с другими физиотерапевтическими методами (в первую очередь, лазером) [51; 308; 4; 87; 320; 235]. Однако подобные схемы довольно длительны и малодоступны, имеют низкую

эффективность при наличии склероза и гиперкератоза тканей вульвы, а с учетом иммунопатогенеза СЛ, применение PRP может оказывать разнонаправленные эффекты [69]. Таким образом, учитывая ограниченное количество РКИ и результаты завершенных исследований, PRP не может быть рекомендованным методом лечения СЛВ в настоящее время [264].

Аутолипофилинг. Данный вид терапии представляет определенный клинический интерес, однако любые манипуляции с жировой тканью требуют присутствие пластического хирурга и соблюдения строгих асептических условий, значительно ограничивая применение данного метода. Имеются также ограниченные данные о комбинированном использовании пересадки жира и обогащенной тромбоцитами сыворотки у пациенток со СЛВ в качестве терапии второй линии. Авторы метода указывают на уменьшение воспаления в тканях вульвы и снижение выраженности большинства симптомов заболевания, однако лечение не привело к улучшению эластичности кожи вульвы [298]. В то же время, в 2021 году отечественными авторами был предложен метод лечения СЛВ, основанный на внутрикожном введении жизнеспособных регенеративных клеток стромально-вазкулярной фракции собственной жировой ткани пациентки, полученной путем аспирационной липосакции из передней брюшной стенки живота [37]. Как утверждают авторы, рекомендуемый метод способствует активации иммунных и репаративных процессов, а также ремоделированию фиброзной и соединительной ткани, однако, при проведении подобных методик крайне важно учитывать аутоиммунный патогенез заболевания (когда любая травматизация вульвы, в т.ч. инъекции, могут усилить активность аутоиммунного воспаления), а также некоторые данные мировой литературы об исходной активности провоспалительных цитокинов и чрезмерной активности фибробластов в пораженных тканях при СЛВ. В то же время клеточные технологии открывают перспективу в лечении многих заболеваний, в том числе и СЛВ [69].

Карбокситерапия – это метод подкожного введения CO₂ в лечебных целях, повышенные концентрации которого вызывают острый воспалительный ответ, сопровождающийся расширением периферических кровеносных сосудов,

улучшением локальной микроциркуляции и стимуляцией обмена веществ в дерме, а также миграцией фибробластов в область введения газа, что приводит к синтезу коллагена и эластина [263]. В медицинской практике карбокситерапию используют более 70 лет, однако для гинекологической области это довольно новый метод, и эффективность его в лечении СЛВ еще предстоит доказать. Кроме того, в силу наличия аутоиммунного воспалительного процесса при СЛ, применение карбокситерапии, вызывающей острый воспалительный ответ, остается спорным. Отечественными авторами рассматривается применение биоматериала «Alloplant®-стимулятор регенерации» совместно с ГК в виде местных мазевых аппликаций, в результате чего у пациенток со СЛ происходит значительное улучшение состояния кожи вульвы [57], однако, сложно точно определить, является ли полученный эффект результатом применения ГК или предложенного биоматериала.

1.6.3 Хирургическое лечение склеротического лихена вульвы

В настоящее время хирургическое лечение СЛВ практически не используется ввиду высокой вероятности рецидивов и нежелательных косметических дефектов, не является методом выбора при неосложненном СЛВ и применяется, в основном, для восстановления нарушенных анатомических структур. При этом необходимо учитывать высокую склонность к послеоперационным осложнениям (образование рубцовой ткани, феномен Кебнера, инфекционные осложнения, расхождение швов, диспареуния и другие функциональные нарушения) [240; 90; 218; 12]. Хирургического вмешательства часто требуют стеноз входа во влагалище, синехии половых губ, рубцевание капюшона клитора и функциональные нарушения [288; 122]. В случае необходимости прибегнуть к оперативному лечению, крайне важно использовать только реконструктивно-пластические операции, которые позволяют снизить частоту послеоперационных осложнений и улучшить функциональные и косметические результаты лечения, в то время как вульвэктомия характеризуется плохим исходом с частотой рецидивов до 40–50%, в связи с чем рекомендована

только в случае злокачественного заболевания вульвы [217; 13; 218; 250; 12]. Важным условием является выполнение операции опытным хирургом, знакомым со СЛВ и его возможными осложнениями [321; 13]. Кроме того, крайне важно в послеоперационном периоде проводить медикаментозную терапию, направленную на предотвращение новых синехий, в том числе, в сочетании с применением по показаниям вагинальных расширителей [218].

Пациенты со СЛВ обязательно должны быть взяты на диспансерный учет с регулярным наблюдением минимум один раз в полгода или год с целью оценки жалоб и качества жизни пациенток, своевременного выявления рубцовых изменений и функциональных нарушений, а также в целях онко-профилактики [41; 67]. Кроме того, при достижении ремиссии рекомендуется регулярное самообследование [118; 90].

Резюме

Анализ современных научных данных в целом позволяет заключить, что склеротический лишай вульвы является хроническим, генетически опосредованным, аутоиммунным воспалительным заболеванием, оказывающим огромное влияние на качество жизни женщин, целями лечения которого являются облегчение клинических симптомов, предотвращение структурных и функциональных нарушений, сохранение репродуктивной и половой функций, а также снижение риска малигнизации заболевания. Несмотря на то, что СЛВ признан редким заболеванием (GARD; NIH; NORD, 2019), следует учитывать его недооценку и продолжающийся рост заболеваемости со значительным «омоложением».

Разнородность клинической картины СЛВ и неоднозначность номенклатурной принадлежности заболевания обуславливают его недостаточную диагностику и отсутствие точных статистических данных. Российские врачи различных специальностей продолжают при постановке диагноза использовать такие устаревшие термины, как «крауроз» и «лейкоплакия» вульвы, а врачи-

дерматологи часто рассматривают заболевание в качестве локальной формы склеродермии. При этом еще с 1976 г. Международное общество по изучению заболеваний вульвы (ISSVD) не одобряет такие термины, как «крауроз» и «лейкоплакия», и рекомендует использовать термин «склеротический лишай», рассматривая его как самостоятельное заболевание, относящееся к «нейродистрофическим, или доброкачественным заболеваниям вульвы». Не существует на сегодняшний день и общепринятой классификации СЛВ, в связи с чем при назначении лечения не учитываются особенности патогенеза и клинического течения заболевания. Последнее приводит к недостаточной эффективности предлагаемых методов лечения СЛВ, а в некоторых случаях даже к усугублению течения заболевания на фоне терапии. Несмотря на имеющиеся в мировой научной литературе данные о возможных факторах риска СЛВ, нерешенной проблемой остается также отсутствие эффективных методов прогнозирования и профилактики заболевания.

Основываясь на современных знаниях, можно предположить, что определенные факторы окружающей среды, действующие на генетическом фоне, запускают аутоиммунный ответ Th-1, который приводит к хроническому воспалительному состоянию с повреждением тканей и микрососудов, а также с активацией сигнальных путей, участвующих в метаболизме фибробластов и коллагена. Расширение представлений о иммунопатогенезе и выявление патогенетических особенностей течения СЛВ, во многом, позволит понять причины эффективности и неэффективности имеющихся методов лечения, рассмотреть доступные методы диагностики и лечения через призму вероятной патогенетической модели.

Перечисленные нерешенные проблемы требуют проведения углубленных научно-клинических исследований в области патогенеза, диагностики и лечения СЛВ, конечной целью которых должно быть, в первую очередь, повышение качества жизни женщин и снижение риска развития осложнений заболевания.

ГЛАВА 2. ПРОГРАММА, КОНТИНГЕНТ, МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Диссертационное исследование выполнено в 2016–2023 гг. на базе кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России (зав. кафедрой — засл. врач РФ, д.м.н., проф. Г.А. Пенжоян), ГБУЗ «НИИ — ККБ №1 им. С. В. Очаповского» (гл. врач — засл. врач РФ, академик РАН, д.м.н., проф. В.А. Порханов), морфологического отдела Клиники ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России (рук. отдела — д.м.н. С.С. Тодоров).

Исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России (протокол № 103 от 12 октября 2021 года), выполнено с учетом положения Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (WMA Declaration of Helsinki — Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 2013).

Всеми участниками исследования подписано информированное согласие на сбор и обработку данных, общеклиническое и гинекологическое обследование, фотографирование пораженных тканей вульвы и промежности, забор биологических материалов, проведение инструментальных и лабораторных исследований, а также лечебные мероприятия в рамках проводимого исследования.

2.1 Контингент обследованных лиц

Всего в исследование были включены 404 женщины старше 18 лет, из них - 344 с верифицированным диагнозом СЛВ (коды по МКБ-10: N90.4; L90.0) и 60 женщин группы контроля, которую формировали из числа пациенток, обратившихся на прием для профилактического осмотра. Из общего числа больных СЛВ (344) отдельно была выделена группа из 17 пациенток с осложнениями СЛВ, требующими хирургического лечения (не включены в основное исследование, т. к. пациентки не соответствовали критериям исключения). Решение выделить отдельно группу пациенток с осложнениями СЛВ, требующими хирургического

лечения, было основано на одной из поставленных задач диссертационной работы – уточнить показания для оперативного лечения СЛВ.

Критерии включения пациенток в обследование:

- возраст старше 18 лет;
- наличие СЛВ [коды по МКБ-10: N90.4 — другие невоспалительные болезни вульвы и промежности: лейкоплакия вульвы (дистрофия, крауроз вульвы); L90.0 — лишаи атрофический и склеротический];
- отсутствие указаний на лечение иммуномодулирующими препаратами в анамнезе в течение последнего года;
- наличие информированного согласия на исследование.

Критерии исключения из исследования:

- вирусные инфекции (ВПЧ, ВПГ и др.);
- ИППП;
- острый воспалительный процесс, в том числе вульвит и вагинит;
- онкологические заболевания;
- тяжелые декомпенсированные соматические заболевания, в том числе аутоиммунные;
- беременность;
- нежелание пациентки участвовать в исследовании.

Таким образом, в основное исследование были включены 327 больных СЛВ, соответствующие критериям включения и исключения, которые были случайным образом распределены (метод «простого случайного рандомизирования», или «неограниченной рандомизации») на две параллельные группы: основную исследуемую группу (292 больных СЛВ, которым планировалось проведение дополнительных клиничко-лабораторных исследований и применение новых методов лечения) и группу сравнения (35 больных СЛВ, которым планировалось проводить стандартную терапию СЛВ, согласно актуальным клиническим рекомендациям [29].

Группа контроля (n=60) была создана для проведения сравнительного статистического анализа клиничко-анамнестических данных больных СЛВ и

женщин, не имевших в анамнезе и на момент исследования СЛВ и других хронических аутоиммунных заболеваний вульвы, с целью установления статистически значимых факторов риска развития заболевания. Кроме того, у женщин из группы контроля проводились иммунологические исследования для получения собственных контрольных (нормальных) значений исследуемых цитокинов и сравнения их с результатами, полученными у пациенток из основной группы (с СЛВ).

Критериями отбора исследуемых в группу контроля (n=60) являлись:

- возраст старше 18 лет;
- отсутствие диагноза СЛВ и других заболеваний вульвы;
- несоответствие критериям исключения;
- письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Клиническими критериями, на основании которых был верифицирован диагноз «Склеротический лихен вульвы», согласно Клиническим рекомендациям МЗ Российской Федерации «Лишай атрофический и склеротический» [29], являлись:

- жалобы на зуд вульвы, усиливающийся ночью, и/или боль/жжение в области вульвы (вульводинию), сухость в области вульвы и/или боль при половом контакте в области вульвы и входа во влагалище (поверхностную диспареунию);
- наличие при осмотре и пальпации в области вульвы и/или перианальной области участков депигментации кожи с ее утолщением и склерозом (снежно/фарморово-белые пятна или бляшки), и/или атрофия кожи с участками по типу «папиросной бумаги», в некоторых случаях эрозии, петехии, телеангиоэктазии и трещины кожи, лихенификация, синехии, резорбция малых половых губ, клитора, стеноз входа во влагалище, облитерация уретры. Нередко - поражение кожи вульвы, промежности и перианальной области в виде «восьмерки».

Характеристика обследованных лиц и группы исследуемых, выделенные в ходе проведения диссертационной работы, представлены в таблице 2.1.1. Ввиду неоднозначности номенклатурной принадлежности СЛВ, при указании кодов по

МКБ-10 отмечены как дерматологический шифр, так и гинекологический, под которым рекомендовано кодировать СЛВ.

При этом статистическая разница между средним возрастом пациенток из выделенных групп отсутствовала ($p>0,05$).

Таблица 2.1.1 – Характеристика обследованных лиц

Группы	Средний возраст (лет) (от и до)	Кол-во	Коды по МКБ-10
Группа 1: больные СЛВ (основная исследуемая группа)	47±13,02 (от 20 до 70)	292	L90.0 Лишай склеротический и атрофический N90.4 Лейкоплакия вульвы (дистрофия/крауроз вульвы)
Группа 1.А (атрофический вариант СЛВ)	50,6±12,66 (от 20 до 70)	101	
Группа 1.Б (склерозирующий вариант СЛВ)	51,7±12,43 (от 20 до 70)	154	
Группа 1.В (склероатрофический вариант СЛВ)	44,8±13,64 (от 20 до 68)	37	
Группа 2: больные СЛВ (группа сравнения), которым проводилась стандартная терапия заболевания, согласно имеющимся клиническим рекомендациям.	41,5±13,8 (от 21 до 67)	35	L.90 Лишай склеротический и атрофический N90.4 Лейкоплакия вульвы (дистрофия/крауроз вульвы)
Группа 3 (группа контроля – женщины, соответствующие критериям исключения)	45,58±13,10 (от 20 до 70)	60	Z006 Обследование для сравнения с нормой или контролем в ходе клинических научных

Группы	Средний возраст (лет) (от и до)	Кол- во	Коды по МКБ-10
и не имеющие на момент исследования заболеваний вульвы)			программ
Группа 4: больные с осложнениями СЛВ, требующими оперативного лечения (не соответствовали критериям исключения и не вошли в основную исследуемую группу)	57,05±13,77 (от 30 до 70 лет)	17	L90.0 Лишай склеротический и атрофический N90.4 Лейкоплакия вульвы (дистрофия/крауроз вульвы) Стриктура и атрезия влагалища D07.1 Интраэпителиальная неоплазия вульвы [VIN] III степени с упоминанием или без упоминания о выраженной дисплазии R30.0 Дизурия N90.8 Другие уточненные невоспалительные болезни вульвы и промежности. Спайки вульвы

2.2 Программа и дизайн исследования

Диссертационная работа была выполнена в дизайне комбинированного (ретро- и проспективного) когортного клинико-аналитического одноцентрового научного исследования, в рамках которого проводились рандомизированные контролируемые испытания с параллельными группами для подтверждения большей эффективности предлагаемых методов лечения. При этом дизайн исследования включал четыре этапа (Рисунок 2.2.1).

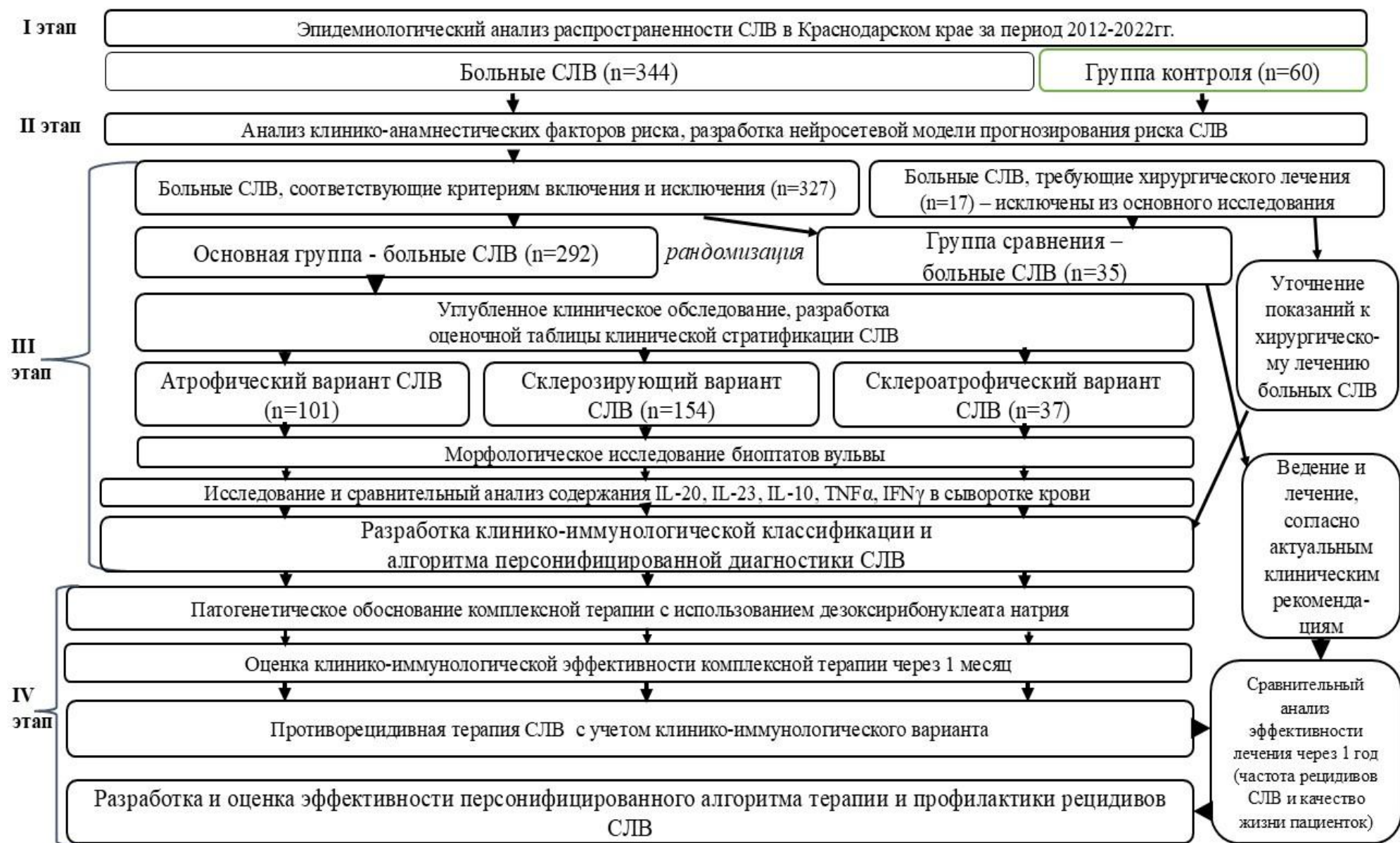


Рисунок 2.2.1 – Программа и дизайн исследования

На I этапе диссертационного исследования (ретроспективный) проводился эпидемиологический анализ распространенности СЛВ в Краснодарском крае за 2012-2022 гг. по данным формы федерального статистического наблюдения № 12 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации», которую составляют все медицинские организации, входящие в номенклатуру медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях, согласно приказу Минздрава России от 6 августа 2013 г. № 529н «Об утверждении номенклатуры медицинских организаций», зарегистрирован Министерством юстиции Российской Федерации 13.09.2013 № 29950, в соответствии с приказом от 21 июля 2016 года № 355 «Об утверждении статистического инструментария для организации Министерством здравоохранения Российской Федерации федерального статистического наблюдения в сфере охраны здоровья» Федеральной службы государственной статистики. Учитывались первичные обращения в женские консультации г. Краснодара и районов Краснодарского края женщин с ранее или впервые установленным диагнозом «Лейкоплакия/дистрофия/крауроз вульвы» (N90.4)), а также данные из базы ГБУЗ «Краевой кожно-венерологический диспансер» МЗ Краснодарского края о первичных обращениях к врачам-дерматологам женщин с диагнозом «Лишай атрофический и склеротический» (L90.0). Кроме того, проводился клинико-экспертный анализ карт пациенток.

Распространенность СЛВ рассчитывалась как отношение числа первичных обращений к средней численности женского населения старше 18 лет, умноженное на 1000.

На II этапе проводили анализ для выявления статистически значимых клинико-anamnestических факторов риска СЛВ, для чего была сформирована электронная база данных, содержащая основную информацию о наследственном, акушерско-гинекологическом и соматическом анамнезе, а также бытовых и гигиенических особенностях жизни больных СЛВ (всего 344 женщины) и женщин из группы контроля (n=60). Кроме того, проводилась оценка стадии репродуктивного старения всех исследуемых, согласно шкале *STRAW+10* (Harlow

S.D., 2012). В результате статистического анализа были отобраны статистически значимые факторы риска СЛВ. С учетом выявленных статистически значимых факторов риска были определены нейросетевые предикторы, на основании которых разработана нейросетевая модель прогнозирования СЛВ. Для этого в модуле Автоматизированные нейронные сети датчиком случайных чисел 404 исследуемых были разделены на обучающую (70%) выборку – 284 чел., контрольную (15%) и тестовую (15%) выборку по 60 чел. Так как в проводимом исследовании имелась бинарная классификация (категориальный отклик принимал только 2 значения - «да» или «нет»), была возможность определить чувствительность и специфичность нейросетевой модели, которые, наряду с производительностями, являются характеристиками прогностических свойств моделей классификации [81]. Под чувствительностью понималась доля правильно классифицированных положительных результатов (да), под специфичностью – доля правильно классифицированных отрицательных результатов (нет). Кроме того, с целью оценки прогностических свойств модели бинарной классификации проводилось построение Кривой Рос-анализа. В последствии, на основании разработанной нейросетевой модели на языке си шарп (C#) была написана компьютерная программа, автоматизирующая процедуру прогнозирования заболевания.

На III этапе исследования, с учетом критериев исключения, из общего числа больных СЛВ были исключены и выделены в отдельную группу 17 женщин, требующих хирургического лечения (в связи с поставленной задачей — уточнить показания к оперативному лечению). Оставшиеся 327 больных СЛВ были случайным образом (методом «простого случайного рандомизирования», или «неограниченной рандомизации») распределены в основную группу (292 больных СЛВ) и группу сравнения (35 больных СЛВ, которым планировали проводить стандартную терапию, согласно актуальным клиническим рекомендациям).

Далее проводилось углубленное обследование больных из основной группы с целью выявления различий относительно основных субъективных (жалобы) и объективных (клинические признаки) симптомов СЛВ:

- интенсивность зуда вульвы, вульводинии и диспареунии;
- депигментация кожных покровов на поражённых участках, их локализация и интенсивность;
- выраженность атрофии кожи и гипоплазии наружных половых органов;
- степень стеноза преддверия влагалища;
- наличие утолщения и склероза кожи;
- изменения кожи по типу «Папиросной» или «Шагреновой».

У всех обследуемых патологические процессы на вульве были визуально зафиксированы (фотографирование). Кроме того, при обследовании пациенток из основной группы учитывался возраст дебюта СЛВ, длительность его существования к моменту обследования, а также особенности гинекологического анамнеза, в первую очередь, время менархе и наступления менопаузы, а также особенности репродуктивной функции.

На основе сравнительного анализа жалоб больных и клинических признаков СЛВ с использованием визуально-аналоговой шкалы (ВАШ) в основной группе была разработана оценочная таблица клинической стратификации СЛВ и выделено три варианта заболевания: атрофический, склерозирующий и склероатрофический.

В зависимости от установленного варианта участницы из основной группы были распределены на следующие 3 клинические группы:

- больные с атрофическим вариантом СЛВ (n=101)
- больные со склерозирующим вариантом СЛВ (n=154)
- больные со склероатрофическим вариантом СЛВ (n=37)

В дальнейшем пациенткам с различными клиническими вариантами СЛВ проводилось углубленное морфологическое исследование биоптатов кожи вульвы для выявления гистологических особенностей, характерных для того или иного варианта заболевания.

Кроме того, у больных из основной группы с различными клиническими вариантами и группы 3 (контрольная группа) проводилось иммунологическое исследование с целью выявления отклонений в показателях цитокинов сыворотки крови как в сравнении с контрольной группой, так и в межгрупповом сравнении

между больными с различными вариантами СЛВ.

В завершении III этапа диссертационной работы, на основе полученных результатов исследований, в том числе, с учетом уточненных показаний к хирургическому лечению СЛВ, были разработаны клинико-иммунологическая классификация и алгоритм персонифицированной диагностики склеротического лишена вульвы, позволяющие определить клинико-иммунологический вариант заболевания.

На IV этапе диссертационного исследования проводили комплексную терапию с использованием дезоксирибонуклеата натрия (Деринат®, производитель — ФЗ Иммунолекс) и эмолента (масло льняное) в период обострения заболевания с оценкой ее клинической (балльная оценка выраженности зуда вульвы и вульводиинии) и иммунологической (сывороточная концентрация IL-20, IL-23, IL-10, TNF α , IFN γ) эффективности в динамике через 1 месяц после иммунотерапии.

Далее у больных из основной группы в течение года применяли персонифицированную противорецидивную терапию, наряду со стандартным лечением в группе сравнения. При атрофическом варианте применяли крем-бальзам (на вульву) и суппозитории (интравагинально) на основе белково-пептидного комплекса из лейкоцитов крови свиней (Суперлимф®, производитель ООО «Альтфарм», Россия); при склерозирующем — топические ГК (крем клобетазола пропионат 0,05% — Дермовеит®, производитель: ГлаксоСмитКляйн Фармасьютикалз, Польша) на область вульвы, при склероатрофическом — топические ингибиторы кальциневрина (мазь такролимуса 0,1% — Такропик®, производитель: Акрихин АО, Россия) на область вульвы. Также всем больным проводили витаминотерапию (Аевит®, содержащий альфа-токоферола ацетат 100,00 мг и ретинола пальмитат 55,00 мг, производитель: ЗАО «Фармацевтическое предприятие «Мелиген», Россия; профилактические или лечебные дозы витамина D, в зависимости от исходного уровня витамина, согласно актуальным клиническим рекомендациям), препарат на основе бовгиалуронидазы азоксимера (суппозитории Лонгидаза® 3000МЕ, производитель: НПО Петровакс Фарм, Россия) по показаниям и локальные формы эстриола (Овестин® крем вагинальный

1 мг/г, производитель: Аспен Бад Олдесло ГмбХ, Германия) при наличии генитоуринарного синдрома (ГУМС).

Через год наблюдения осуществляли сравнительную оценку количества и частоты рецидивов заболевания и качества жизни пациенток (опросник VQLI) основной группы и группы сравнения. Результатом проведенных исследований IV этапа стала разработка персонифицированного алгоритма терапии и профилактики рецидивов СЛВ.

2.3 Методы исследования склеротического лишена вульвы

Все пациентки были обследованы согласно Приказу Минздрава России №1130н от 20.10.2020 года и Клиническим рекомендациям Министерства здравоохранения Российской Федерации «Лишай атрофический и склеротический», 2020.

2.3.1 Клинические методы исследования

Клинические методы исследования включали сбор жалоб, соматического и акушерско-гинекологического анамнеза, проведение общеклинического и специального гинекологического обследования с осмотром вульвы и визуальным фиксированием выявленных патологических изменений (фотографирование пораженного органа, рядом расположенных тканей и анатомических структур, которые тоже затронул патологический процесс).

При сборе анамнеза заболевания особое внимание уделяли возрасту, в котором появились первые признаки заболевания, характеру первичных жалоб, прогрессированию и/или изменению их с течением времени. Уточняли интервал между датой установки окончательного диагноза и временем дебюта заболевания, наличие отягощенного семейного анамнеза по склеротическому лишени, наличие или отсутствие связи между менструальной функцией и клиническими проявлениями СЛВ, частота обострений и др. Уточняли диагнозы, которые были

выставлены ранее по поводу патологии вульвы, а также методы проводимой ранее терапии СЛВ. Также уточняли количество беременностей, родов, наличие гинекологической и экстрагенитальной патологии, инфекционных, в т. ч. вирусных заболеваний в анамнезе, возраст менархе и наступления менопаузы, наличие или отсутствие половой жизни, особенности интимной гигиены, травм промежности и других факторов, которые косвенно могли повлиять на возникновение и течение патологического процесса вульвы.

Результаты опроса и осмотра вносили в индивидуальную карту пациента, а также в разработанную оценочную таблицу клинической стратификации СЛВ для определения его клинического варианта.

Субъективные и объективные симптомы СЛВ были градуированы по степени выраженности (бальная оценка по числовой рейтинговой шкале – адаптированному варианту визуальной аналоговой шкалы) для статистической обработки данных, с учетом следующих критериев:

А) Критерии оценки тяжести зудовых парестезий:

✓ Отсутствие зуда вульвы (0 баллов)

✓ Лёгкий зуд вульвы (1 балл) – локализуется чаще в передней половине вульвы, реже - в задней половине и области промежности. При этом не отмечается усиление зуда ночью. Проходит зуд самостоятельно.

✓ Умеренный зуд вульвы (2 балла) – как правило, затрагивает всю вульву целиком, но может распространяться и на промежность, перианальную область. Часто усиливается ночью. При этом выраженность зуда снижается при правильном выполнении гигиенических процедур и соблюдении диеты. Хорошего клинического эффекта позволяют добиться эмоленты. При условии длительного, по сути, пожизненного выполнения рекомендуемых гигиенических и бытовых мероприятий безрецидивные периоды могут достигать нескольких лет.

✓ Тяжёлый зуд вульвы (3 балла) – затрагивает не только вульву, но и промежность и перианальную область, а, нередко, и генито-феморальные и паховые складки. Интенсивность зуда высокая и днём, и особенно ночью. В области наружных половых органов визуализируются эскориации, нередко с

инфицированием. В случае стандартной терапии для купирования зуда используются топические кортикостероиды. При этом рецидивы зудовых парестезий возникают довольно часто, так, длительность ремиссий не превышает 6 месяцев.

Б) Нарушение пигментного обмена в области вульвы:

✓ Депигментация отсутствует (0 баллов)

✓ Слабовыраженная депигментация (1 балл) – отдельные единичные участки гипопигментированной кожи, в основном, в проекции клитора, в области задней спайки и/или промежности, значительно реже - на других участках вульвы. При этом выраженность гипопигментации небольшая, с нечеткими контурами.

✓ Умеренно выраженная депигментация (2 балла) – типичная гипопигментация кожи в области клитора, малых и внутренней поверхности больших половых губ, а также кожи промежности. Кожа имеет вид “шагреновой” или “пергаментной”. Иногда выявляются несколько отдельных ярких участков гипопигментации на любых участках вульвы в сочетании с другими признаками склеротического лишена. В данном случае необходимо исключить другие аутоиммунные заболевания с характерными симптомами на коже вульвы.

✓ Ярko выраженное нарушение (3 балла) – в дополнение к классическому поражению вульвы присоединяется депигментация перианальной области, а иногда – и кожи в области генито-феморальных и паховых складок.

Д) Атрофия вульвы:

✓ Отсутствие атрофии (0 баллов)

✓ Начальная стадия атрофии (1 балл) – в области малых половых губ исчезает кожный Рисунок, половые губы начинают уменьшаться и уплощаться.

✓ Промежуточная стадия атрофии (2 балла) – отмечается значительное уменьшение размеров малых половых губ и клитора. Однако, несмотря на значимую атрофию, клитор и малые половые губы различаются как самостоятельные анатомические образования.

✓ Окончательная стадия атрофии (3 балла) – отмечается полное исчезновение малых половых губ и практически полное исчезновение клитора,

проекции которого может определяться только остаточный фиброзный тяж. Атрофический процесс зачастую захватывает уже и большие половые губы, что особенно заметно у пациенток с низкой массой тела.

Е) Выраженность стеноза преддверия влагалища:

✓ Стеноза преддверия влагалища нет (0 баллов)

✓ Стеноз I степени (1 балл) – имеется небольшое сужение преддверия влагалища, пациентку может беспокоить дискомфорт при половом контакте. Осмотр в гинекологических зеркалах затруднён. Мочеиспускание не нарушено.

✓ Стеноз II степени (2 балла) – отмечается сужение преддверия влагалища, в результате чего половой контакт либо невозможно произвести, либо он сопровождается выраженной диспареунией и травмированием тканей у входа во влагалище с последующим воспалением и длительным болевым синдромом. Нередко присоединяются дизурические расстройства, струя мочи сужается, либо отклоняется в сторону. Осмотр в зеркалах, в основном, невозможен, однако пальцевое влагалищное исследование не затруднено.

✓ Стеноз III степени (3 балла) – в данном случае имеется значительное сужение преддверия влагалища вплоть до полного его заращения. Половая жизнь при этом невозможна. Осмотр в зеркалах и пальцевое исследование через влагалище выполнить также невозможно. При этом дизурические явления имеют место в 100% случаев.

Ж) Оценка тяжести и вида вульводинии и диспареунии. При выявлении жалоб у пациенток на боли в области вульвы, учитывалось, что диспареуния – это боль в гениталиях, которая ощущается непосредственно до, во время или после полового акта, в то время как при вульводинии пациентка испытывает боль, жжение, пульсацию в области вульвы не только при половом акте, но при трении белья, физической нагрузке, просто в положении сидя или в момент отдыха. В то же время, поверхностная диспареуния у пациенток со СЛВ, в основном, связана с наличием вульводинии, а также зависит от наличия стеноза преддверия влагалища и степени его выраженности.

С целью определения наличия, вида и выраженности вульводинии, помимо

опроса, проводилось исследование наружных половых органов с использованием ватного тампона, с помощью которого осторожно определялись очаги боли.

При пальпации (касании с одинаковым давлением) каждого участка (точки) ватной палочкой исследуемую спрашивали, испытывает ли она боль (да/нет). В случае наличия болезненности в более, чем одном участке вульвы результат рассматривался, как положительный (наличие вульводинии).

Влагалищное исследование вначале выполнялось одним пальцем, смазанным эмоментом/лубрикантом (в основном, вазелин) для поиска источника боли. У некоторых пациенток удавалось в дальнейшем провести полноценное бимануальное исследование с использованием двух пальцев, в то время как у пациенток со стенозом преддверия влагалища проведение подобного исследования было невозможно.

При стенозе преддверия влагалища III степени пальцевое исследование влагалища даже одним пальцем было невыполнимо.

Под поверхностной диспареунией подразумевалось указание исследуемых на наличие болезненных ощущений при прикосновении к наружным половым органам и более в области вульвы и входа во влагалище при половом контакте, при отсутствии «глубоких» болей.

Выраженность жалоб на вульводинию и поверхностную диспареунию определяли с помощью числовой рейтинговой шкалы для боли (Numeric rating scale for pain) - цифровой версии визуально-аналоговой шкалы (Visual Analog Scale for pain, VAS) [226]. Шкала представлена горизонтальной линией длиной 10 см, с отмеченными на ней цифрами от 0 до 10, где 0 — «отсутствие боли», 5 — «умеренная боль» и 10 — «сильнейшая боль, какую можно только представить». Во время тестирования пациентку просили выбрать число от 0 до 10, что соответствует ее болевым ощущениям. Интерпретация результата занимала не больше минуты.

3) Другие субъективные симптомы (не связанные с зудом):

- чувство сухости в области вульвы;
- дискомфорт в виде жжения и/или стягивания;

– дизурические явления (боли и рези при мочеиспускании).

Кроме того, через год наблюдения проводили оценку качества жизни пациенток с заболеваниями вульвы (VQLI) с использованием опросника, который заполнялся самостоятельно пациентками [324].

Адаптированный опросник качества жизни пациенток с заболеваниями вульвы (Vulvar Quality of Life Index Questionnaire - VQLI):

1. Как сильно Вас беспокоит зуд и/или боль, и/или жжение в области вульвы?

– Очень сильно

– Сильно

– Слабо

– Совсем нет

2. Как часто вы испытываете боль при мочеиспускании и/или непереносимость тепла, и/или выделения из влагалища?

– Очень часто

– Часто

– Редко

– Совсем нет

3. Насколько сильно Вы смущаетесь, либо испытываете стеснение из-за симптомов СЛВ?

– Очень сильно

– Сильно

– Слабо

– Совсем нет

4. Насколько сильно состояние вульвы влияет на восприятие Вашего тела, либо чувство собственного достоинства?

– Очень сильно

– Сильно

– Слабо

– Совсем нет

5. Насколько сильно Вы переживаете из-за проблем, связанных со СЛВ?

- Очень сильно
- Сильно
- Слабо
- Совсем нет

6. Насколько сильно проблема, связанная со СЛВ, влияет на выбор Вами одежды (нижнее белье, джинсы, спортивная одежда и т.п.)?

- Очень сильно
- Сильно
- Слабо
- Совсем нет

7. Насколько сильно проблемы, связанные со СЛВ, влияют на Ваш сон?

- Очень сильно
- Сильно
- Слабо
- Совсем нет

8. Насколько сильно проблема, связанная со СЛВ, мешает Вам ходить по магазинам, ухаживать за собой или своей семьей, заниматься домом и садом?

- Очень сильно
- Сильно
- Слабо
- Совсем нет

9. Насколько сильно проблема, связанная со СЛВ, мешает Вам посещать социальные или развлекательные мероприятия? (посещать рестораны, бары, заниматься спортом, встречаться с людьми и т.п.)

- Очень сильно
- Сильно
- Слабо
- Совсем нет

10. Насколько сильно проблема, связанная со СЛВ, мешает Вам сконцентрироваться на работе или учебе?

- Очень сильно
- Сильно
- Слабо
- Совсем нет

11. Насколько сильно проблема, связанная со СЛВ, мешает Вашим отношениям с партнером или мешает Вам вступить в романтические отношения с потенциальным партнером?

- Очень сильно
- Сильно
- Слабо
- Совсем нет

12. Насколько сильно проблема, связанная со СЛВ, мешает вашей сексуальной жизни? (снижение либидо, снижение частоты секса, боль при сексе и/или удовольствие от секса и т.п.)

- Очень сильно
- Сильно
- Слабо
- Совсем нет

13. Как часто Вы сталкиваетесь с беспокойством по поводу секса?

- Очень часто
- Часто
- Редко
- Совсем нет

14. Как часто Вы беспокоитесь о долгосрочных последствиях для здоровья вульвы? (например, беспокойство по поводу возможных проблем с зачатием и вынашиванием, или по поводу развития рака)

- Очень часто
- Часто
- Редко
- Совсем нет

15. Насколько сильные неудобства доставляет Вам лечение со СЛВ? (например, одежда загрязнялась мазями, продолжительность, стоимость, неудобство лечения)

- Очень сильные
- Сильные
- Не сильные
- Совсем нет

Минимальное значение индекса — 0 баллов, максимальное — 45 баллов. Ответ «очень часто/сильно» соответствовал 3 баллам, «сильно/часто» - 2 баллам, «слабо/редко» - 1 баллу, «совсем нет» - 0 баллам.

Интерпретация индекса выглядела следующим образом: 0—5 баллов — минимальное влияние, 6—13 — слабое, 14—23 — среднее, 24—37 — сильное, 38—45 — очень сильное влияние на качество жизни.

2.3.2 Функциональные методы исследования

В диагностическом комплексе использовали инструментальные методы диагностики в виде ультразвукового исследования органов малого таза (с использованием цифровой ультразвуковой системы VolusonE6) и вульвоскопии (с использованием видеокольпоскопа Kernel KN 2200 A (Китай)).

Ультразвуковое исследование органов малого таза проводили с целью выявления сопутствующих гинекологических заболеваний.

Вульвоскопию проводили с целью оценки состояния кожного покрова вульвы и промежности. Применяли простую обзорную и расширенную вульвоскопию (с применением сначала 5% уксусной кислоты, а затем 3% раствора Люголя – проба Шиллера) для выявления/исключения участков, подозрительных на злокачественный процесс, а также для более точного определения места биопсии вульвы.

2.3.3 Гистологические методы исследования

С целью проведения гистологического исследования больным выполняли инцизионную биопсию вульвы из мест с наибольшими изменениями тканей и/или мест, подозрительных на рак. Биопсию вульвы проводили под местной анестезией с использованием 0,5% раствора Новокаина, в основном, в первую фазу менструального цикла, либо в любой день у женщин в постменопаузе. Биопсийный материал погружали в фиксатор (10% раствор формалина, что соответствует 4% формальдегиду), в 10-15 раз превышающий объем биоптата.

Морфологическую оценку тканей вульвы, взятых при проведении инцизионной биопсии, выполняли в морфологическом отделе Клиники ФГБОУ ВО Ростовского государственного медицинского университета Минздрава России с использованием окраски гематоксилином и эозином (для обзорной оценки строения плоского эпителия, сосудов и волокнистых структур (коллагеновых, эластических)), окраски по Хочкиссу (ШИК-реакция) для выявления гликозаминогликанов, гиалуроновой кислоты, по Маллори (для выявления коллагеновых волокон и особенностей строения сосудов мелкого и среднего калибра), орсеином (на эластические волокна), окраски пикрофуксином по Ван-Гизону (виды коллагеновых волокон - толстые и тонкие).

Помимо оценки состояния тканей вульвы при СЛВ, проведение гистологического исследования позволило исключить на морфологическом уровне злокачественные образования вульвы.

Используемые приборы: микротом ротационный Leica Германия, толщина срезов 2 мкм; микроскоп Leica Германия 1000 DM с фотокамерой и разрешением 8,5 мегапикселей (увеличение микроскопа 100, 200, 400).

Используемые реактивы: окраски для гистологического исследования: гематоксилин-эозин, пикрофуксин по Ван-Гизон для выявления коллагеновых волокон и структуры соединительной ткани, ШИК-реакция по Хочкиссу для оценки мукополисахаридов и стенок сосудов, пикро-Маллори для оценки структуры соединительной ткани.

2.3.4 Лабораторные методы исследования

С целью определения критериев включения и исключения, при обследовании пациенток использовали следующие лабораторные исследования:

А. Цитологические - микроскопическое исследование отделяемого мочеполовых органов женщин (микрофлора), 3 локализации. Исследование проводили для исключения наличия воспалительного процесса в области вульвы, влагалища и шейки матки.

В. Молекулярно-биологические – полимеразная цепная реакция (ПЦР) в режиме реального времени для определения инфекций, преимущественно передающихся половым путем, в том числе ВПГ-1,2, ВПЧ.

С. Иммунологические методы исследования. К иммунологическим методам исследования относилось определение концентрации про- и противовоспалительных цитокинов (IL-20, IL-23, IL-10, TNF α , IFN γ) в сыворотке крови исследуемых пациенток. Возможность определения концентрации цитокинов в сыворотке крови у исследуемых обусловлена тем, что прежде всего цитокины контролируют воспалительные реакции на локальном уровне, однако в случае прогрессирования и поддержания воспалительного процесса продукция цитокинов нарастает, в результате чего они попадают в кровоток и оказывают свои эффекты уже на системном уровне [62]. Последнее позволяло косвенно судить о местных патологических процессах по уровню цитокинов в сыворотке крови [76]. Это подтверждают и многочисленные российские и зарубежные исследования изменений концентрации цитокинов на системном уровне при различных, в том числе, аутоиммунных поражениях кожи [175; 128; 71].

Таким образом, материалом для исследования служила сыворотка венозной крови, в одном образце которой определяли все исследуемые показатели. С этой целью 4 мл крови было собрано в пробирки «vacuette» с КЗ-ЭДТА (Greiner Bio-One, Австрия) между 8:30 и 9:00 часами утра до приема пищи. Для определения про- и противовоспалительных цитокинов использовали сыворотку крови. С целью получения сыворотки пробирки с кровью центрифугировали 10 минут при 3000

об/мин. Отобранную сыворотку и цельную кровь хранили при -70°C до проведения измерения аналитов (не более 6 месяцев).

Для определения уровня концентраций цитокинов использовали сэндвич-вариант твердофазного ИФА, для осуществления которого использовали моноклональные антитела (монАТ) различной специфичности к выявляемым цитокинам производства «R&D Systems» (США) и «Bender Medsystems» (Австрия). При этом одни монАТ были сорбированы на твердой фазе – внутренней поверхности лунок, другие конъюгированы с пероксидазой (или с биотином).

На первой стадии исследуемый цитокин, содержащийся в калибровочных и исследуемых образцах, связывался с антителами, иммобилизованными на твердой фазе, а на второй стадии – иммобилизованный цитокин взаимодействовал с конъюгатом вторых антител, а в качестве индикаторного фермента использовали пероксидазу (биотин). При этом количество связавшегося конъюгата было прямо пропорционально содержанию цитокина в исследуемом материале, о чем свидетельствовало окрашивание раствора в лунках во время инкубации с субстратной смесью, интенсивность которого напрямую зависит от количества связавшихся меченных антител.

Учет результатов производили на 96-плашечном спектрофотометре Thermo Scientific Multiscan FC (Финляндия), длина волны 450 нм. При этом измерение оптической плотности раствора в лунках с учетом калибровочных кривых позволяет рассчитать концентрации цитокинов в исследуемом материале. Образцы сыворотки тестировали в дублях и в расчетах использовали вычисленные средние значения оптической плотности.

Утилизацию материала проводили централизованно, согласно СП 2.1.7.2790-10 «Санитарно-эпидемиологические требования к обращению с медицинскими отходами». Отходы собирали в мягкую одноразовую упаковку желтого цвета, маркированную «класс Б» в закрытых ёмкостях, и перемещали на утилизационный участок. Здесь в утилизационную машину, оснащённую дезинфицирующими растворами и прессом, загружали отходы, они обеззараживались и прессовались, и уже в виде отходов «класса А» отправляли на полигон.

2.3.5 Статистические методы исследования

Статистические методы включали использование программного обеспечения Microsoft Excel 2016 с применением статистической программы «GraphPad Prism 6.0» (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA) и программы Statistica 13.3 (USA, Tibco). Оценку нормальности распределения данных проводили с использованием критерия Шапиро-Уилко.

При описании результатов, отличных от нормального распределения признаков, полученные данные представляли в виде медианы с верхним и нижним квартилем [Me(Q1–Q3)], в случае нормального распределения – в виде средней арифметической и ее стандартной ошибки ($M \pm m$).

Качественные показатели представлялись в абсолютных и относительных величинах (%). Для описания данных использовалось среднее арифметическое и стандартное отклонение ($M \pm SD$).

Для сравнения групп по количественным признакам использовали непараметрические критерии: U–критерий Манна–Уитни (при сравнении исследуемой и контрольной группы) и t–критерий Стьюдента. Различия определяли значимыми при $p < 0,05$. Для сравнения средних значений количественных факторов риска СЛВ использованы критерий Манна-Уитни и Стьюдента.

Для оценки степени взаимосвязи и исследования ее структуры между категориальными факторами и риском развития СЛВ были применены таблицы сопряженности (кросстабуляции) с построением таблиц сопряженности с использованием критериев χ^2 , Фишера (ϕ^*), V Крамера, коэффициента корреляции Спирмена и коэффициента взаимной сопряженности Чупрова (Кч). Если указанные критерии и коэффициенты имели значение больше 0,25, то считали, что между наличием СЛВ и исследуемым фактором риска существует статистически значимая умеренная связь, если меньше 0,25 – статистически значимая слабая связь. При этом чем больше были величины ϕ^* и Кч, тем более значимо было влияние исследуемого фактора на риск развития СЛВ.

При разработке нейросетевой модели прогнозирования риска СЛВ вклад

предикторов в прогностические свойства нейросетевой модели оценивали на трех выборках по значениям чувствительности (Sensitivity) (чем больше чувствительность, тем больше вклад предиктора в прогностическую модель), которая является аналогом отношения шансов предикторов модели логистической регрессии. Для определения чувствительности и специфичности нейросетевой модели, отражающих ее прогностические свойства, строили кривые операционных характеристик (Рос-кривые) для обучающей, контрольной и тестовой выборок [81].

2.4 Методы лечения склеротического лихена вульвы

2.4.1 Консервативная терапия

На основании полученных результатов клинического, иммунологического и гистологического методов исследования в лечение больных с различными вариантами СЛВ было принято решение о применении в составе комплексной терапии иммуномодулятора с определением его клинической и иммунологической эффективности. Критериями выбора препарата для иммуноориентированной терапии пациенток с различными клинико-иммунологическими вариантами СЛВ явились не только его иммуностропные эффекты, но и способность позитивно влиять на репаративные процессы в барьерных тканях. В этой связи интерес представлял отечественный иммуномодулятор на основе ДНК эукариот (МНН: дезоксирибонуклеат натрия, производитель — ФЗ Иммунолекс), являющийся агонистом патоген-распознающих рецепторов (TLR9) клеток врожденного иммунитета [56] и обладающий иммунорегуляторной способностью, сочетающейся с эффектами усиления процессов репарации [1; 46].

Согласно официальной инструкции по применению, показанием для назначения препарата являются хронические воспалительные заболевания, грибковые, бактериальные и другие инфекции слизистых оболочек в гинекологии (по МКБ-10 – N76: Другие воспалительные болезни вульвы и влагалища). Между

тем, СЛВ является хроническим воспалительным заболеванием [110], характеризующимся периодами обострений и ремиссий, что обосновывает целесообразность применения данного иммуномодулятора у женщин со СЛВ. Учитывая тот факт, что обострения СЛВ зачастую протекают с выраженными атрофическими и язвенными, длительно незаживающими патологическими процессами [29; 240], важно отметить, что еще одним показанием к применению у выбранного препарата являются трофические язвы, длительно незаживающие раны (код по МКБ-10 L98.4: хроническая язва кожи, не классифицированная в других рубриках). Кроме того, некоторые запущенные и осложненные формы СЛВ требуют оперативного лечения [90], что также определяет возможность использования иммунотерапии дезоксирибонуклеатом натрия в пред- и послеоперационном периоде, согласно официальной инструкции к препарату (показания: предоперационный и послеоперационный периоды – код по МКБ-10 Z98.8: другие уточненные послехирургические состояния). Несомненным преимуществом дезоксирибонуклеата натрия, отличающим его от многих других иммуномодулирующих препаратов, является отсутствие противопоказаний для его применения при наличии признаков аутоиммунного процесса. Изложенное в целом обосновывает применение дезоксирибонуклеата натрия у пациенток со СЛВ как в период обострения, так и на пред – и постоперационном этапе лечения заболевания.

Кроме иммуномодулирующей терапии, согласно разработанному персонифицированному алгоритму терапии и профилактики рецидивов СЛВ, при атрофическом варианте применяли крем-бальзам (на вульву) и суппозитории (интравагинально) на основе белково-пептидного комплекса из лейкоцитов крови свиней (Суперлимф®, производитель ООО «Альтфарм», Россия), при склерозирующем — топические ГК (крем клобетазола пропионат 0,05% — Дермовейт®, производитель: ГлаксоСмитКляйн Фармасьютикалз, Польша) на область вульвы, при склероатрофическом — топические ингибиторы кальциневрина (мазь такролимуса 0,1% — Такропик®, производитель: Акрихин АО, Россия) на область вульвы. Также всем больным рекомендовали применение эмоленов в виде аппликаций на область вульвы перед сном (растительное

(льняное) масло, либо любые другие эмульгенты, оптимально подходящие пациентке), проводили витаминотерапию (Аевит®, содержащий альфа-токоферола ацетат 100,00 мг и ретинола пальмитат 55,00 мг, производитель: ЗАО «Фармацевтическое предприятие «Мелиген», Россия; профилактические или лечебные дозы витамина D, в зависимости от исходного уровня витамина, согласно актуальным клиническим рекомендациям), препарат на основе бовгиалуронидазы азоксимера (суппозитории Лонгидаза® 3000МЕ, производитель: НПО Петровакс Фарм, Россия) по показаниям и локальные формы эстриола (Овестин® крем вагинальный 1 мг/г, производитель: Аспен Бад Олдесло ГмбХ, Германия) при наличии генитоуринарного синдрома (ГУМС).

Пациенткам из группы сравнения проводилась стандартная терапия, независимо от вариантов СЛВ, согласно клиническим рекомендациям Министерства здравоохранения Российской Федерации «Лишай склеротический и атрофический», 2020 (топические глюкокортикостероиды, ингибиторы кальциневрина, эмульгенты).

2.4.2 Хирургические методы лечения

В большинстве случаев СЛВ требует только проведения консервативного лечения в период обострения, а также пожизненного выполнения бытовых и гигиенических рекомендаций, направленных на замедление прогрессирования заболевания, предотвращение развития осложнений и повышение качества жизни пациенток [190]. В то же время, у небольшой части пациенток, которые длительное время не получали консервативного лечения или игнорировали выполнение бытовых рекомендаций, возникали ситуации, требующие хирургического лечения. Прежде всего, это подозрение на рак или функциональные нарушения со стороны уретры и/или влагалища вследствие анулярных стенозов, в том числе, после перенесенных ранее оперативных вмешательств и фотодинамической терапии (ФДТ). Ввиду имеющихся осложнений эти пациентки не соответствовали критериям включения и исключения, предъявляемым основной группе,

соответственно, иммунологические исследования у них не проводились, а сами пациентки были исходно выделены в отдельную группу: 17 пациенток с осложнениями СЛВ, требующими хирургического лечения. Ранее пациентки наблюдались и лечились в других лечебных учреждениях, однако при обращении к нам мы рекомендовали начать терапию с хирургического этапа.

Известно, что хирургическое лечение больных с фоновой патологией и предраком вульвы крайне часто приводит к большому числу как ранних, так и поздних послеоперационных осложнений, а обширные резекции вульвы и вульвэктомия приводят к образованию большого раневого дефекта. В этой ситуации обычное ушивание краёв раны у некоторых больных просто невозможно из-за недостатка тканей. У тех больных, где ушивание тканей сопровождается их натяжением, в подавляющем большинстве случаев возникает нагноение и заживление происходит вторичным натяжением. В результате нагноения возникает грубое рубцевание тканей, приводящее к выраженному дискомфорту, болям, дизурическим явлениям и диспареунии. Таким образом, хирургическое вмешательство в ряде ситуаций не улучшает, а усугубляет клиническую ситуацию [321]. С учетом вышесказанного, в случае показаний к оперативному лечению, пациенткам проводили разработанные профессором Жаровым А.В. [13] и широко внедренные в практику реконструктивно-пластические операции.

Для хирургического лечения больных СЛВ использовали 2 основные методики. В тех клинических ситуациях, где поражение тканей вульвы было ограниченным, а количество непоражённых тканей по периферии органа оставалось достаточным, выполняли срединную резекцию вульвы. Там, где в дистрофический процесс были вовлечены все половые органы, либо ранее выполнялось хирургическое лечение, проводили вульвэктомию с пластикой раневого дефекта перемещёнными кожно-фасциальными лоскутами на ножке с задних поверхностей бёдер.

В таблице 2.4.1 представлено распределение больных в зависимости от варианта СЛВ и объёма хирургического вмешательства.

Таблица 2.4.1 – Распределение больных в зависимости от варианта СЛВ и объёма хирургического вмешательства

Вариант СЛВ	Срединная резекция вульвы	Вульвэктомия с пластикой
Атрофический	2	1
Склерозирующий	3	7
Склероатрофический	0	4

При атрофическом варианте СЛВ было выполнено хирургическое лечение 3 пациенткам. Из них двоим больным – срединная резекция вульвы по поводу стеноза преддверия влагалища 3 степени и дизурических расстройств, и одной пациентке с dVIN была выполнена вульвэктомия с пластикой.

При склерозирующем варианте СЛВ оперативное вмешательство выполнено 10 пациенткам. Из них трём больным была выполнена срединная резекция вульвы. При этом одной больной операция была выполнена по поводу стеноза преддверия влагалища 2 степени, и двоим пациенткам - по поводу агрессивного течения заболевания и подозрения на рак. Семи больным была выполнена вульвэктомия с пластикой по поводу ранее проводимого малоэффективного консервативного лечения, в том числе двум из них уже выполнялось хирургическое вмешательство ранее.

У пациенток со склероатрофическим вариантом заболевания оперативное лечение было выполнено у 4 пациенток. У всех четырёх больных была проведена вульвэктомия с пластикой, при этом у двоих из них ранее уже проводилось хирургическое лечение.

ГЛАВА 3. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА РАЗВИТИЯ СКЛЕРОТИЧЕСКОГО ЛИХЕНА ВУЛЬВЫ НА ОСНОВЕ АНАЛИЗА КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИХ ДАННЫХ ИССЛЕДУЕМЫХ

3.1 Эпидемиологический анализ распространенности склеротического лихена вульвы в Краснодарском крае

Проведенный эпидемиологический анализ позволил оценить динамику распространенности СЛВ в Краснодарском крае с 2012 по 2022 год. В процессе сбора данных возникли определенные трудности, связанные с отсутствием официальных статистических данных по заболеваемости и распространенности СЛВ как в Краснодарском крае, так и во всей Российской Федерации. Точных мировых статистических данных за последние годы нет и в зарубежных источниках. Имеются лишь отдельные работы в международных изданиях, представляющие результаты исследования распространенности СЛВ в отдельных странах и регионах, однако, и в этих исследованиях авторы указывают на недооценку полученных результатов, связанную с низкой обращаемостью пациентов, неправильной и запоздалой диагностикой заболевания различными специалистами [213; 243; 119]. Кроме того, в клинических рекомендациях Министерства здравоохранения Российской Федерации «Лишай склеротический и атрофический» (2020) указывается общая распространенность СЛ среди взрослого населения (3%), включающая все варианты заболевания, а не только СЛВ, со ссылкой на иностранные источники более, чем 10-летней давности [29]. Данных же о распространенности именно СЛВ в Российской Федерации в клинических рекомендациях нет. Также в клинических рекомендациях указывается на неоднозначность номенклатуры заболевания, которая, в первую очередь, и является причиной недооценки данного заболевания и отсутствия точных статистических данных. В Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ-10), имеется общий дерматологический шифр L90.0 (лишай атрофический и склеротический). При

этом в дополнениях 2023 года к МКБ-10 в коде L90.0. исключен диагноз «Лишай склеротический наружных половых органов» и указан гинекологический шифр склеротического лишая женских наружных половых органов – N90.4: Другие невоспалительные болезни вульвы и промежности: лейкоплакия вульвы (дистрофия/крауроз вульвы). В связи с этим, было принято решение собирать данные отчетов врачей акушеров-гинекологов женских консультаций и центральных районных больниц Краснодарского края и г. Краснодара по диагнозам N90.4 (лейкоплакия вульвы/ крауроз), а также данные от врачей-дерматовенерологов г. Краснодара и Краснодарского края по диагнозу L90.0 (Лишай склеротический и атрофический) у лиц женского пола (предполагая СЛВ). Результаты проведенного исследования представлены в Таблице 3.1.1.

Таблица 3.1.1 – Количество зарегистрированных случаев СЛВ в г. Краснодаре и Краснодарском крае за 2012-2022 гг.

Год	Количество зарегистрированных случаев СЛВ, n (%)		
	Г. Краснодар	Краснодарский край	Всего
2012	263 (48,0%)	284 (52,0%)	547
2013	237 (40,3%)	351 (59,6%)	588
2014	252 (41,2%)	359 (58,8%)	611
2015	248 (39,4%)	381 (60,6%)	629
2016	207 (34,2%)	398 (65,8%)	605
2017	197 (26,5%)	547 (73,5%)	744
2018	201 (21,4%)	738 (78,6%)	939
2019	220 (26,4%)	612 (73,6%)	832
2020	207 (27,6%)	542 (72,4%)	749
2021	210 (24,5%)	646 (75,5%)	856
2022	277 (27,1%)	745 (72,9%)	1022

Как видно из представленной таблицы, в 2012 году всего в Краснодарском крае было зарегистрировано 547 случаев СЛВ, а соответствующий показатель распространенности составил 0,10 на 1000 женщин старше 18 лет, в то время как за 2022 год было зарегистрировано уже в 1,7 больше случаев СЛВ (0,17 на 1000 женщин старше 18 лет). При этом за период 2012–2016 годов распространенность СЛВ оставалась примерно на одном уровне и составляла около 0,10 на 1000 жителей. В то же время, с 2018 года отмечается тенденция к ее увеличению, за исключением небольшого «спада» в 2019 - 2021 годах, что можно частично объяснить снижением обращаемости больных в медицинские учреждения в 2020-

2022 годах в связи с карантинными мерами по поводу пандемии НКИ Covid-19 (Рисунок 3.1.1). При этом доля случаев СЛВ, зарегистрированных в государственных бюджетных медицинских учреждениях г. Краснодара составила в среднем 31% от общего количества зарегистрированных случаев (в г. Краснодаре и Краснодарском крае).

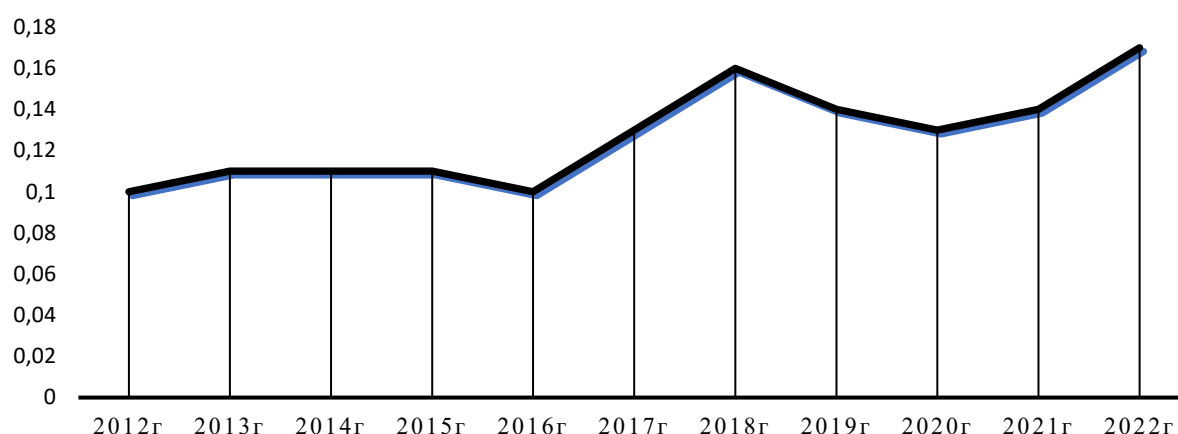


Рисунок 3.1.1 – Динамика распространенности СЛВ в Краснодарском Крае за период 2012 - 2022 гг.

Важно отметить, что рост заболеваемости СЛВ в последние годы отмечался в районах Краснодарского края, в то время как данный показатель в г. Краснодаре оставался примерно на одном уровне (Рисунок 3.1.2).

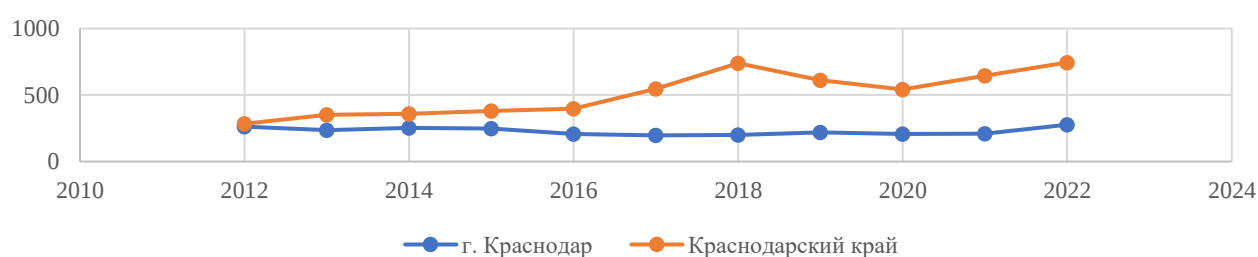


Рисунок 3.1.2 – Количество первичных обращений в медучреждения г. Краснодара и Краснодарского края за 2012 - 2022 гг.

В то же время, при клинико-экспертном анализе медицинских карт было установлено, что у 27,1% больных СЛВ кодировался акушерами-гинекологами как N90.5 (атрофия/крауроз вульвы), наряду с вульво-вагинальной атрофией (ВВА), проявлением ГУМС, а у 32,5% – код N90.4 указывался при лейкоплакии вульвы,

ВПЧ-ассоциированном вульвите, вульвовагинальной атрофии. При этом лишь в 13,8% случаях врачи акушеры-гинекологи направляли пациенток со СЛВ к врачам-дерматовенерологам, которые, в свою очередь, кодировали заболевание как L90.0. (общий шифр, без уточнения локализации).

3.2 Статистический анализ клинико-анамнестических данных обследуемых и разработка нейросетевой модели прогнозирования склеротического лихена вульвы

Статистический анализ клинико-анамнестических данных участниц исследования показал, что средний возраст всех больных СЛВ составил $49,9 \pm 13,3$ года, больных СЛВ из основной группы — $47 \pm 13,02$ года, женщин из группы контроля — $45,58 \pm 13,10$ года. В группе сравнения средний возраст составил $41,5 \pm 13,8$ года (значимые различия между группами отсутствовали, $p > 0,05$).

Что касается стадии старения репродуктивной системы, в котором находились больные СЛВ на момент проведения исследования, то, согласно STRAW+10 18,3% больных СЛВ находились в стадии «расцвета репродуктивного периода», 15,11% - в стадии «позднего репродуктивного периода», 1,5% - в стадии «переходного периода» и 65,1% женщин – в стадии «постменопаузы» (Рисунок 3.2.1).

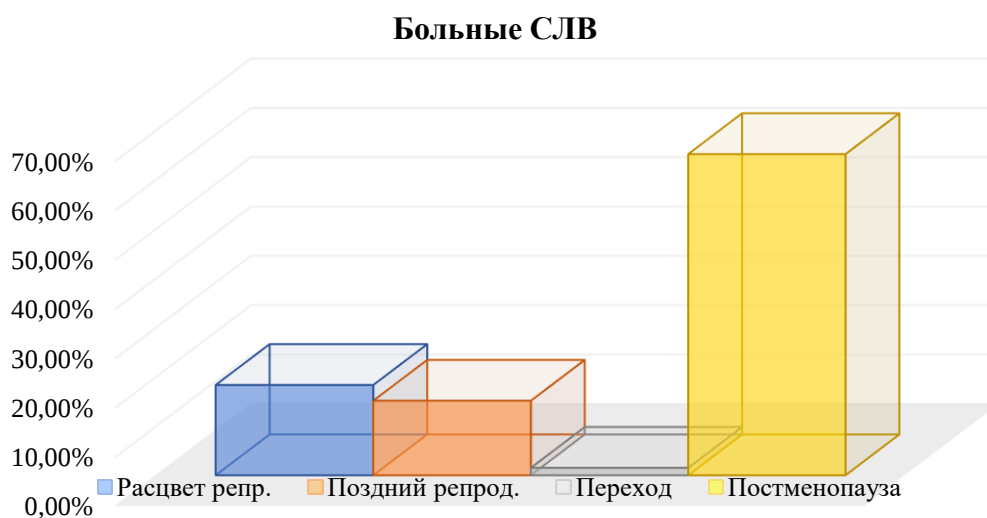


Рисунок 3.2.1 – Стадии старения репродуктивной системы, согласно STRAW+10, у больных СЛВ на момент исследования (%)

При этом менопауза в группе больных СЛВ в среднем наступила в $47,39 \pm 3,2$ года, в группе контроля — в $50,7 \pm 1,9$ лет.

В то же время, принципиально важным является не столько анализ возраста и репродуктивного периода исследуемых на момент проведения исследования, сколько возраст и период старения репродуктивной системы на момент возникновения, или дебюта СЛВ. Подробный анализ данных показателей, в зависимости от варианта заболевания, представлен в разделе 3.2.

Результаты статистического анализа среднего показателя Индекса массы тела (ИМТ) исследуемых больных СЛВ и участниц из группы контроля представлены в Таблице 3.2.1.

Таблица 3.2.1 – Индекса массы тела больных СЛВ и исследуемых из группы контроля

Группы	Статистические показатели ИМТ, кг/м ²					
	мин	1 квартиль	медиана	3 квартиль	макс	станд. отклонение
Больные СЛВ	18	24	27	35	45	6,8
Контроль	15	20	23	30	36	5,5

Как видно из Таблицы 3.2.1, средний показатель ИМТ в группе больных СЛВ составил 27 (24-35) кг/м², что соответствует избыточной массе тела, в то время как в группе контроля средний показатель ИМТ составил 23 (20-30) кг/м² и соответствовал нормальной массе тела (Рисунок 3.2.2).

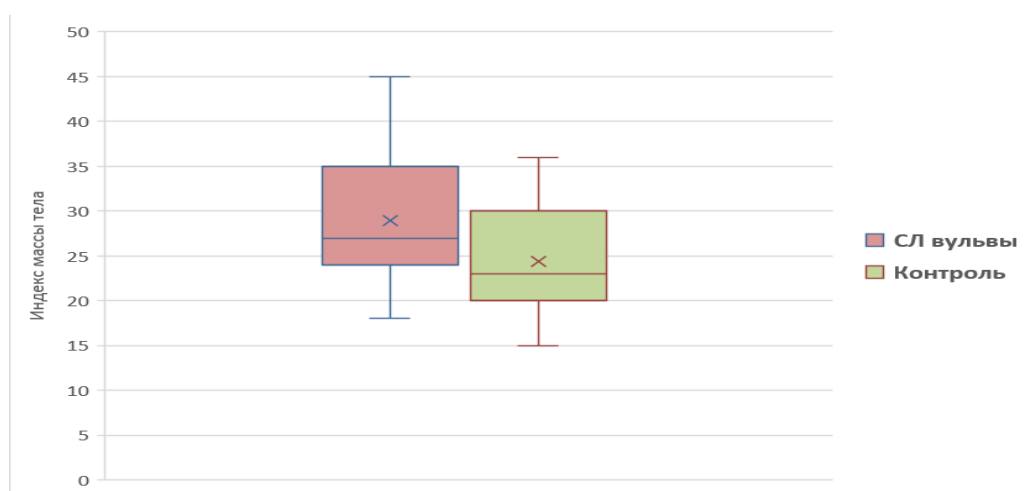


Рисунок 3.2.2 – Сравнительный анализ индекса массы тела больных СЛВ и женщин из группы контроля

При этом статистически значимо ($p < 0,05$) у больных СЛВ с ИМТ > 30 преобладала II степень ожирения (20,06%), в сравнении с группой контроля, в которой ожирение II степени была отмечена лишь у 3,33% исследуемых.

При проведении статистического анализа клинико-anamnestических данных больных СЛВ ($n=344$) и женщин из группы контроля ($n=60$) оценивали степень и силу взаимосвязи между полученными клинико-anamnestическими данными и риском развития СЛВ. В Таблице 3.2.2 представлены все клинико-anamnestические данные исследуемых с соответствующими ранговыми корреляциями Спирмена, выявленные в результате проведенного исследования.

Таблица 3.2.2 – Клинико-anamnestические данные больных СЛВ и женщин из группы контроля ($n=404$)

Переменные	Ранговые корреляции Спирмена
ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИЙ АНАМНЕЗ	
Менархе (лет)	-0,280350*
Начало половой жизни (лет)	0,025291
Наступление менопаузы (лет)	-0,25251*
Нарушения менструального цикла в анамнезе	0,070676
Миома матки	0,111155*
Эндометриоз	0,008931
Гиперплазия и полипы эндометрия в анамнезе	0,073383*
Рецидивирующие ВВИ	-0,182216*
ИППП в анамнезе	-0,150656*
Эктопия/эктропион шейки матки на момент обследования	0,132691*
ПВИ в анамнезе	0,152741*
Генитальный герпес в анамнезе	0,012828
Дисплазия шейки матки I ст. в анамнезе	0,101207*
Дисплазия шейки матки II-III ст. в анамнезе	-0,020804
Остроконечные кондиломы вульвы и влагалища в анамнезе	0,090524
Рецидивирующий бактериальный вагиноз	-0,175016*
ВЗОМТ в анамнезе	-0,113465*
Гиперпролактинемия в анамнезе	0,112665*
Гиперандрогения	0,120485*
ФКМ	-0,284102*
АКУШЕРСКИЙ АНАМНЕЗ	
Количество родов	-0,160161*
Количество аборт	-0,334978*

Переменные	Ранговые корреляции Спирмена
Привычное невынашивание беременности	0,051231
Бесплодие в анамнезе	0,121358*
СОМАТИЧЕСКИЙ АНАМНЕЗ	
Выявленные аутоиммунные заболевания (кроме АИТ)	-0,029458
Сердечно-сосудистые заболевания (компенсированные)	0,147862*
Неинфекционные заболевания почек	-0,041763*
Инфекции мочевыводящих путей	-0,041315
Сахарный диабет 2 типа	-0,134051*
Гипотиреоз (компенсированный)	0,133288*
АИТ	-0,158112*
Тиреотоксикоз (компенсированный)	-0,084809
Хр. заболевания ЖКТ	0,110503*
Хр. заболевания дыхательной системы	-0,138445*
Хр.ЖДА в анамнезе	-0,137978*
Семейный анамнез по СЛВ и раку вульвы	-0,128623*
Ожирение I ст.	0,127462*
Ожирение II ст.	0,156266*
Ожирение III ст.	-0,100225*
Дефицит массы тела	-0,038875
ИНТИМНО-ГИГИЕНИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ	
Интимная гигиена мылом	0,101601*
Интимная гигиена парфюмерными средствами (гели, пенки и т.п.)	-0,167747*
Интимная гигиена фармацевтическими средствами (с молочной кислотой и т.п.)	0,724265*
Интимная гигиена водой, без моющих средств	-0,270125*
Регулярное бритье/различные виды депиляции волос в области вульвы	-0,380052*
Регулярная лазерная депиляция в области вульвы	0,067217
Регулярная восковая депиляция в области вульвы	0,010397
Отсутствие/редкие эпизоды бритья/депиляции волос в области вульвы	-0,210450*
Ношение нижнего белья преимущественно из синтетических тканей	0,424029*
Ношение нижнего белья преимущественно из натуральных тканей	0,420465*
Ношение нижнего белья преимущественно с грубыми швами, кружевами	-0,170342*
Ношение нижнего белья преимущественно с узкой ластовицей	-0,316067*
Регулярная половая жизнь	0,184333*

Примечание: ПД попарно удалены. *- корреляции значимы на уровне $p < 0,05$

Для того, чтобы определить, каким образом указанные показатели влияют на риск развития СЛВ, в случае количественного показателя сравнивали средние показатели в группах больных СЛВ и здоровых женщин (Таблицы 3.2.3, 3.2.4), а в случае категориального - распределение частот в группах больных и здоровых [81].

3.2.1 Анализ количественных показателей факторов риска склеротического лихена вульвы

Таблица 3.2.3 – Описательные статистические данные количественных показателей факторов риска СЛВ (пациентки со СЛВ, n=344)

Переменная	Описательные статистики (условие включения: v1=1)						
	Среднее	Медиана	Минимум	Максимум	Нижний Квартиль	Верхний Квартиль	Стат. откл.
Менархе (лет)	13,90	14,00	10,00	17,00	13,00	15,00	1,47
Количество абортов	1,23	1,00	0,00	5,00	0,00	2,00	1,10
Количество родов	1,49	2,00	0,00	3,00	1,00	2,00	0,74

Таблица 3.2.4 – Описательные статистические данные количественных показателей факторов риска СЛВ (данные условно-здоровых женщин из группы контроля, n=60)

Переменная	Описательные статистики (условие включения: v1=1)						
	Нижний Квартиль	Нижний Квартиль	Нижний Квартиль	Нижний Квартиль	Нижний Квартиль	Верхний Квартиль	Стат. откл.
Менархе (лет)	12,83	13,00	11,00	15,00	12,00	13,50	0,89
Количество абортов	0,27	0,00	0,00	2,00	0,00	0,00	0,55
Количество родов	1,133	1,00	0,00	3,0000	0,00	2,00	0,89

В результате сравнительного анализа возраста менархе у исследуемых с применением непараметрического критерия сравнения групп Манна-Уитни (Таблица 3.2.5) и критерия Стьюдента (Таблица 3.2.6) установлено, что среднее значение (13,90) в группе больных СЛВ статистически значимо больше ($p < 0,05$), чем среднее значение (12,83) в группе контроля (Рисунок 3.2.3).

Таблица 3.2.5 – Сравнительный анализ количественного показателя «возраст менархе» у больных СЛВ (n=344) и женщин из группы контроля (n=60), U-критерий Манна-Уитни

Переменная	U-критерий Манна-Уитни (с коррекцией непрерывности)						
	Сум.ранг СЛВ	Сум.ранг Здоровые	U	Z	p-уров.	Z скорр.	p.
Менархе (лет)	74263,5	7546,5	5716,5	5,52	0,0001	5,63	0,00001

Примечание: отмеченные серым цветом критерии значимы на уровне $p < 0,05$

Таблица 3.2.6 – Сравнительный анализ количественного показателя «возраст менархе» у больных СЛВ (n=344) и женщин из группы контроля (n=60), критерий Стьюдента

Переменная	Т-критерии: СЛВ (да) и условно-здоровые (нет)						
	Среднее СЛВ	Среднее Здоровые	t-знач.	сс	p	N набл. СЛВ	N набл. Здоровые
Менархе (лет)	13,9	12,9	5,44	402	0,0001	344	60

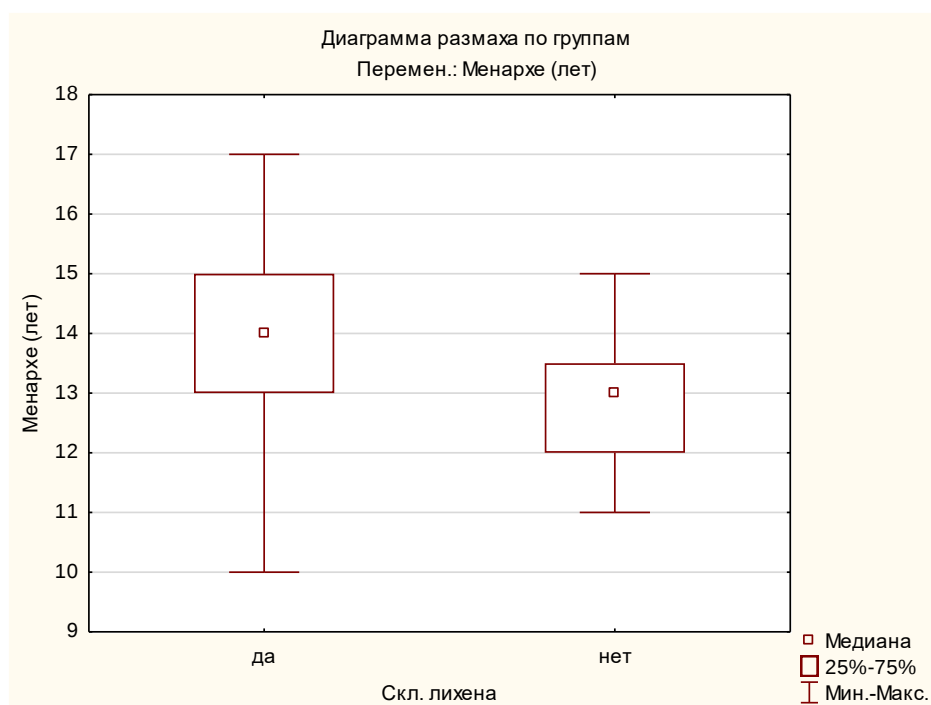


Рисунок 3.2.3 – Сравнительный анализ возраста менархе у больных СЛВ («да») и женщин из группы контроля («нет»)

В результате сравнительного анализа количества аборт у исследуемых (Таблицы 3.2.7 и 3.2.8) установлено, что среднее значение (1,23) в группе больных СЛВ статистически значимо больше ($p < 0,05$), чем в группе контроля (0,27).

Таблица 3.2.7 – Сравнительный анализ количественного показателя «количество аборт» у больных СЛВ (n=344) и женщин из группы контроля (n=60), U-критерий Манна-Уитни

Переменная	U-критерий Манна-Уитни (с коррекцией непрерывности)						
	Сум.ранг СЛВ	Сум.ранг Здоровые	U	Z	p-уров.	Z скорр.	p-уров.
Количество аборт	75010,0	6800,0	4970,0	6,4	0,0001	6,72	75010,0

Примечание: отмеченные серым цветом критерии значимы на уровне $p < 0,05000$

Таблица 3.2.8 – Сравнительный анализ количественного показателя «количество аборт» у больных СЛВ (n=344) и женщин из группы контроля (n=60), критерий Стьюдента

Переменная	Т-критерии: СЛВ (да) и условно-здоровые (нет)						
	Среднее СЛВ	Среднее Здоровые	t-знач.	сс	p	N набл. СЛВ	N набл. Здоровые
Количество абортов	1,226744	0,266667	6,588957	402	0,000000	344	60

На Рисунке 3.2.4 представлены результаты сравнительного анализа количества абортов в группе СЛВ («да») и группе контроля («нет»).

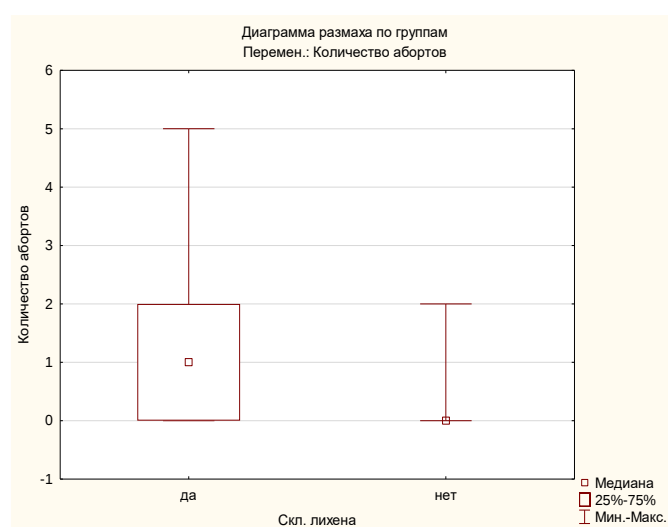


Рисунок 3.2.4 – Сравнительный анализ количества абортов у больных СЛВ («да») и условно-здоровых женщин («нет»)

В результате сравнительного анализа количества родов у исследуемых (Таблицы 3.2.9 и 3.2.10) установлено, что среднее значение (1,49) в группе больных СЛВ статистически значимо больше ($p < 0,05$), чем среднее значение (1,13) у женщин из группы контроля (Рисунок 3.2.5).

Таблица 3.2.9 – Сравнительный анализ количественного показателя (количество родов) у больных СЛВ (n=344) и условно-здоровых женщин (n=60), U-критерий Манна-Уитни

Переменная	U-критерий Манна-Уитни (с коррекцией непрерывности)						
	Сум.ранг СЛВ	Сум.ранг Здоровые	U	Z	p-уров.	Z скорр.	p-уров.
Кол-во родов	72142,00	9668,000	7838,000	2,973189	0,002947	3,214566	0,001307

Примечание: отмеченные серым цветом критерии значимы на уровне $p < 0,05000$

Таблица 3.2.10 – Сравнительный анализ количественного показателя (количество родов) у больных СЛВ (n=344) и условно-здоровых женщин (n=60), критерий Стьюдента

Переменная	Т-критерии: СЛВ (да) и условно-здоровые (нет)						
	Среднее СЛВ	Среднее Здоровые	t-знач.	сс	p	N набл. СЛВ	N набл. Здоровые
Количество родов	1,488372	1,133333	3,334114	402	0,000935	344	60

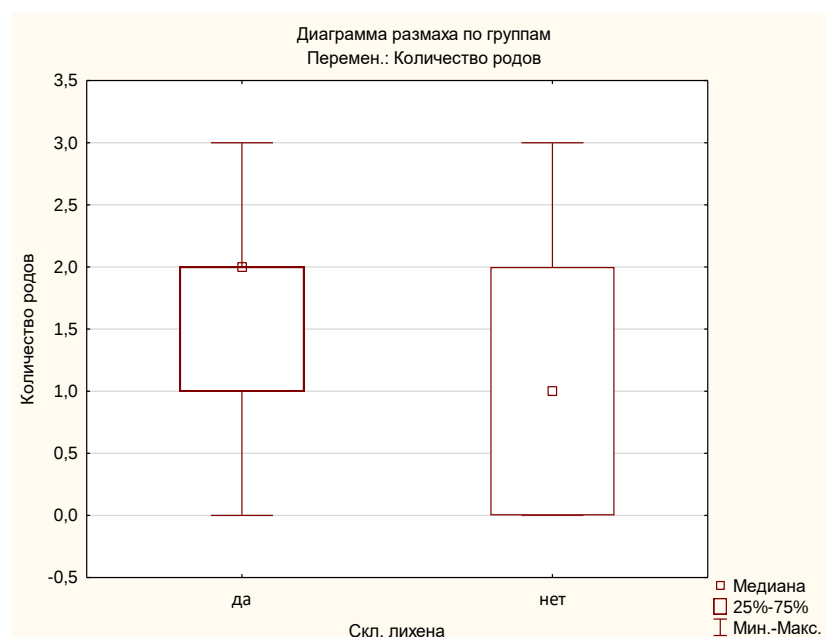


Рисунок 3.2.5 – Сравнительный анализ количества родов у больных СЛВ («да») и условно-здоровых женщин («нет»)

3.2.2 Анализ категориальных показателей факторов риска склеротического лихена вульвы

Исследование при помощи кросстабуляции структуры взаимосвязи категориальных факторов и риска развития СЛВ проводилось в отношении факторов с R по модулю, большим 0,15. Кросстабуляция (сопряжение) – это процесс объединения двух (или нескольких) таблиц частот так, что каждая ячейка в построенной таблице представляется единственной комбинацией значений качественных переменных. Данный метод позволяет совместить частоты появления наблюдений для различных значений качественных переменных. Исследуя эти частоты, можно исследовать структуру взаимосвязи между качественными переменными. Также на сегодняшний день для оценки

статистической значимости взаимосвязи между качественными переменными используются критерии хи-квадрат (χ^2) Пирсона и максимум правдоподобия (М-П) χ^2 . Критерий χ^2 Пирсона – это наиболее простой критерий проверки значимости связи между двумя категориальными переменными, который основывается на вычислении ожидаемых частот при гипотезе «между переменными нет зависимости». Максимум правдоподобия χ^2 предназначен для проверки той же гипотезы относительно связей в таблицах сопряженности, что и критерий χ^2 Пирсона. Однако его вычисление основано на методе максимального правдоподобия. На практике эта статистика очень близка по величине к обычной статистике χ^2 Пирсона [81].

Результаты статистического анализа категориальных показателей клинико-анамнестических данных исследуемых, влияющих на риск возникновения СЛВ, представлены в Таблицах 3.2.11 – 3.2.44, а также на Рисунках 3.2.6–3.2.22.

Таблица 3.2.11 – Влияние категориального показателя «Период постменопаузы» на риск развития СЛВ

Риск СЛВ	2-входовая итоговая: наблюдаемые частоты		
	Период постменопаузы - да	Период постменопаузы - нет	Строк. по стр.
нет	19	41	60
строк. %	31,67%	68,33%	
да	228	116	344
строк. %	66,28%	33,72%	
Всего	247	157	404

Из представленной таблицы следует, что в группе условно-здоровых женщин («нет») у большинства исследуемых (68%) менопауза еще не наступила, а в группе больных СЛВ («да»), наоборот, менопауза к моменту исследования уже наступила в 66% случаев (абсолютные частоты представлены на Рисунке 3.2.6).

Таблица 3.2.12 – Степень взаимосвязи категориального показателя «Период постменопаузы» на риск развития СЛВ

Статистические показатели	Статистики: СЛВ (2) x Период постменопаузы (2) (Таблица ФР)		
	X ²	ст.св.	p
Пирсона χ^2	25,76072	сс=1	p<0,0001
М-П χ^2	25,17752	сс=1	p<0,0001
Фи для 2 x 2 таблиц (ϕ^*)	0,252516		
Коэфф.сопряженности (Кч)	0,2548306		
Корр. Спирмена (R)	0,252516	t=-5,232	p<0,0001

Так как уровень значимости p обоих критериев χ^2 меньше 0,05, а остальные показатели (ϕ^* , коэффициент сопряженности, корреляция Спирмена, Крамера) больше 0,25, то между наличием СЛВ и фактором риска «Период постменопаузы» выявлена умеренная статистически значимая взаимосвязь, определяющая характер влияния категориального фактора риска СЛВ.

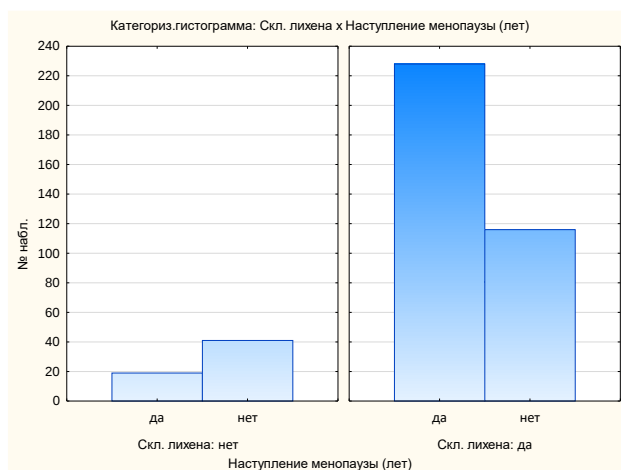


Рисунок 3.2.6 – Категориальный показатель «Период постменопаузы» в группе больных СЛВ (n=344) и в группе контроля (n=60)

Таблица 3.2.13 – Влияние категориального показателя «Доброкачественная дисплазия молочных желез (ДДМЖ)» на риск развития СЛВ

Риск СЛВ	2-входовая итоговая: наблюдаемые частоты		
	ДДМЖ - нет	ДДМЖ - да	Строк. по стр.
нет	53	7	60
строк. %	88%	12%	
да	167	177	344
строк. %	49%	51%	
Всего	220	184	404

Из представленной таблицы следует, что наличие («да») и отсутствие («нет») ДДМЖ примерно одинаково распределено в группе больных СЛВ, в то время как в контрольной группе в значительной степени преобладает отсутствие ДДМЖ (88%) (абсолютные частоты представлены на Рисунке 3.2.7).

Таблица 3.2.14 – Степень взаимосвязи категориального показателя «Доброкачественная дисплазия молочных желез» на риск развития СЛВ

Статистические показатели	Статистики: СЛВ (2) x ДДМЖ(2) (Таблица ФР)		
	X2	ст.св.	p
Пирсона χ^2	32,60837	сс=1	p<0,00001
М-П χ^2	37,02856	сс=1	p<0,00001
Фи для 2 x 2 таблиц (ϕ^*)	0,2841017		
Коэфф.сопряженности (Кч)	0,2732867		
Корр. Спирмена (R)	0,2841017	t=5,9410	p<0,00001

Так как уровень значимости p обоих критериев χ^2 меньше 0,05, а остальные критерии (ϕ^* , коэффициент сопряженности, корреляция Спирмена, Крамера) больше 0,25, между наличием СЛВ и фактором риска «ДДМЖ» имеется умеренная статистически значимая взаимосвязь, определяющая характер влияния категориального фактора риска на развитие СЛВ.

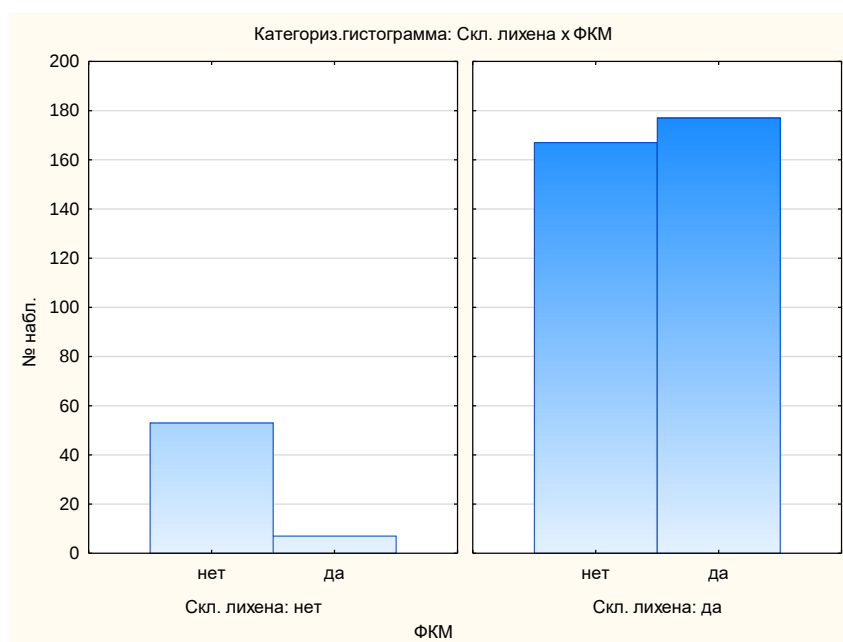


Рисунок 3.2.7 – Категориальный показатель «ДДМЖ» в группе больных СЛВ (n=344) и в группе условно-здоровых женщин (n=60)

Таблица 3.2.15 – Влияние категориального показателя «Интимная гигиена фармацевтическими средствами (с молочной кислотой и т.п.)» (да/нет) на риск развития СЛВ

Риск СЛВ	2-входовая итоговая: наблюдаемые частоты		
	Нет	Да	Строк. по стр.
нет	17	43	60
строк.%	28%	72%	
да	334	10	344
строк.%	97%	3%	
Всего	351	53	404

Из Таблицы 3.2.15 следует, что в группе больных СЛВ большинство пациенток (97%) не пользовались фармацевтическими средствами (с молочной кислотой и т.п.) для интимной гигиены, в то время как среди женщин из группы контроля большинство (72%) использовали данные средства (абсолютные частоты представлены на Рисунке 3.2.8).



Рисунок 3.2.8 – Категориальный показатель «Интимная гигиена фармацевтическими средствами (с молочной кислотой и т.п.)» в группе больных СЛВ (n=344) и в группе контроля (n=60)

Таблица 3.2.16 – Степень взаимосвязи категориального показателя «Интимная гигиена фармацевтическими средствами (с молочной кислотой и т.п.)» на риск развития СЛВ

Статистические показатели	Статистики: СЛВ(2) x Интимная гигиена фармацевтическими средствами (с молочной кислотой и т.п.) (2) (Таблица ФР)		
	X ²	ст.св.	p
Пирсона χ^2	211,9219	сс=1	p<0,0001
М-П χ^2	152,0239	сс=1	p<0,0001
Фи для 2 x 2 таблиц (ϕ^*)	0,724265		
Коэфф.сопряженности (Кч)	0,5865771		
Корр. Спирмена (R)	0,724265	t=-21,06	p<0,0001

Так как уровень значимости p обоих критериев χ^2 меньше 0,05, остальные статистики (ϕ^* , коэффициент сопряженности, корреляция Спирмена, Крамера) больше 0,25, то между наличием СЛВ и фактором риска «Интимная гигиена фармацевтическими средствами» выявлена умеренная, но близкая к сильной статистически значимая взаимосвязь, которая определяет характер влияния категориального фактора на риск развития СЛВ.

Таблица 3.2.17 – Влияние категориального показателя «Интимная гигиена водой, без моющих средств» на риск развития СЛВ

Риск СЛВ	2-входная итоговая: наблюдаемые частоты		
	Интимная гигиена водой, без моющих средств - нет	Интимная гигиена водой, без моющих средств - да	Строк. по стр.
нет	52	8	60
строк.%	87%	13%	
да	168	176	344
строк.%	49%	51%	
Всего	351	53	404

Из Таблицы 3.2.17 следует, что в группе больных СЛВ примерно половина (51%) женщин подмываются только обычно водой, а среди условно-здоровых женщин 87% не пользуется при интимной гигиене только обычной водой (абсолютные частоты представлены на Рисунке 3.2.9).

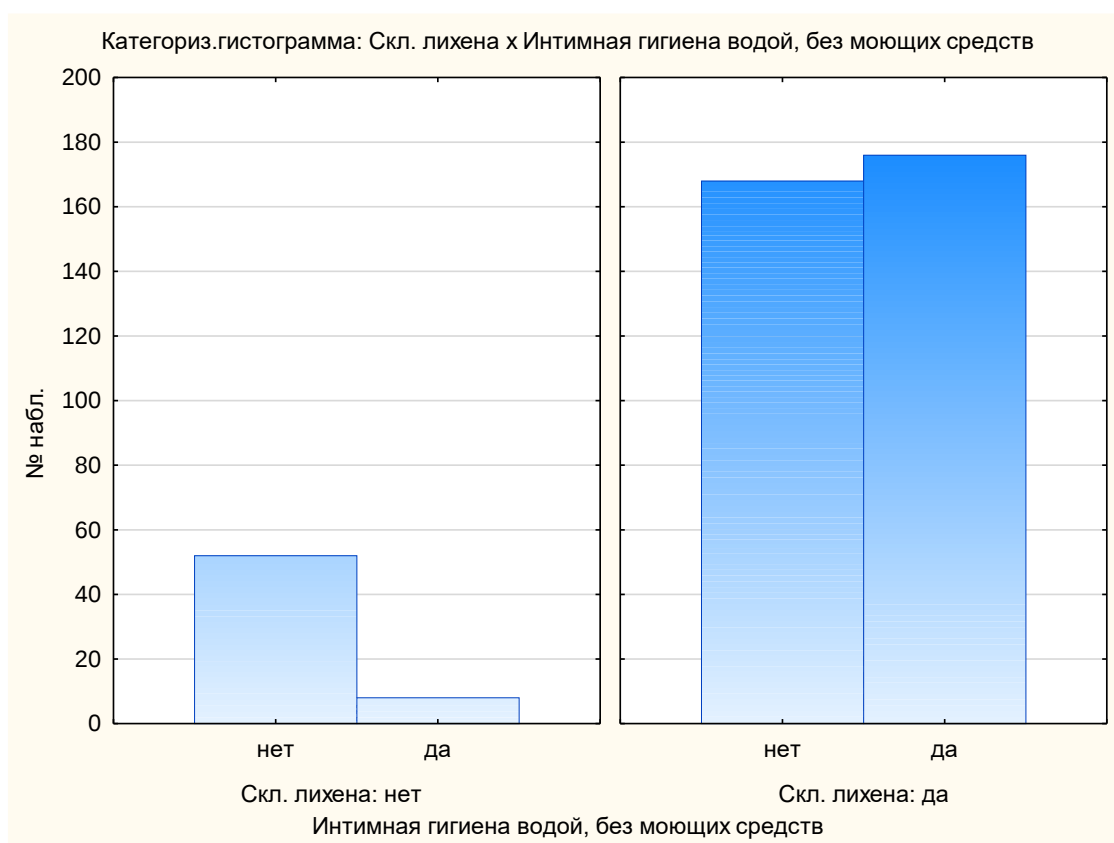


Рисунок 3.2.9 – Категориальный показатель «Интимная гигиена водой, без моющих средств» в группе больных СЛВ (n=344) и в группе контроля (n=60)

Таблица 3.2.18 – Степень взаимосвязи категориального показателя «Интимная гигиена водой, без моющих средств» на риск развития СЛВ

Статистические показатели	Статистики: СЛВ (2) x Интимная гигиена водой, без моющих средств (2) (Таблица ФР)		
	X ²	ст.св.	p
Пирсона χ^2	29,47887	сс=1	p<0,0001
М-П χ^2	33,03061	сс=1	p<0,0001
Фи для 2 x 2 таблиц (φ^*)	0,2701249		
Коэфф.сопряженности (Кч)	0,2607783		
Корр. Спирмена (R)	0,2701249	t=5,6251	p<0,0001

Так как уровень значимости p обоих критериев χ^2 меньше 0,05, а остальные статистики (φ^* , коэффициент сопряженности, корреляция Спирмена, Крамера) больше 0,25, то между наличием СЛВ и фактором риска «Интимная гигиена водой, без моющих средств» имеется умеренная статистически значимая взаимосвязь, определяющая характер влияния данного фактора на риск СЛВ.

Таблица 3.2.19 – Влияние показателя «Регулярное бритье/различные виды депиляции волос в области вульвы» (да/нет) на риск развития СЛВ

Риск СЛВ	2-входовая итоговая: наблюдаемые частоты		
	нет	да	Строк. по стр.
нет	46	14	60
строк. %	77%	23%	
да	90	254	344
строк. %	26%	74%	
Всего	136	268	404

Из Таблицы 3.2.19 видно, что в группе больных СЛВ большинство исследуемых (74%) регулярно брили или использовали другие виды депиляции волос в области вульвы, в то время как 77% условно-здоровых женщин не прибегали к бритью/депиляции регулярно (абсолютные частоты представлены на Рисунке 3.2.10).

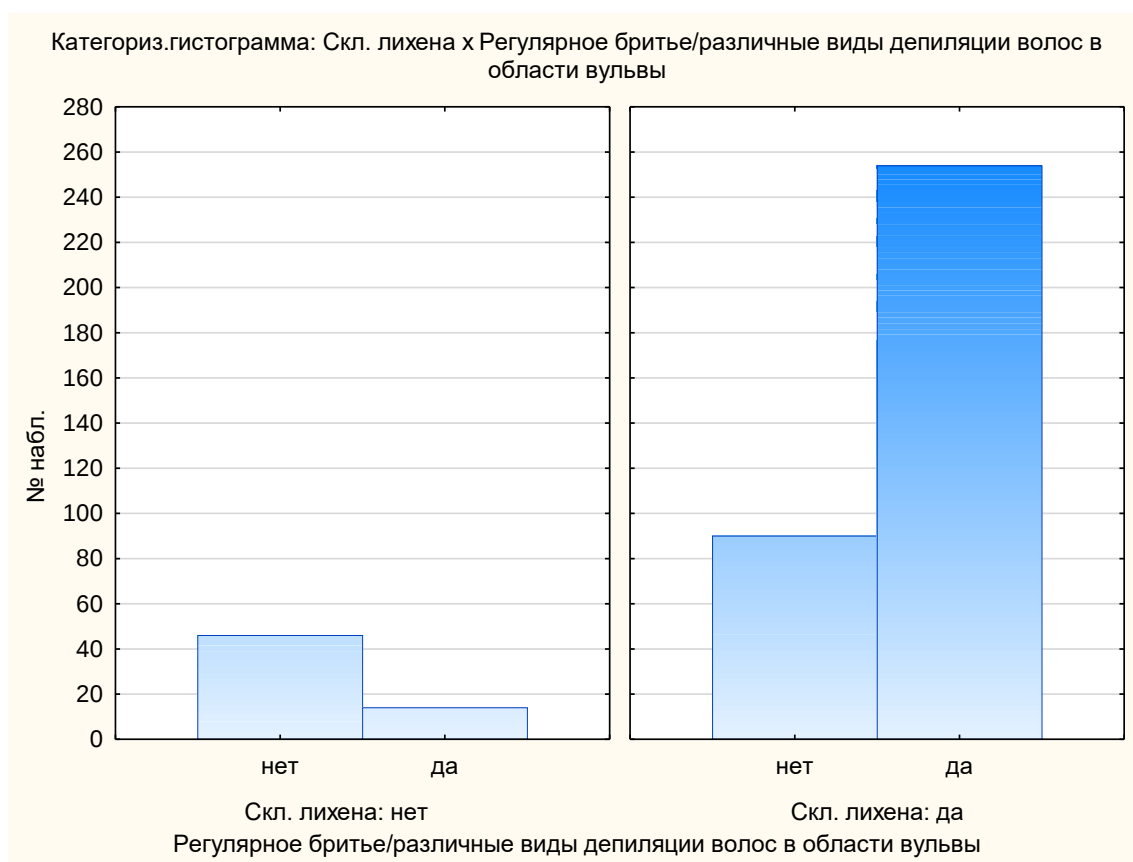


Рисунок 3.2.10 – Категориальный показатель «Регулярное бритье/различные виды депиляции волос в области вульвы» в группе больных СЛВ (n=344) и в группе контроля (n=60)

Таблица 3.2.20 – Степень взаимосвязи категориального показателя «Регулярное бритье/различные виды депиляции волос в области вульвы» на риск развития СЛВ

Статистические показатели	Статистики: Скл. лихена (2) x Регулярное бритье/различные виды депиляции волос в области вульвы (2) (Таблица ФР)		
	X ²	ст.св.	p
Пирсона χ^2	58,35348	сс=1	p<0,0001
М-П χ^2	55,50943	сс=1	p<0,0001
Фи для 2 x 2 таблиц (ϕ^*)	0,3800517		
Коэфф.сопряженности (Кч)	0,3552600		
Корр. Спирмена (R)	0,3800517	t=8,2382	p<0,0001

Так как уровень значимости p обоих критериев χ^2 меньше, чем 0,05, остальные статистики (ϕ^* , коэффициент сопряженности, корреляция Спирмена, Крамера) больше, чем 0,25, между наличием СЛВ и фактором риска «Регулярное бритье/различные виды депиляции волос в области вульвы» умеренная статистически значимая взаимосвязь, которая определяет характер влияния категориального фактора риска на СЛВ.

Таблица 3.2.21 – Влияние категориального показателя «Ношение нижнего белья преимущественно из синтетических тканей» (да/нет) на риск развития СЛВ

Риск СЛВ	2-входовая итоговая: наблюдаемые частоты		
	нет	да	Строк. по стр.
нет	17	43	60
строк.%	28%	72%	
да	279	65	344
строк.%	81%	19%	
Всего	296	108	404

Из Таблицы 3.2.21 следует, что в группе больных СЛВ большинство исследуемых (81%) преимущественно носили нижнее белье из синтетических тканей, в то время как 72% условно-здоровых женщин не носили преимущественно

синтетическое нижнее белье (абсолютные частоты представлены на Рисунке 3.2.11).



Рисунок 3.2.11 – Категориальный показатель «Ношение нижнего белья преимущественно из синтетических тканей» в группе больных СЛВ (n=344) и в группе контроля (n=60)

Таблица 3.2.22 – Степень взаимосвязи категориального показателя «Ношение нижнего белья преимущественно из синтетических тканей» на риск развития СЛВ

Статистические показатели	Статистики: СД вульвы (2) x Ношение нижнего белья преимущественно из синтетических тканей(2) (Таблица ФР)		
	χ^2	ст.св.	p
Пирсона χ^2	72,63927	сс=1	p<0,0001
М-П χ^2	64,10625	сс=1	p<,00001
Фи для 2 x 2 таблиц (ϕ^*)	0,424029		
Коэфф.сопряженности (Кч)	0,3903829		
Корр. Спирмена (R)	0,424029	t=-9,387	p<0,0001

Так как уровень значимости p обоих критериев χ^2 меньше 0,05, остальные статистики (ϕ^* , Кч, корреляция Спирмена, Крамера) больше 0,25, то между наличием СЛВ и фактором риска «Ношение нижнего белья преимущественно из синтетических тканей» имеется умеренная статистически значимая взаимосвязь, определяющая характер влияния категориального фактора риск СЛВ.

Таблица 3.2.23 – Влияние категориального показателя «Ношение нижнего белья преимущественно из натуральных тканей» (да/нет) на риск развития СЛВ

Риск СЛВ	2-входовая итоговая: наблюдаемые частоты		
	нет	да	Строк. по стр.
нет	17	43	60
строк. %	28%	72%	
да	278	66	344
строк. %	81%	19%	
Всего	295	109	404

Как видно из Таблицы 3.2.23, в группе больных СЛВ большинство исследуемых (81%) преимущественно не носили нижнее белье из натуральных тканей, в то время как 72% условно-здоровых женщин носили преимущественно натуральное нижнее белье (абсолютные частоты представлены на Рисунке 3.2.12).



Рисунок 3.2.12 – Категориальный показатель «Ношение нижнего белья преимущественно из натуральных тканей» в группе больных СЛВ (n=344) и в группе условно-здоровых женщин (n=60)

Таблица 3.2.24 – Степень взаимосвязи категориального показателя «Использование нижнего белья преимущественно из натуральных тканей» на риск развития СЛВ

Статистические показатели	Статистики: СЛВ (2) x Использование нижнего белья преимущественно из натуральных тканей(2) (Таблица ФР)		
	X ²	ст.св.	p
Пирсона χ^2	71,42339	сс=1	p<0,0001
М-П χ^2	63,21534	сс=1	p<0,0001
Фи для 2 x 2 таблиц (φ^*)	0,420465		
Коэфф.сопряженности (Кч)	0,3875966		
Корр. Спирмена (R)	0,420465	t=-9,292	p<0,0001

Так как уровень значимости p обоих критериев χ^2 меньше, чем 0,05, остальные статистики (φ^* , коэффициент сопряженности, корреляция Спирмена, Крамера) больше, чем 0,25, то между СЛВ и фактором риска «Использование нижнего белья преимущественно из натуральных тканей» имеется умеренная статистически значимая взаимосвязь, определяющая характер влияния данного фактора на риск СЛВ.

Таблица 2.3.25 – Влияние категориального показателя «Ношение нижнего белья преимущественно с узкой ластовицей» (да/нет) на риск развития СЛВ

Риск СЛВ	2-входовая итоговая: наблюдаемые частоты		
	нет	да	Строк. по стр.
нет	53	7	60
строк.%	88%	12%	
да	151	193	344
строк.%	44%	56%	
Всего	295	109	404

Как видно из Таблицы 3.2.25, в группе больных СЛВ большинство исследуемых (56%) преимущественно носили нижнее белье с узкой ластовицей, в то время как 88% условно-здоровых женщин пользовались нижним бельем с широкой ластовицей (абсолютные частоты представлены на Рисунке 3.2.13).



Рисунок 3.2.13 – Категориальный показатель «Ношение нижнего белья преимущественно с узкой ластовицей» в группе больных СЛВ (n=344) и в группе контроля (n=60)

Таблица 3.2.26 – Степень взаимосвязи категориального показателя «Ношение нижнего белья преимущественно с узкой ластовицей» на риск развития СЛВ

Статистические показатели	Статистики: СЛВ (2) х Ношение нижнего белья преимущественно с узкой ластовицей(2) (Таблица ФР)		
	X2	ст.св.	p
Пирсона χ^2	40,35892	сс=1	p<0,0001
М-П χ^2	45,05112	сс=1	p<0,0001
Фи для 2 x 2 таблиц (φ^*)	0,3160670		
Коэфф.сопряженности (Кч)	0,3013720		
Корр. Спирмена (R)	0,3160670	t=6,6795	p<0,0001

Так как уровень значимости p обоих критериев χ^2 меньше 0,05, остальные статистики (φ^* , коэффициент сопряженности, корреляция Спирмена, Крамера) больше 0,25, то между наличием СЛВ и фактором риска «Ношение нижнего белья преимущественно с узкой ластовицей» установлена умеренная статистически значимая взаимосвязь, определяющая характер влияния категориального фактора на риск СЛВ.

Таблица 3.2.27 – Влияние категориального показателя «Регулярная половая жизнь» на риск развития СЛВ

Риск СЛВ	2-входовая итоговая: наблюдаемые частоты		
	Регулярная половая жизнь нет	Регулярная половая жизнь да	Строк. по стр.
нет	15	45	60
строк. %	25,00%	75,00%	
да	175	169	344
строк. %	50,87%	49,13%	
Всего	190	214	404

Из Таблицы 3.2.27 следует, что в группе здоровых исследуемых значительно больший процент женщин имели регулярную половую жизнь (75%), чем в группе больных СЛВ (49%) (абсолютные частоты представлены на Рисунке 3.2.14).

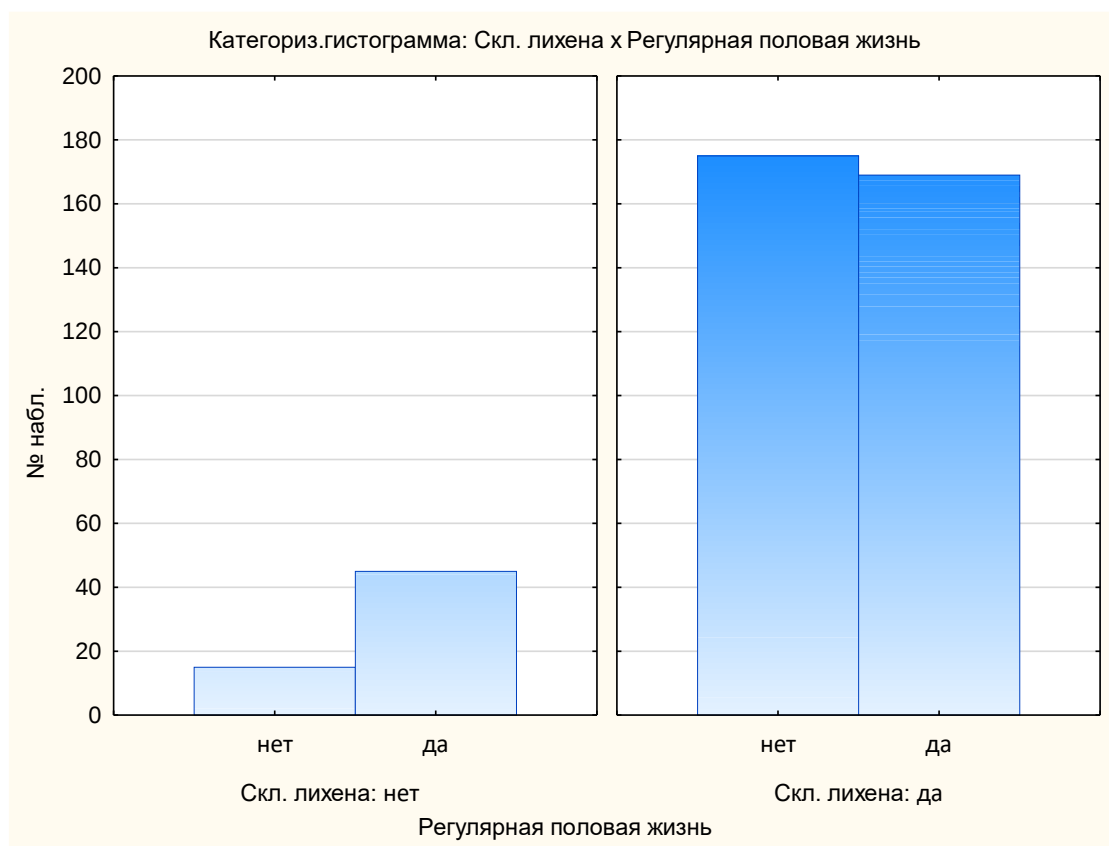


Рисунок 3.2.14 – Категориальный показатель «Регулярная половая жизнь» в группе больных СЛВ (n=344) и в группе условно-здоровых женщин (n=60)

Таблица 3.2.28 – Степень взаимосвязи категориального показателя «Регулярная половая жизнь» на риск развития СЛВ

Статистические показатели	Статистики: СЛВ (2) x Регулярная половая жизнь (2) (Таблица ФР)		
	X ²	ст.св.	p
Пирсона χ^2	13,72735	сс=1	p=0,001
М-П χ^2	14,37552	сс=1	p=0,001
Фи для 2 x 2 таблиц (ϕ^*)	0,184333		
Коэфф.сопряженности (Кч)	0,1812788		
Корр. Спирмена (R)	0,184333	t=-3,760	p=0,001

Так как уровень значимости p обоих критериев χ^2 меньше 0,05, остальные статистики (ϕ^* , коэффициент сопряженности, корреляция Спирмена, Крамера) меньше 0,25, то между СЛВ и фактором риска «Регулярная половая жизнь» выявлена слабая статистически значимая взаимосвязь.

Таблица 3.2.29 – Влияние категориального показателя «Рецидивирующие вульвовагинальные инфекции (ВВИ)» на риск развития СЛВ

Риск СЛВ	2-входная итоговая: наблюдаемые частоты		
	Рецидивирующие ВВИ - нет	Рецидивирующие ВВИ - да	Строк. по стр.
нет	56	4	60
строк.%	93,33%	6,67%	
да	244	100	344
строк.%	70,93%	29,07%	
Всего	300	104	404

Как следует из Таблицы 3.2.29, в группе здоровых исследуемых значительно имели в анамнезе рецидивирующие вульвовагинальные инфекции лишь 6,67% человек, в то время как в группе больных СЛВ этот анамнестический показатель отмечался у 49% (абсолютные частоты представлены на Рисунке 3.2.15).

Таблица 3.2.30 – Степень взаимосвязи категориального показателя «Рецидивирующие ВВИ» на риск развития СЛВ

Статистические показатели	Статистики: СЛВ (2) x Рецидивирующие ВВИ(2) (Таблица ФР)		
	X ²	ст.св.	p
Пирсона χ^2	13,41383	сс=1	p=0,001
М-П χ^2	16,73950	сс=1	p=0,001
Фи для 2 x 2 таблиц (ϕ^*)	0,1822156		
Коэфф.сопряженности (Кч)	0,1792639		
Корр. Спирмена (R)	0,1822156	t=3,7156	p=0,001

Так как уровень значимости p обоих критериев χ^2 меньше, чем 0,05, остальные статистики (ϕ^* , коэффициент сопряженности, корреляция Спирмена, Крамера) меньше, чем 0,25, то между наличием СЛВ и фактором риска «Рецидивирующие ВВИ» имеется слабая статистически значимая взаимосвязь, которая определяет характер влияния категориального фактора риска на СЛВ.

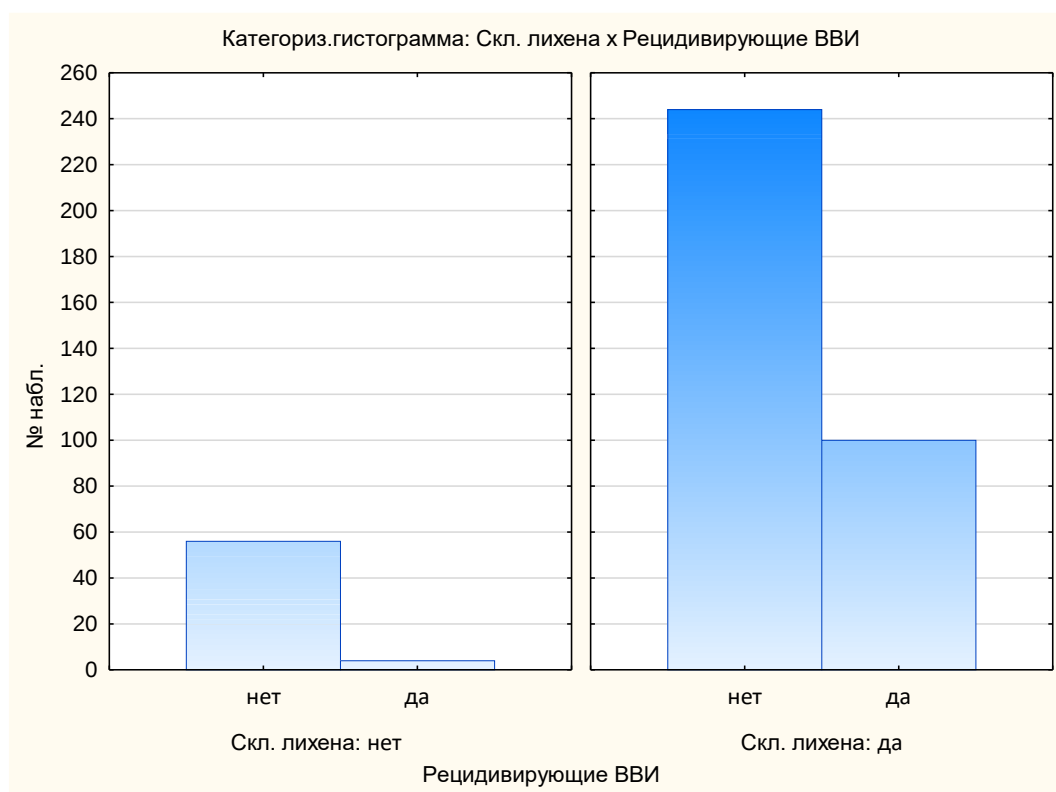


Рисунок 3.2.15 – Категориальный показатель «Рецидивирующие вульвовагинальные инфекции (ВВИ)» в группе больных СЛВ (n=344) и в группе условно-здоровых женщин (n=60)

Таблица 3.2.31 – Влияние категориального показателя «Инфекции, передаваемые половым путем (ИППП) в анамнезе» на риск СЛВ

Риск СЛВ	2-входная итоговая: наблюдаемые частоты		
	ИППП в анамнезе да	ИППП в анамнезе нет	Строк. по стр.
нет	16	44	60
строк. %	26,67%	73,33%	
да	41	303	344
строк. %	11,92%	88,08%	
Всего	57	347	404

Как следует из Таблицы 3.2.31, в группе здоровых исследуемых имели в анамнезе ИППП 26,67% человек, в то время как в группе больных СЛВ этот анамнестический показатель отмечался значительно реже (в 11,92% случаях) (абсолютные частоты представлены на Рисунке 3.2.16).

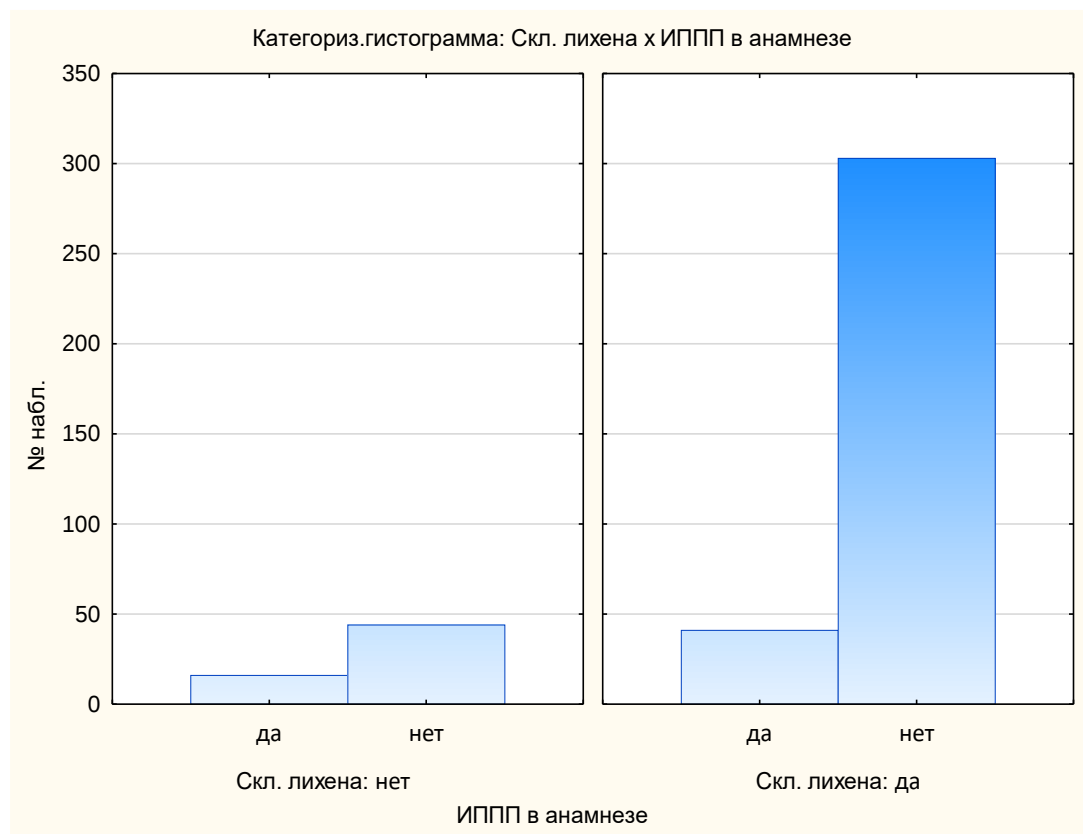


Рисунок 3.2.16 – Категориальный показатель «ИППП в анамнезе» в группе больных СЛВ (n=344) и в группе условно-здоровых женщин (n=60)

Таблица 3.2.32 – Степень взаимосвязи категориального показателя «ИППП в анамнезе» на риск развития СЛВ

Статистические показатели	Статистики: СЛВ (2) x ИППП в анамнезе (2) (Таблица ФР)		
	X ²	ст.св.	p
Пирсона χ^2	9,169732	сс=1	p=0,003
М-П χ^2	7,887688	сс=1	p=0,005
Фи для 2 x 2 таблиц (φ^*)	0,1506564		
Коэфф.сопряженности (Кч)	0,1489752		
Корр. Спирмена (R)	0,1506564	t=3,0555	p=0,003

Так как уровень значимости p обоих критериев χ^2 меньше 0,05, остальные статистики (φ^* , коэффициент сопряженности, корреляция Спирмена, Крамера) меньше 0,25, то между наличием СЛВ и фактором риска «ИППП в анамнезе» имеется слабая статистически значимая взаимосвязь, определяющая характер влияния категориального фактора риска на СЛВ.

Таблица 3.2.33 – Влияние категориального показателя «Папилломавирусная инфекция (ПВИ) в анамнезе» на риск развития СЛВ

Риск СЛВ	2-входная итоговая: наблюдаемые частоты		
	ПВИ в анамнезе нет	ПВИ в анамнезе да	Строк. по стр.
нет	51	9	60
строк. %	85,00%	15,00%	
да	328	16	344
строк. %	95,35%	4,65%	
Всего	379	25	404

Как следует из Таблицы 3.2.33, в группе здоровых исследуемых имели в анамнезе ПВИ 15% женщин, в то время как в группе больных СЛВ этот анамнестический показатель отмечался значительно реже (лишь у 4,65% пациенток) (абсолютные частоты представлены на Рисунке 3.2.17).

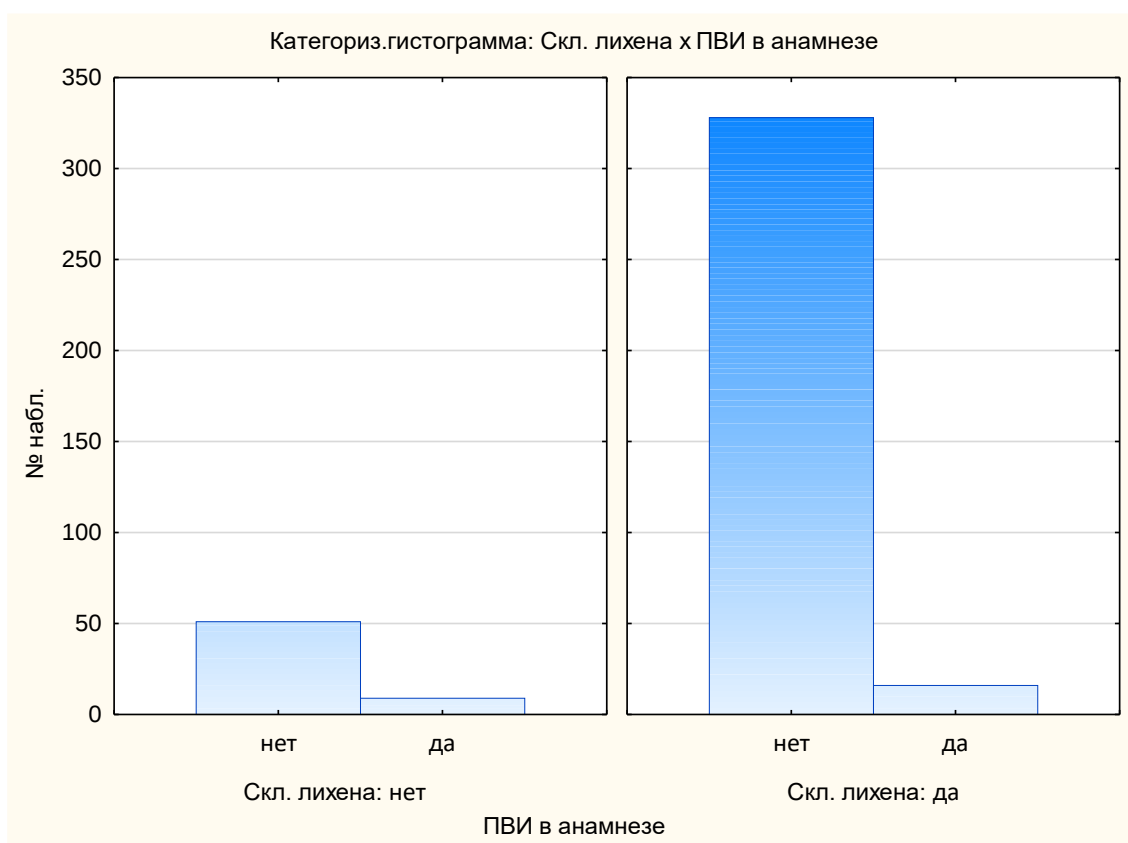


Рисунок 3.2.17 – Категориальный показатель «ПВИ в анамнезе» в группе больных СЛВ (n=344) и в группе условно-здоровых женщин (n=60)

Таблица 3.2.34 – Степень взаимосвязи категориального показателя «ПВИ в анамнезе» на риск развития СЛВ

Статистические показатели	Статистики: СЛВ (2) х ПВИ в анамнезе (2) (Таблица ФР)		
	X2	ст.св.	p
Пирсона χ^2	9,425295	сс=1	p=0,002
М-П χ^2	7,400202	сс=1	p=0,007
Фи для 2 x 2 таблиц (ϕ^*)	0,152741		
Коэфф.сопряженности (Кч)	0,1509903		
Корр. Спирмена (R)	0,152741	t=-3,099	p=0,003

Так как уровень значимости p обоих критериев χ^2 меньше, чем 0,05, остальные статистики (ϕ^* , коэффициент сопряженности, корреляция Спирмена, Крамера) меньше, чем 0,25, то между наличием СЛВ и фактором риска «ПВИ в анамнезе» имеется слабая статистически значимая взаимосвязь, которая определяет характер влияния категориального фактора риска на СЛВ.

Таблица 3.2.35 – Влияние категориального показателя «Рецидивирующий бактериальный вагиноз (БВ) в анамнезе» на риск развития СЛВ

Риск СЛВ	2-входная итоговая: наблюдаемые частоты		
	Рецидивирующий БВ - нет	Рецидивирующий БВ - да	Строк. по стр.
нет	56	4	60
строк.%	93,33%	6,67%	
да	248	96	344
строк.%	72,09%	27,91%	
Всего	304	100	404

Как видно из Таблицы 3.2.35, в группе контроля рецидивирующий БВ в анамнезе имелся только у 6,67% исследуемых, в то время как имели в анамнезе ПВИ 15% женщин, в то время как в группе больных СЛВ он отмечался значительно чаще (у 27,91%) (абсолютные частоты представлены на Рисунке 3.2.18).

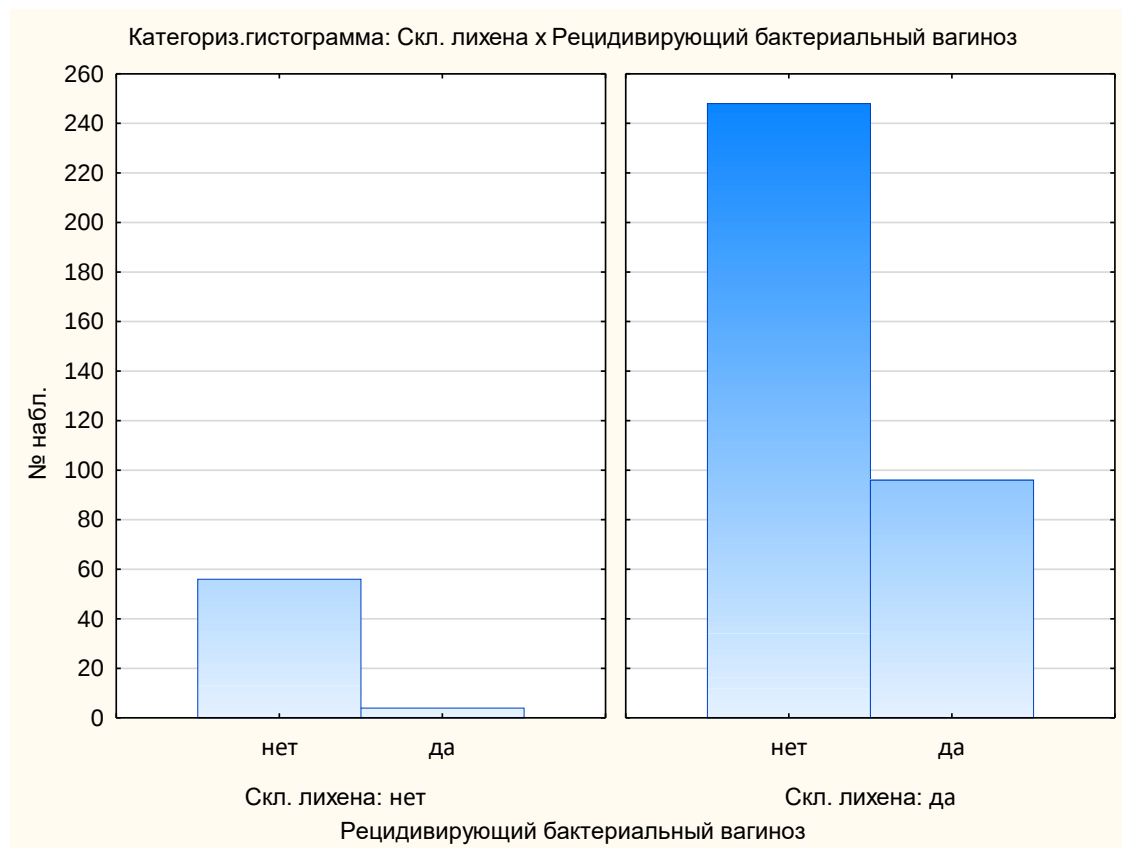


Рисунок 3.2.18 – Категориальный показатель «Рецидивирующий БВ в анамнезе» в группе больных СЛВ (n=344) и в группе условно-здоровых женщин (n=60)

Таблица 3.2.36 – Степень взаимосвязи категориального показателя «Рецидивирующий бактериальный вагиноз» на риск развития СЛВ

Статистические показатели	Статистики: СЛВ (2) x Рецидивирующий бактериальный вагиноз (2) (Таблица ФР)		
	X ²	ст.св.	p
Пирсона χ^2	12,37483	сс=1	p=0,001
М-П χ^2	15,41879	сс=1	p=0,0001
Фи для 2 x 2 таблиц (ϕ^*)	0,1750165		
Коэфф.сопряженности (Кч)	0,1723961		
Корр. Спирмена (R)	0,1750165	t=3,5641	p=0,0004

Уровень значимости p обоих критериев χ^2 меньше 0,05, остальные статистики (ϕ^* , коэффициент сопряженности, корреляция Спирмена, Крамера) - меньше 0,25. Между СЛВ и фактором «Рецидивирующий БВ» - слабая статистически значимая взаимосвязь.

Таблица 3.2.37 – Влияние категориального показателя «Интимная гигиена парфюмерными средствами (гели, пенки и т.п.)» (да/нет) на риск развития СЛВ

Риск СЛВ	2-входная итоговая: наблюдаемые частоты		
	нет	да	Строк. по стр.
нет	56	4	60
строк.%	93,33%	6,67%	
да	252	92	344
строк.%	73,26%	26,74%	
Всего	308	96	404

Как видно из Таблицы 3.2.37, в группе условно-здоровых женщин только 6,67% пользовались интимной гигиеной парфюмерными средствами, в то время как в группе больных СЛВ значительно больше (26,74%) пациенток применяли данные средства при подмывании (абсолютные частоты представлены на Рисунке 3.2.19).



Рисунок 3.2.19 – Категориальный показатель «Интимная гигиена парфюмерными средствами (гели, пенки и т.п.)» в группе больных СЛВ (n=344) и в группе условно-здоровых женщин (n=60)

Таблица 3.2.38 – Степень взаимосвязи категориального показателя «Интимная гигиена парфюмерными средствами» на риск развития СЛВ

Статистические показатели	Статистики: СЛВ (2) x Интимная гигиена парфюмерными средствами (гели, пенки и т.п.)(2) (Таблица ФР)		
	X ²	ст.св.	p
Пирсона χ^2	11,36813	сс=1	p=0,001
М-П χ^2	14,13520	сс=1	p=0,001
Фи для 2 x 2 таблиц (φ^*)	0,1677467		
Коэфф.сопряженности (Кч)	0,1654352		
Корр. Спирмена (R)	0,1677467	t=3,4117	p=0,001

Так как уровень значимости p обоих критериев χ^2 меньше 0,05, остальные статистики (φ^* , Кч, корреляция Спирмена, Крамера) меньше 0,25, то между СЛВ и фактором риска «Интимная гигиена парфюмерными средствами (гели, пенки и т.п.)» существует слабая статистически значимая взаимосвязь, определяющая характер влияния фактора на риск возникновения СЛВ.

Таблица 3.2.39 – Влияние категориального показателя «Использование нижнего белья преимущественно с грубыми швами, кружевами» (да/нет) на риск развития СЛВ

Риск СЛВ	2-входовая итоговая: наблюдаемые частоты		
	нет	да	Строк. по стр.
нет	52	8	60
строк. %	86,67%	13,33%	
да	221	123	344
строк. %	64,24%	35,76%	
Всего	273	131	404

Из Таблицы 3.2.39 видно, в группе условно-здоровых женщин только 13,33% носили нижнее белье преимущественно с грубыми швами и/или кружевами, в то время как в группе больных СЛВ подобное белье носили значительно большее количество исследуемых (35,76%) (абсолютные частоты представлены на Рисунке 3.2.20).



Рисунок 3.2.20 – Категориальный показатель «Использование нижнего белья преимущественно с грубыми швами, кружевами» в группе больных СЛВ (n=344) и в группе условно-здоровых женщин (n=60)

Таблица 3.2.40 – Степень взаимосвязи категориального показателя «Использование нижнего белья преимущественно с грубыми швами, кружевами» на риск развития СЛВ

Статистические показатели	Статистики: СЛВ (2) x Ношение нижнего белья с грубыми швами, кружевами (2) (Таблица ФР)		
	X ²	ст.св.	p
Пирсона χ^2	11,72261	сс=1	p=,00062
М-П χ^2	13,37279	сс=1	p=0,0003
Фи для 2 x 2 таблиц (ϕ^*)	0,1703419		
Коэфф.сопряженности (Кч)	0,1679231		
Корр. Спирмена (R)	0,1703419	t=3,4660	p=0,0006

Так как уровень значимости p обоих критериев χ^2 меньше 0,05, остальные статистики (ϕ^* , коэффициент сопряженности, корреляция Спирмена, Крамера) меньше 0,25, то между СЛВ и фактором риска «Использование нижнего белья преимущественно с грубыми швами, кружевами» имеется слабая статистически значимая взаимосвязь.

Таблица 3.2.41 – Влияние категориального показателя «Аутоиммунный тиреоидит (АИТ)» на риск развития СЛВ

Риск СЛВ	2-входная итоговая: наблюдаемые частоты		
	АИТ - нет	АИТ - да	Строк. по стр.
нет	58	2	60
строк. %	96,67%	3,33%	
да	274	70	344
строк. %	79,65%	20,35%	
Всего	332	72	404

Из таблицы 3.2.41 видно, в группе условно-здоровых женщин диагноз «АИТ» был установлен только у 3,33% женщин, в то время как в группе больных СЛВ данный диагноз был отмечен у 20,35% исследуемых (абсолютные частоты представлены на Рисунке 3.2.21).

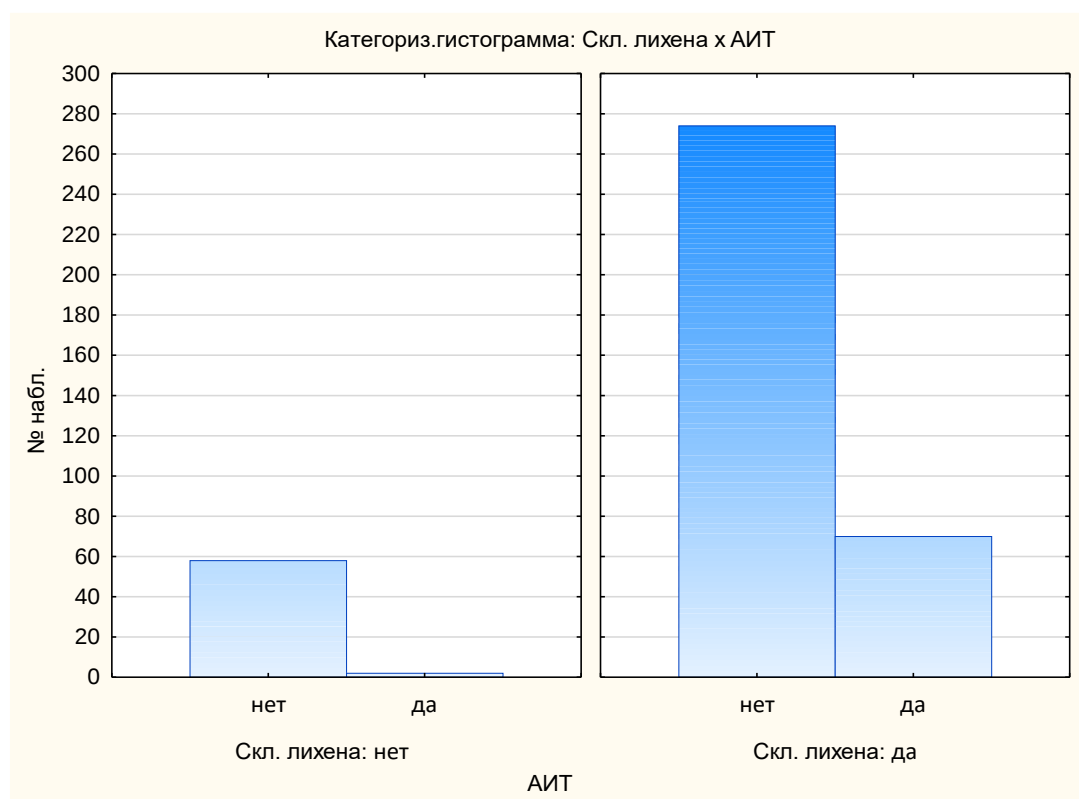


Рисунок 3.2.21 – Категориальный показатель «АИТ» в группе больных СЛВ (n=344) и в группе условно-здоровых женщин (n=60)

Таблица 3.2.42 – Степень взаимосвязи категориального показателя «Аутоиммунный тиреоидит (АИТ)» на риск развития СЛВ

Статистические показатели	Статистики: СЛВ (2) x АИТ (2) (Таблица ФР)		
	X2	ст.св.	p
Пирсона χ^2	10,09974	сс=1	p=0,001
М-П χ^2	13,57839	сс=1	p=0,0003
Фи для 2 x 2 таблиц (ϕ^*)	0,1581118		
Коэфф.сопряженности (Кч)	0,1561718		
Корр. Спирмена (R)	0,1581118	t=3,2105	p=0,002

Так как уровень значимости p обоих критериев χ^2 меньше 0,05, остальные статистики (ϕ^* , коэффициент сопряженности, корреляция Спирмена, Крамера) меньше 0,25, то между наличием СЛВ и фактором риска «АИТ» имеется слабая статистически значимая взаимосвязь.

Таблица 3.2.43 – Влияние категориального показателя «Ожирение II степени» на риск развития СЛВ

Риск СЛВ	2-входная итоговая: наблюдаемые частоты		
	Ожирение II ст. - нет	Ожирение II ст. - да	Строк. по стр.
нет	2	58	60
строк.%	3,33%	96,67%	
да	69	275	344
строк.%	20,06%	79,94%	
Всего	71	333	404

Исходя из данных, приведенных в Таблице 3.2.43, в группе условно-здоровых женщин ожирение II степени имело место лишь у 3,33% исследуемых, а в группе больных СЛВ в 20,06% случаях установлена II степень ожирения (абсолютные частоты представлены на Рисунке 3.2.22).

Таблица 3.2.44 – Степень взаимосвязи категориального показателя «Ожирение II ст.» на риск развития СЛВ

Статистические показатели	Статистики: СЛВ (2) x Ожирение II ст. (2) (Таблица ФР)		
	X ²	ст.св.	p
Пирсона χ^2	9,865309	сс=1	p=0,002
М-П χ^2	13,25175	сс=1	p=0,001
Фи для 2 x 2 таблиц (ϕ^*)	0,156266		
Коэфф.сопряженности (Кч)	0,1543924		
Корр. Спирмена (R)	0,156266	t=-3,172	p=0,002

Так как уровень значимости p обоих критериев χ^2 меньше, чем 0,05, остальные статистики (ϕ^* , Кч, корреляция Спирмена, Крамера) меньше 0,25, то между наличием СЛВ и фактором риска «Ожирение II ст.» выявлена слабая статистически значимая взаимосвязь.

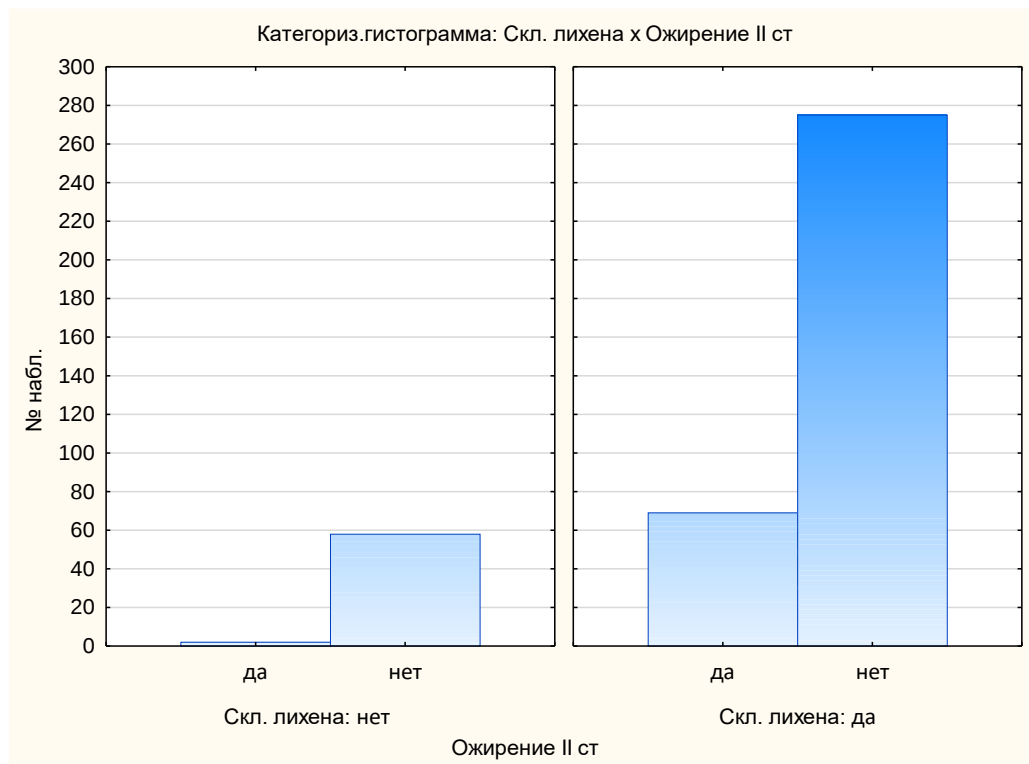


Рисунок 3.2.22 – Категориальный показатель «Ожирение II ст.» в группе больных СЛВ (n=344) и в группе условно-здоровых женщин (n=60)

Статистический анализ клинико-анамнестических данных больных СЛВ и женщин из группы контроля установил, что наиболее значимыми факторами риска СЛВ следует считать:

- период постменопаузы ($\phi^*=0,253$; $K\chi=0,255$, $p<0,0001$);
- коморбидность: доброкачественная дисплазия молочных желез ($\phi^*=0,284$; $K\chi=0,273$, $p<0,0001$), рецидивирующие вульвовагинальные инфекции ($\phi^*=0,182$; $K\chi=0,179$, $p=0,001$), аутоиммунный тиреоидит ($\phi^*=0,159$; $K\chi=0,156$, $p=0,001$), ожирение II степени ($\phi^*=0,156$; $K\chi=0,154$, $p=0,001$);
- нарушения интимной гигиены: регулярное бритье/различные виды депиляции волос в области вульвы ($\phi^*=0,380$; $K\chi=0,355$, $p<0,0001$), подмывание водой, без моющих средств ($\phi^*=0,270$; $K\chi=0,260$, $p<0,0001$), с парфюмерными средствами ($\phi^*=0,168$; $K\chi=0,165$, $p=0,001$), использование нижнего белья из синтетических тканей ($\phi^*=0,424$; $K\chi=0,390$, $p<0,0001$) и неэргономичного нижнего белья с риском микротравматизации ($\phi^*=0,316$; $K\chi=0,301$, $p<0,0001$) (Рисунок 3.2.23).

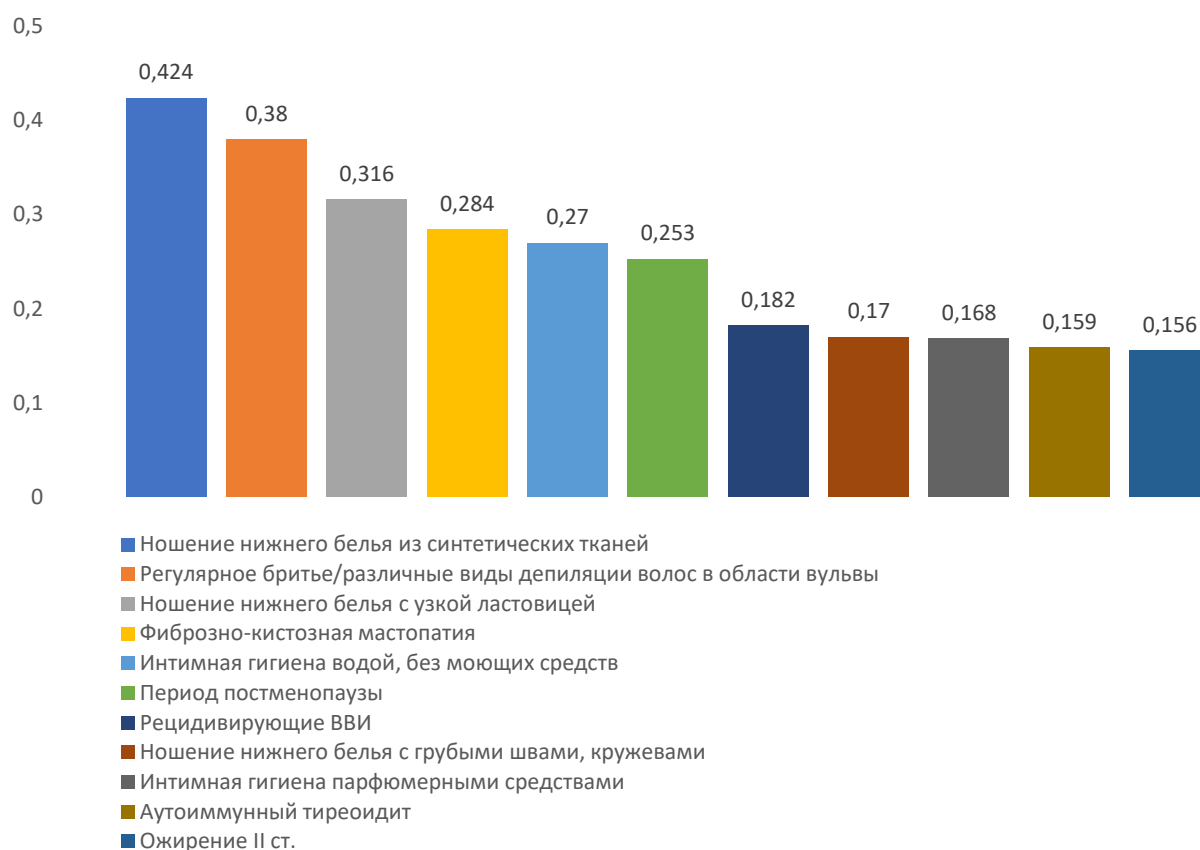


Рисунок 3.2.23 – Значимые клинично-анамнестические факторы риска развития СЛВ (ϕ^* , $p < 0,01$)

В то же время, в результате проведенного статистического анализа были выявлены бытовые и гигиенические факторы, которые могут снижать риск развития СЛВ (в порядке убывания значимости): интимная гигиена фармацевтическими средствами (с молочной кислотой и т.п.) ($\phi^*=0,724$; $K\chi=0,587$, $p<0,0001$), ношение нижнего белья из натуральных тканей ($\phi^*=0,420$; $K\chi=0,388$, $p<0,0001$), регулярная половая жизнь ($\phi^*=0,148$; $K\chi=0,182$, $p=0,001$) (Рисунок 3.2.24).

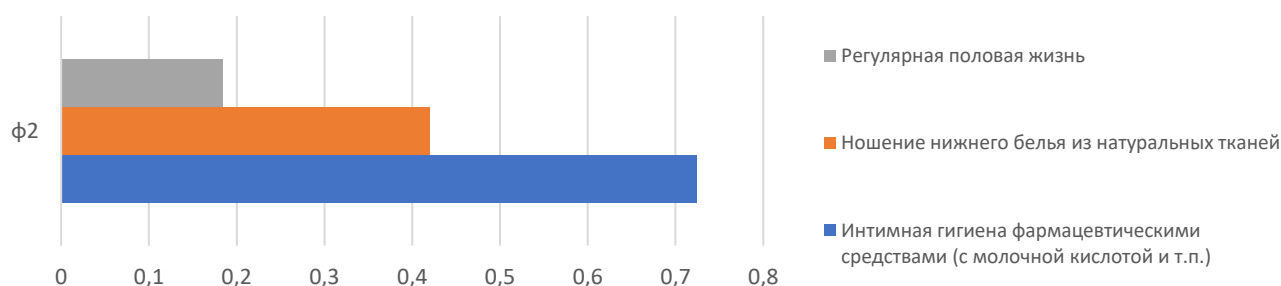


Рисунок 3.2.24 – Интимно-бытовые и гигиенические факторы, потенциально снижающие риск развития СЛВ (ϕ^* , $p < 0,01$)

На основании полученных данных и выявленных клинико-анамнестических факторов риска СЛВ была разработана нейросетевая модель прогнозирования заболевания. При этом в качестве целевой (зависимой) категориальной переменной модели был выбран показатель, определяющий наличие (да), или отсутствие (нет) риска развития СЛВ, а независимыми переменными (предикторами модели) были выбраны показатели со статистически значимыми корреляционными связями, оцениваемыми коэффициентом корреляции Спирмена (R), при $R \neq 0,2$.

О вкладе предикторов в прогностические свойства нейросетевой модели можно судить по значениям чувствительности (Sensitivity) на 3 выборках. Чем больше чувствительность, тем больше вклад предиктора в прогностическую модель. Показатели чувствительности предикторов в модели являются аналогом отношения шансов предикторов модели логистической регрессии. В таблице 3.2.45 предикторы расположены по степени убывания их вклада. Наибольший вклад в прогностические свойства модели у предиктора «Период постменопаузы», наименьший – у предиктора «Роды в анамнезе».

Таблица 3.2.45 – Чувствительность предикторов нейросетевой модели прогнозирования СЛВ

Предикторы	Чувствительность выборки: Обучающая, Тестовая, Проверочная
	4.MLP 39-16-2
Постменопаузальный период	7,94
Ожирение II степени	1,47
Ношение нижнего белья преимущественно из синтетических тканей	1,46
ИППП в анамнезе	1,23
Аборты	1,09
Отсутствие/редкие эпизоды бритья/депиляции волос в области вульвы	1,06
Позднее менархе	1,02
АИТ	1,00
Ношение нижнего белья преимущественно с грубыми швами, кружевами	1,00
Ношение нижнего белья преимущественно с узкой ластовицей	1,00
Ношение нижнего белья преимущественно из натуральных тканей	1,00
Регулярное бритье/различные виды депиляции волос в области вульвы	1,00

Предикторы	Чувствительность выборки: Обучающая, Тестовая, Проверочная
	4.MLP 39-16-2
Интимная гигиена водой, без моющих средств	1,00
Интимная гигиена фармацевтическими средствами (с молочной кислотой и т.п.)	1,00
Интимная гигиена парфюмерными средствами (гели, пенки и т.п.)	1,00
ПВИ в анамнезе	1,00
Рецидивирующие ВВИ	1,00
ФКМ	1,00
Регулярная половая жизнь	1,00
Роды в анамнезе	0,99

Общее количество больных и здоровых в исходных данных составляло 344 и 60 чел., всего 404. При этом в модуле «Автоматизированные нейронные сети» датчиком случайных чисел 404 больных были разделены на обучающую (70%) выборку – 284 чел., контрольную (15%) и тестовую (15%) выборку по 60 чел. Обучающая выборка используется для обучения сети, контрольная – для проверки ее производительности во время обучения, а тестовая – для выполнения финальных проверочных тестов, чтобы определить, насколько хорошо сеть прогнозирует «новые» данные, которые не использовались ни для обучения модели, ни для проверки ее производительности при обучении.

Под производительностью сети подразумевается доля ее правильных классификаций в процентах, поэтому ключевым моментом в оценке прогностических свойств нейросети является производительность на тестовой выборке. У сети с высокими прогностическими свойствами она должна быть не меньше производительности на обучающей выборке, в противном случае нейросетевая модель называется переобученной.

Из 20 построенных и обученных нейронных сетей, многослойных персептронов (Multilayered perceptron – MLP), была отобрана сеть MLP 39-16-2 (Рисунок 3.2.21) с наилучшими прогностическими свойствами, определяемыми долей правильно классифицированных сетью объектов на обучающей, контрольной и тестовой выборке. Первое число (39) указывает на число входных

нейронов, равное сумме количества 3 непрерывных предикторов и количества значений, принимаемых 18 категориальными предикторами: $3 + 2 \cdot 18 = 39$. Второе число (16) и третье число (2) означают число скрытых и выходных нейронов в модели. Количество выходных нейронов 2 соответствует числу значений целевой переменной СЛВ – да, нет. Архитектура нейронной сети изображена на Рисунке 3.2.25.

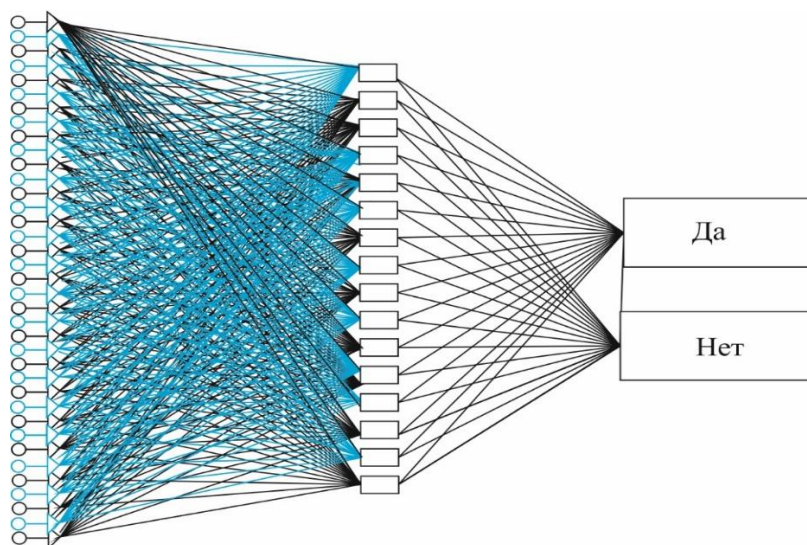


Рисунок 3.2.25 – Архитектура нейронной сети MLP 39-16-2

Сеть MLP 39-16-2 имеет 3 слоя: промежуточный слой содержит 16 скрытых нейронов, первый слой состоит из 39 входных нейронов, третий слой содержит 2 нейрона, предсказывающие возможные значения целевой переменной СЛВ – да, нет.

В Таблицах 3.2.46-3.2.48 приведены результаты прогнозирования нейронной сети на обучающей, контрольной и тестовой выборках.

Таблица 3.2.46 – Результаты прогнозирования на обучающей выборке (MLP 39-16-2)

СЛВ (итоги классификации).			
Выборки: Обучающая			
	СЛВ -да	СЛВ -нет	СЛВ -Все
Все	241,00	43,00	284,00
Правильно	238,00	39,00	277,00
Неправильно	3,00	4,00	7,00
Правильно (%)	98,76	90,70	97,54
Неправильно (%)	1,24	9,30	2,46

Из Таблицы 3.2.46 следует, что в обучающей выборке из 241 больной группы «да» 238 (98,76%) правильно определены сетью как больные данной группы, но 3 (1,24) неправильно идентифицированы как больные группы «нет». Из 43 больных группы «нет» 39 (90,7%) правильно определены сетью как больные данной группы, но 4 (9,3%) неправильно идентифицированы как больные группы «да». Общая точность правильной классификации составляет 97,53.

Так как речь идет о бинарной классификации – категориальный отклик принимает только 2 значения (да, нет), имелась возможность определить чувствительность и специфичность нейросетевой модели, которые, наряду с производительностями, являются характеристиками прогностических свойств моделей классификации [81].

Так, из Таблицы 3.2.46 видно, что чувствительность модели на обучающей выборке составляет 98,76%, специфичность – 90,7%.

Таблица 3.2.47 – Результаты прогнозирования на контрольной выборке (MLP19-13-2)

СЛВ (Итоги классификации). Выборки: Контрольная			
	СЛВ-да	СЛВ -нет	СЛВ -Все
Все	51,00	9,00	60,00
Правильно	51,00	9,00	60,00
Неправильно	0,00	0,00	0,00
Правильно (%)	100,00	100,00	100,00
Неправильно (%)	0,00	0,00	0,00

Из Таблицы 3.2.47 следует, что в контрольной выборке все 51 (100%) и 9 (100%) больных групп «да» и «нет» правильно сетью определены как больные данных групп, то есть чувствительность и специфичность модели на контрольной выборке составляют по 100%.

Таблица 3.2.48 – Результаты прогнозирования на тестовой выборке (MLP 19-13-2)

СЛВ (Итоги классификации). Выборки: Тестовая			
	СЛВ -да	СЛВ -нет	СЛВ -Все
Все	52,00	8,00	60,00
Правильно	52,00	8,00	60,00
Неправильно	0,00	0,00	0,00
Правильно (%)	100,00	100,00	100,00
Неправильно (%)	0,00	0,00	0,00

Из Таблицы 3.2.48 следует, что в тестовой выборке все 52 (100%) и 8 (100%) больных групп «да» и «нет» правильно сетью определены как больные данных групп, то есть чувствительность и специфичность модели на тестовой выборке также составляют по 100%.

Кривая Рос-анализа, предназначенная для графического изображения взаимосвязи между долями ложноположительных классификаций (ось X) и истинно положительных классификаций (ось Y), также служит характеристикой прогностических свойств моделей бинарной классификации. При 100% правильной классификации объектов обоих классов (да, нет) категориального отклика Рос-кривая будет состоять из двух отрезков прямой линии, первая пройдет параллельно оси Y через точку 0,0 оси X, вторая – параллельно оси X через точку 1,0 оси Y. Очевидно, что тогда площадь под Рос-кривой примет значение 1, соответственно, чем больше площадь под Рос-кривой, тем выше прогностические свойства модели (Рисунок 3.2.26-3.2.28).

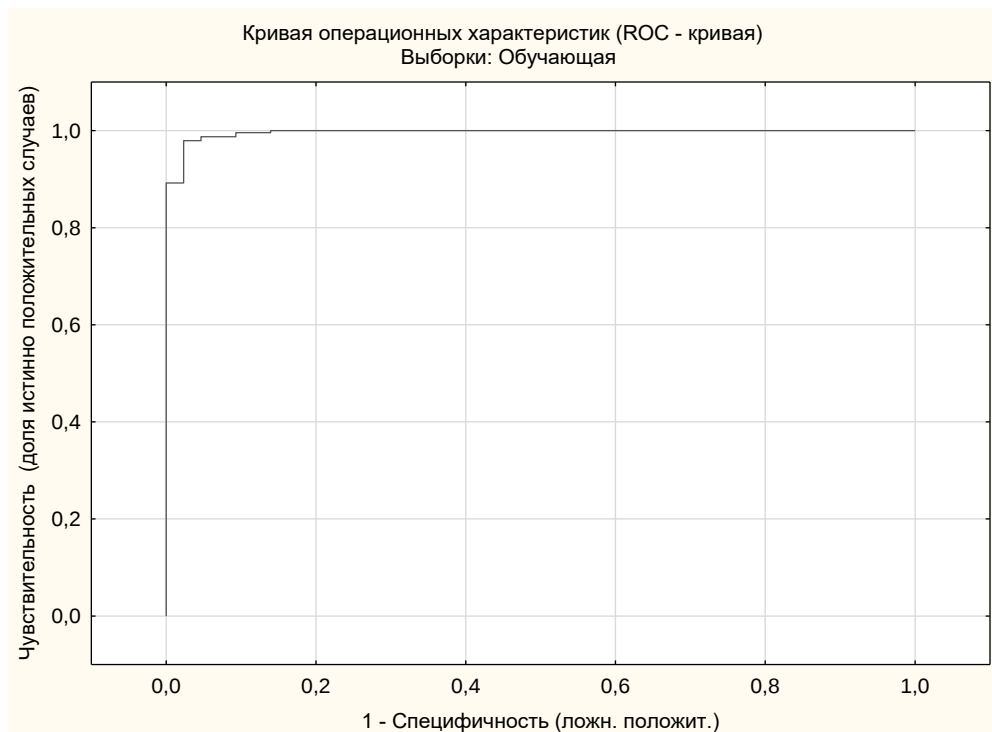


Рисунок 3.2.26 – Рос-кривая для обучающей выборки

Как видно на Рисунке 3.2.26, площадь под кривой для обучающей выборки принимает близкое к 1 значение, равное 0,99.

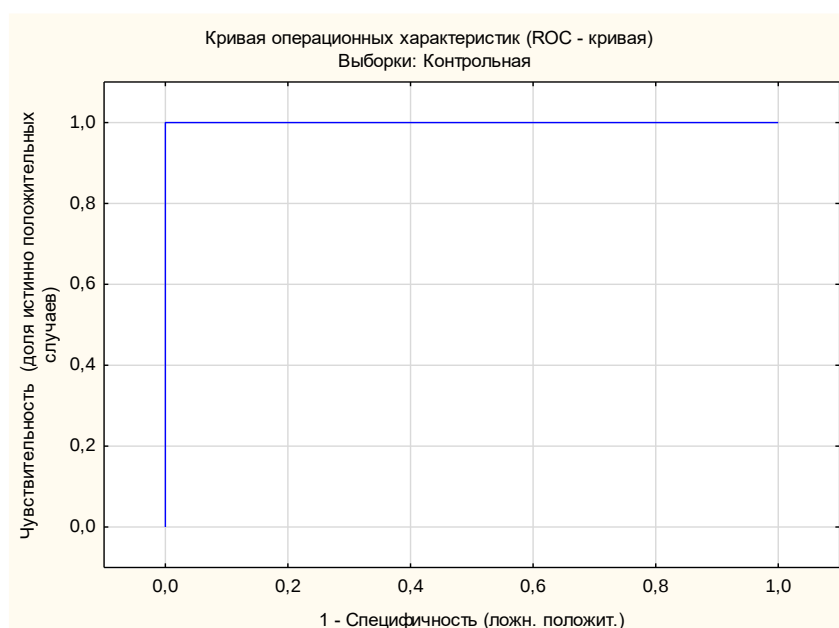


Рисунок 3.2.27 – Рос-кривая для контрольной выборки

На Рисунке 3.2.27 видно, что площадь под Рос-кривой для контрольной выборки принимает максимально возможное значение – 1.

При этом площадь под Рос-кривой для тестовой выборки также принимает максимально возможное значение – 1 (Рисунок 3.2.28).

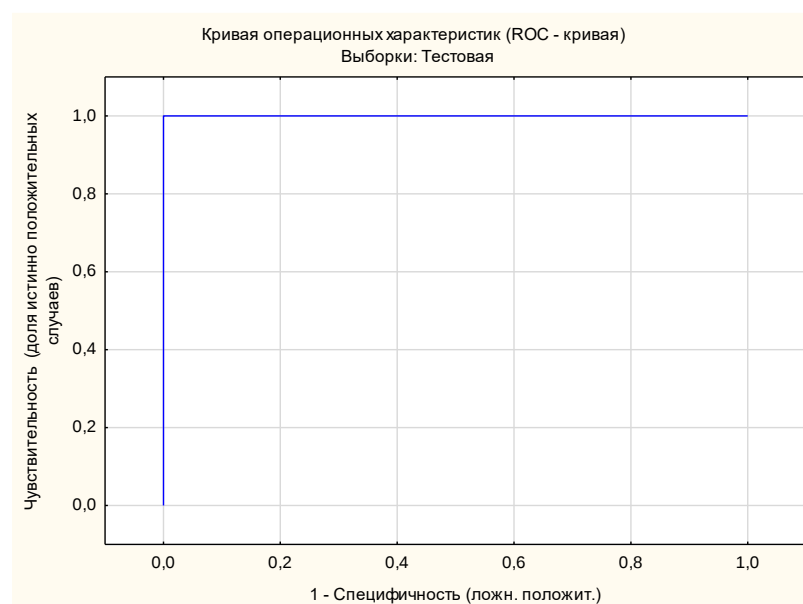


Рисунок 3.2.28 – Рос-кривая для тестовой выборки

Отношение шансов ОШ (OR – odds ratio), также характеризующее прогностические свойства модели, вычислялось как отношение произведения количества правильных классификаций положительных (да) и отрицательных (нет)

исходов к производству ошибочных классификаций положительных (да) и отрицательных (нет) исходов. В результате показатель ОШ на обучающей выборке составил 773,5, а -95%ДИ и 95%ДИ составили, соответственно, 166,69 и 3589,31, следовательно, показатель ОШ является статистически значимым. Для контрольной выборки ОШ соответствует бесконечно большой величине и необходимость в оценке статистической значимости посредством вычисления доверительных интервалов отсутствует. Таким образом, разработанная нейросетевая модель прогнозирования СЛВ имеет высокие прогностические свойствами (на обучающей выборке $Se=98,76\%$, $Sp=90,7\%$, $ОШ=733$, 95% ДИ, 166,69 - 3589,31; на тестовой выборке – $Se=100\%$, $Sp=100\%$).

Далее, по разработанной нейросетевой модели на языке си шарп (C#) была создана компьютерная программа, автоматизирующая процедуру прогнозирования развития (да, нет) СЛВ. Значения категориальных показателей (да, нет) выбираются врачом при помощи выпадающих меню, а значения непрерывных показателей вводятся вручную. После введения данных пациентки и нажатия на кнопку «Рассчитать», программа прогнозирует возможность (да) или невозможность (нет) наличия/развития СЛВ. На Рисунке 3.2.29 приведен пример прогноза для произвольной пациентки.

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ВОЗМОЖНОСТИ НАЛИЧИЯ ИЛИ ОТСУТСТВИЯ СКЛЕРОТ. ЛИХЕНА БЕЗ ПРОВЕДЕНИЯ СПЕЦИАЛЬНЫХ ЛАБОРАТОРНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.

Менархе (лет)	15	ИППП в анамнезе	нет	Редкая депиляция	нет
Количество родов	2	ПВИ в анамнезе	нет	Синтетическое белье	да
Количество аборт	3	Рецид. БВ	да	Натуральное белье	нет
Менопауза	нет	Гигиена парфюм. средствами	да	Узкая ластовица	да
Регул. пол. жизнь	нет	Гигиена фарм. средствами	нет	Белье с кружевом/швами	нет
ФКМ	да	Гигиена водой	нет	АИТ	нет
Рецид. ВВИ	да	Регул. депиляция	да	Ожирение II ст.	да

Прогноз возможности наличия склерот. лихена:

Результат расчета нейронной сетью: да

Рассчитать **Сброс** **Выход**

Рисунок 3.2.29 – Пример прогнозирования СЛВ в разработанной компьютерной программе на основе нейросетевой модели

ГЛАВА 4. КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТОВ СКЛЕРОТИЧЕСКОГО ЛИХЕНА ВУЛЬВЫ

Согласно дизайну исследования, в основную группу были включены 292 пациентки со СЛВ в возрасте от 20 до 70 лет.

При сборе анамнеза, опросе пациенток и визуальном осмотре вульвы и промежности, а также при проведении вульвоскопии, было отмечено, что сочетание клинических симптомов заболевания заметно отличалось у разных больных. Кроме того, тяжесть их проявления у подавляющего большинства зависела не от возраста пациенток, а от длительности течения заболевания.

Несомненно, каждый клинический случай СЛВ индивидуален, и не существует двух абсолютно визуально идентичных клинических картин заболевания, однако нам удалось выявить клинически-значимые субъективные и объективные симптомы заболевания, отличающие один вариант СЛВ от другого, и таких вариантов оказалось не множество, а всего три (атрофический, склерозирующий и склероатрофический).

Ввиду невозможности представить и описать в данной работе все 292 изображения СЛВ исследуемых пациенток, было отобрано по 4 изображения на каждый вариант клинического течения СЛВ для описания особенностей течения и клинической картины каждого из вариантов, а также для визуальной демонстрации схожести выбранных вариантов СЛВ. Также внимание было уделено возрасту пациенток и длительности существования у них СЛВ.

4.1 Атрофический вариант склеротического лихена вульвы

На Рисунке 4.1.1 представлен атрофический вариант СЛВ у 55-летней женщины с длительностью патологического процесса около 2 лет. При осмотре визуализировались изменения тканей вульвы, со слов больной, возникшие в течение двух лет. Ранее жалоб со стороны наружных половых органов больная не отмечала.



Рисунок 4.1.1 – Атрофический вариант СЛВ. Возраст пациентки 55 лет, длительность процесса – 2 года

На момент обследования больную беспокоило жжение, сухость в области вульвы, чувство стягивания и дизурические расстройства в виде болей и резей. При обследовании наружных половых органов с помощью ватного тампона отмечалась выраженная болезненность при касании кожи вульвы в области преддверия влагалища (вульводина), в то время как вагинальное исследование (одним и двумя пальцами) не вызывало болезненных ощущений у пациентки. Однако осмотр в зеркалах был затруднен в связи со стенозом преддверия влагалища 1ст. Периодически больную беспокоил зуд вульвы, который по критериям оценки тяжести зуда относился к лёгкому. В то же время, больная отмечала довольно быстрое уменьшение, а затем полное исчезновение малых половых губ и клитора. На представленном изображении отмечается выраженная атрофия клитора и малых половых губ. Что касается нарушений пигментного обмена, то имела место слабовыраженная депигментация тканей вульвы. При этом кожа на поражённых участках имеет вид “пергаментной” с выраженной сухостью и небольшим блеском, а под истонченным эпидермисом просвечиваются мелкие сосуды, в том числе расширенные на фоне воспаления. Причем склонность к вторичному

инфицированию отмечалась у большинства пациенток с атрофическим вариантом СЛВ, что является важной отличительной особенностью данного варианта СЛВ. Эта особенность связана с тем, что атрофия тканей при данном варианте возникает довольно быстро, дерма и эпидермис истончаются и легко травмируются, что, в свою очередь, быстро приводит к присоединению вторичной инфекции, воспалению, образованию синехий и фиброзированию тканей.

На Рисунке 4.1.2 также представлен атрофический вариант СЛВ. Обращает на себя внимание молодой возраст пациентки – всего 29 лет. Длительность патологического процесса на момент обследования составляла 4 года. Пациентка предъявляла жалобы на сухость в области наружных половых органов, а также отметила резкое уменьшение размеров малых половых губ с последующим их исчезновением. Малые половые губы и клитор полностью атрофированы. Зуд вульвы больная стала отмечать только в течение последних нескольких месяцев, не постоянный, по критериям оценки - легкий. Депигментация тканей практически отсутствовала. Утолщения кожи, склероза на момент осмотра выявлено не было.



Рисунок 4.1.2 – Атрофический вариант СЛВ. Возраст пациентки 29 лет, длительность процесса – 4 года

При обследовании наружных половых органов с помощью ватного тампона отмечалась болезненность при касании кожи вульвы и слизистой в области преддверия влагалища (вульводиния), при вагинальном исследовании болезненные

ощущения были только в связи с касанием слизистой преддверия влагалища, в то время как глубоких вагинальных болей отмечено не было. Осмотр в зеркалах был затруднен в связи с болезненными ощущениями в области преддверия влагалища, при этом истонченная слизистая в области преддверия влагалища легко травмировалась (стеноз преддверия влагалища II ст.).

На Рисунке 4.1.3 представлен еще один случай атрофического варианта СЛВ. В данном случае возраст пациентки составлял 40 лет, а длительность патологического процесса - 10 лет. То есть дебют заболевания пришелся примерно на возраст 30 лет. Осмотр тканей вульвы проводился в момент отсутствия обострения. Больная предъявляла жалобы только на небольшую сухость кожи. Зуд вульвы пациентку не беспокоил, вульводинии и диспареунии не было выявлено.



Рисунок 4.1.3 – Атрофический вариант СЛВ. Возраст пациентки 40 лет, длительность процесса – 10 лет

При осмотре обращала на себя внимание полная атрофия малых половых губ и клитора, однако выраженной сухости кожи и слизистой при осмотре не отмечалось. Осмотр в зеркалах был доступен только при использовании гинекологических зеркал малого размера (S). Как видно на изображении, имеется небольшой участок слабо выраженной депигментации в зоне атрофированного клитора. Из анамнеза установлено, что мать страдала подобным заболеванием.

Зная о подобной проблеме, больная в течение 10 лет от начала заболевания соблюдала необходимые гигиенические процедуры и проводила своевременную профилактику рецидивов, в связи с чем, несмотря на длительность патологического процесса, клинические проявления СЛВ на момент осмотра имели минимальную выраженность.

На Рисунке 4.1.4 изображен еще один случай атрофического варианта СЛВ. Возраст пациентки 36 лет, длительность патологического процесса - 5 лет. Пациентка также обратилась с жалобами на быстрое уменьшение и полное исчезновение малых половых губ и клитора, а также периодическую сухость и дискомфорт в области вульвы. Зуд не беспокоил.



Рисунок 4.1.4 – Атрофический вариант СЛВ. Возраст пациентки 36 лет, длительность процесса – 5 лет

На изображении визуализируется схожая с предыдущими случаями клиническая картина: полная атрофия клитора и малых половых губ, истончение кожи (в области передней трети вульвы – по типу «пергаментной»), слабо выраженная депигментация в области апластичных малых половых губ. Утолщений кожи и изменений по типу склероза тканей не выявлено. При обследовании наружных половых органов с помощью ватного тампона выявлена умеренная вульводиния, в то время как при вагинальном исследовании болезненных ощущений не отмечалось. Осмотр в зеркалах проводился с

использованием гинекологического зеркала малого размера (S).

Таким образом, у всех пациенток с атрофическим вариантом СЛВ были выявлены следующие характерные клинические особенности (Рисунок 4.1.5):

✓ Субъективно - выраженная сухость и дискомфорт в области вульвы, боли и рези, усиливающиеся при мочеиспускании, вульводиния, поверхностная диспареуния, при этом зуд вульвы преимущественно легкий, либо отсутствует;

✓ Объективно - выраженная атрофия тканей наружных половых органов, включая дерму и подкожную жировую клетчатку, истончение кожи по типу «пергаментной», гипоплазия/аплазия малых половых губ и клитора, стеноз преддверия влагалища I-III степени, гипопигментация либо отсутствует, либо слабо выраженная; утолщения, гиперплазии и склероза кожи нет.

Кроме того, важно помнить, что для атрофического варианта СЛВ были характерны рецидивирующие воспалительные процессы на фоне атрофии вульвы, которые при отсутствии своевременного лечения могут приводить к серьезным и зачастую необратимым осложнениям, таким как стеноз влагалища III степени вплоть до полного заращения влагалища.



Рисунок 4.1.5 – Атрофический вариант СЛВ

4.2 Склерозирующий вариант склеротического лихена вульвы

На Рисунке 4.2.1 изображен клинический случай склерозирующего варианта СЛВ. Необходимо отметить, что в данном случае имела место начальная стадия заболевания. Возраст пациентки 37 лет, а длительность патологического процесса всего 2 года.

Два года назад пациентка стала отмечать появление белых участков (депигментация) в области вульвы, преимущественно справа. Через несколько месяцев больную стали беспокоить сухость в области вульвы и дискомфорт при половом акте, а спустя 1,5 года женщина впервые стала отметить небольшое уменьшение в размере малых половых губ. С того же времени начал беспокоить умеренный зуд в области наружных половых органов. Со временем зуд стал преобладающей жалобой у женщины.

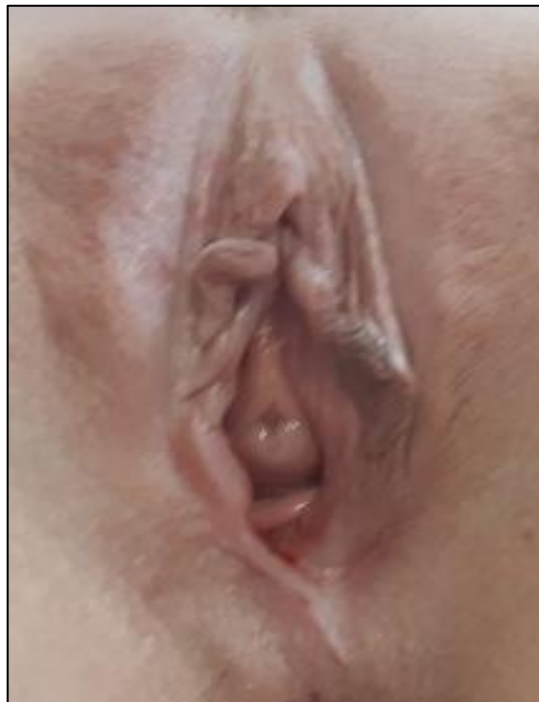


Рисунок 4.2.1 – Склерозирующий вариант СЛВ. Возраст пациентки 37 лет, длительность процесса – 2 года

На изображении четко визуализируются участки депигментированной кожи, особенно справа. Кожа в области депигментации несколько утолщена, сосуды не

просвечиваются. При этом малые половые губы и клитор сохранены, отмечается только незначительная гипоплазия малых половых губ в нижней трети, больше с правой стороны. Истончение кожи по типу «пергаментной бумаги» отсутствовало. При обследовании наружных половых органов с помощью ватного тампона вульводиinia не выявлена, в то время как при вагинальном исследовании (двумя пальцами) отмечалась умеренная болезненность в области входа во влагалище. Осмотр в зеркалах не был затруднен.

На Рисунке 4.2.2 представлен случай склерозирующего варианта СЛВ у пациентки 34 лет. Длительность патологического процесса на момент осмотра составляла 3 года.



Рисунок 4.2.2 – Склерозирующий вариант СЛВ. Возраст больной 34 года, длительность заболевания – 3 года

В данном случае на изображении представлен патологический процесс в тканях вульвы у женщины более молодого возраста, но длительность течения заболевания составляет уже не 2, а 3 года. По словам больной, 3 года назад она стала отмечать сухость кожных покровов вульвы, а также заметила белесоватые участки в области малых половых губ. Несколько месяцев спустя к вышеперечисленным жалобам добавился зуд вульвы, который со временем стал нарастать и все больше беспокоить больную.

На изображении отчётливо визуализируются малые половые губы с гипопигментированной и утолщенной кожей, причем патологический процесс переходит и на большие половые губы (на внутренней поверхности), при этом отмечается исчезновение в этих областях сосудистого рисунка. Как и в предыдущем случае, малые половые губы сохранены, и отмечается лишь небольшая гипоплазия клитора. Участков атрофичной, истонченной кожи, как при атрофическом варианте СЛ, не обнаружено. При обследовании наружных половых органов с помощью ватного тампона вульвдиния не выявлена, при вагинальном исследовании (одним и двумя пальцами) выраженной болезненности не отмечалось. Осмотр в зеркалах затруднен не был в связи с отсутствием стеноза преддверия влагалища.

На Рисунке 4.2.3 изображен склерозирующий вариант СЛВ у пациентки 50 лет с длительностью патологического процесса 5 лет. Пять лет назад больная стала отмечать чувство сухости и дискомфорта в области вульвы, позже присоединился зуд вульвы. При обращении именно зуд вульвы являлся основной жалобой пациентки. При этом зуд был выраженный, по словам больной – иногда нестерпимый, часто усиливался по ночам. Сухость кожи, депигментация и дискомфорт при половой жизни пациентку беспокоили в меньшей степени.



Рисунок 4.2.3 – Склерозирующий вариант СЛВ. Возраст больной 50 лет, длительность заболевания – 5 лет

На представленном изображении четко визуализируются участки более выраженной гипо – и депигментации (в сравнении с предыдущими случаями склерозирующего варианта СЛВ), которая начинает распространяться на промежность, перианальную область.

Кроме того, отчетливо видны признаки утолщения и склерозирования тканей в области гипотрофичных малых половых губ. Однако полной аплазии малых половых губ и клитора, как при атрофическом варианте СЛВ, на данном снимке нет, так же, как и отсутствуют участки истонченной кожи по типу «пергаментной бумаги».

При обследовании наружных половых органов с помощью ватного тампона вульводиния не была выявлена, при вагинальном исследовании (одним и двумя пальцами) выраженной болезненности не отмечалось. Осмотр в зеркалах был затруднен в связи со стенозом преддверия влагалища I степени.

На Рисунке 4.2.4 представлен результат длительно протекающего (21 год) патологического процесса на вульве у пациентки со склерозирующим вариантом СЛВ. Возраст пациентки на момент обследования – 59 лет.



Рисунок 4.2.4 – Склерозирующий вариант СЛВ. Возраст больной 59 лет, длительность заболевания – 21 год

Впервые жалобы на сухость в области вульвы и зуд стали беспокоить больную более 20 лет назад. В дальнейшем преобладающей жалобой стал именно тяжелый, порой нестерпимый зуд вульвы. В связи с выраженной диспареунией, половых контактов у больной не было в течение нескольких лет.

При сборе анамнеза было выявлено, что мать и бабушку пациентки также беспокоили подобные жалобы. Периодически наблюдалась у гинеколога с диагнозом «Лейкоплакия вульвы», проходила различные курсы локальной терапии без особого эффекта.

На Рисунке 4.2.4 визуализируются депигментированные участки кожи, особенно в проекции клитора, малых половых губ и внутренней поверхности больших половых губ, которые покрыты грубыми пластами роговых масс. Кожа сморщена и резко утолщена, отмечаются изменения по типу “шагреновой” кожи. Похожие, но менее выраженные, изменения отмечаются и на других участках вульвы, промежности и коже перианальной области. При обследовании наружных половых органов с помощью ватного тампона вульводиния не была выявлена, однако при вагинальном исследовании одним пальцем отмечалась умеренная болезненность, а осмотр двумя пальцами был затруднен, так же, как и затруднен осмотр в зеркалах из-за имеющегося стеноза влагалища II степени. После осмотра в зеркалах и пальцевого гинекологического исследования у пациентки возникли болезненные трещины кожи в области задней спайки, которые еще некоторые время умеренно кровили.

Таким образом, вышеперечисленные пациентки, как и другие исследуемые из группы со склерозирующим вариантом СЛВ (154 пациентки из 292), имели следующие характерные клинические особенности (Рисунок 4.2.5):

✓ Субъективно – тяжелый, зачастую нестерпимый зуд вульвы, поверхностная диспареуния при отсутствии вульводинии;

✓ Объективно – ярко выраженная депигментация кожи, утолщение и склероз кожи, изменения по типу “шагреновой” кожи, стеноз преддверия влагалища I-III степени, отсутствие атрофии кожи, малых половых губы и клитора (либо умеренная их гипоплазия при длительном течении заболевания).



Рисунок 4.2.5 – Склерозирующий вариант склеротического лихена вульвы

Наиболее характерным субъективным симптомом при склерозирующем варианте СЛВ был тяжелый зуд вульвы, значительно снижающий качество жизни пациенток. При анализе жалоб и осмотре исследуемых пациенток было отмечено, что выраженность зуда напрямую зависит от выраженности склеротических изменений кожи вульвы.

4.3 Склероатрофический вариант склеротического лихена вульвы

Склероатрофический (смешанный) вариант СЛВ встречался гораздо реже, чем другие два варианта, и клинически сочетал в себе признаки как атрофического, так и склерозирующего варианта (чаще с преобладанием признаков одного из вариантов).

На Рисунке 4.3.1 представлен склероатрофический вариант СЛВ у 39-летней пациентки с длительность заболевания всего 18 месяцев.



Рисунок 4.3.1 – Склероатрофический вариант СЛВ.
Возраст больной – 39 лет, длительность заболевания – 1,5 года

При сборе жалоб было установлено, что 1,5 года назад пациентка стала отмечать дискомфорт в области вульвы, кожа стала более сухая, а также на вульве появились белые пятна. С того же времени больная стала отмечать быстрое уменьшение малых половых губ и клитора. Через 8 месяцев от появления первых признаков заболевания присоединился умеренный зуд вульвы, а также появился дискомфорт при половой жизни. При осмотре визуализировались четкие участки депигментации, затрагивающие не только кожу клитора, малых половых губ и промежности, но и переходящие на наружную поверхность больших половых губ и генито-феморальные складки. При этом отмечалось существенное уменьшение (гипоплазия) малых половых губ и клитора. Кожа на участках с депигментацией была несколько утолщена и не содержала поверхностных сосудов (капилляров).

При проведении обследования наружных половых органов с помощью ватного тампона отмечалась умеренная вульводиния в области преддверия влагалища, при вагинальном исследовании одним пальцем болезненности не было, но при осмотре двумя пальцами отмечается умеренная болезненность. Осмотр в зеркалах был затруднен. После влагалищного исследования на коже задней спайки была обнаружена кровотокающая трещина.

На Рисунке 4.3.2 также представлен склероатрофический вариант СЛВ. Возраст пациентки – 38 лет.



Рисунок 4.3.2 – Склероатрофический вариант СЛВ.
Возраст пациентки – 38 лет, длительность процесса – 5 лет

На снимке представлены изменения тканей, развившиеся в течение пяти лет. На момент обследования основной жалобой пациентки был выраженный зуд вульвы, усиливающийся ночью. Зуд, дискомфорт и сухость в области наружных половых органов больная стала отмечать 5 лет назад, далее, в течение первых трех лет отметила полное исчезновение малых половых губ и клитора. Половые контакты сначала сопровождались дискомфортом, затем присоединилась болезненность. На момент обследования, кроме жалоб на зуд, имелись также жалобы на невозможность жить половой жизнью. Все попытки провести половой акт сопровождаются сильной болью в области входа во влагалище. При осмотре обращала на себя внимание выраженная атрофия малых половых губ и клитора. Кожа была утолщена и депигментирована, с распространением патологического процесса на наружную поверхность больших половых губ. В области входа во влагалище – участки гиперемизированных эрозий, возможно, травматического характера после половых контактов. При проведении обследования наружных половых органов с помощью ватного тампона отмечалась резкая болезненность

при касании тампоном эрозированных участков в области преддверия влагалища, при вагинальном исследовании отмечалась болезненность в области входа во влагалище. Осмотр в зеркалах был затруднен.

На Рисунке 4.3.3 изображен склероатрофический вариант СЛВ у пациентки 43 лет с длительностью патологического процесса – 11 лет.

Как и в двух предыдущих случаях, основной жалобой больной был выраженный зуд вульвы, который начал беспокоить ее еще 11 лет назад. Сначала зуд был умеренный, затем начал становиться все более тяжелым, с периодами обострения и относительной ремиссии. Однако, даже в периоды ремиссии полностью зуд не исчезал. Около 6 лет назад больная стала отмечать резкое уменьшение размеров малых половых губ и клитора. В то же время появился дискомфорт, а затем и болезненность при половых контактах.



Рисунок 4.3.3 – Склероатрофический вариант СЛВ.
Возраст пациентки – 43 года, длительность процесса – 11 лет

На момент обследования пациентка не жила половой жизнью около 2 лет в связи с болезненностью при попытке совершить половой акт. Последнее негативно сказалось на ее личной жизни и психоэмоциональном состоянии. При осмотре была выявлена выраженная атрофия вульвы с изменениями кожи «пергаментного» и «шагреневого» вида. Депигментация кожи была ярко выражена и переходила на

перианальную область. В задней части больших половых губ имелись участки эксфолиации разной степени заживления. При проведении обследования наружных половых органов с помощью ватного тампона выраженного болевого синдрома выявлено не было, однако при вагинальном исследовании отмечалась болезненность в области входа во влагалище. Осмотр в зеркалах был затруднен.



Рисунок 4.3.4 – Склероатрофический вариант СЛВ.
Возраст пациентки – 54 года, длительность процесса – 25 лет

На Рисунке 4.3.4 представлено изображение вульвы 54-летней женщины со склероатрофическим вариантом СЛВ. Длительность заболевания на момент осмотра - 25 лет. Основной жалобой больной, как и в предыдущих примерах, являлся тяжелый зуд вульвы, который начался около 25 лет назад, постепенным увеличением интенсивности. Полное исчезновение клитора и малых половых губ отметила еще на пятом году заболевания. Половая жизни стала невозможной около 15 лет назад в связи с болезненностью в области входа во влагалище.

При осмотре были обнаружены участки “шагренево́й” кожи с зонами грубого гиперкератоза. Отмечалась полная аплазия клитора и малых половых губ. Патологический процесс переходил в область генито-феморальных складок и ануса. При проведении обследования наружных половых органов с помощью ватного тампона выраженного болевого синдрома не было выявлено, однако при

вагинальном исследовании (одним пальцем) отмечалась болезненность в области входа во влагалище. Осмотр в зеркалах был затруднен. Важно отметить, что патологический процесс затрагивает не только ткани вульвы, но стенки влагалища. На фото видна блестящая дистальная часть задней стенки влагалища белесоватого цвета. При проведении пальцевого исследования отмечалось ее уплотнение и утолщение.

Таким образом, склероатрофический клинический вариант заболевания соединял в себе отрицательные черты как от склерозирующего, так и от атрофического лишена (Рисунок 4.3.5).

Быстрая атрофия наружных половых органов при склероатрофическом варианте СЛВ сочеталась с неуклонно прогрессирующим склерозированием тканей. Изменения кожи по типу «пергаментной» могли сочетаться с «шагреновой» кожей, а выраженный зуд вульвы - с диспареунией и вульводинией. При этом симптомы проявлялись более ярко и за более короткий промежуток времени, в том числе и стенозирование преддверия влагалища.



Рисунок 4.3.5 – Склероатрофический вариант СЛВ

4.4 Анализ клинических и анамнестических данных пациенток с различными вариантами склеротического лишена вульвы

В связи с длительным, чаще всего, пожизненным течением заболевания, недостаточной диагностикой СЛВ и поздней обращаемостью больных по поводу заболевания, более значимым и информативным является анализ не среднего возраста больных на момент обращения или исследования, а анализ возраста дебюта заболевания, то есть возраста, в котором появились первые признаки СЛВ (в основном, в виде зуда вульвы, атрофии или вульводинии).

Статистический анамнестический анализ возраста и репродуктивного периода пациенток, в котором дебютировал СЛВ, с учетом варианта его течения, представлен в Таблице 4.4.1.

Таблица 4.4.1 – Статистический анализ пациенток с различными вариантами клинического течения СЛВ, в зависимости от возраста и наступления менопаузы на момент дебюта заболевания ($M \pm m$)

Возраст дебюта СЛВ	Склеротический лишень вульвы			
	Склерозирующий, n ($M \pm m$), %	Атрофический, n ($M \pm m$), %	Склероатрофический, n ($M \pm m$), %	Всего, n ($M \pm m$), %
0 - 9	1 (0,6 $\pm$ 0,6)	1 (1,0 $\pm$ 1,0)	0	2 (0,7 $\pm$ 0,5)
10 - 19	2 (1,3 $\pm$ 0,8)	1 (1,0 $\pm$ 1,0)	1 (2,7 $\pm$ 2,7)	4 (1,4 $\pm$ 0,7)
20 - 24	4 (2,6 $\pm$ 1,3)	4 (4,0 $\pm$ 1,9)	1 (2,7 $\pm$ 2,7)	9 (3,1 $\pm$ 1,0)
25 - 29	8 (5,2 $\pm$ 1,8)	7 (6,9 $\pm$ 2,5)	6 (16,2 $\pm$ 6,0)	21 (7,2 $\pm$ 1,5)
30 - 34	16 (10,2 $\pm$ 2,4)	4 (4,0 $\pm$ 1,9)	7 (18,9 $\pm$ 6,4)	27 (9,2 $\pm$ 1,7)
35 - 39	20 (13,0 $\pm$ 2,7)	12 (11,1 $\pm$ 3,1)	5 (13,5 $\pm$ 5,6)	37 (12,7 $\pm$ 1,9)
40 - 44	9 (5,8 $\pm$ 1,9)	8 (7,9 $\pm$ 2,7)	4 (10,8 $\pm$ 5,1)	21 (7,2 $\pm$ 1,5)
45 - 49	17 (11,0 $\pm$ 2,5)	25 (24,7 $\pm$ 4,3)	3 (8,1 $\pm$ 4,5)	45 (15,4 $\pm$ 2,1)
50 - 54	36 (23,4 $\pm$ 3,4)	25 (24,7 $\pm$ 4,3)	8 (21,6 $\pm$ 6,7)	69 (23,6 $\pm$ 2,5)
55 - 59	24 (15,6 $\pm$ 2,9)	1 (1,0 $\pm$ 1,0)	2 (5,4 $\pm$ 3,7)	27 (9,2 $\pm$ 1,7)
60 - 64	7 (4,5 $\pm$ 1,7)	4 (4,0 $\pm$ 1,9)	0	11 (3,8 $\pm$ 1,1)
65 - 69	10 (6,5 $\pm$ 2,0)	9 (8,9 $\pm$ 2,8)	0	19 (6,5 $\pm$ 1,4)
Средний возраст дебюта	43,88 $\pm$ 11,23	45,12 $\pm$ 12,47	38,73 $\pm$ 11,37	43,65 $\pm$ 11,82

Возраст дебюта СЛВ	Склеротический лихен вульвы			
	Склерозирующий, n (M±m), %	Атрофический, n (M±m), %	Склероатрофический, n (M±m), %	Всего, n (M±m), %
СЛВ				
Дебют до менопаузы	75 (48,7±4,0)	55 (54,5±4,9)	↑ 25 (67,6±7,7)	↑ 155 (53,1±2,9)
Дебют после менопаузы	↑ 79 (51,3±4,0)	46 (45,5±4,9)	12 (32,4±7,7)	137 (46,9±2,9)
Всего	154	101	37	292

Полученные данные противоречат распространённому мнению о СЛВ, как заболевании пожилого и старческого возраста. Как видно из Таблицы 4.4.1, заболевание впервые возникало и в детском возрасте (12,3%±1,9), и в репродуктивном. При этом чаще (в 1,4 раза) по сравнению со склерозирующим СЛВ возникал до менопаузы при склероатрофическом варианте заболевания, в то время как после 60 лет данный вариант не дебютировал ни у одной пациентки.

В то же время, независимо от клинического варианта, наиболее часто СЛВ дебютировал у женщин от 50 до 54 лет и значительно уменьшалось количество пациенток с дебютом СЛВ в возрасте от 40 до 44 лет.

В целом до менопаузы склеротический лихен развивался в 53,1%±2,9 случаев, а в момент наступления менопаузы или после её наступления - в 46,9%±2,9 случаев.

При этом статистической значимости между средним возрастом дебюта заболевания при склерозирующем, склероатрофическом и атрофическом вариантах СЛВ (43,88±11,23, 38,73±11,37 и 45,12±12,47 соответственно) выявлено не было ($p>0,05$).

Статистический анализ значимых субъективных и объективных критериев СЛВ и степени их тяжести у пациенток с различными клиническими вариантами

его течения представлен в Таблицах 4.4.2, 4.4.3 и 4.4.4.

Таблица 4.4.2 – Выраженность вульводиинии у пациенток с различными вариантами СЛВ

Вульводииния Баллы, ВАШ	Склеротический лихен вульвы		
	Склерозирующий n, %	Атрофический n, %	Склеро- атрофический, n, %
«0» - отсутствие боли	25 (16,2%)	-	2 (5,4%)
«1»	-	-	-
«2»	-	-	-
«3»	10 (6,5%)	2 (1,9%)	-
«4»	-	-	5 (13,5%)
«5» - умеренная боль	105 (68,1%)	58 (57,4%)	26 (70,2%)
«6»	-	2 (1,9%)	-
«7»	9 (5,8%)	-	-
«8»	-	-	-
«9»	-	4 (8,9%)	4 (10,8%)
«10» - сильнейшая боль	5 (3,2%)	35 (34,6%)	-
Всего	154	101	37
Средний балл	4,3 ±2,23 (p=0,001)	6,9 ±2,44 (p=0,001)	5, 03 ±1,82 (p=0,001)

Таблица 4.4.3 – Выраженность поверхностной диспареунии у пациенток с различными вариантами СЛВ

Баллы, ВАШ	Склеротический лихен вульвы		
	Склерозирующий, n, %	Атрофический, n, %	Склеро- атрофический, n, %
«0» - отсутствие боли	109 (70,7%)	-	2 (5,4%)
«1»	-	-	-
«2»	-	-	-
«3»	10 (6,5%)	4 (8,9%)	-
«4»	10 (6,5%)	8 (7,9%)	3 (8,1%)
«5» - умеренная боль	16 (10,3%)	50 (49,5%)	23 (62,1%)

Баллы, ВАШ	Склеротический лихен вульвы		
	Склерозирующий, n, %	Атрофический, n, %	Склеро- атрофический, n, %
«6»	-	35 (34,6%)	4 (10, 8%)
«7»	5 (3,2%)	-	2 (5,4%)
«8»	-	-	4 (10, 8%)
«9»	-	-	-
«10» - сильнейшая боль, невозможность осуществить пол.контакт	4 (2,6%)	4 (3,9%)	-
Всего	154	101	38
Средний балл	$1,9 \pm 2,75$	$5,4 \pm 1,2$	$5,2 \pm 1,6$

Примечание: разница между склерозирующим и атрофическим вариантами статистически значима (при $p=0,001$); разница между склерозирующим и склероатрофическим вариантами статистически значима (при $p=0,001$)

При анализе полученных данных установлено, что для атрофического варианта СЛВ характерны значимо ($p=0,001$) более выраженная вульводиния (чаще склерозирующего в 1,6 раза и склероатрофического - в 1,3 раза), поверхностная диспареуния и стеноз входа во влагалище вплоть до III степени. При этом зуд и депигментация кожи встречаются реже других вариантов ($p=0,001$), а ярко выраженная депигментация и тяжелый зуд вульвы отсутствуют у 100% пациенток. В то же время достоверно чаще ($p=0,001$), чем при склерозирующем, при атрофическом варианте отмечается атрофия вульвы (средний балл атрофии соответственно $2,34 \pm 0,62$ против $0,62 \pm 0,74$). Кожа вульвы становится тонкой, по типу «папиросной бумаги». Характерной особенностью атрофического варианта также являются более часто ($p=0,05$) выявляемые диспареуния и стеноз входа во влагалища, в сравнении с другими вариантами СЛВ. При этом стеноз влагалища III степени также наиболее часто отмечается при данном варианте заболевания.

Таблица 4.4.4 – Распределение основных клинических проявлений и степени их тяжести у пациенток с различными вариантами СЛВ

Баллы, ВАШ	Склеротический лихен вульвы		
	Склерозирующий, n (%)	Атрофический, n (%)	Склероатрофический, n (%)
Зуд вульвы			
Отсутствует (0)	-	↓ 58 (57,4%)	-
Лёгкий зуд (1б.)	39 (25,3%)	38 (37,5%)	-
Умеренный зуд (2б.)	↑ 103 (66,9%)	↓ 5 (62,5%)	↑ 29 (78,4%)
Тяжёлый зуд (3б.)	12 (7,8%)	-	↑ 8 (21,6%)
Всего	154	101	37
Среднее значение*	1,82±0,55	0,48±0,59	2,22±0,42
Депигментация			
Отсутствует (0 б.)	-	↓ 56 (55,4%)	-
Слабовыраженная (1б.)	↑ 59 (38,3%)	↓ 35 (34,6%)	-
Умеренно выраженная (2б.)	67 (43,5%)	10 (9,9%)	↑ 12 (32,4%)
Ярко выраженная (3б.)	28 (18,2%)	-	25 (67,6%)
Всего	154	101	37
Среднее значение**	1,81±0,72	0,54±0,67	2,68±0,47
Атрофия			
Отсутствует (0 б.)	↑ 27 (17,5%)	-	-
Начальная атрофия (1б.)	59 (38,3%)	8 (7,9%)	-
Промежуточная атрофия (2б.)	48 (31,2%)	↑ 51 (50,5%)	12 (32,4%)
Окончательная атрофия (3б.)	20 (13,0%)	42 (41,6%)	↑ 25 (67,6%)
Всего	154	101	37
Среднее значение***	1,40±0,92	2,34±0,62	2,68±0,47
Стеноз преддверия влагалища			
Стеноза нет (0 б.)	↓ 79 (51,3%)	-	-
Стеноз I ст. (1б.)	59 (38,3%)	↑ 67 (66,3%)	4 (10,8%)
Стеноз II ст. (2б.)	12 (7,8%)	26 (25,8%)	↑ 33 (89,2%)
Стеноз III ст. (3б.)	4 (2,6%)	8 (7,9%)	-
Всего	154	101	37
Среднее значение****	0,62±0,74	1,89±1,31	1,44±0,64

Примечания: *разница между всеми вариантами статистически значима ($p=0,001$); ** разница между склерозирующим и атрофическим, склероатрофическим и атрофическим вариантами статистически значима ($p=0,001$); разница между склероатрофическим и склерозирующим вариантами статистически не значима ($p>0,05$). *** разница между склерозирующим и атрофическим вариантами статистически значима ($p=0,001$); разница между склерозирующим и склероатрофическим вариантами статистически значима ($p=0,0001$); разница между склероатрофическим и атрофическим вариантами статистически не значима ($p>0,05$). **** разница между склерозирующим и атрофическим вариантами статистически значима ($p=0,05$); разница между склероатрофическим и атрофическим вариантами статистически значима ($p=0,001$); разница между склерозирующим и склероатрофическим вариантами статистически не значима ($p>0,05$)

Для склерозирующего варианта СЛВ, напротив, характерны выраженный зуд вульвы (в 3,8 раза чаще атрофического, $p=0,001$), депигментация кожи (в 3,4 раза чаще атрофического, $p=0,001$), ее склероз и утолщение по типу «шагреновой». При этом выраженность зуда напрямую зависит от степени склероза тканей вульвы. Вульводиния чаще отсутствовала (16,2%), либо носила умеренный характер (68,1%), и встречалась достоверно реже ($p=0,001$), чем при склероатрофическом варианте СЛВ. Выраженную вульводинию отметили лишь 3,2% пациенток, что в 10,8 раз меньше, чем при атрофическом варианте СЛВ. Возможно, в связи с этим отмечалась и достоверно меньшая ($p=0,001$) частота поверхностной диспареунии - лишь у 1/3 пациенток, что может быть также обусловлено достоверно ($p=0,001$) более редкой, в отличие от атрофического варианта, встречаемостью стеноза преддверия влагалища (более, чем у половины женщин стеноз отсутствовал полностью, а у другой половины преобладал стеноз I степени). В то же время при склерозирующем варианте не было гипо/аплазии малых половых губы и клитора (либо имела умеренная их выраженность при длительном течении заболевания), а атрофия кожи вульвы либо отсутствовала (у 17,5% пациенток), либо встречалась достоверно ($p=0,001$) реже, чем при атрофическом варианте заболевания (преимущественно в виде начальной стадии).

Склероатрофический вариант СЛВ объединял в себе отрицательные черты как склерозирующего, так и атрофического вариантов. Атрофия вульвы отмечалась чаще, чем при склерозирующем варианте ($p=0,0001$), а депигментация кожи – чаще, чем при атрофическом ($p=0,001$) и статистически значимо не отличалась от склерозирующего варианта, хотя имела более выраженный характер. Быстро прогрессирующая атрофия, наряду со склерозированием кожи, при склероатрофическом варианте приводила к яркому проявлению развивающихся симптомов за короткий промежуток времени: более частый и тяжелый зуд ($p=0,001$), вульводиния (но в 1,3 раза реже атрофического варианта, $p=0,001$) и вестибулярный стеноз, который, вместе с тем, реже достигал III степени. Именно склероатрофический вариант СЛВ наиболее часто развивался в молодом и среднем возрасте, в то время как после 60 лет он не дебютировал ни у одной пациентки.

Крайне важно акцентировать внимание на отличных от других вариантов патогенетических механизмов развития стеноза преддверия влагалища у больных со склерозирующим вариантом СЛВ, для которого была характерна крайне медленная прогрессия атрофии, и даже через 10 и более лет довольно редко возникала ее окончательная стадия. В то же время склероз и гиалиноз кожи продолжал прогрессировать и приводил к ее ригидности в связи со значимым утолщением, в результате чего стеноз преддверия влагалища все-таки развивался и при этом варианте СЛВ, однако он не был связан с атрофией тканей.

У таких у больных с атрофическим вариантом СЛВ атрофия тканей возникала довольно быстро. Нередко СЛВ дебютировал именно с этого клинического признака, и уже в течение первых лет от начала заболевания развивалась промежуточная или окончательная стадия атрофии наружных половых органов. При этом истончение кожи приводило к ее частой травматизации с развитием воспаления тканей вульвы на фоне вторичного инфекционного процесса. Как следствие – фиброзирование слипание тканей с образованием спаек и более быстрое стенозирование преддверия влагалища (Рисунок 4.4.1).

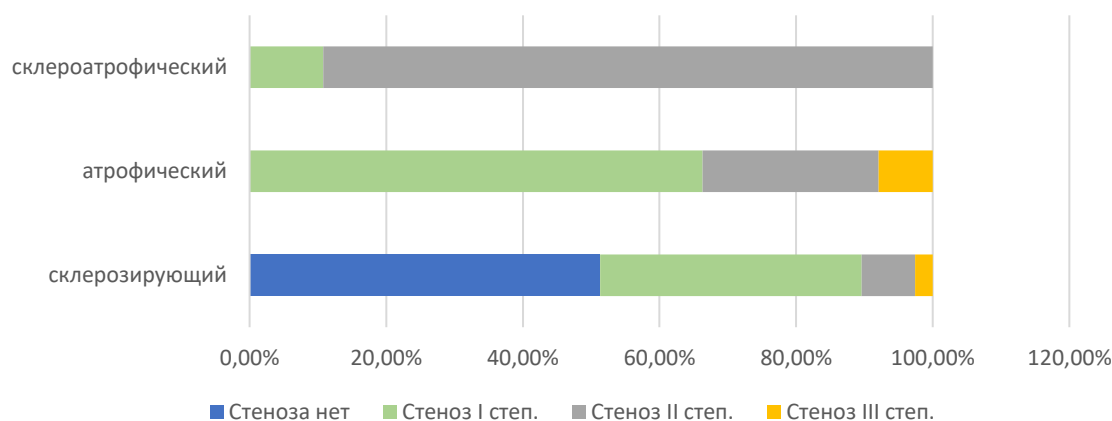


Рисунок 4.4.1 – Распределение пациенток с различными вариантами клинического течения СЛВ в зависимости от степени выраженности стеноза преддверия влагалища

. С учетом выявленных особенностей клинических признаков различных вариантов СЛВ была разработана оценочная таблица клинической стратификации СЛВ, которая позволяет практическому врачу на основании опроса и гинекологического осмотра определить вариант его течения (Таблица 4.4.5).

Таблица 4.4.5 – Оценочная таблица клинической стратификации СЛВ

Признаки	Варианты склеротического лихена (СЛВ)						
	Атрофический	Отметка (+ или V)	Склерозирующий	Отметка (+ или V)	Склероатрофический	Отметка (+ или V)	Комментарии
Объективные							
Пигментация	отсутствует		ярко выраженная		умеренно выраженная		*сочетается с атрофией НПО
	слабо выраженная				ярко выраженная*		
Атрофия наружных половых органов (НПО)	промежуточная стадия		отсутствует		промежуточная стадия*		*обязательно сочетается с депигментацией
	окончательная стадия		начальная стадия		окончательная стадия*		
Склероз и утолщение кожи	отсутствуют		ярко выраженные		умеренно выраженные*		*сочетаются с атрофией НПО
					ярко выраженные*		
Стеноз преддверия влагалища*	отсутствует		отсутствует		отсутствует		*Признак зависит от длительности заболевания ** развивается быстро, в течение 2-5 лет ***развивается долго, только после 10 лет от начала заболевания
	1 степень**		1 степень***		1 степень**		
	2 степень**		2 степень***		2 степень**		
	3 степень**		3 степень***		3 степень**		
Состояние кожи	Сухая, гладкая, блестящая по типу “пергаментной”		Сморщена и резко утолщена по типу “шагреневой”		«Пергаментной» или «шагреневая» кожа, или их сочетание		
Субъективные							
Зуд вульвы	отсутствует		легкий*		тяжелый*		*при длительности процесса менее 3 лет
	легкий		умеренный				
			тяжелый				
Поверхностная диспареуния, вульводина	Выраженная		Не выраженная или отсутствует		Умеренная		
					Выраженная		

Примечание: выбирается вариант клинического течения СЛВ на основании наибольшего количества отметок (+ или V).

ГЛАВА 5. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛАБОРАТОРНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНЫМИ ВАРИАНТАМИ СКЛЕРОТИЧЕСКОГО ЛИХЕНА ВУЛЬВЫ

5.1 Морфологические особенности тканей вульвы у пациенток с различными вариантами склеротического лихена вульвы

В результате проведенного морфологического исследования у всех пациенток из трех клинических групп был подтвержден диагноз «Склеротический лихен вульвы» и исключены признаки злокачественных изменений вульвы. Далее приведено описание морфологического исследования биоптатов вульвы у пациенток с различными вариантами СЛВ.

5.1.1 Данные морфологического исследования биоптатов вульвы у пациенток с атрофическим вариантом склеротического лихена вульвы

При морфологическом исследовании биоптатов вульвы пациенток с атрофическим вариантом СЛВ чаще всего наибольшие изменения наблюдались со стороны эпидермиса и поверхностных слоев дермы: отмечалось истончение кожи и ее компонентов. При этом в эпидермисе отмечалась резкая атрофия клеток многослойного плоского эпителия с участками повышенного ороговения (гиперкератоза и паракератоза). В некоторых случаях были выявлены участки фибриноидного некроза с окружающей лейкоцитарной клеточной инфильтрацией (Рисунок 5.1.1). Данные изменения указывали на наличие очагов острого язвенного повреждения эпидермиса на фоне дистрофических и регрессивных изменений многослойного плоского эпителия. В одних случаях количество клеточных слоев эпидермиса было уменьшено до 3–4 с избыточным образованием роговых чешуек в поверхностных слоях. Количество базальных клеток эпидермиса в 1 мкм не превышало 10, что свидетельствовало об атрофии резервного слоя эпидермиса (Рисунок 5.1.2).

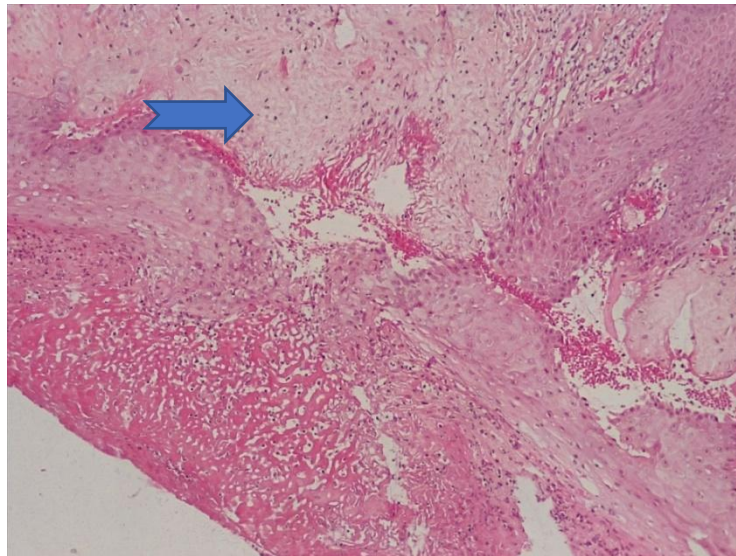


Рисунок 5.1.1 – Атрофический вариант СЛВ. Участок фибриноидного некроза с лейкоцитарной инфильтрацией многослойного плоского эпителия с развитием паракератоза, дискератоза. Развитие плотной волокнистой соединительной ткани в поверхностных слоях дермы с умеренной лимфо-гистиоцитарной инфильтрацией (стрелка). Окраска гематоксилином-эозином, x100

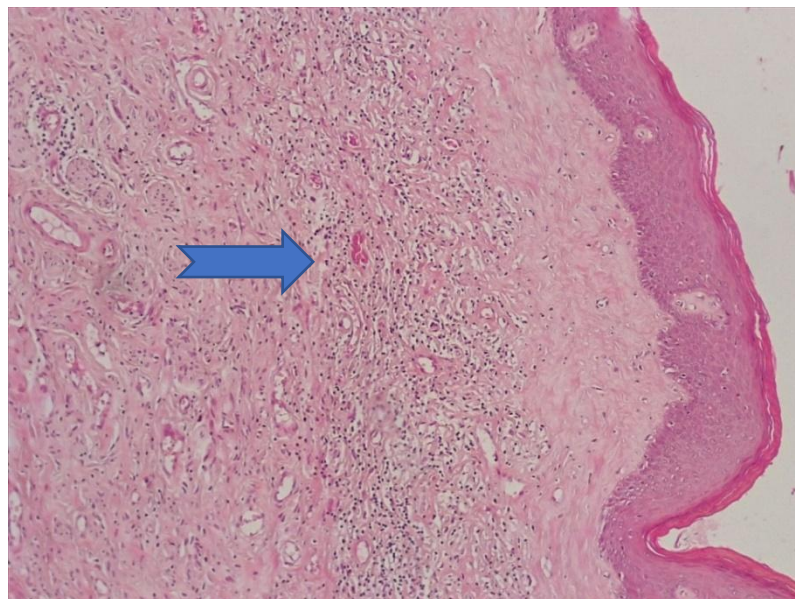


Рисунок 5.1.2 – Атрофический вариант СЛВ. Неравномерная атрофия и хроническое воспаление кожи с развитием фиброзной ткани (стрелка). Окраска гематоксилином-эозином, x100

Однако в биоптате некоторых пациенток с начальными проявлениями атрофического варианта СЛВ эпидермис был резко утолщен и содержал до 15-16 клеточных слоев, а на его поверхности в избытке были представлены роговые

эозинофильные массы. Базальные же слои эпидермиса содержали большое количество клеток, достигая 25–27 клеток на 1 мкм, что указывало на повышенную клеточную активность резервного слоя (Рисунок 5.1.3). При сравнительном анализе анамнеза и клинической картины с данными морфологического исследования установлено, что атрофия резервного слоя эпидермиса имела место в случаях длительного патологического процесса, в то время как на ранней стадии атрофического варианта СЛВ отмечалась повышенная клеточная активность резервного слоя, что, возможно, связано с компенсаторными возможностями организма. Данный факт подтверждает важность раннего выявления СЛ и раннего начала терапевтических и профилактических мероприятий.

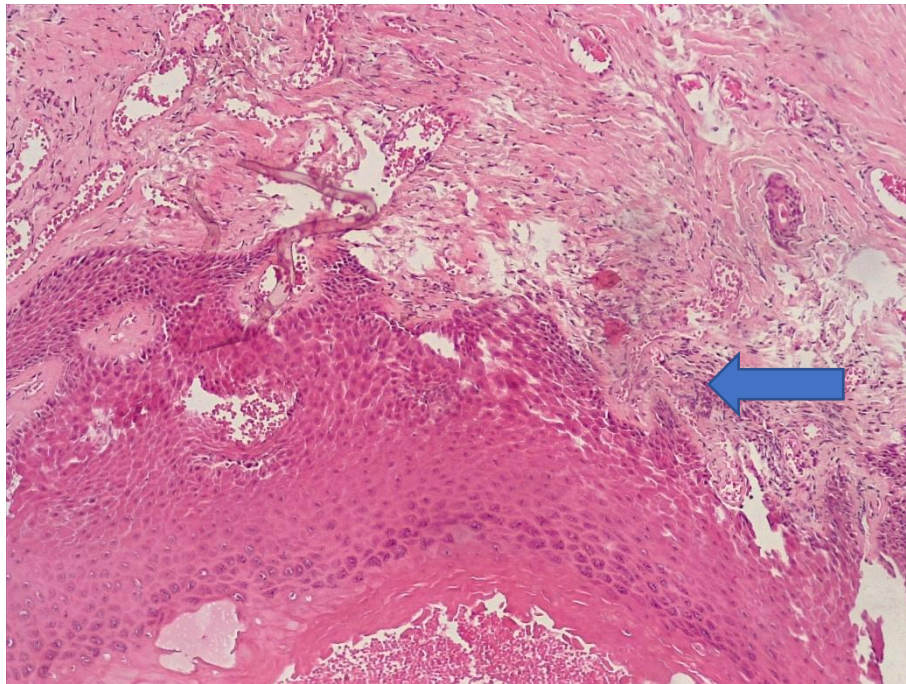


Рисунок 5.1.3 - Атрофический вариант СЛВ. Резкий гиперкератоз, акантоз многослойного плоского эпителия с гиперплазией базального слоя эпидермиса. Умеренная лимфо-гистиоцитарная инфильтрация поверхностных слоев дермы с развитием фиброзной ткани (стрелка). Неравномерный ангиоматоз дермы и полнокровие сосудов микроциркуляторного русла. Окраска гематоксилином-эозином, x100

В некоторых случаях как в поверхностных, так и в глубоких слоях дермы отмечалось развитие плотной волокнистой соединительной ткани с лимфо-гистиоцитарной клеточной инфильтрацией, неравномерным ангиоматозом и

кровенаполнением сосудов микроциркуляторного русла (Рисунки 5.1.3 и 5.1.4).

При специальных окрасках на гликоген (ШИК-реакция по Хочкиссу) сосочковый слой в большинстве случаев был резко сглажен, замещен фиброзной соединительной тканью с признаками отека и гиалиноза за счет инфильтрации белковыми эозинофильными ШИК+ массами (Рисунок 5.1.4).

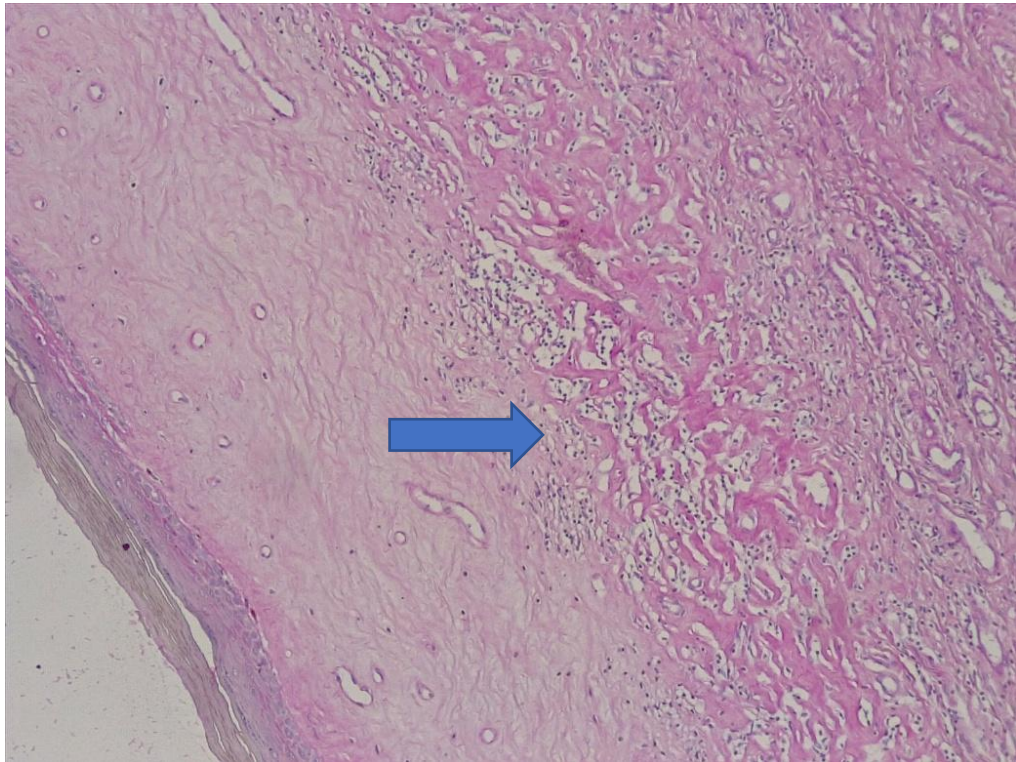


Рисунок 5.1.4 – Атрофический вариант СЛВ. Резкая атрофия эпидермиса с развитием выраженного фиброза поверхностных и глубоких слоев дермы. Умеренно-выраженная лимфо-плазмоцитарная и гистиоцитарная инфильтрация стромы, выраженный ангиоматоз дермы, инфильтрация белковыми эозинофильными массами (стрелка). ШИК-реакция по Хочкиссу, x100

При этом в глубоких слоях кожи имелись признаки хронического воспаления разной степени выраженности за счет лимфо-плазмоцитарной и гистиоцитарной инфильтрации с отложением белковых скоплений гиалина.

У пациенток с более длительным патологическим процессом на вульве отмечалось снижение количества гранул гликогена в цитоплазме клеток многослойного плоского эпителия как поверхностных, так и глубоких его слоев (Рисунок 5.1.5). Эти изменения локализовались в участках паракератоза,

акантотических тяжах, что вероятнее всего, было обусловлено, тяжелыми дистрофическими процессами в клетках эпителия.

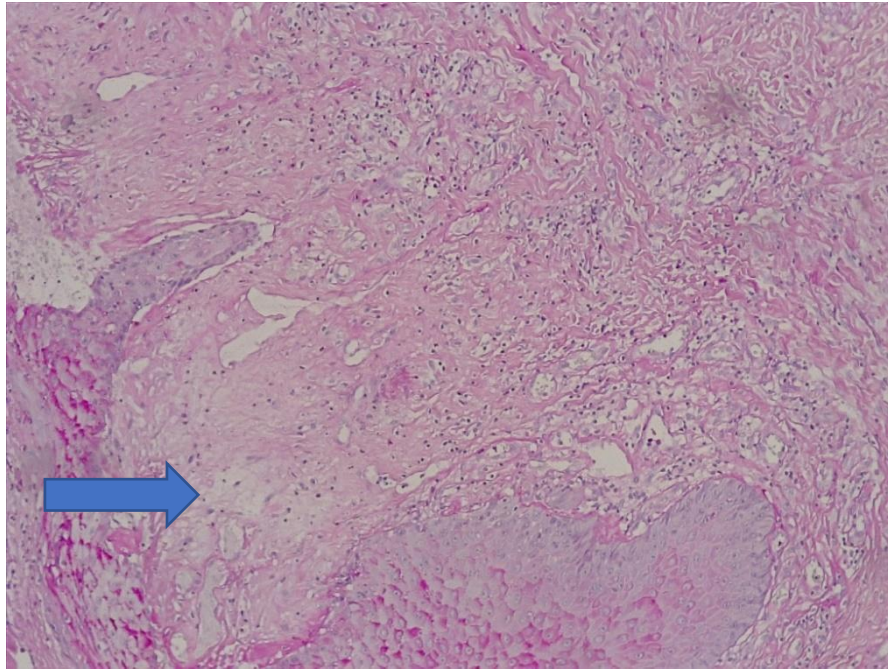


Рисунок 5.1.5 – Атрофический вариант СЛВ. В участках паракератоза (стрелка) отмечается снижение количества гликогена в клетках многослойного плоского эпителия, умеренно-выраженная лимфо-гистиоцитарная инфильтрация дермы с ангиоматозом. ШИК-реакция по Хочкису, x100

При специальном окрашивании методом пикро-Маллори с целью выявления компонентов соединительной ткани обращало на себя внимание наличие сети толстых коллагеновых волокон в дерме с неравномерным ее ангиоматозом. При этом количество сосудов микроциркуляторного русла было резко снижено в поверхностных слоях дермы, в то же время в участках хронического воспаления глубоких слоев дермы отмечался выраженный ангиоматоз за счет формирования новообразованных тонкостенных сосудов капиллярного типа.

При более длительном течении заболевания в поверхностных слоях дермы отмечалась фиброзная ткань с участками гиалиноза, умеренно выраженная лимфо-гистиоцитарная инфильтрация стромы, большое количество толстых коллагеновых волокон, окружающих сосуды различного калибра – мелкие артерии, артериолы (Рисунок 5.1.5. и 5.1.6). Последние были муфтообразно сдавлены, а просветы были щелевидные.

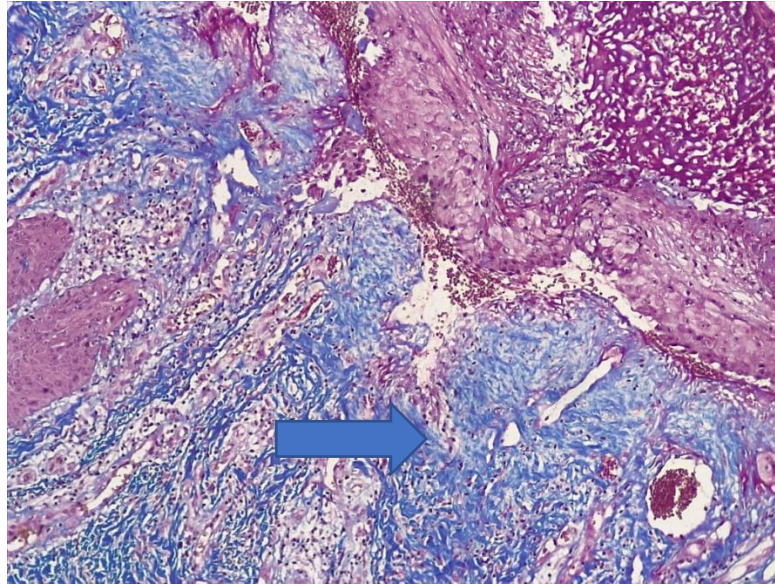


Рисунок 5.1.6 – Атрофический вариант СЛВ. Паракератоз, гиперкератоз многослойного плоского эпителия (стрелка). Выраженный фиброз поверхностных и глубоких слоев дермы со сдавлением просветов кровеносных сосудов, умеренно выраженной лимфо-гистиоцитарной инфильтрацией стромы. Окраска по пикро-Маллори, x100

Отдельные мелкие сосуды и в поверхностных слоях дермы были окружены и сдавлены плотной соединительной тканью, содержащей толстые коллагеновые волокна (Рисунок 5.1.7).

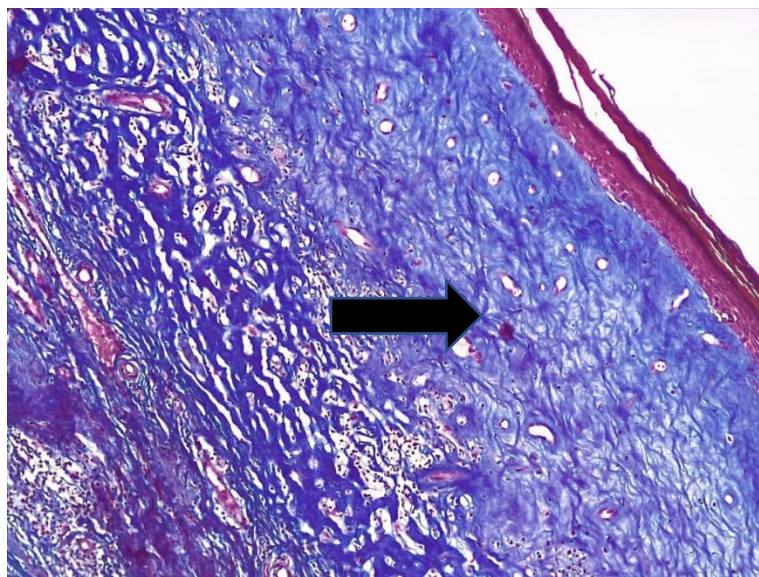


Рисунок 5.1.7 – Атрофический вариант СЛВ. Резкая атрофия эпидермиса. Развитие плотной фиброзной ткани в поверхностных и глубоких слоях дермы с умеренно-выраженной лимфо-гистиоцитарной инфильтрацией и ангиоматозом дермы (стрелка). Окраска по пикро-Маллори, x100

При этом количество эластических волокон в дерме было резко снижено вплоть до развития гипоеластоза, что указывало на значительную морфологическую перестройку ткани с преобладанием процессов атрофии эпидермиса и дермы с признаками хронического воспаления глубоких слоев дермы (Рисунок 5.1.8).

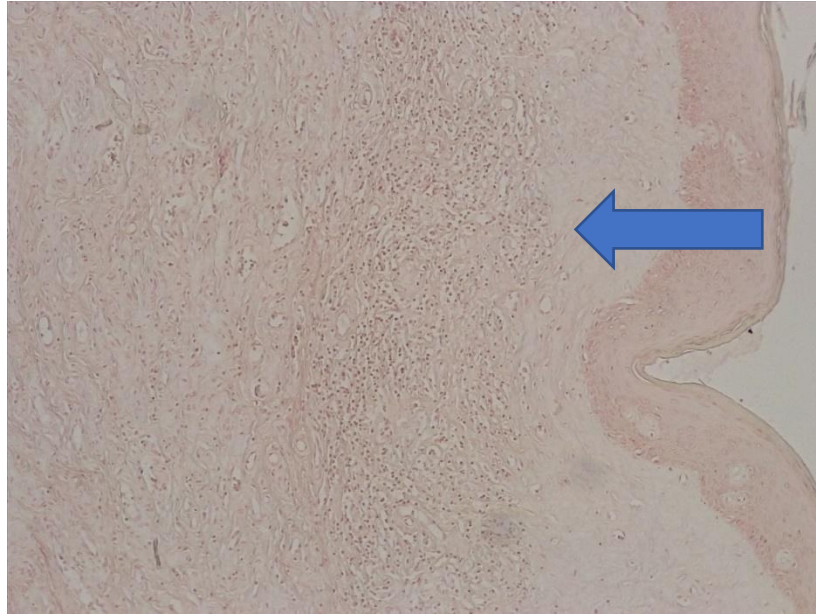


Рисунок 5.1.8 – Атрофический вариант СЛВ. Гипоеластоз. На фоне умеренно-выраженного хронического воспаления дермы отмечается резкий дефицит эластических волокон (стрелка). Окраска орсеином, x100

5.1.2 Данные морфологического исследования биоптатов вульвы у пациенток со склерозирующим вариантом склеротического лихена вульвы

Морфологическое исследование кожи вульвы при склерозирующем варианте СЛ также выявило наличие неравномерной, в большинстве случаев резко выраженной атрофии всех ее слоев, в том числе эпидермиса. Количество клеточных слоев эпидермиса было снижено в среднем от 2-3 до 3-4, а на его поверхности имелись немногочисленные эозинофильные роговые массы. В ряде случаев атрофичном в многослойном плоском эпителии с признаками ороговения выявлялись участки паракератоза и акантотические тяжи, а базальные клетки формировали отдельные клеточные скопления в очагах акантоза (до 6-7 в 1 мкм) (Рисунок 5.1.9).

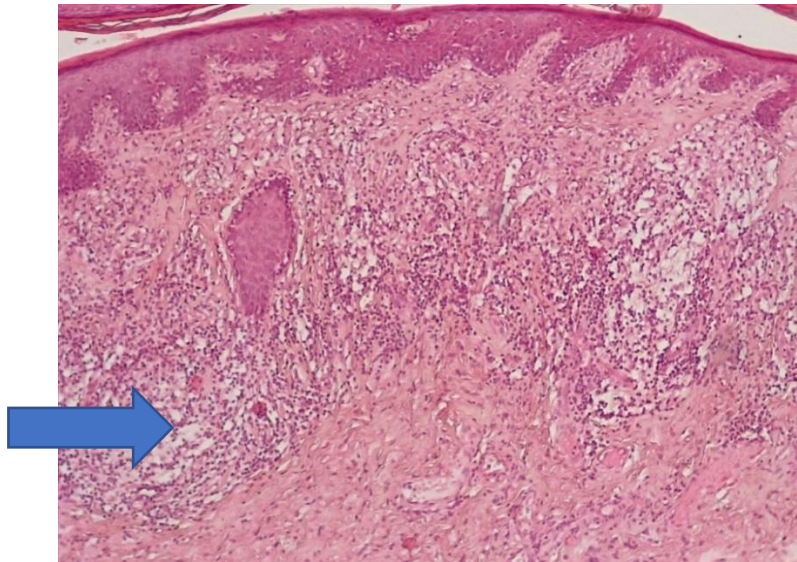


Рисунок 5.1.9 – Склерозирующий вариант СЛВ. На фоне неравномерной атрофии и акантоза многослойного плоского эпителия в поверхностных и глубоких слоях дермы резко выраженная лимфо-гистиоцитарная клеточная инфильтрация, развитие плотной соединительной ткани в дерме (стрелка). Окраска гематоксилин-эозином, x100

Данные изменения можно расценивать, с одной стороны, как результат дистрофических процессов клеток эпидермиса, с другой стороны – как признак базальноклеточной гиперактивности в участках акантоза, что является резервной зоной роста эпидермиса.

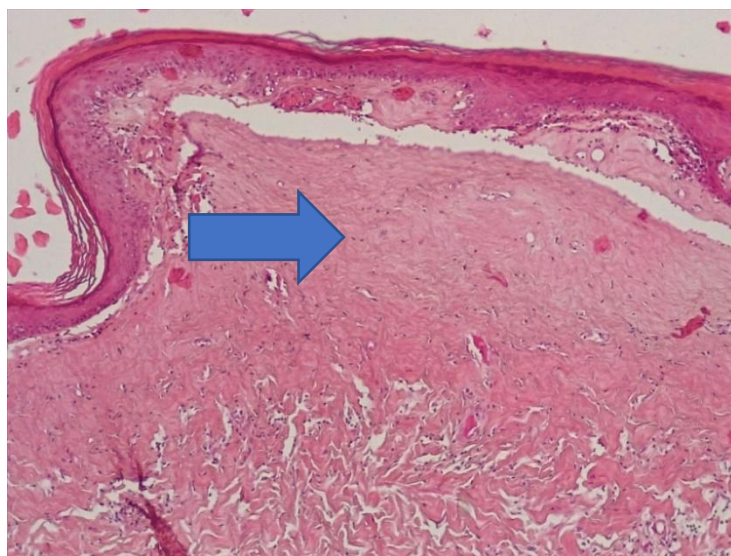


Рисунок 5.1.10 – Склерозирующий вариант СЛВ. Резкая атрофия клеток эпидермиса, неравномерный гиперкератоз, развитие плотной соединительной ткани в дерме (стрелка). Окраска гематоксилин-эозином, x100

Как видно на рисунке 5.1.10, поверхностные и глубокие слои дермы содержали плотную волокнистую соединительную ткань с большим количеством грубых коллагеновых волокон, переплетающихся в разных направлениях.

Количество кровеносных сосудов микроциркуляторного русла было резко редуцировано как в поверхностных, так и в глубоких отделах. В стенках кровеносных сосудов отмечалось развитие склероза и гиалиноза, что указывало на длительное нарушение сосудистой проницаемости в этой зоне (Рисунки 5.1.11 и 5.1.12). Кроме того, наряду с развитием фиброзной соединительной ткани в глубоких отделах дермы отмечалась разной степени выраженности (от умеренно выраженной до резко выраженной) лимфо-гистиоцитарная клеточная инфильтрация, что указывало на наличие очагового хронического воспаления (Рисунок 5.1.11). Хроническое воспаление было представленное клеточными популяциями лимфоцитов и макрофагов с окружающим развитием плотной соединительной ткани.

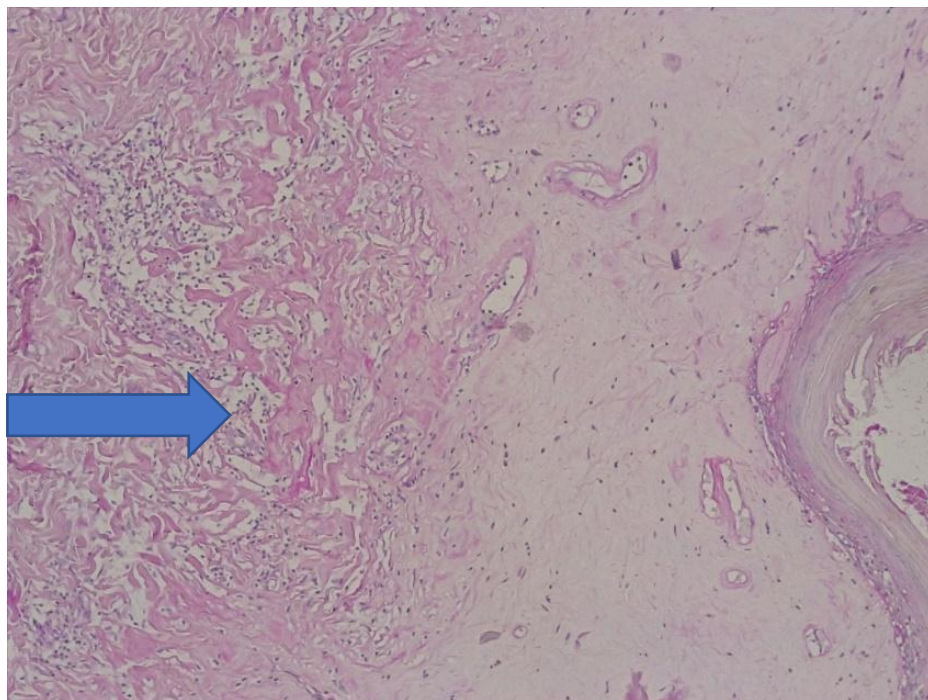


Рисунок 5.1.11 – Склерозирующий вариант СЛВ. Под атрофичным многослойным плоским эпителием находится фиброзная ткань с единичными редуцированными тонкостенными сосудами в поверхностных слоях дермы с отложением масс гиалина, умеренно выраженной лимфо-гистиоцитарной инфильтрацией глубоких слоев дермы (стрелка). ШИК-реакция по Хочкиссу, x100

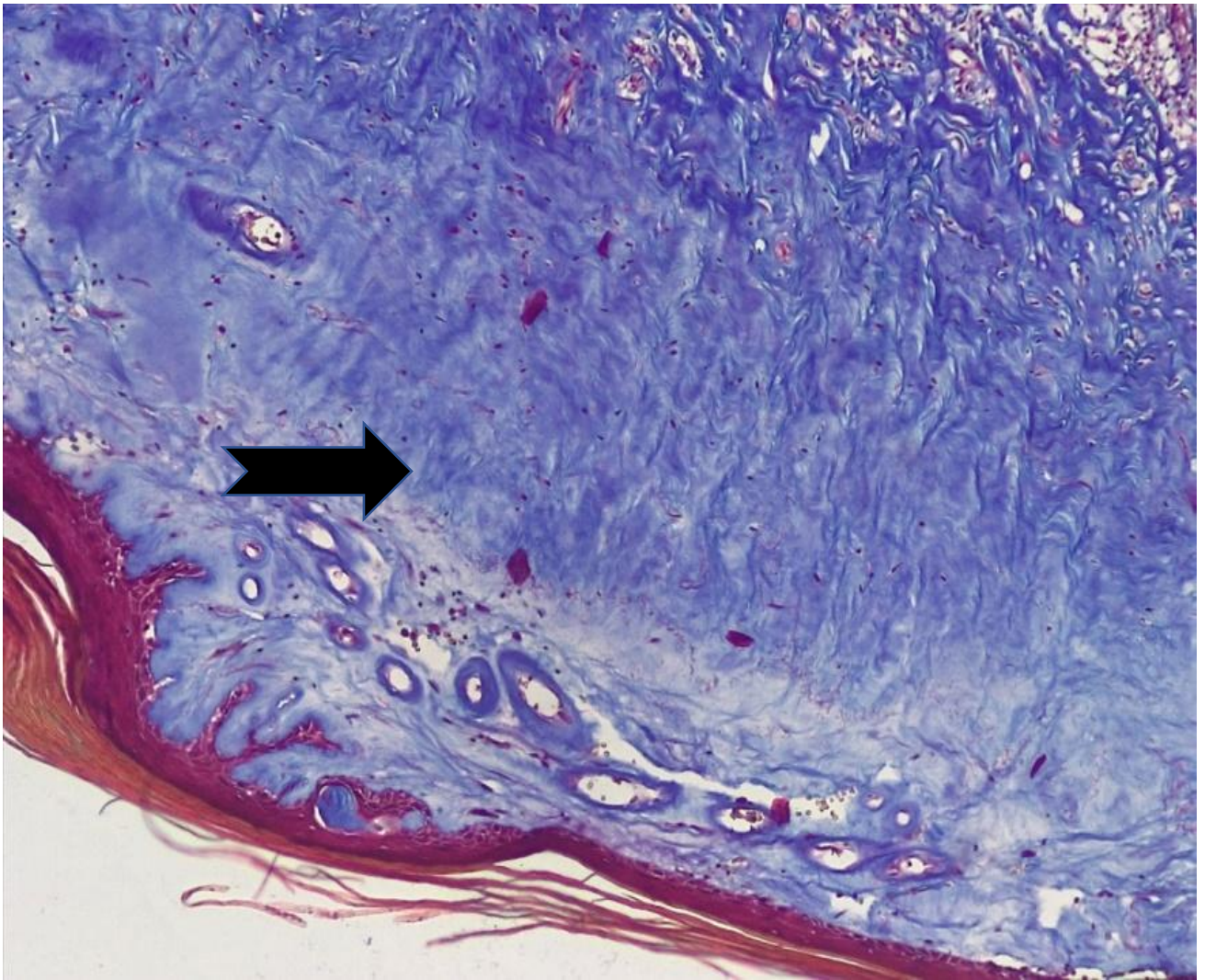


Рисунок 5.1.12 – Склерозирующий вариант СЛВ. Резкая атрофия клеток эпидермиса с участками гиперкератоза с выраженным фиброзом поверхностных и глубоких слоев дермы со склерозом и гиалинозом немногочисленных сосудов микроциркуляторного русла. Окраска по пикро-Маллори, $\times 200$

В случаях клинически более выраженного склероза вульвы в поверхностных и глубоких слоях дермы отмечалось новообразование тонкостенных сосудов микроциркуляторного типа, окруженных белковыми ШИК+ массами, воспалительным клеточным инфильтратом из лимфоцитов и гистиоцитов.

При этом кровеносные сосуды были «задавлены» толстыми коллагеновыми волокнами, просветы их нередко были деформированы (рисунки 5.1.13 и 5.1.14).

Стенки сосудов содержали ШИК+ вещества, что указывает на наличие плазматического пропитывания, а значит свидетельствует о нарушении сосудистой проницаемости в зоне хронического воспаления и фиброза.

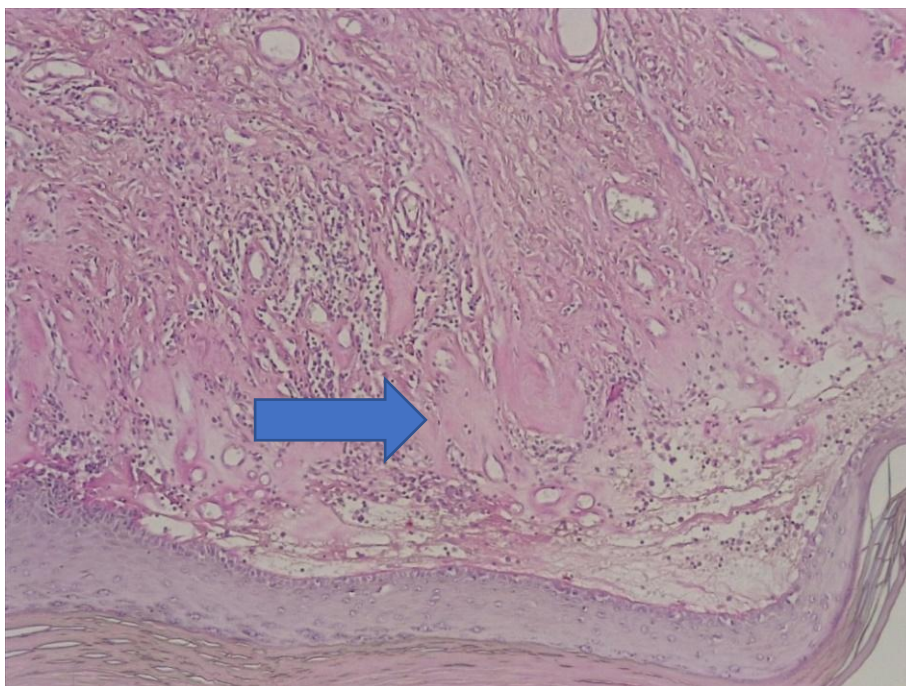


Рисунок 5.1.13 – Склерозирующий вариант СЛВ. Под атрофичным многослойным плоским эпителием с признаками ороговения и гиперкератоза (стрелка) отмечается умеренно выраженное хроническое воспаление поверхностных и глубоких слоев дермы с ангиоматозом, плазматическим пропитыванием стенок сосудов микроциркуляторного русла. ШИК-реакция по Хочкиссу, x100

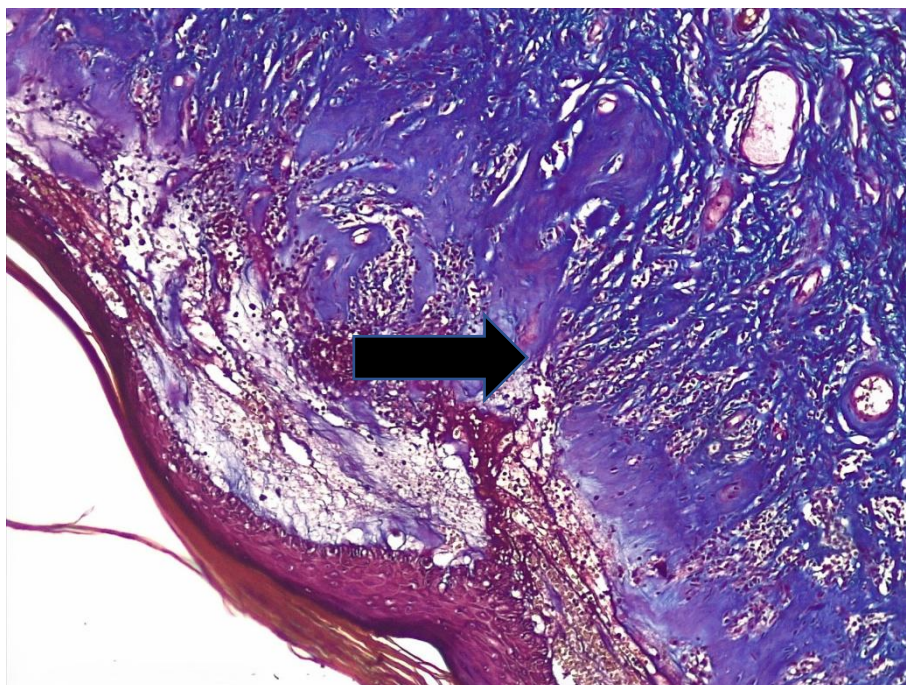


Рисунок 5.1.14 – Склерозирующий вариант СЛВ. Под атрофичным многослойным плоским эпителием с признаками ороговения отмечается выраженный фиброз дермы с умеренной лимфо-гистиоцитарной инфильтрацией и неравномерным ангиоматозом (стрелка). Окраска по Пикро-Маллори, x100

5.1.3 Данные морфологического исследования биоптатов вульвы у пациенток со склероатрофическим вариантом склеротического лихена вульвы

При проведении морфологического исследования тканей вульвы пациенток со склероатрофическим вариантом СЛВ также отмечалась резкая атрофия кожи за счет клеток эпидермиса и дермы, уменьшение клеточных слоев эпидермиса от 2-3 до 4-5 с участками повышенного ороговения (гиперкератоз). Количество базального слоя было снижено в разных случаях от 2-3 до 5-6 клеток в 1 мкм, что указывает на снижение функционального резерва эпидермиса. При длительном течении патологического процесса клетки базального слоя имели признаки дистрофии. В поверхностных слоях дермы отмечался фиброз с отложением масс гиалина, редукция кровеносных сосудов мелкого калибра, окруженных клеточным воспалительным инфильтратом из лимфоцитов и макрофагов (Рисунки 5.1.15 - 5.1.18).

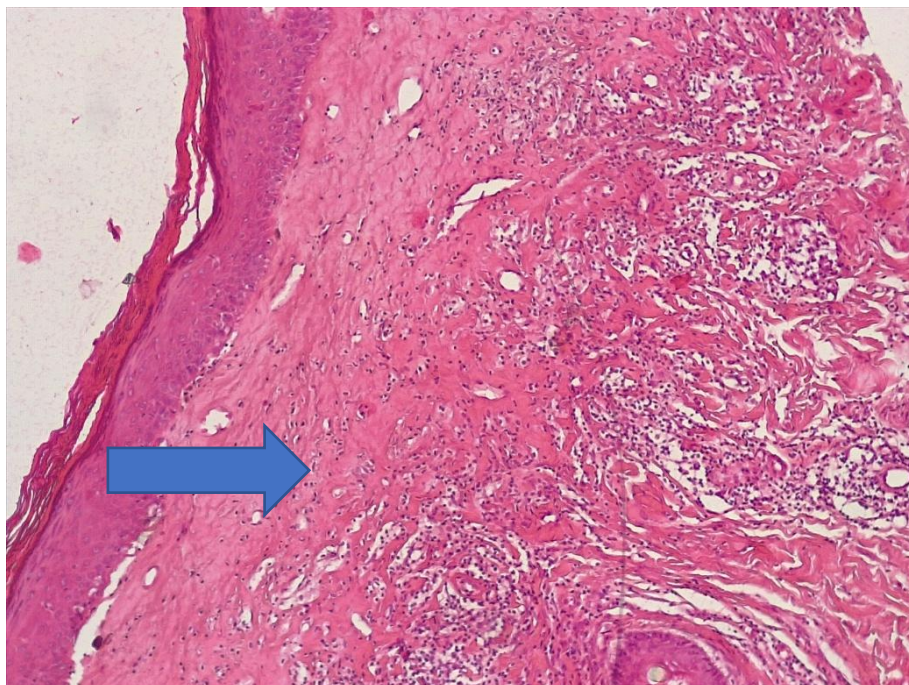


Рисунок 5.1.15 – Склероатрофический вариант СЛ. Резкая атрофия клеток эпидермиса с участками повышенного ороговения с развитием фиброзной соединительной ткани с лимфо-гистиоцитарной инфильтрацией дермы (стрелка).
Окраска гематоксилином-эозином, x100

При наличии клинически участков эксфолиаций при морфологическом исследовании в поверхностных слоях дермы кровеносные сосуды были неравномерно эктазированы, а в их стенках отмечалось развитие рыхлой и плотной соединительной ткани (Рисунок 5.1.19).

В глубоких слоях дермы отмечалось развитие плотной соединительной (фиброзной) ткани, содержащей немногочисленные кровеносные сосуды с признаками склероза стенок и перекалибровкой их просветов (Рисунок 5.1.20).

В некоторых случаях в поверхностных и глубоких слоях дермы в большом количестве присутствовали мелкие кровеносные сосуды, что указывает на компенсаторный ангиоматоз – неоангиогенез.

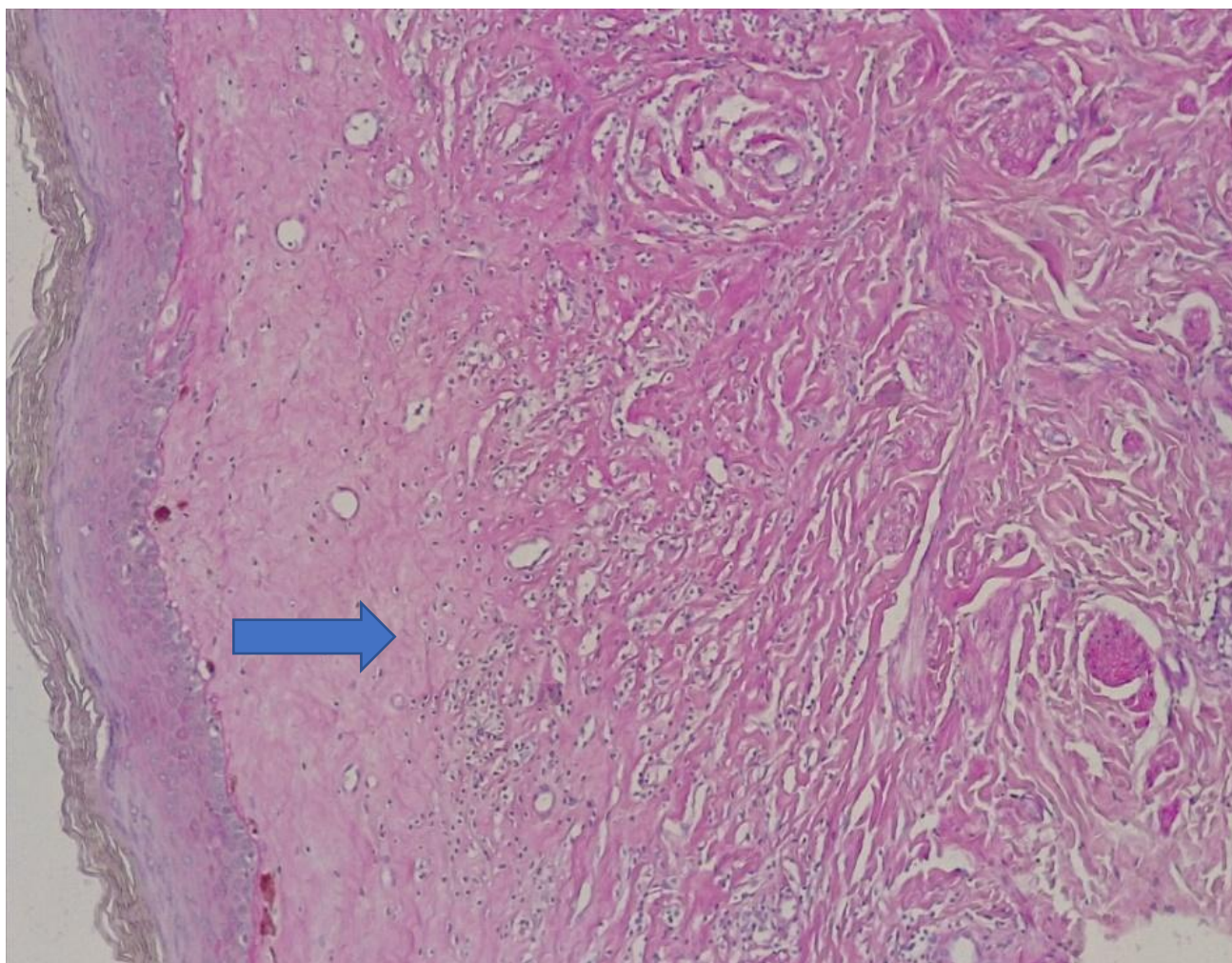


Рисунок 5.1.16 – Склероатрофический вариант СЛВ. Резкая атрофия и дистрофия клеток эпидермиса, выраженный фиброз и гиалиноз поверхностных слоев дермы с редукцией сосудов микроциркуляторного русла, развитием фиброзной ткани в глубоких слоях дермы (стрелка). ШИК-реакция по Хочкиссу, x100

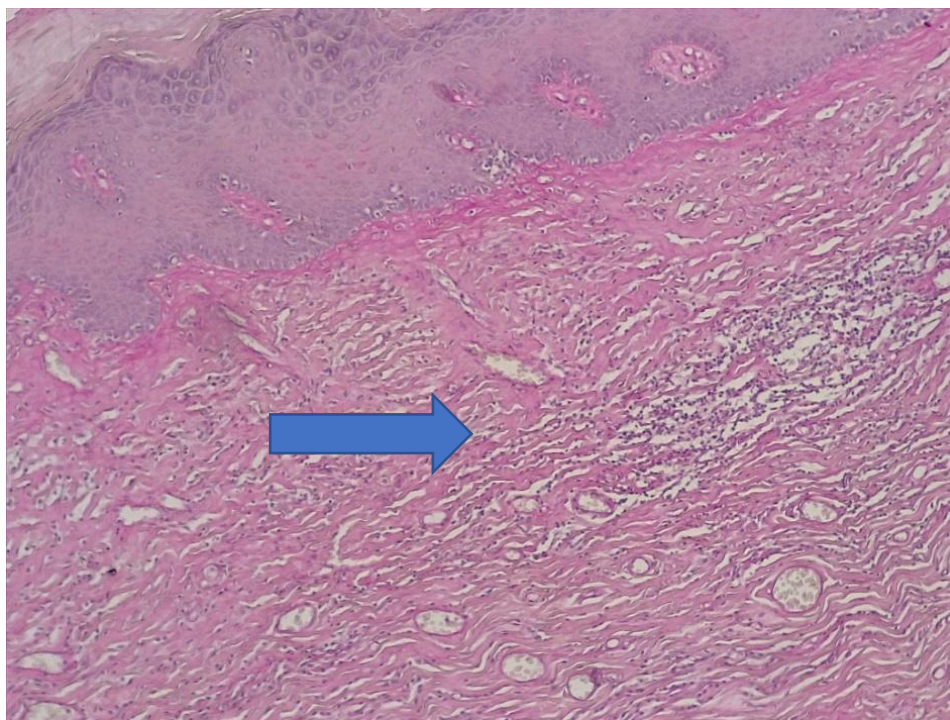


Рисунок 5.1.17 – Склероатрофический вариант СЛ. Неравномерная атрофия и гиперкератоз многослойного плоского эпителия, умеренно выраженное хроническое воспаление дермы с развитием фиброзной ткани (стрелка). Окраска гематоксилином-эозином, x100

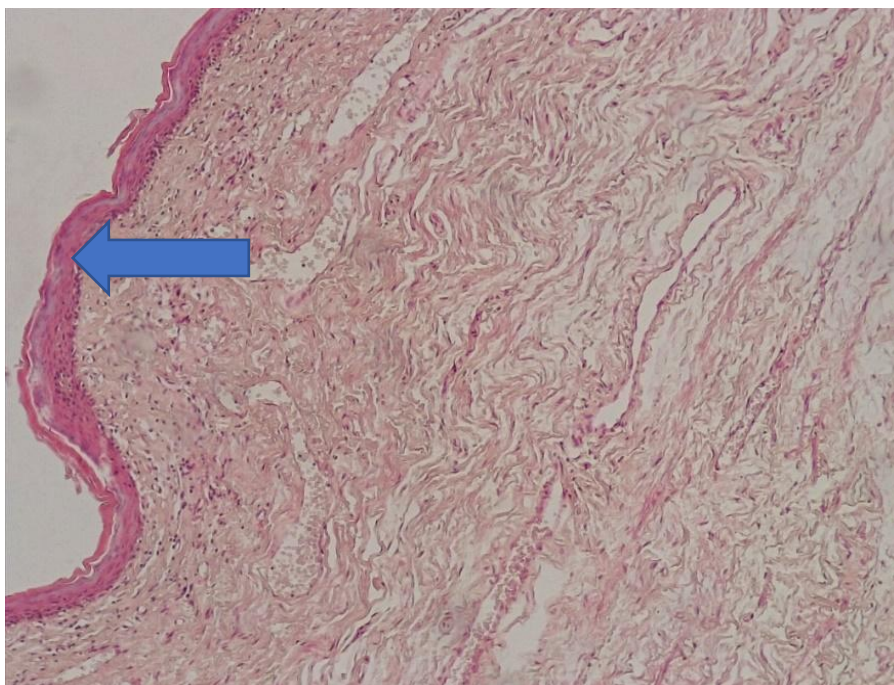


Рисунок 5.1.18 – Склероатрофический вариант СЛ. Резкая атрофия клеток эпидермиса (стрелка), слабовыраженная лимфо-гистиоцитарная инфильтрация поверхностных слоев дермы, фиброзная ткань в дерме. Окраска гематоксилином-эозином, x100

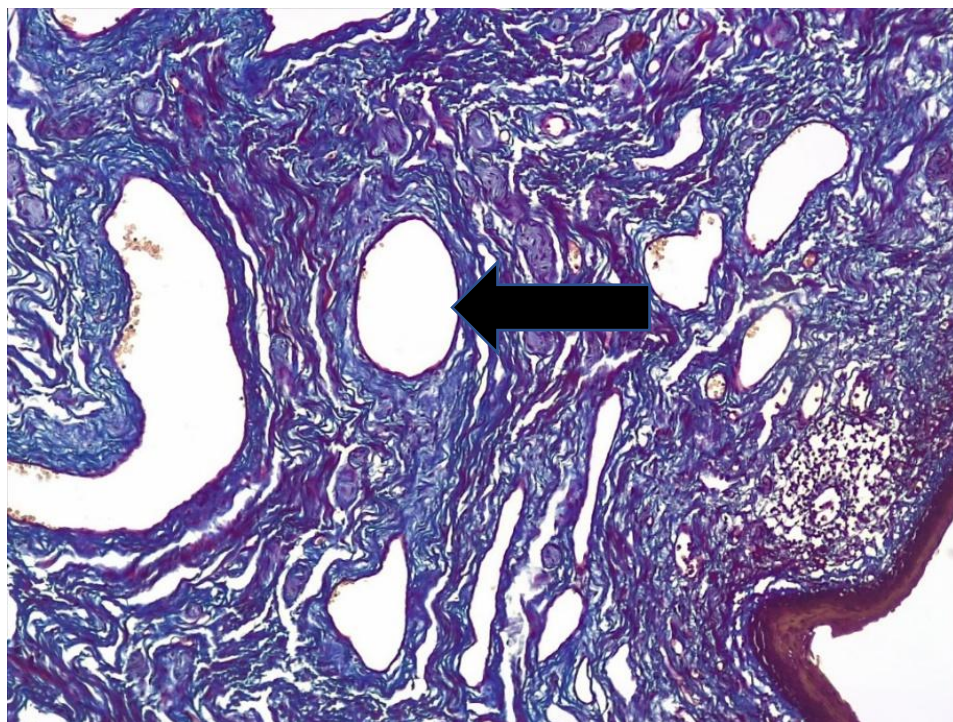


Рисунок 5.1.19 – Склероатрофический вариант СЛ. Резкая эктазия просветов кровеносных сосудов дермы с развитием фиброзной ткани в дерме с лимфогистиоцитарной инфильтрацией стромы (стрелка). Окраска по Пикро-Маллори, x100

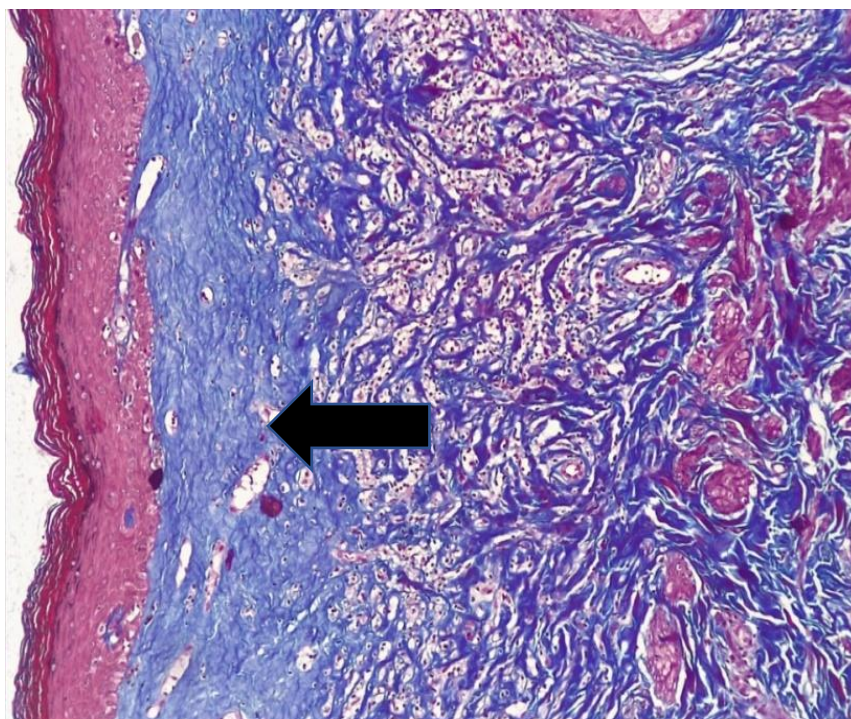


Рисунок 5.1.20 – Склероатрофический вариант СЛ. Резкая атрофия клеток эпидермиса, фиброз и гиалиноз поверхностных слоев дермы, склероз и перекалибровка сосудов мелкого калибра глубоких слоев дермы (стрелка). Окраска по Пикро-Маллори, x100

В случае длительного течения патологического процесса отмечалось резко выраженное сдавление мелких кровеносных сосудов в поверхностных слоях дермы за счет фиброзной соединительной ткани с гиалинозом стромы (Рисунок 5.1.21).

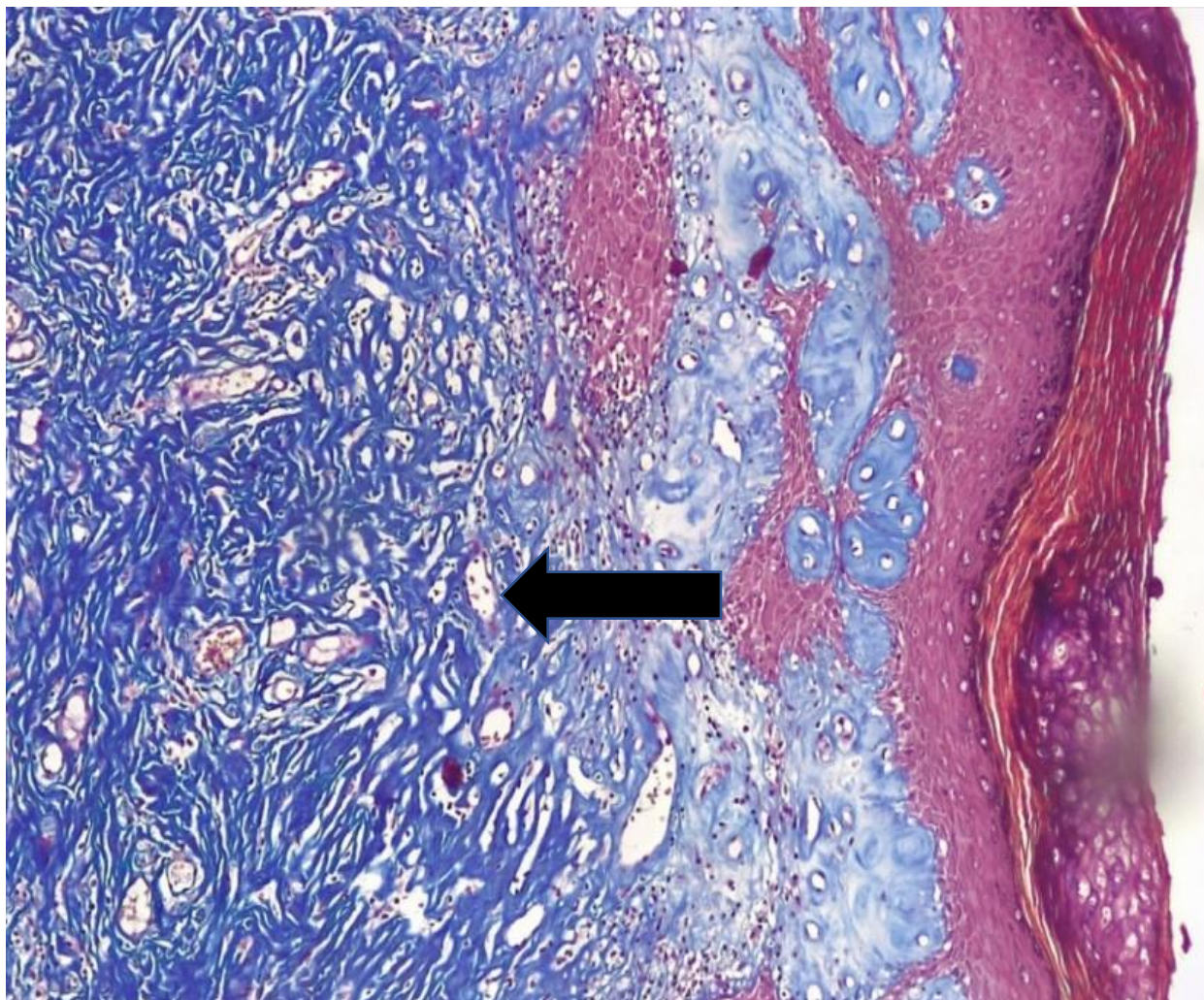


Рисунок 5.1.21 – Склероатрофический вариант СЛ. Под атрофичным многослойным плоским эпителием с признаками гиперкератоза отмечается фиброзная отечная ткань со сдавлением кровеносных сосудов (стрелка) и умеренно выраженной лимфо-гистиоцитарной инфильтрацией дермы. Окраска по Пикро-Маллори, x100

5.1.4 Схожие и отличительные морфологические характеристики различных вариантов склеротического лихена вульвы

В результате анализа полученных результатов морфологического исследования кожи вульвы у пациенток с различными вариантами СЛ были

выявлены некоторые общие черты для всех трех клинических групп:

- уменьшение количества клеточных слоев эпидермиса и кровеносных сосудов,
- поверхностные и глубокие слои дермы содержали плотную волокнистую соединительную ткань с большим количеством грубых коллагеновых волокон, переплетающихся в разных направлениях.
- в стенках кровеносных сосудов отмечалось развитие склероза и гиалиноза.
- стенки сосудов содержали ШИК+ вещества, что указывает на наличие плазматического пропитывания, а значит свидетельствует о нарушении сосудистой проницаемости в зоне хронического воспаления и фиброза.

В то же время морфологическое исследование кожи пациенток с атрофическим вариантом СЛ выявило некоторые характерные особенности:

- резкая атрофия клеток многослойного плоского эпителия эпидермиса,
- атрофия резервного слоя эпидермиса, о чем свидетельствовало уменьшение количества базальных клеток эпидермиса в 1 мкм (не выше 10);
- резкое снижение количества сосудов микроциркуляторного русла в поверхностных слоях дермы и участки хронического воспаления глубоких слоев дермы с выраженным ангиоматозом за счет формирования новообразованных тонкостенных сосудов капиллярного типа;
- количество эластических волокон в дерме было также резко снижено вплоть до развития гипоэластоза (преобладание процессов атрофии эпидермиса и дермы с признаками хронического воспаления глубоких слоев дермы).

Морфологическое исследование кожи вульвы пациенток со склерозирующим вариантом СЛВ характеризовалось:

- атрофией разной степени выраженности за счет клеток эпидермиса, но с повышенным его ороговением (гиперкератозом) (в отличие от атрофического варианта),
- снижением функционального резерва эпидермиса (но менее выраженным, чем при атрофическом варианте),
- фиброзом и отложением масс гиалина в поверхностных слоях дермы с

резко выраженным сдавлением мелких кровеносных сосудов за счет фиброзной соединительной ткани с гиалинозом стромы.

Для склероатрофического варианта СЛВ также были характерны как резкая атрофия дермы и эпидермиса, так и выраженный гиперкератоз клеток эпидермиса. При этом в случаях длительного течения заболевания клетки базального слоя имели признаки дистрофии. В глубоких слоях дермы отмечалось развитие плотной соединительной (фиброзной) ткани, содержащей немногочисленные кровеносные сосуды с признаками склероза стенок и перекалибровкой их просветов.

Важно отметить, что признаки хронического воспаления глубоких слоев дермы были характерны для всех вариантов течения СЛВ.

5.2 Цитокиновые маркеры различных вариантов склеротического лихена вульвы

В ходе проведения иммунологического исследования были выявлены статистически значимые отклонения в показателях исследуемых цитокинов относительно контрольной группы, а также в зависимости от варианта СЛВ. Кроме того, в группе больных со склерозирующим вариантом заболевания были выявлены различия в показателях цитокинах, в зависимости от выраженности склеротических изменений тканей вульвы (Таблица 5.2.1).

Так, исследование содержания IL-20, участвующего в репарации эпителия при воспалительных процессах, обнаружило выраженную тенденцию к снижению его концентрации при атрофическом варианте СЛВ, тогда как при склероатрофическом варианте и, особенно, при склерозирующем варианте с выраженными склеротическими признаками имело место статистически значимое увеличение показателя ($p < 0,0001$; $p < 0,015$).

При этом слабая выраженность склеротических признаков в группе пациенток со склерозирующим вариантом СЛВ сопровождалась лишь тенденцией к увеличению плазменного содержания IL-20 относительно возрастной нормы (Рисунок 5.2.1).

Таблица 5.2.1 – Содержание цитокинов в сыворотке крови пациенток с различными клиническими вариантами СЛВ, Ме (Q0,25-Q0,75)

Показатель	Контроль n = 60	Варианты склеротического лишена вульвы			
		Атрофический, n = 101	Склерозирующий, n = 154		Склеро- атрофический, n =37
			Минимальные склеротические признаки, n = 59	Максимальные склеротические признаки, n = 95	
IL-20, пкг/мл	7,66 (1,71-20,60)	4,91 (3,54-8,11)	12,46 (10,86-12,91) p<0,012*	29,83 (26,68-55,43) p < 0,0001*	17,72 (14,97-24,17) p < 0,015*
IL-10, пкг/мл	3,41 (3,03-3,65)	3,4 (3,1-3,4)	2,875 (2,28-2,99)	1,40 (1,22-1,60) p < 0, 01	3,6 (1,95-4,72)
TNFα, пкг/мл	1,830 (1,61-1,95)	0,66 (0,583-0,940) p < 0,03*	2,65 (2,22-3,15) p < 0,03*	5,11 (4,95-6,15) p < 0,009*	1,67 (1,51-2,01)
IL-23, пкг/мл	16,6 (12,98-20,71)	19,01 (18,0-38,5) p < 0,012*	16,35 (15,00-19,30)	34,70 (27,0-58,4) p < 0,001*	22,00 (17,6-26,9) p < 0,018*
IFNγ, пкг/мл	18,17 (17,71-19,00)	8,83 (8,258-9,300) p < 0,03*	19,34 (18,62-19,91)	30,11* (29,85-31,75) p < 0,01	19,64 (19,23-20,96) p < 0,03*

Примечание: * - достоверность отличий от контроля

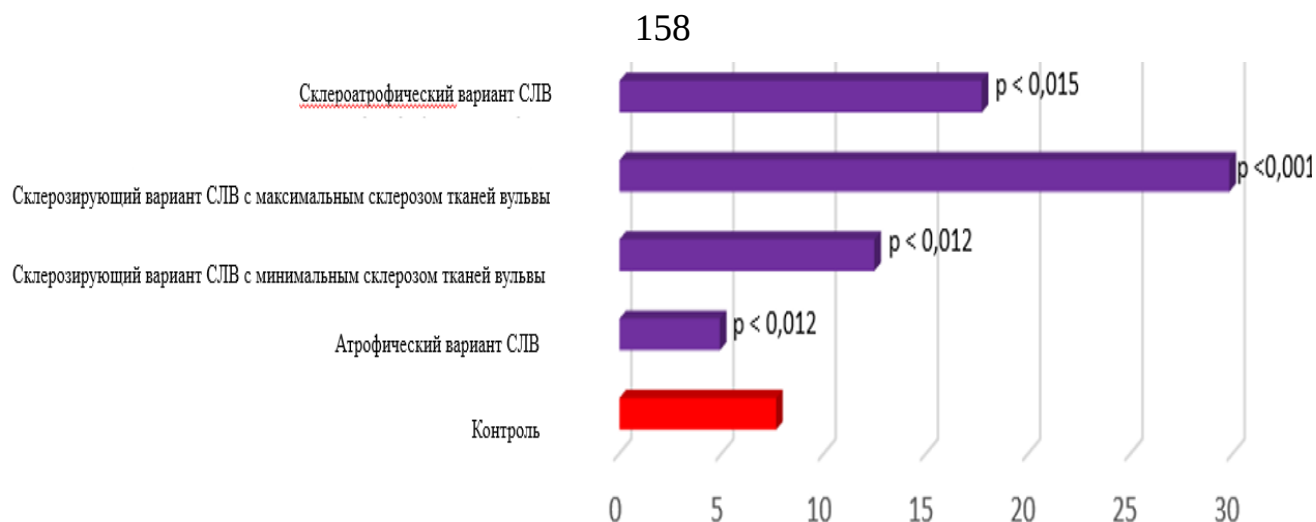


Рисунок 5.2.1 – Содержание IL-20 в крови больных с различными вариантами СЛВ относительно контроля, пг/мл

Проведенными исследованиями также выявлено статистически значимое возрастание уровня содержания IL-23 в сыворотке крови пациенток всех клинических групп, за исключением больных склерозирующим СЛВ с минимальной выраженностью склероза тканей, у которых концентрация данного цитокина находилась в пределах контрольных значений (Рисунок 5.2.2).

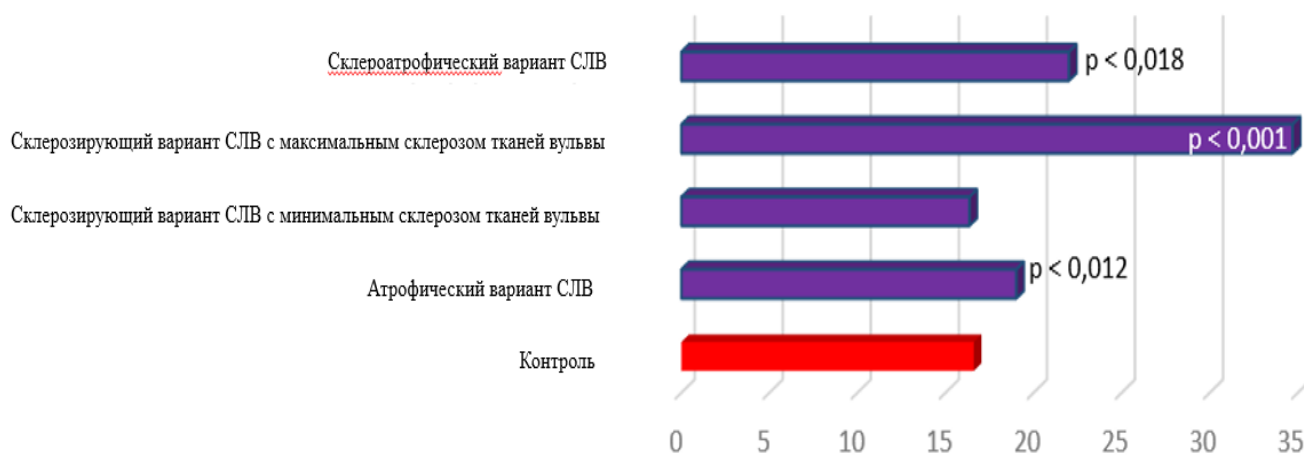


Рисунок 5.2.2 – Содержание IL-23 в крови больных с различными вариантами СЛВ относительно контроля, пг/мл

В соответствии с Рисунком 5.2.2 наиболее выраженное (в 2,7 раза) увеличение плазменного содержания IL-23 отмечено у больных склерозирующим вариантом СЛВ с максимально выраженными склеротическими изменениями ($p < 0,0001$), тогда как при том же варианте лихена у больных с незначительными

(минимальными) склеротическими изменениями кожи статистической разницы в уровне данного цитокина относительно контроля установлено не было. В случае атрофического варианта повышение содержания IL-23 хоть и было статистически значимым относительно контроля, однако гораздо менее выраженным, чем при склерозирующем и склероатрофическим вариантах СЛВ.

При анализе уровня содержания провоспалительного цитокина TNF α также был отмечен разнонаправленный характер его изменений (Рисунок 5.2.3).

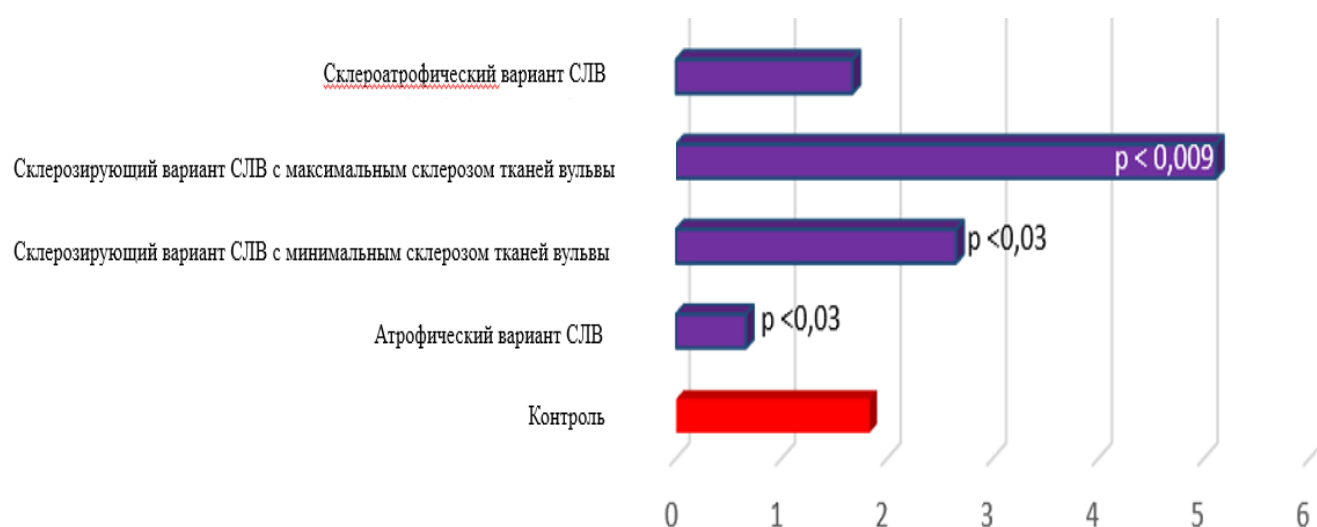


Рисунок 5.2.3 – Содержание TNF α в крови больных с различными вариантами СЛВ относительно контроля, пкг/мл

В соответствии с Рисунком 5.2.3, содержание TNF α статистически значимо ($p < 0,03$) снижается в группе с атрофическим вариантом СЛВ и увеличивается в группе со склерозирующим вариантом. При этом наиболее выраженное (в 2,8 раза относительно контроля) увеличение концентрации отмечается у больных с максимально выраженным склерозом тканей вульвы.

Что же касается содержания регуляторного IFN γ в крови исследуемых, то у всех больных СЛВ, за исключением женщин со склерозирующим вариантом заболевания с минимально выраженными склеротическими изменениями, было установлено статистически значимое отклонение в его содержании относительно контрольной группы статистически значимое его повышение ($p < 0,001$; $p < 0,03$) (Рисунок 5.2.4). При этом при атрофическом варианте имело место статистически

значимое снижение IFN γ содержания относительно контроля, в то время как при склероатрофическом и склерозирующем варианте СЛВ с выраженным склерозом тканей установлено статистически значимое увеличение плазменного содержания данного цитокина в 1,1 раза и в 1,7 раза, соответственно.

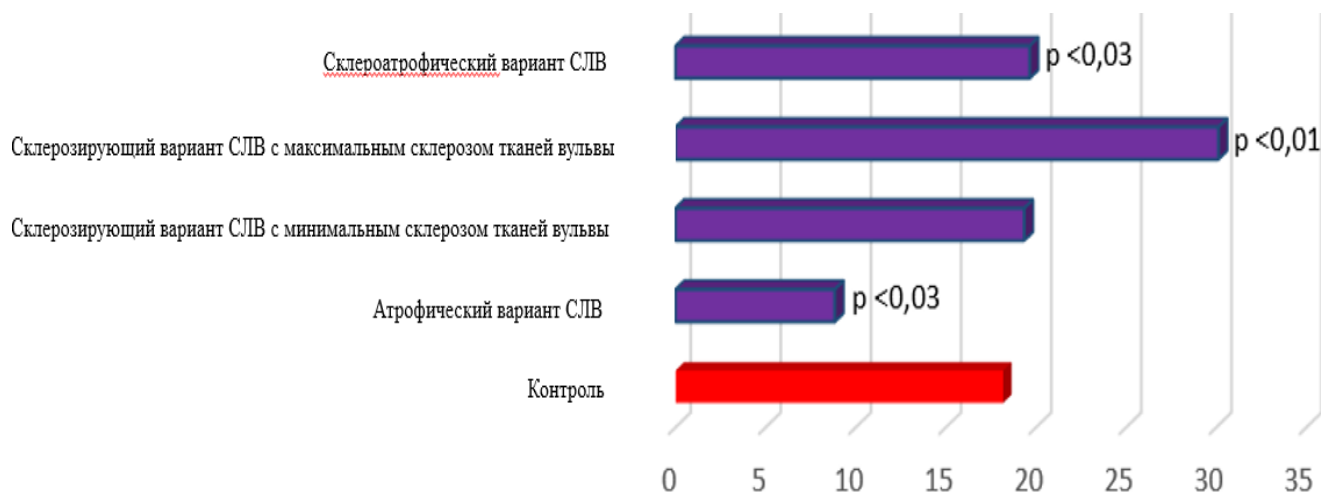


Рисунок 5.2.4 – Содержание IFN γ в крови больных с различными вариантами СЛВ относительно контроля, пкг/мл

Что касается противовоспалительного цитокина IL-10, то его плазменное содержание оказалось статистически значимо снижено относительно контрольной группы только у больных с выраженными склеротическими изменениями кожи вульвы при склерозирующем варианте заболевания, а также имело тенденцию к снижению у больных той же группы, но с минимально выраженными склеротическими поражениями вульвы (Рисунок 5.2.5).

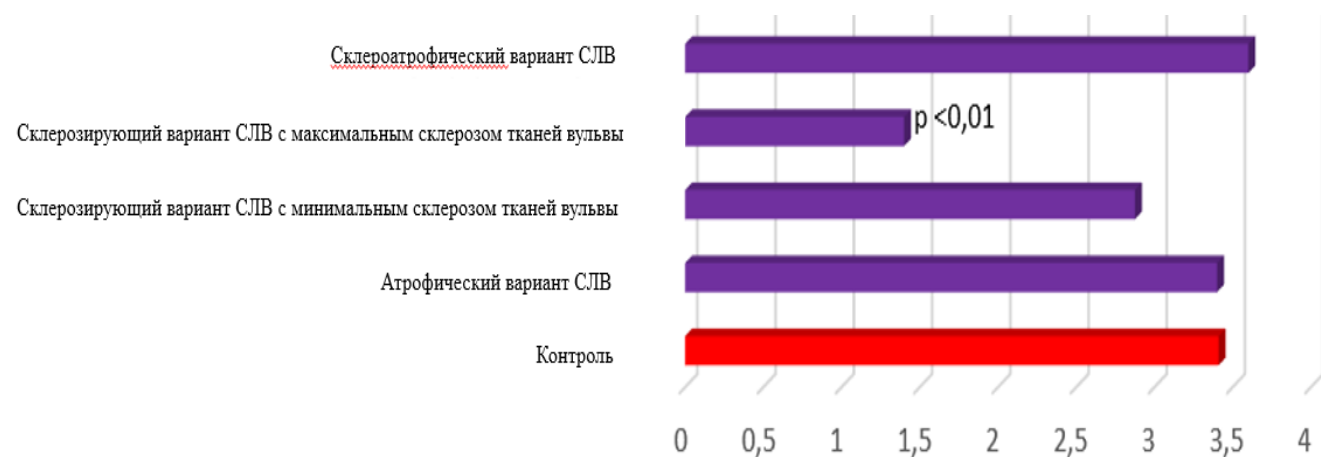


Рисунок 5.2.5 – Содержание IL-10 в крови больных с различными вариантами СЛВ относительно контроля, пкг/мл

Полученные в исследовании результаты в итоге позволили определить цитокиновые профили различных вариантов СЛВ (Рисунки 5.2.6 - 5.2.8).

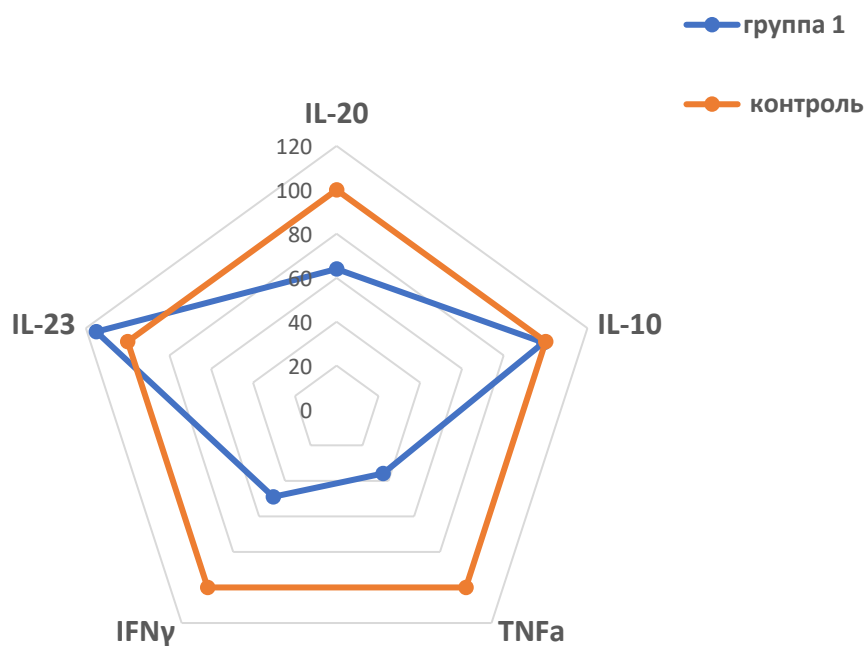


Рисунок 5.2.6 – Цитокиновый профиль сыворотки крови больных с атрофическим вариантом СЛВ (в % от контроля)

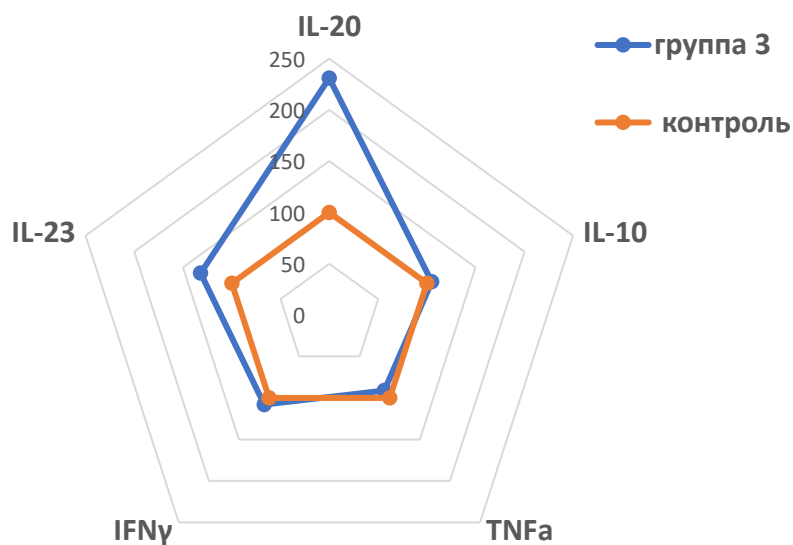


Рисунок 5.2.7 – Цитокиновый профиль сыворотки крови больных со склероатрофическим вариантом СЛВ (в % от контроля)

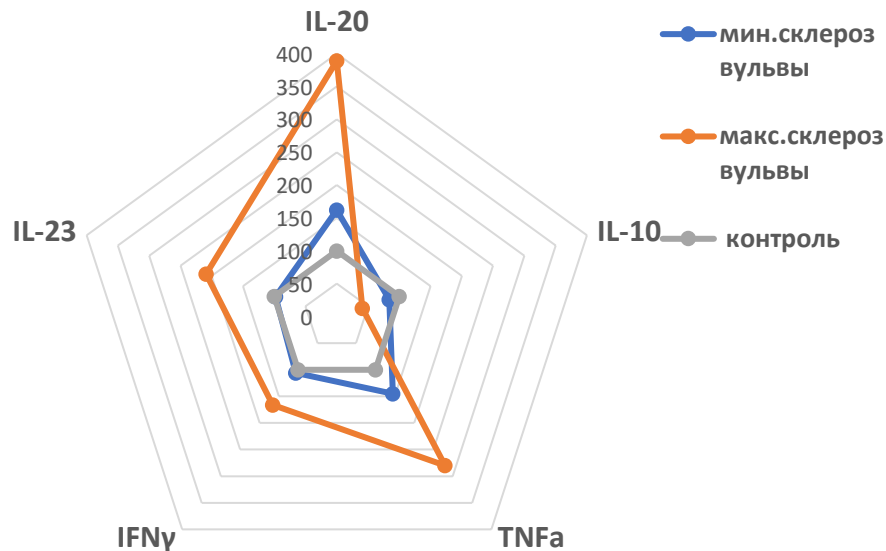


Рисунок 5.2.8 – Цитокиновый профиль сыворотки крови больных склерозирующим вариантом СЛВ (в % от контроля)

Таким образом, проведенными иммунологическими исследованиями продемонстрирована возможность использования оценки IL-20, IL-23, TNFα, IFNγ и IL-10 в качестве биомаркеров клинических вариантов течения СЛВ:

- для атрофического варианта характерно увеличение концентрации IL-23 (в 1,2 раза относительно контроля, $p < 0,03$) со снижением TNFα и IFNγ соответственно в 2,8 ($p < 0,03$) и 2,1 раза ($p < 0,03$);

- для склероатрофического варианта СЛВ характерно увеличение концентраций IL-20, IL-23 и IFNγ соответственно в 2,3 ($p < 0,015$), 1,3 ($p < 0,018$) и 1,1 раза ($p < 0,03$);

- для склерозирующего с выраженными склеротическими изменениями – максимальное возрастание уровней IL-20 (в 3,9 раза, $p < 0,001$), IL-23 (в 2,1 раза, $p < 0,001$), TNFα (в 2,8 раза, $p < 0,009$) и IFNγ (в 1,7 раза, $p < 0,01$), а также снижение содержания IL-10 в 2,4 раза ($p < 0,01$).

Полученные результаты позволили разработать клинко-иммунологическую классификацию СЛВ с выделением трех вариантов заболевания (склерозирующий, атрофический и склероатрофический), а также предложить алгоритм персонифицированной диагностики СЛВ (Рисунок 5.2.9).

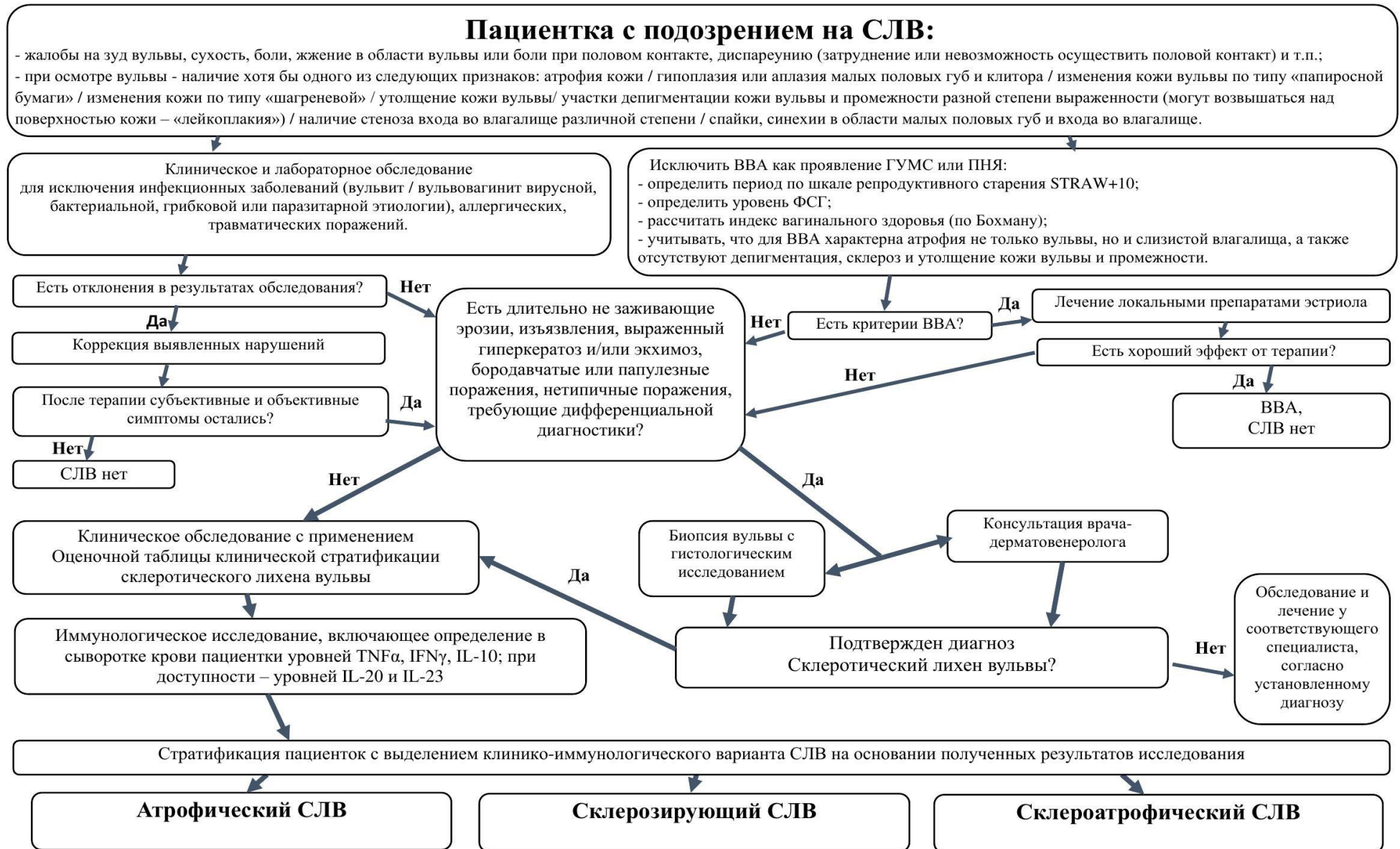


Рисунок 5.2.9 – Алгоритм персонафицированной диагностики склеротического лихена вульвы

ГЛАВА 6. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ И ПЕРСОНИФИЦИРОВАННОГО АЛГОРИТМА ТЕРАПИИ И ПРОФИЛАКТИКИ РЕЦИДИВОВ СКЛЕРОТИЧЕСКОГО ЛИХЕНА ВУЛЬВЫ

6.1 Клинико-иммунологическая оценка эффективности комплексной терапии обострения склеротического лихена вульвы

Учитывая выявленную роль цитокинов в патогенезе различных клинических вариантов течения СЛВ, интерес представляла оценка возможности коррекции нарушений экспрессии цитокинов посредством иммунотерапии в период обострения заболевания.

С учетом полученных данных об изменениях ряда цитокинов в сыворотке исследуемых, пациенткам с различными вариантами СЛВ была проведена комплексная терапия с применением дезоксирибонуклеата натрия и с определением ее клинической и иммунологической эффективности. Применяли препарат по схеме: 1 ампула (15 мг/мл) внутримышечно 1 раз в сутки, с интервалом в 48 часов (всего на курс 10 инъекций) в сочетании с местными (на область вульвы, перед сном) аппликациями растительного (льняного) масла.

Исследование содержания IL-20, IL-23, TNF α , IFN γ и IL-10 в сыворотке крови проводилось до и через 1 месяц после иммунотерапии. Результаты проведенного исследования представлены на Рисунках 6.1.1–6.1.3.

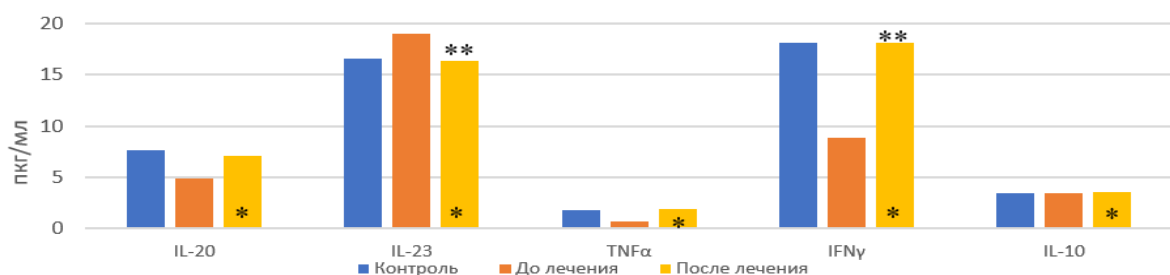


Рисунок 6.1.1 – Сывороточное содержание цитокинов у больных с атрофическим вариантом СЛВ до и после комплексной терапии (в сравнении с контролем).

Примечание: *отсутствие статистической значимости различий по сравнению с контролем ($p > 0,05$); **статистическая значимость различий по сравнению с уровнем цитокинов до лечения ($p < 0,03$)

В соответствии с Рисунком 6.1.1, у больных с атрофическим вариантом СЛВ содержание исследуемых цитокинов после комплексной терапии было статистически не отличимо ($p > 0,05$) от уровня женщин из группы контроля, при этом наибольшее статистически значимое снижение концентрации цитокинов отмечено в отношении исходно высоких IL-23 и IFN γ ($p < 0,012$ и $p < 0,03$ соответственно).

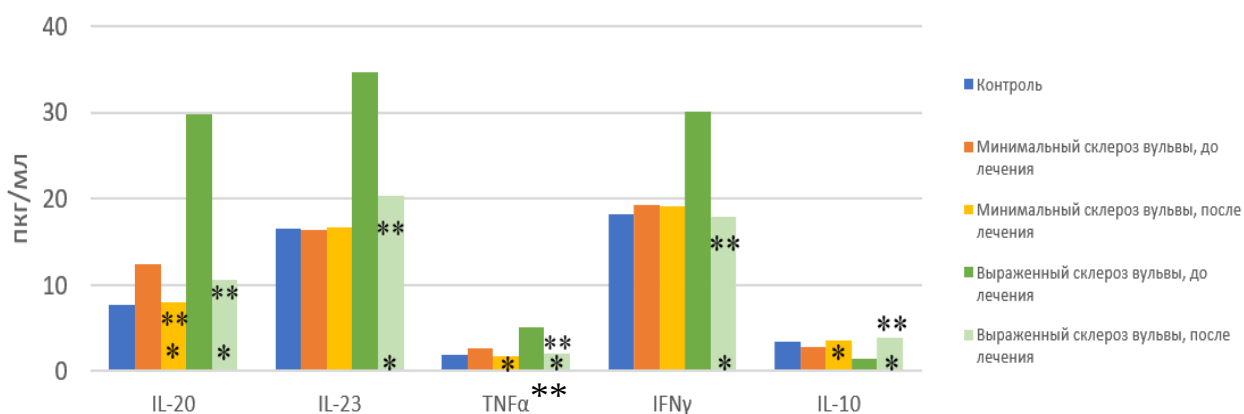


Рисунок 6.1.2 – Сывороточное содержание цитокинов у больных со склерозирующим вариантом СЛВ до и после комплексной терапии (в сравнении с контролем), в зависимости от выраженности склероза вульвы.

Примечание: *отсутствие статистической значимости различий по сравнению с контролем ($p > 0,05$); **статистическая значимость различий по сравнению с уровнем цитокинов до лечения ($p < 0,03$)

В соответствии с Рисунком 6.1.2 у больных склерозирующим вариантом СЛВ с максимальными склеротическими изменениями тканей вульвы, у которых до лечения был установлен наиболее выраженный цитокиновый дисбаланс, после комплексной терапии выявлено статистически значимое снижение исходно высокого уровня IL-20 в 2,8 раз ($p < 0,0001$), TNF α в 2,5 раза ($p < 0,002$), IL-23 в 1,7 раз ($p < 0,012$) и IFN γ в 1,6 раз ($p < 0,002$), а также достоверное увеличение исходно сниженного уровня IL-10 в 2,5 раза ($p < 0,002$). Исключением стал только IL-23, уровень которого достоверно ($p < 0,012$) снизился после лечения в 1,7 раз, но все же остался статистически значимо более высоким относительно группы контроля ($p < 0,01$), вероятно, ввиду его максимально повышенного уровня до лечения. У пациенток с минимальными склеротическими изменениями вульвы при СЛВ

отмечена нормализация сывороточного содержания $\text{TNF}\alpha$ и IL-20 в виде статистически значимого снижения их концентрации в сыворотке исследуемых до уровня контрольных значений. При этом исходно нормальные показатели остальных исследуемых цитокинов остались в пределах значений, статистически не отличающихся от контрольных уровней ($p>0,05$).

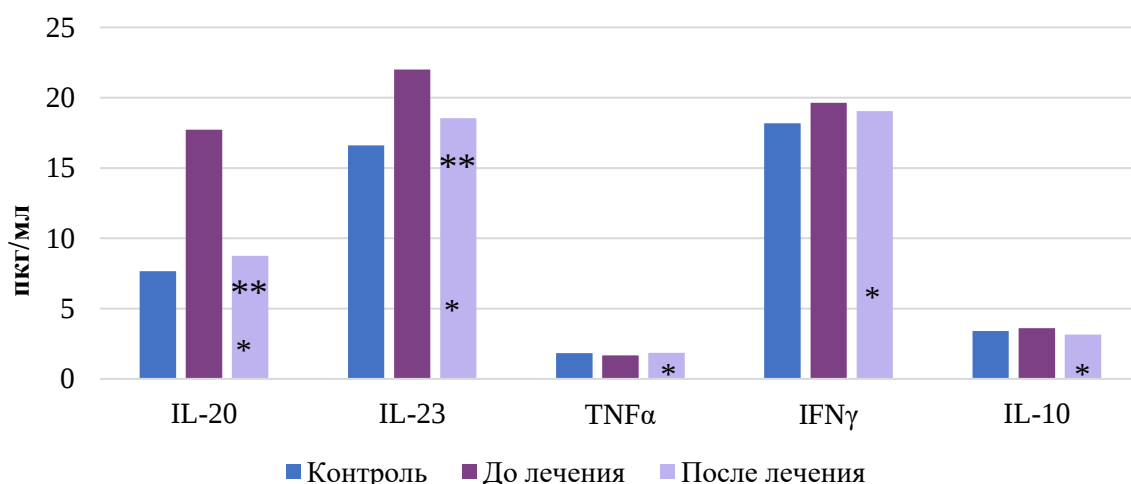


Рисунок 6.1.3 – Плазменное содержание цитокинов у больных со склероатрофическим вариантом СЛВ до и после комплексной терапии (в сравнении с контролем).

Примечание: *отсутствие статистической значимости различий по сравнению с контролем ($p>0,05$); ** – статистическая значимость различий по сравнению с уровнем цитокинов до лечения ($p<0,03$)

Согласно Рисунку 6.1.3, в группе склероатрофического варианта СЛВ была отмечена схожая динамика в виде достоверного снижения плазменной концентрации исходно повышенных уровней IL-20 ($p<0,0001$) и IL-23 ($p<0,012$) в 2 и 1,2 раза, соответственно, а также отсутствия статистически значимой разницы между исходно нормальными показателями содержания $\text{TNF}\alpha$, IL-10 и IFN γ до и после проведенной иммунотерапии ($p>0,05$).

Полученные результаты подтверждают иммунологическую эффективность дезоксирибонуклеата натрия, о чем свидетельствует достоверное снижение (p от $<0,0001$ до $<0,03$) содержания исходно высоких и увеличение исходно низких концентраций цитокинов с вхождением в пределы контрольных значений после проведенной иммунотерапии (отсутствие достоверных различий между уровнями

контроля и уровнями цитокинов после лечения, $p>0,05$), а также отсутствие влияния иммунотерапии на исходно нормальные показатели.

Наряду с нормализацией иммунологических показателей, через 1 месяц после проведенного курса лечения у значительной части пациенток было отмечено клиническое улучшение в отношении основных субъективных критериев - зуда вульвы и вульводинии (Рисунки 6.1.4 и 6.1.5), в том числе межгрупповая оценка динамики жалоб, в зависимости от вариантов течения СЛВ (Таблицы 6.1.1 и 6.1.2).

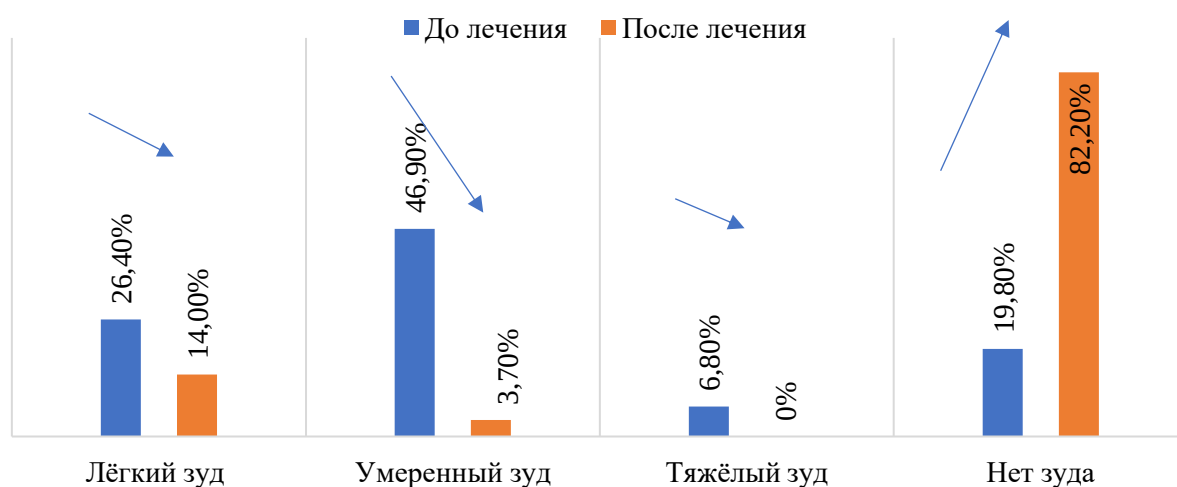


Рисунок 6.1.4 – Динамика наличия и выраженности зуда вульвы у пациенток основной группы (все 3 варианта СЛВ) до и после комплексной терапии

Таблица 6.1.1 – Распределение наличия и тяжести зуда вульвы у больных с различными вариантами клинического течения СЛВ до и после лечения дезоксирибонуклеатом натрия

Проявления	Склеротический лихен вульвы			
	Склерозирующий, п, %	Атрофический, п, %	Склероатрофический, п, %	Всего, п, %
До лечения				
Лёгкий зуд	39 (25,3%)	38 (37,5%)	-	77 (26,4%)
Умеренный зуд	103 (66,9%)	5 (62,5%)	29 (78,4%)	137 (46,9%)
Тяжёлый зуд	12 (7,8%)	-	8 (21,6%)	20 (6,8%)
Нет зуда	-	58 (57,4%)	-	58 (19,8%)
Всего	154	101	37	292
Средний показатель	1,82±0,55	0,48±0,59	2,22±0,42	1,40±0,88
После лечения				
Лёгкий зуд	21 (13,6%)	12 (11,9%)	8 (21,6%)	↓ 41 (14,0%)

Проявления	Склеротический лихен вульвы			
	Склерозирующий, п, %	Атрофический, п, %	Склероатрофический, п, %	Всего, п, %
Умеренный зуд	7 (4,5%)	- (0)	4 (10,8%)	↓ 11 (3,7%)
Тяжёлый зуд	- (0)	- (0)	- (0)	↓ -0 (0)
Нет зуда	126 (81,8%)	89 (88,1 %)	25 (67,5%)	↑ 240 (82,2%)
Всего	154	101	37	292
Средний показатель	0,23±0,52 (p=0,001)	0,12±0,33 (p=0,001)	0,43±0,69 (p<0,01)	0,22±0,49 (p=0,001)

Как видно из Таблицы 6.1.1, достоверное снижение ($p=0,001$; $p<0,01$) жалоб на зуд вульвы и его выраженность после иммунотерапии отмечено при всех вариантах СЛВ, но особенно выраженное – при склерозирующем и склероатрофическом (в 7,9 раз и в 5,2 раза, соответственно), что связано с исходно более частыми жалобами на зуд до проведения комплексной терапии. причем критериев тяжелого зуда вульвы не было выявлено ни у одной пациентки. Важно также отметить отсутствие зуда вульвы после иммунотерапии у 81,8% пациенток со склерозирующим вариантом СЛВ, в то время как до лечения не было ни одной больной без подобной жалобы.

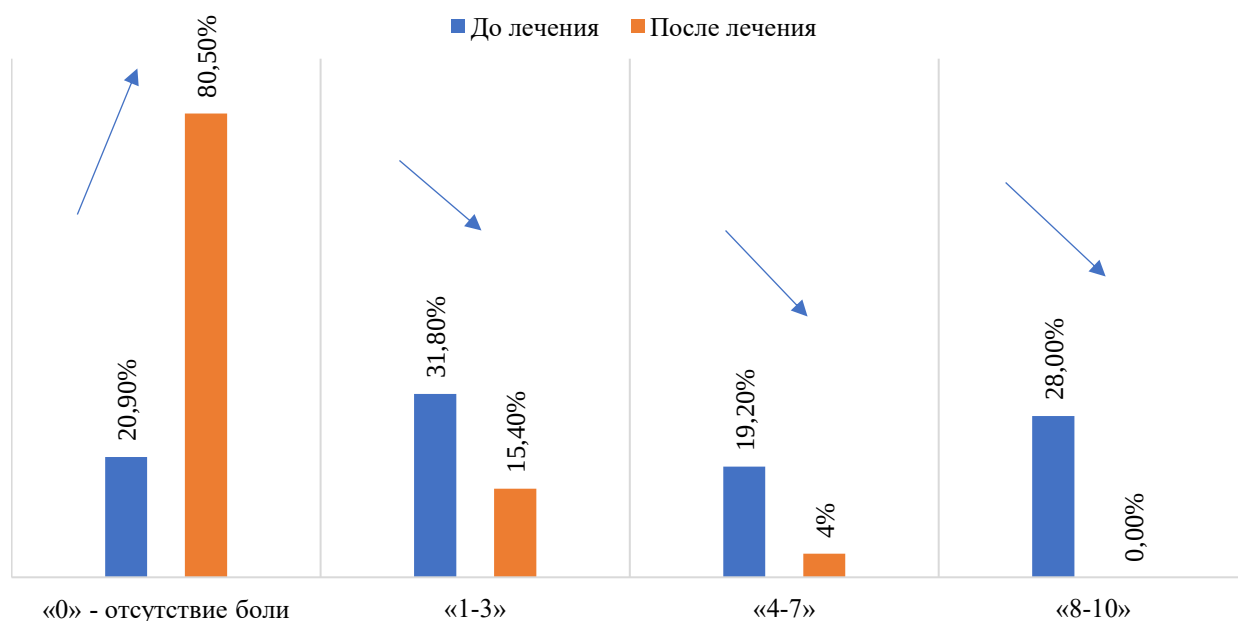


Рисунок 6.1.5 – Динамика выраженности вульводиинии (в баллах) у больных СЛВ (все 3 варианта) до и после комплексной терапии

На представленной диаграмме видно, что количество больных СЛВ с жалобами на умеренно выраженную вульводинию (от 4 до 7 баллов) после комплексной терапии снизилось в 4,6 раза, при этом выраженность вульводинии, соответствующую 8-10 баллам, после лечения не отметила ни одна пациентка, а количество больных без жалоб на вульводинию увеличилось в 3,8 раза.

Таблица 6.1.2 – Результаты оценки выраженности вульводинии у пациенток с различными вариантами СЛВ до и после комплексной терапии

Баллы, ВАШ	Склеротический лихен вульвы			
	Склерозирующий, n (M±m), %	Атрофический, n (M±m), %	Склероатрофический, n (M±m), %	Всего, n (M±m), %
До лечения				
«0» - нет боли	58 (37,7±0)	-	3 (8,1±0)	61 (20,9±0)
«1-3»	45 (29,2±0,85)	19 (18,8±0,76)	29 (28,7±0,72)	93 (31,8±0,79)
«4-7»	19 (12,3±1,18)	32 (31,6±1,11)	5 (4,9±1,3)	56 (19,2±1,15)
«8-10»	32 (20,8±0,86)	50 (49,5±0,83)	-	82 (28,0±0,84)
Средний балл	3,1	6,6	2,4	4,2
После лечения				
«0» - нет боли	137 (88,9±0)	75 (74,2±0)	23 (62,1±0)	235 (80,5±0)
«1-3»	15 (9,7±0,64)	16 (15,8±0,81)	14 (13,9±0,65)	45 (15,4±0,69)
«4-7»	2 (1,3±0,71)	10 (9,9±1,03)	-	12 (4,1±0,97)
«8-10»	-	-	-	-
Средний балл	0,2 (p=0,001)	0,8 (p=0,001)	0,6 (p=0,001)	0,5 (p=0,001)
Всего	154	101	37	292

При межгрупповой оценке клинической эффективности комплексной терапии различных вариантов СЛВ, представленной в Таблице 6.1.2, было установлено достоверное (p=0,001) снижение среднего балла вульводинии у больных склерозирующим вариантом заболевания в 15,5 раз, с атрофическим – в 8,3 раза (p=0,001), а при склероатрофическом варианте СЛВ – в 4 раза (p=0,001). Необходимо учитывать, что небольшая разница в показателях слабовыраженной вульводинии до и после лечения обусловлена «переходом» после лечения в эту категорию пациенток, которые до лечения указывали на более выраженную

вульводинию (4-7 и 8-10 баллов).

Полученные данные указывают на статистически значимую ($p=0,001$) клиническую эффективность иммунотерапии препаратом ДНК эукариот (дезоксирибонуклеат натрия) в отношении вульводинии у пациенток с любыми вариантами СЛВ.

Таким образом проведение комплексной терапии с дезоксирибонуклеатом натрия у пациенток с различными вариантами СЛВ выявило выраженные иммуномодулирующие эффекты с входением исследуемых показателей сывороточного содержания IL-20, IL-23, $\text{TNF}\alpha$, $\text{IFN}\gamma$ и IL-10 в пределы контрольных значений и с отсутствием статистически значимых межгрупповых различий. Наряду с иммунотропными эффектами позитивным клиническим результатом комплексной терапии через 1 месяц после проведенного лечения явилось статистически значимое снижение частоты и выраженности жалоб на зуд вульвы ($p=0,001$; $p < 0,01$) и вульводинию ($p=0,001$), причем после лечения зуд вульвы отсутствовал у 240 (82,2%) пациенток, а вульводиния - у 235 (80,4%) больных из всех клинических групп. Исследованиями также продемонстрирована возможность использования оценки IL-20, IL-23, $\text{TNF}\alpha$, $\text{IFN}\gamma$ и IL-10 в качестве биомаркеров вариантов течения СЛВ и критериев эффективности проводимой терапии.

Важным аспектом лечения является снижение частоты обострений (рецидивов), замедление прогрессирования кожных изменений и, соответственно, повышение качества жизни пациенток. Последнее требовало разработки противорецидивной терапии СЛВ, учитывающей клинико-иммунологические варианты его течения и рассчитанной на длительное применение.

6.2 Хирургическое лечение пациенток со склеротическим лихеном вульвы

Как было указано в Главе 2, хирургическое лечение было выполнено 17 пациенткам из общего числа пациенток со СЛВ (344 человека), что составило 4,9% случаев.

Большинство больных имели длительный анамнез заболевания и получали консервативное лечение, причём четырёх из них ранее уже выполнялось хирургическое лечение. Все пациентки не использовали в быту мероприятий, позволяющих уменьшать клинические проявления и предупреждать обострения заболевания. Консервативное лечение проводилось без какой-либо системы у разных докторов и, как правило, лишь при выраженном обострении заболевания.

При выборе объёма хирургического вмешательства мы руководствовались следующими основными критериями:

1. Клинический вариант СЛВ;
2. Объём фиброзно-склеротического поражения тканей наружных половых органов;
3. Наличие функциональных нарушений со стороны уретры и влагалища;
4. Длительность течения заболевания.

Исходя из этих критериев выбирался один из вариантов оперативного лечения – органосберегающий или органоуносящий.

Органосберегающее лечение выполнялось в объёме срединной резекции вульвы. Основное условие данной операции – сохранение здоровых тканей по периферии органа. При этом объёме операции удалялись малые половые губы, медиальная часть больших половых губ, резецировались клитор и промежность. При этом мы не использовали переднюю, заднюю и латеральную гемивульвэктомии, т. к. склероатрофический процесс захватывал все срединные структуры вульвы. В этой ситуации указанные операции не обеспечили бы удаления всех изменённых тканей, и смысла в таком лечении не было. С другой стороны, периферические ткани не были вовлечены в патологический процесс, что позволило уменьшить объём хирургического вмешательства, без ущерба для выздоровления. При этом устранялись функциональные нарушения со стороны рядом расположенных анатомических структур при хорошем косметическом эффекте.

Органоуносящее лечение выполнялось в объёме вульвэктомии. Данная операция предусматривает полное удаление наружных половых органов до

поверхностной фасции промежности. После удаления органа остаётся большой раневой дефект с существенным недостатком тканей, что сильно затрудняет его закрытие. При этом заживление часто осложняется нагноением и протекает вторичным натяжением. С целью устранения этих негативных последствий для закрытия раневого дефекта мы использовали пластику кожно-фасциальными лоскутами на ножке с задних поверхностей бёдер.

Важно отметить, что после проведения хирургического лечения, с учетом положительных результатов иммунокоррекции у пациенток из основной группы, всем пациенткам в послеоперационном периоде проводилась комплексная терапия с применением препарата ДНК эукариот (дезоксирибонуклеат натрия), а также были даны дальнейшие лечебные и профилактические рекомендации, указанные в разделе 6.2.

Пяти пациенткам была выполнена срединная резекция вульвы. При этом двум больным с атрофическим вариантом СЛВ операция выполнялась по поводу стеноза преддверия влагалища III степени с выраженными дизурическими расстройствами. Обеим пациенткам на момент операции исполнилось 69 лет. У одной заболевание дебютировало с 45 лет, у другой - с 46 лет. На Рисунке 6.3.1 представлен вид наружных половых органов до хирургического лечения у данных больных. Как видно на изображениях, малые половые губы и клитор отсутствуют, преддверие влагалища практически полностью заросло, на его месте визуализируется фиброзно-склеротические ткани с очень маленьким отверстием, ведущим во влагалище. Уретра полностью скрыта за сращениями, а отток мочи происходит с существенными трудностями. При этом надо отметить, что ткани латеральных частей больших половых губ не вовлечены в патологический процесс и находятся в хорошем состоянии. Длительное течение заболевания привело к исчезновению клитора и малых половых губ, а также к истончению эпителия в их проекции и в области преддверия влагалища. Рецидивирующее течение заболевания с явлениями хронического воспаления без должного лечения вело к постепенному фиброзированию тканей с образованием синехий и исходом в склероз с клиникой анулярных стенозов. После срединной резекции вульвы с

реконструкцией преддверия влагалища клинические проявления были полностью купированы.



Рисунок 6.3.1 – Стеноз преддверия влагалища III степени у пациенток с атрофическим вариантом СЛВ

Трёх пациенткам со склерозирующим вариантом СЛВ также была выполнена срединная резекция вульвы. У двоих из них заболевание диагностировано в возрасте 50 лет. Со слов пациенток консервативное лечение особого облегчения не приносило. Обеим по месту жительства была выполнена фотодинамическая терапия (ФДТ) у одной в 55, а у другой пациентки - в 57 лет.

На Рисунке 6.3.2 представлен вид вульвы через 1,5 года после ФДТ. У данной больной 7 лет назад был диагностирован СЛВ. Консервативное лечение несколько облегчало зудовые парестезии, но состояние тканей вульвы ухудшалось. Пациентке была предложена и выполнена ФДТ. Больная отмечала болезненное заживление в течение 2 месяцев, после чего зуд отсутствовал ещё 2 месяца. Однако на пятом месяце после ФДТ зуд возобновился, а к концу года его интенсивность стала выше, чем до ФДТ. На втором году после ФДТ пациентка отметила прогрессирующее сужение входа во влагалище, что сделало невозможным вести половую жизнь.



Рисунок 6.3.2 – Пациентка со склерозирующим вариантом СЛВ через 1,5 года после ФДТ

На представленном изображении видно, что помимо изменений тканей, характерных для склерозирующей формы СЛВ, имеются рубцы, подобные рубцам после термического ожога. Особенно это заметно на коже выше клитора.

У второй пациентки история заболевания аналогична. Обе пациентки поступили к нам на хирургическое лечение с диагнозом склерозирующий вариант СЛВ, II степень сужения преддверия влагалища.

После хирургического лечения указанных больных клинические симптомы заболевания исчезли. По прошествии 3 и 4 лет пациентки чувствуют себя удовлетворительно, половая жизнь не нарушена. На фоне соблюдения бытовых рекомендаций и проведения профилактических и лечебных мероприятий признаков рецидива и прогрессирования процесса не отмечено.

У третьей больной, которой выполнялась аналогичная операция, СЛВ возник в возрасте 51 года. Длительность течения заболевания составляла всего 2 года, но агрессивность клинических проявлений была крайне высокой. Интенсивный зуд сочетался с выраженными объективными изменениями тканей вульвы, включая язвенные поражения кожи. На Рисунке 6.3.3 представлены визуальные проявления заболевания.



Рисунок 6.3.3 – Крупные язвенные дефекты у пациентки со склерозирующим вариантом СЛВ

На представленном изображении видно, что малые половые губы, частично кожа внутренней поверхности больших половых губ, а также кожа клитора и промежности депигментированы и имеют крупные сливные участки лейкоплакии. В передней половине вульвы, справа и слева между большими и малыми половыми губами, и с переходом на них, имеются крупные язвенные дефекты.

Учитывая яркие клинические проявления заболевания и подозрение на рак вульвы, но при этом короткий анамнез и отсутствие поражения тканей периферических отделов органа, было принято решение выполнить срединную резекцию вульвы. На Рисунке 6.3.4 (а-г) представлены этапы операции и вид через 4 месяца после хирургического вмешательства.

На Рисунке 6.3.4.а представлен разрез, окаймляющий всю зону поражённых тканей. В блок удаляемых тканей входят: часть клитора, малые половые губы, медиальная поверхность больших половых губ, кожа промежности и участок кожи перианальной области. На Рисунке 6.3.4.б изображена рана, образовавшаяся после удаления препарата. Последовательно, начиная с передней половины вульвы визуализируются: резецированный клитор, подкожная жировая клетчатка до стенок влагалища, участок наружного сфинктера прямой кишки. Ушивание

начинали с места, где была резецирована кожа перианальной области. На Рисунке 6.3.4.в – вид после завершения операции: кожа перианальной области ушита, сформирована промежность. В передней половине вульвы, для формирования половой щели, наложены подворачивающие, узловые швы. На Рисунке 6.3.4.г представлен вид через 4 месяца после операции. В послеоперационном препарате найдены морфологические изменения тканей, характерные для склеротического лишена, с формированием язвенных дефектов. Данных за рак не обнаружено. Половую жизнь больная возобновила через 2 месяца. По прошествии 3 лет данных о прогрессировании дистрофического процесса нет.

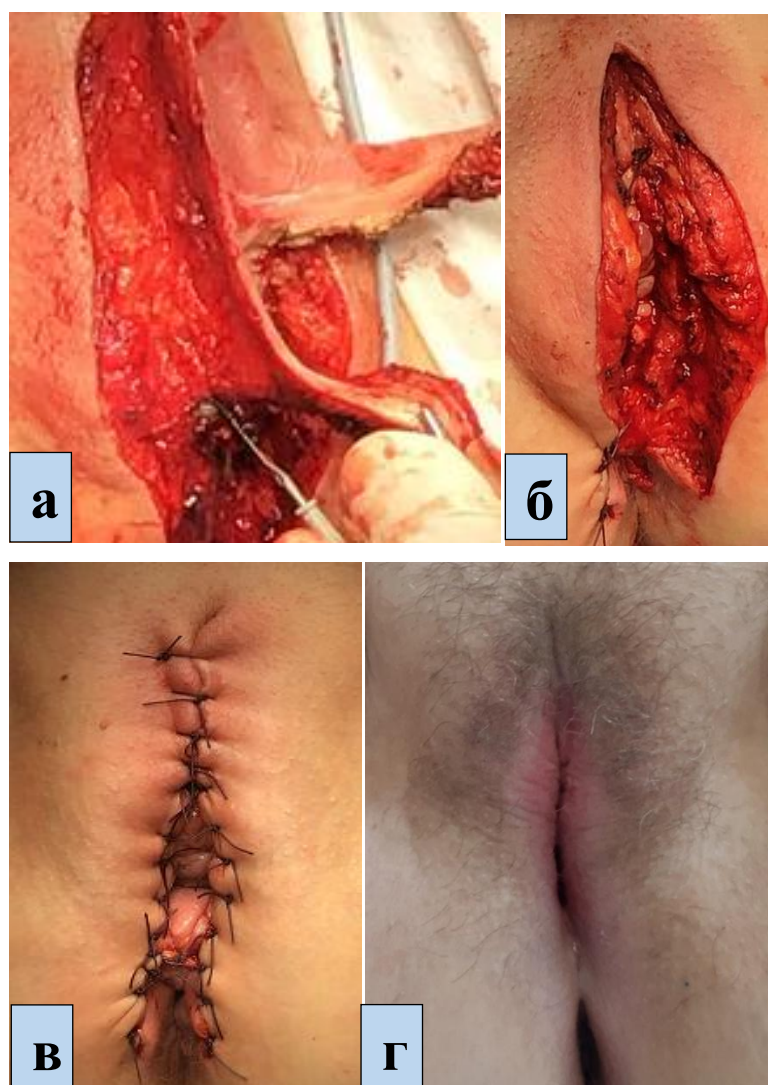


Рисунок 6.3.4 – Этапы срединной резекции вульвы у пациентки с осложненным течением склерозирующего варианта СЛВ: а – разрез, окаймляющий всю зону поражённых тканей; б - рана, образовавшаяся после удаления препарата; в - вид после завершения операции; г - вид через 4 месяца после операции

У пациенток со склероатрофическим вариантом заболевания срединная резекция вульвы не выполнялась. У всех пациенток с данным вариантом лихена, которым было показано хирургическое вмешательство, имеющийся объём поражённых тканей был значительным и смысла в органосберегающей операции не было.

Всего в группе пациенток, нуждающихся в хирургическом лечении, 12 больным была выполнена вульвэктомия с пластикой. Причем такому объёму операции подверглась лишь одна больная с атрофическим вариантом СЛВ (Рисунок 6.3.5).



Рисунок 6.3.5 – Атрофический вариант СЛВ с развитием dVIN

Пациентке на момент операции было 35 лет, длительность заболевания 7 лет. У её матери имелось аналогичное заболевание, по поводу которого она наблюдалась и получала лечение более 30 лет. На момент обращения в нашу клинику, у больной на фоне умеренного зуда вульвы, выраженной атрофии малых половых губ и клитора, а также стеноза влагалища I степени, на передней половине вульвы имелись участки гиперкератоза, которые на фоне проводимого консервативного лечения увеличивались в течение последнего года. При биопсии по месту жительства диагностирована dVIN. Учитывая анамнез заболевания,

клиническое течение и наличие тяжёлой дисплазии эпителия вульвы была выполнена вульвэктомия с пластикой. Диагноз при морфологическом исследовании послеоперационного препарата подтвердился. По линиям резекции тканей dVIN и признаки СЛВ отсутствовали.

По прошествии 5 лет состояние пациентки удовлетворительное. На фоне проводимых профилактических мероприятий отмечается длительная стабилизация процесса.

Одиннадцати пациенткам со склерозирующим (7 человек) и склероатрофическим (4 человека) вариантами СЛВ также была выполнена вульвэктомия с пластикой.

Целесообразно было объединить эти группы в одну ввиду выраженных изменений тканей наружных половых органов и тягостных клинических проявлений на фоне длительного течения заболевания (от 8 до 29 лет). Средняя продолжительность от начала заболевания до хирургического лечения составила 14,1 года. Четверым из них ранее уже выполнялось хирургическое лечение в объёме вульвэктомии. Это были наиболее сложные пациентки, т. к. длительное время они получали разнообразное лечение, в том числе и хирургическое, которое впоследствии осложнилось клиникой анулярных стенозов, дизурическими расстройствами и рецидивом дистрофического процесса в области рубцов вульвы и промежности с жалобами на зуд и боли.

На Рисунке 6.3.6 (а, б) представлены фотографии пациентки, которой 10 лет назад по поводу склерозирующего варианта СЛВ была выполнена вульвэктомия, а через 10 лет - повторная операция по поводу рецидива и стеноза преддверия влагалища III степени: вульва отсутствует, рубцы с явлениями перифокального воспаления и практически полностью закрывают вход во влагалище, вызывая серьёзные дизурические расстройства.

На Рисунке 6.3.6.б представлен результат повторной операции - широкое иссечение рубцов вульвы с реконструкцией преддверия влагалища и пластикой кожно-фасциальными лоскутами на ножке с задних поверхностей бёдер. Рубцы удалены, стеноз ликвидирован. Косметический результат удовлетворительный.

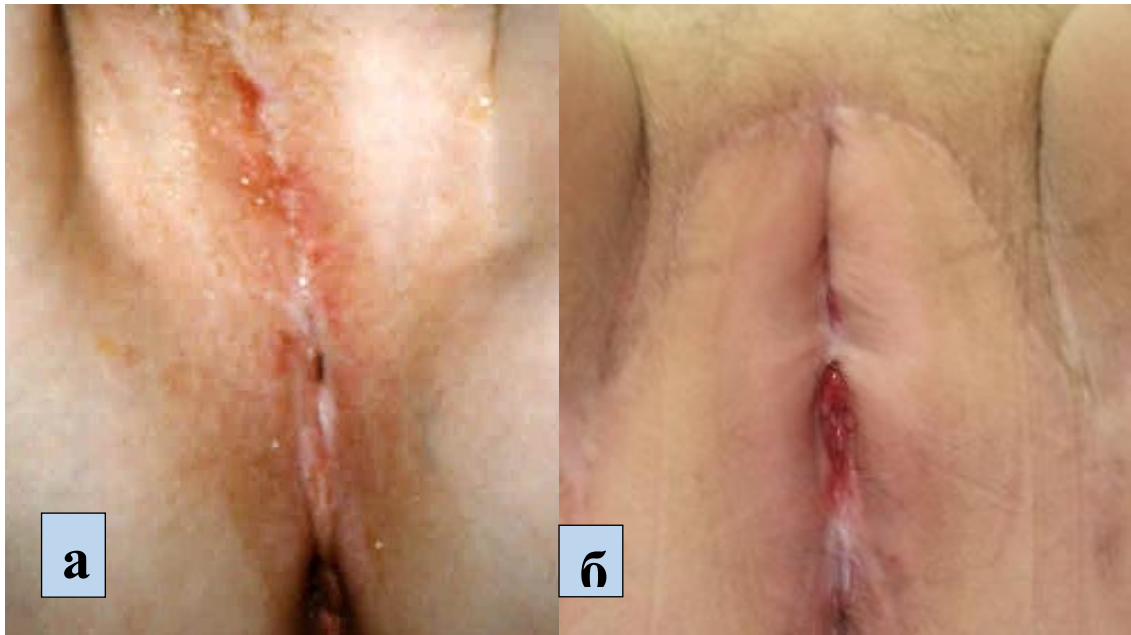


Рисунок 6.3.6 – Пациентка со склерозирующим вариантом СЛВ: а. - вид через 10 лет после вульвэктомии.; б. - вид через 4 месяца после повторной операции (с реконструкцией преддверия влагалища и пластикой кожно-фасциальными лоскутами на ножке с задних поверхностей бёдер)

На Рисунке 6.3.7 (а-в) представлены фотографии больной, которой по поводу склероатрофического варианта СЛВ за год до осмотра была выполнена вульвэктомия (а), широкое иссечение рубцов и рецидива заболевания (б), вид через 2 года после повторного хирургического лечения (в).

На Рисунке 6.3.7.а (спустя год после вульвэктомии) видно, что по рубцам и рядом расположенной коже продолжает распространяться дистрофический процесс. Столь быстрое возобновление клинической симптоматики объясняется самым агрессивным склероатрофическим вариантом болезни с недостатком тканей после операции, на фоне чего происходила постоянная травматизация рубцов, а избыточный вес пациентки способствовал опрелости и быстрому присоединению вторичной инфекции. Кроме того, имеется стеноз преддверия влагалища I степени с воспалением тканей преддверия. Рубцы нависают над уретрой, образуя козырёк, что ведёт к разбрызгиванию мочи во время мочеиспускания.

На Рисунке 6.3.7.б представлен вид после повторной вульвэктомии: широко удалены рубцы и поражённые ткани до генитофеморальных складок, с кожей промежности и частично кожей перианальной области. Вид через 2 года после

операции представлен на Рисунке 6.3.7.в: пластика перемещёнными кожно-фасциальными лоскутами на ножке с задних поверхностей бёдер оказалась успешной, жалоб у пациентки нет. Функциональные нарушения отсутствуют. Косметический результат удовлетворительный. Семи пациенткам была выполнена вульвэктомия с одномоментной пластикой перемещёнными кожно-фасциальными лоскутами на ножке с задних поверхностей бёдер. Заживление у всех больных проходило первичным натяжением.

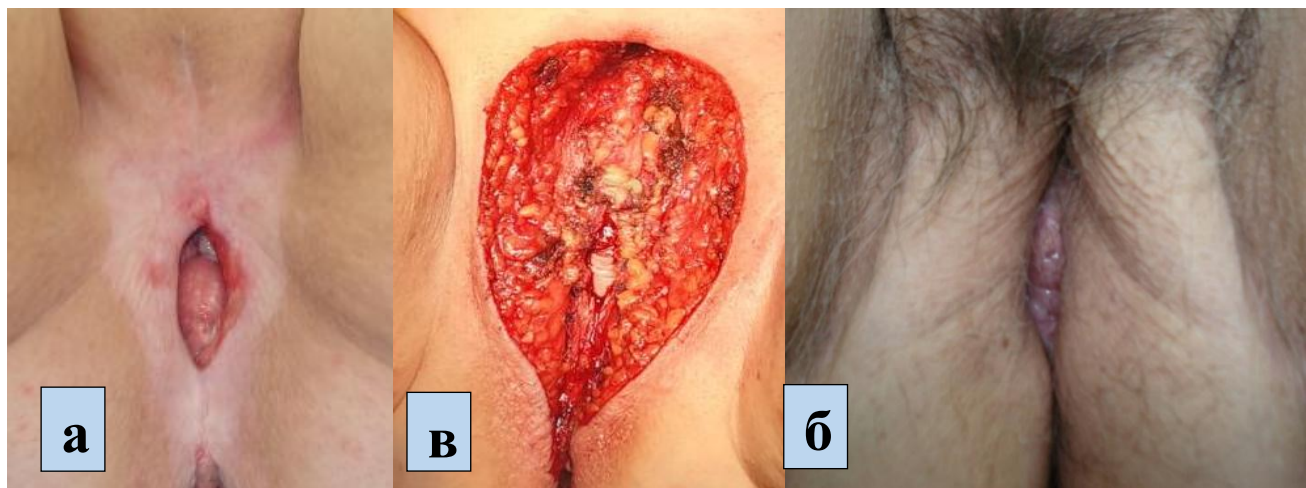


Рисунок 6.3.7 – Склероатрофический вариант СЛВ: а – вид через год после обычной вульвэктомии; б - широкое иссечение рубцов и рецидива заболевания; в – вид через 2 года после повторного хирургического лечения

При гистологическом исследовании у пяти пациенток в удалённых тканях найдены участки dVIN, при этом границы иссечения были свободны от dVIN и СЛВ. В настоящий момент у всех 7 пациенток отмечается ремиссия от 3 до 6 лет, в зависимости от момента операции.

6.3 Разработка персонифицированного алгоритма терапии и профилактики рецидивов склеротического лихена вульвы

С учетом предложенной клинической классификации вариантов течения СЛВ, а также данных морфологического и иммунологического исследований, был разработан персонифицированный алгоритм терапии и профилактики рецидивов СЛВ, учитывающий вариант заболевания. Основной целью алгоритма являлось

снижение частоты обострений заболевания, замедление прогрессирования кожных изменений, повышение качества жизни за счет минимизации симптомов СЛВ (в первую очередь, зуда, вульводинии и диспареунии) и в итоге снижение риска развития рака.

Учитывая результаты полученных показателей цитокинов при атрофическом варианте СЛВ (снижение уровня большинства провоспалительных цитокинов), а также резкую атрофию эпидермиса и дермы по результатам клинического и морфологического исследований, применение топических глюкокортикостероидов (ГК), рекомендуемых в качестве препаратов выбора при данном варианте СЛВ являлось нецелесообразным ввиду их мощного иммуносупрессорного действия, способного усугубить течение заболевания, усилить атрофию вульвы и, вызывая еще большее снижение концентрации провоспалительных цитокинов в очаге поражения, лишь повысить риск присоединения вторичной инфекции. Известно, что применение локальных ГК может приводить к истончению кожи, рубцеванию тканей и реактивации грибковой и вирусной инфекций [285]. Кроме того, глюкокортикостероиды оказывают мощное иммуносупрессорное воздействие, что может только усугубить течение данного варианта СЛВ, усилить атрофию вульвы и, вызывая еще большее снижение концентрации провоспалительных цитокинов в очаге поражения, лишь повысить риск присоединения вторичной инфекции [146; 276]. Сходным действием обладают и ингибиторы кальциневрина - топические иммунодепрессанты с противовоспалительным действием, блокирующие высвобождение воспалительных цитокинов из Т-лимфоцитов [91]. Следует учесть, что топические ГК, в основном, оказываются эффективными при выраженном зуде вульвы, в то время как при атрофическом варианте СЛВ зуд вульвы является не основным симптомом и часто соответствует критериям легкого зуда. Соответственно, пациенткам из клинической группы с атрофическим вариантом СЛВ в схему комплексной терапии топические глюкокортикостероиды и ингибиторы кальциневрина не вошли, несмотря на то что данные препараты являются стандартной терапией СЛ. При данном варианте более рационально применять локальные средства, содержащие антимикробные пептиды и цитокины,

стимулирующие регенеративные процессы, в связи с чем больным с атрофическим вариантом СЛВ был рекомендован белково-пептидный комплекс из лейкоцитов крови свиней комплекс Суперлимф®, содержащий провоспалительные цитокины (IL-1, IL-6 и TNF α), а также трансформирующий фактор роста (TGF) и фактор, угнетающий миграцию макрофагов (MIF). Препарат применяли в виде поддерживающей терапии 1 раз в полгода (суппозитории интравагинально 1 раз в день, 10 дней, одновременно с кремом-бальзамом с ланолином, 15мг, на область вульвы 1-2 раза в день), либо чаще – при наличии показаний [63].

В то же время при склерозирующем варианте СЛВ, особенно при выраженных склеротических изменениях, было выявлено достоверное снижение противовоспалительного IL-10 на фоне максимального увеличения концентрации провоспалительных цитокинов IL-20, IL-23, TNF α и IFN γ . Полученные результаты указывают на чрезмерный патологический воспалительный процесс в подвергшихся склерозу тканях, что обосновывает целесообразность применения в данной группе топических ГК, обладающих мощным противовоспалительным и иммунодепрессивным действием. Кроме того, именно у пациенток с выраженными склеротическими изменениями тканей вульвы отмечался сильный, зачастую нестерпимый зуд вульвы. Последний может быть связан как с патологическим воспалением с высоким содержанием провоспалительных цитокинов, так и со значимыми изменениями в тканях вульвы в виде резко выраженного сдавления мелких кровеносных сосудов за счет фиброзной соединительной ткани с гиалинозом стромы. В то же время установлено, что топические ГК, например, крем клобетазола пропионат (0,05%), могут оказывать значительное уменьшение такого симптома СЛ, как зуд вульвы [236]. Таким образом, в группе пациенток со склерозирующим вариантом СЛВ, особенно в случае выраженных склеротических изменений и зуда вульвы явилось оправданным применение топических ГК (в исследовании применялся крем клобетазола пропионат 0,05% - Дермовейт®) курсами до 2 недель при возобновлении зуда вульвы и других симптомов [123; 248]. В случае выраженного воспаления в области вульвы на фоне бактериальной и/или микотической инфекции предпочтение отдавалось комбинированным

препаратам, содержащим ГК и антибиотики, эффективность которых при СЛВ была продемонстрирована в клинических исследованиях, представленных в научной литературе [19; 23].

Что же касается пациенток со склероатрофическим вариантом СЛВ, то решение принималось индивидуально, в зависимости от выраженности атрофии и склероза тканей вульвы. Кроме того, с учетом сочетания атрофии кожи наряду со склерозом, потенциальным преимуществом при данном варианте заболевания обладали ингибиторы кальциневрина (мазь такролимуса 0,1% - Такропик®), которые не ингибируют синтез коллагена и поэтому не вызывают/усугубляют атрофию дермы, при этом проявляя мощное противовоспалительное действие [91; 321]. Однако необходимо учесть, что в начале терапии зуд и жжение в области вульвы могут даже усилиться.

Кроме того, общими для всех вариантов течения СЛВ и крайне важными условиями терапии являлись ежедневное и пожизненное применение эмолентов (предпочтительно, с нейтральным или слабощелочным pH) и лубрикантов, а также соблюдение рекомендаций бытовых и гигиенических мероприятий. Пациенткам предлагался весь имеющийся выбор перечисленных ранее эмолентов с целью подбора оптимального для каждой пациентки препарата, рассчитанного на пожизненное ежедневное использование. Рекомендовалось выбирать средства для интимной гигиены без отдушек, для сухой и чувствительной кожи, с нейтральным или слабощелочным pH, после чего подобрать для себя наиболее подходящий вариант, с учетом субъективных ощущений. Обязательным условием также было использование эмолентов-лубрикантов при каждом половом контакте. Также, с целью снижения риска возникновения рецидивов СЛВ и его осложнений, пациенткам из всех трех клинических групп были даны рекомендации, касающиеся образа жизни и бытовых процедур. Так, настоятельно рекомендовалось исключить бритье и другие виды депиляции волос в области вульвы, допуская удаление волос только в области лобка и зоны «бикини». Результаты проведенного исследования подтверждают, что бритье волос в области наружных половых органов является одним из провоцирующих обострение СЛВ фактором, что согласуется с данными

зарубежной научной литературы [323]. К тому же известно, что волосы служат физическим барьером для вульвовагинальной области, и полное их удаление может привести к повышенной восприимчивости к инфекциям. Так, в недавнем зарубежном исследовании более половины женщин после удаления всех лобковых волос сообщили об одном или нескольких осложнениях со стороны вульвы. Бытовые и гигиенические рекомендации для пациенток со СЛВ разработаны на основе результатов проведенного клинико-анамнестического анализа, а также с учетом международных рекомендаций по уходу за кожей вульвы [279], и представлены в виде Памятки для пациентки (см. Практические рекомендации).

Всем больным СЛВ по показаниям было рекомендовано применение локальной ферментотерапии в связи с имеющимися у большинства пациенток осложнениями в виде стеноза преддверия влагалища различной выраженности, склерозом и фиброзом кожи при склерозирующем и склероатрофическом вариантах заболевания, а также склонностью к формированию синехий и сращению половых губ у больных с атрофическим вариантом лихена. В проведенном диссертационном исследовании препарат, содержащий бовгиалуронидазу азоксимер, пациентки с любым вариантом СЛВ применяли в виде вагинальных свечей 1 раз в день, через день – всего 10 свечей на курс. Подобный курс проводился 1 раз в год, но в некоторых случаях чаще (выраженный склеротический процесс, в дополнение к основной терапии при воспалительных процессах вульвы и/или влагалища и т.п.).

В отдельных случаях в дополнение к ферментной терапии при наличии затруднений при половом контакте в связи со стенозом входа во влагалище пациенткам предлагалась терапия вагинальным расширителем (ТВР). Согласились использовать вагинальные расширители только 45 пациенток из 292 (15,4%), из них – 23 пациентки со склерозирующим вариантом СЛВ, 17 – с атрофическим вариантом, и 5 пациенток со склеро-атрофическим вариантом СЛВ.

Что касается локальных форм эстриола, то данные препараты назначались пациенткам со СЛВ (в основном, с атрофическим вариантом его течения) только в период пери- и постменопаузы в составе комплексной терапии при наличии

дополнительных показаний (вульво-вагинальная атрофия, атрофические вагиниты и другие симптомы ГУМС) [19; 40].

Также, с учетом имеющихся данных о положительном влиянии некоторых витаминов на здоровье кожи [187; 115; 241], всем пациенткам со СЛВ, не зависимо от варианта его клинического течения, назначались профилактические дозы витаминов А и Е в составе витаминно-минеральных комплексов, а также профилактические, либо лечебные дозы витамина D по показаниям.

Иногда обострение СЛВ, особенно в виде появления или усиления зуда вульвы, может вызвать стрессовая ситуация, в связи с чем пациенткам с любым вариантом СЛВ рекомендуется, по возможности, избегать длительных хронических, а также кратковременных, но сильных стрессов.

Кроме того, неприятные или болезненные ощущения во время половых контактов у пациенток со СЛВ зачастую усугубляют нервные расстройства, значительно ухудшая качество жизни пациенток [75].

В нашем исследовании пациентки с любым вариантом СЛВ при наличии показаний направлялись на консультацию к психотерапевту, который подбирал для них соответствующее лечение, тем самым, снижая риск возникновения рецидива заболевания (в первую очередь, зуда вульвы).

Кроме того, к профилактике обострений и осложнений СЛВ относилось предупреждение и адекватная терапия урогенитальных инфекций, а также нормализация микробиоценоза влагалища. Особенно это касается пациенток с атрофическим вариантом СЛВ ввиду повышенного риска инфекционных осложнений в данной группе пациенток.

Разработанный в результате проведенного исследования персонифицированный алгоритм терапии и профилактики рецидивов СЛВ, основанный на применении в период обострения комплексной терапии, хирургического лечения по показаниям и адаптации имеющихся лекарственных средств с учетом патогенетических особенностей клинко-иммунологических вариантов заболевания, представлен на Рисунке 6.3.8



Рисунок 6.3.8 – Персонифицированный алгоритм терапии и профилактики рецидивов склеротического лишая вульвы с учетом его клинко-иммунологического варианта

6.4 Сравнительная оценка эффективности персонифицированного алгоритма терапии и профилактики рецидивов склеротического лишая вульвы

В то время, как пациентки из основной группы получали терапию, согласно разработанному персонифицированному алгоритму терапии и профилактики рецидивов склеротического лишая вульвы (раздел 6.3), 35 пациенток с установленным диагнозом Склеротический лишай вульвы из группы сравнения получали стандартную терапию, согласно Клиническим рекомендациям Министерства здравоохранения Российской Федерации (2020), без учета варианта СЛВ.

Так, всем пациенткам из группы сравнения назначались топические ГК в качестве терапии первой линии (мазь клобетазола пропионата 0,05% наносилась на пораженные участки кожи вульвы и промежности 1-2 раза в день в течение 1 месяца, далее через день в течение 1 месяца, а затем 2 раза в неделю в течение 1 месяца), а также ежедневное применение эмоленов. При этом купировать обострение СЛВ с помощью топических ГК удалось у 21 пациентки (60%). После терапии обострения СЛВ всем пациенткам были даны рекомендации по применению эмоленов, а также об особенностях интимной гигиены и образу жизни, согласно Клиническим рекомендациям Министерства здравоохранения Российской Федерации (2020) [29].

В дальнейшем, после первого этапа лечения (купирования обострения), пациенток со СЛВ из обеих групп (группа сравнения – 35 пациенток, а также основная – 292 пациентки, включая группы с атрофическим, склерозирующим и склеро-атрофическим вариантами СЛВ) наблюдали в течение 1 года с целью выявления наличия и количества рецидивов обострения заболевания, а также с целью оценки качества жизни через 1 год наблюдения.

В Таблице 6.4.1 представлена оценка эффективности (количество и частота рецидивов СЛВ) предложенного алгоритма лечения через 1 год наблюдения, в сравнении со стандартной терапией, согласно клиническим рекомендациям Министерства здравоохранения Российской Федерации «Лишай склеротический и

атрофический» (2020).

Таблица 6.4.1. – Оценка эффективности профилактики обострения СЛВ при дифференцированном подходе к ведению пациенток в сравнении со стандартной терапией (в течение 1 года наблюдения)

Количество рецидивов (обострений) СЛВ за 1 год	Стандартная терапия СЛВ, %	Комплексная противорецидивная терапия, с учетом варианта СЛВ, %
0 рецидивов	25,7%	97,3%
1 рецидив	28,5%	2,7%
2 рецидива	20%	-
3 и более рецидива	25,7%	-
$M \pm m$	$1,46 \pm 1,15$	$0,03 \pm 0,16$
P	$3,679 > 3,323$ ($p=0,001$)	

В соответствии с данными Таблицы 8, имеет место значимо ($p=0,001$) более высокая эффективность персонифицированного алгоритма терапии и профилактики рецидивов в виде снижения доли пациенток с рецидивами заболевания (8,7% против 74,3% при стандартной терапии, $p=0,001$) и уменьшения среднего числа рецидивов (соответственно $0,03 \pm 0,16$ против $1,46 \pm 1,15$, $p=0,001$).

При этом, если у большинства (97,3%) пациенток из основной группы на фоне комплексной противорецидивной терапии в течение года наблюдения не было отмечено ни одного эпизода рецидива, то в группе сравнения, с традиционными подходами к лечению, рецидив СЛВ отсутствовал лишь у четверти больных, в то время как у другой четверти пациенток имели место более 3 эпизодов обострения заболевания в течение года (Рисунок 6.4.1).

Кроме того, через 1 год наблюдения также проводилась оценка качества жизни пациенток со СЛВ у пациенток из основной группы ($n=292$) и у пациенток из группы сравнения ($n=35$) с помощью опросника качества жизни пациенток с заболеваниями вульвы (VQLI), подробно описанного в Главе 2.

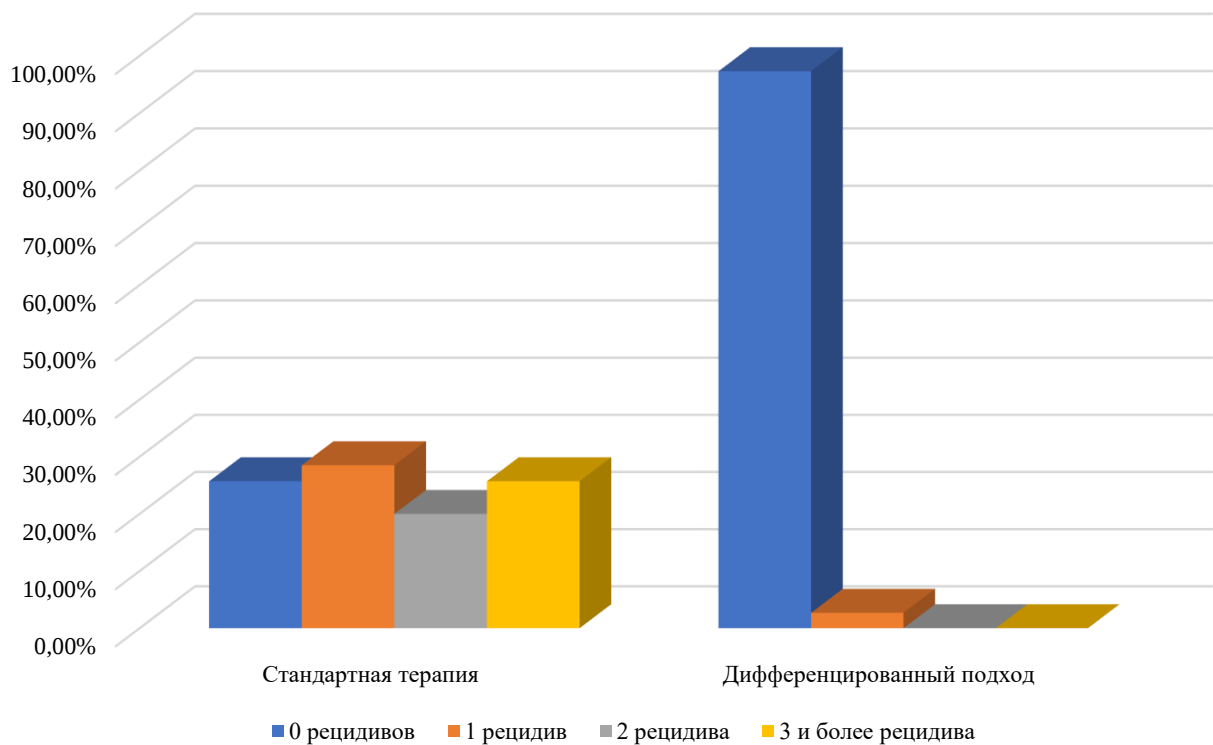


Рисунок 6.4.1 – Сравнительная оценка количества рецидивов СЛВ в течение 1 года у пациенток при стандартном и дифференцированном подходе к терапии

Анализ результатов анкетирования показал, что среднее значение VQLI среди исследуемых в группе сравнения, ведение которых осуществлялось с помощью существующих стандартных подходов, составило $27,6 \pm 12,1$ баллов, что соответствует сильному влиянию заболевания на качество жизни пациенток.

В то же время, в основной группе исследуемых, ведение которых осуществлялось согласно разработанному персонифицированному алгоритму лечения и профилактики СЛВ, среднее значение VQLI составило $15,4 \pm 10,7$ балла, что свидетельствует о слабом влиянии СЛВ на качество жизни у этих пациенток. Причем наличие СЛВ оказывало более сильное влияние (средний балл по VQLI – 22,0) на качество жизни пациенток со склероатрофическим вариантом СЛВ.

Менее выраженное, среднее влияние (средний балл по VQLI – 13,3) СЛВ оказывал на качество жизни пациенток со склерозирующим вариантом заболевания, в то время как минимальное, слабое влияние склеротического лишена вульвы на качество жизни отметили пациентки с атрофическим вариантом заболевания (средний балл по VQLI – 4,7) (Таблица 6.4.2).

Таблица 6.4.2. – Показатели качества жизни пациенток со СЛВ по опроснику VQLI через 1 год от начала терапии

Группы пациенток	Основная группа (n=292)			Группа сравнения (n=35) n (M±m) %
	Атрофический вариант СЛ, n (M±m) %	Склерозирующий вариант СЛ n (M±m) %	Склеро- атрофический вариант n (M±m) %	
0—5 баллов — минимальное влияние на качество жизни	52 (51,4 ± 0,92)	45 (29,2 ± 1,57)	3 (8,1 ± 0,58)	1 (2,8 ± 0)
6—13 — слабое влияние на качество жизни	37 (36,6 ± 0,84)	58 (37,6 ± 2,51)	2 (5,4 ± 0,71)	3 (8,57 ± 1,0)
14—23 — среднее влияние на качество жизни	9 (8,9 ± 0,44)	37 (24,02 ± 3,14)	7 (18,9 ± 0,79)	8 (22,8 ± 3,72)
24—37 — сильное влияние на качество жизни	3 (2,97 ± 0,58)	10 (6,49 ± 3,97)	21 (56,7 ± 1,28)	18 (51,4 ± 5,52)
38—45 — очень сильное влияние на качество жизни	0	4 (2,59 ± 1,0)	4 (10,8 ± 0,96)	5 (14,2 ± 1,0)
Всего	101	154	37	35
Среднее значение (баллы)	4,7 ± 5,4	13,3 ± 10,6	22,0 ± 10,1	27,6 ± 12,1
Итого (средний балл)	15,4 ± 10,7 (P=0,001)			27,6 ± 12,1 (P=0,001)

Кроме купирования обострения СЛВ (уменьшение/исчезновение зуда вульвы и вульводиинии), уменьшения количества рецидивов обострения в дальнейшем, а также повышения качества жизни пациенток, установленном на основе опросника VQLI, у пациенток из основной клинической группы отмечались и визуальные положительные эффекты в виде уменьшения сухости, атрофии, склероза и депигментации кожи вульвы, исчезновения эрозий, участков гиперемии и других патологических изменений (Рисунки 6.4.3 и 6.4.4).

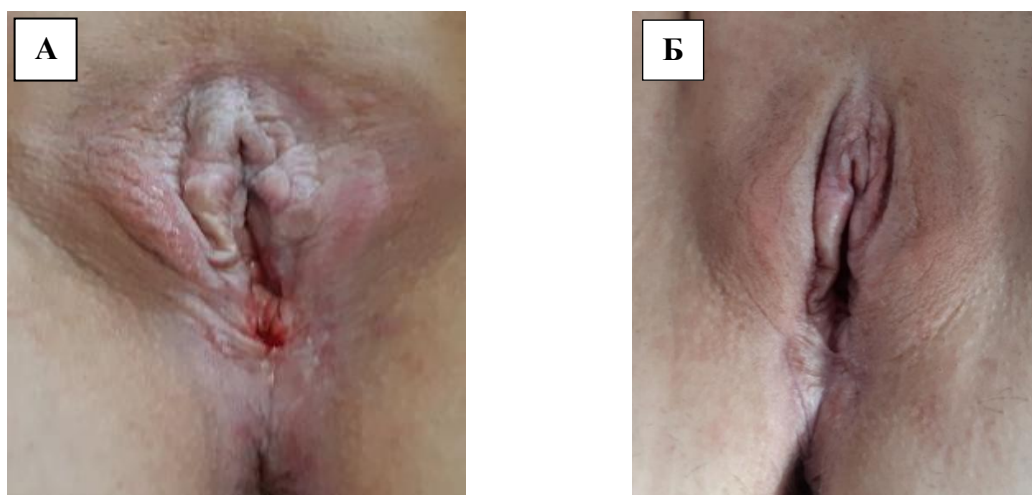


Рисунок 6.4.3. – Пациентка со склерозирующим вариантом СЛВ до лечения (А) и через 1 месяц после лечения (Б)

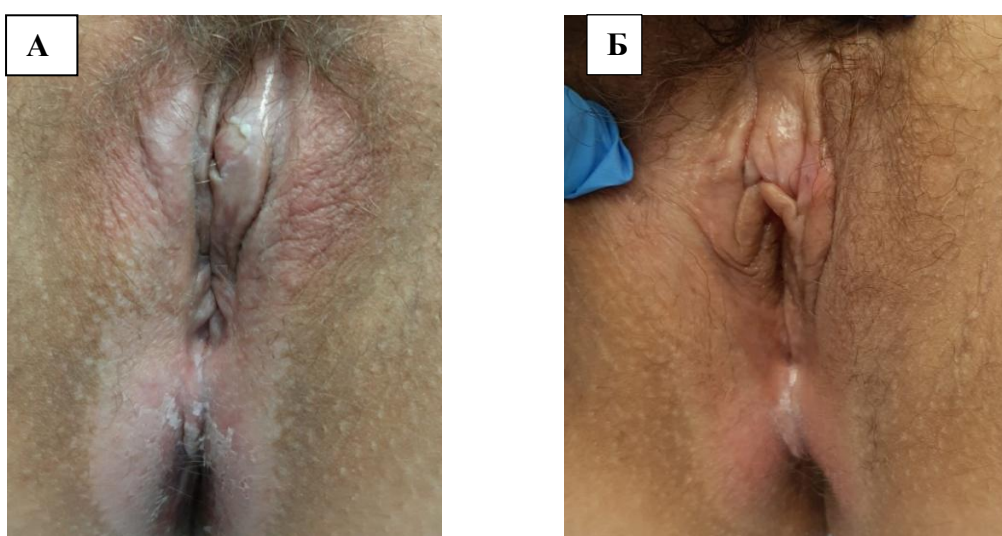


Рисунок 6.4.4. – Пациентка со склерозирующим вариантом СЛВ до лечения (А) и через 1 месяц после лечения (Б). До лечения длительно беспокоил нестерпимый зуд вульвы, который полностью исчез через месяц терапии

Относительно эффективности применения вагинальных расширителей в основной клинической группе, из 45 пациенток, прибегнувших в данному методу, положительный эффект (уменьшение болезненности при половом контакте) отметили 24 пациентки (53,3%) (13 пациенток из группы со склерозирующим вариантом, 8 – из группы с атрофическим, и 3 – из группы со склеро-атрофическим вариантом СЛВ).

Важно отметить, что у трех пациенток со склерозирующим вариантом СЛВ в течение 1–1,5 лет наблюдения и ведения, согласно разработанному алгоритму, наступила беременность, на фоне которой отмечалась выраженная ремиссия с практически полным исчезновением симптомов СЛВ, в связи с чем беременные применяли только эмоленты и выполняли предложенные бытовые и гигиенические рекомендации. При этом родоразрешение у всех трех пациенток проводилось через естественные родовые пути без развития серьезных осложнений. Однако, к сожалению, после родов и лактационного периода симптомы СЛВ у данных пациенток вновь возобновились, что потребовало продолжения поддерживающей противорецидивной терапии.

ГЛАВА 7. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Повышенное внимание к СЛВ в последнее десятилетие, возможно, способствовало более частой его диагностике, и, следовательно, частично может объяснить увеличение количества зарегистрированных случаев заболевания в последние годы, на которое указывают некоторые данные мировых исследований, а также результаты проведенного диссертационного исследования [218; 201]. Однако, однозначно утверждать о значительном росте заболеваемости СЛВ довольно сложно ввиду отсутствия официальных отечественных и мировых статистических данных о распространенности заболевания. В то же время, даже имеющиеся разрозненные результаты по некоторым регионам и странам о заболеваемости СЛВ, к сожалению, могут быть занижены в связи с с низкой или несвоевременной обращаемостью пациенток в медицинские учреждения, путаницей в номенклатурной принадлежности заболевания, запоздалой, нередко, неверной постановкой диагноза [290; 119; 287].

Полученные в результате проведенного диссертационного исследования статистические данные о распространенности СЛВ в г. Краснодаре и Краснодарском крае по обращаемости свидетельствуют о тенденции к ее росту в последние несколько лет, однако, можно с большой долей вероятности считать полученные результаты заниженными, так как отсутствуют отчеты по заболеваемости СЛВ из частных клиник г. Краснодара и Краснодарского края, в то время как уже к 2021 году в Краснодарском крае действовало 120 частных клиник (по данным Краснодарросстата), и их количество растет с каждым годом, как и количество пациенток, обращающихся за помощью в частные медицинские организации [73]. При этом, именно в частные клиники нередко обращаются за помощью больные СЛВ. Кроме того, необходимо учитывать низкую обращаемость пациенток на ранних стадиях заболевания, а также расхождения в постановке диагноза различными специалистами (гинекологи, дерматологи, онкологи), в результате чего СЛВ регистрируется, как лейкоплакия вульвы, крауроз вульвы, атрофия вульвы, локальная склеродермия и др. В то же время, лейкоплакия вульвы

не всегда подразумевает СЛВ и может быть проявлением других заболеваний, а под атрофией вульвы может скрываться вульво-вагинальная атрофия, как проявление ГУМС.

При этом проведенный клинико-экспертный анализ выявил различия в формулировке диагноза врачами акушерами-гинекологами (склеротический, склероатрофический, атрофический, склерозирующий лихен или лишай, крауроз вульвы) и показал, что в 27,1% случаев специалисты кодируют склеротический лихен под шифром N90.5 (Атрофия/крауроз вульвы) наряду с вульво-вагинальной атрофией, связанной с эстрогенной недостаточностью, а в 32,5% случаев под шифром N90.4 в кодируются другие заболевания вульвы (лейкоплакия вульвы, ВПЧ-ассоциированный вульвит, вульво-вагинальная атрофия и другие). Лишь небольшую часть больных врачи акушеры-гинекологи без кодирования диагноза по МКБ-10 направляют на консультацию к врачам-дерматологам (13,8%), кодирующих заболевание как L90.0, без уточнения локализации. Последнее требует уточнения номенклатурной принадлежности СЛВ для предоставления возможности врачам разных специальностей устанавливать один диагноз. Как было указано в главе 3, в Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ-10), имеется лишь общий дерматологический шифр L90.0 (лишай атрофический и склеротический). При этом в дополнениях 2023 года к МКБ-10 в коде L90.0. исключен диагноз «Лишай склеротический наружных половых органов» и указан гинекологический шифр склеротического лишая женских наружных половых органов – N90.4: Другие невоспалительные болезни вульвы и промежности: лейкоплакия вульвы (дистрофия/крауроз вульвы). Однако, возникают несоответствия, т. к. СЛВ является хроническим воспалительным заболеванием, а в МКБ-10 отнесен в раздел «невоспалительных» заболеваний вульвы. В то же время Международное общество по изучению заболеваний вульвы (International Society for the Study of Vulvar Disease - ISSVD) еще в 1976 году исключило такие термины, как «крауроз» и «лейкоплакия», и рекомендовало использовать именно термин «склеротический или склероатрофический лихен», т.к. «крауроз» является устаревшим термином, а

«лейкоплакия» является больше морфологическим термином, отражающим процессы нарушения дифференцировки эпителия (гиперпаракератоз, паракератоз и акантоз) и может сопровождать многие заболевания [245]. Кроме того, именно термин «Склеротический лишай» используется в большинстве общепринятых международных классификациях заболеваний вульвы (не заболеваний кожи, а именно заболеваний вульвы, что относится к специальности «акушерство и гинекология») (классификация 1993 года Международного общества по изучению болезней вульвы и влагалища (ISSVD) и Международного общества по гинекологической патологии (ISGP); классификация 1978 года Международной медицинской ассоциации по изучению заболеваний вульвы), в то время как в них отсутствуют термины «лейкоплакия вульвы» или «крауроз вульвы». В связи с этим нами целесообразна модификация статистической отчетности, предполагающая единую формулировку диагноза «Склеротический лишай вульвы» и учет заболевания под гинекологическими шифрами N90.4 (Лейкоплакия вульвы) или N90.5 (Атрофия/крауроз вульвы), в зависимости от клинко-иммунологического варианта СЛВ, а также под уточняющим кодом L.90. (Лишай склеротический и атрофический). Подобную модификацию статистической отчетности с начала 2023 года используют врачи акушеры-гинекологи Женской консультации №5 Перинатального центра ГБУЗ ККБ№2 МЗ КК г. Краснодара, что привело не только к более правильной постановке диагноза СЛВ врачами, но и позволило получать более точные статистические данные о распространенности и заболеваемости СЛВ.

В качестве возможных факторов риска развития СЛВ на сегодняшний день большинство авторов рассматривают хроническое раздражение (в том числе мочой при недержании), травматизацию вульвы (операции, пирсинг, инъекции, сексуальное насилие и др.), нарушение правил личной гигиены, а также последствия лучевой и химиотерапии пациенток с онкологическими заболеваниями [190; 183; 181; 157; 208; 150; 243; 272; 102; 281]. В то же время в отношении других предполагаемых факторов риска СЛВ на сегодня среди ученых существуют некоторые разногласия. Так, несмотря на имеющиеся в литературе данные о предполагаемой связи между развитием СЛВ и наличием вирусной (ПВИ,

герпетической инфекции, вирусными гепатитами и др.) и бактериальной (*Borrelia burgdorferi*, спирохеты, возбудитель болезни Лайма и др.) инфекции, на данный момент отсутствуют достоверные доказательства наличия триггерных инфекций, связанных с развитием СЛВ, а роль выявляемых инфекционных агентов является, скорее, случайной, или сопутствующей, чем этиологической [168; 326; 279; 211; 176; 214]. Подобные споры на протяжении долгого времени велись и по поводу возможного влияния половых гормонов на развитие СЛВ, однако, данная теория в последние годы отошла на второй план, и прямой связи между гормональным дисбалансом и риском развития СЛВ на сегодняшний день не установлено [239; 287; 236; 256].

Таким образом, вопрос влияния определенных экзогенных (инфекции, травмы, гигиена) и эндогенных (гормональный фон, сопутствующая соматическая патология) факторов на риск развития СЛВ остается открытым, а имеющиеся единичные работы о связи заболевания с ожирением, метаболическими нарушениями, аутоиммунными и другими сопутствующими заболеваниями требуют проведения новых, дополнительных исследований [244; 216; 209; 25; 201]. Проведенный в ходе диссертационного исследования сравнительный статистический анализ клинико-anamнестических данных больных СЛВ и женщин из группы контроля выявил статистически значимые ($p < 0,05$) различия в их акушерско-гинекологическом, соматическом, гигиеническом и бытовом анамнезе, которые могут рассматриваться в качестве возможных факторов риска развития СЛВ. Так, наиболее значимыми факторами риска развития СЛВ можно считать: период постменопаузы; коморбидность – доброкачественную дисплазию молочных желез, рецидивирующие вульвовагинальные инфекции, аутоиммунный тиреоидит, ожирение II степени; нарушения интимной гигиены – регулярное бритье/различные виды депиляции волос в области вульвы, подмывание водой, без моющих средств, с парфюмерными средствами, использование нижнего белья из синтетических тканей, с узкой ластовицей, грубыми швами, кружевами. В то же время, нельзя не отметить, что большая часть больных СЛВ на момент исследования находилась уже в постменопаузальном периоде, при том, что

заболевание у большинства из них возникло задолго до наступления менопаузы. Последнее ставит под сомнение возможность рассматривать наступление менопаузы в качестве фактора риска СЛВ. С другой стороны, несомненно, наступление менопаузы и связанная с ней гипоестрогения способны усугубить атрофические процессы при СЛВ.

Что же касается довольно частой выявляемости у больных СЛВ доброкачественной дисплазии молочной железы (51%), то такую частоту можно было бы объяснить исходно высокой распространенностью данного заболевания молочных желез среди женского населения (от 30 до 60%) [113; 220]. Однако, нельзя игнорировать тот факт, что в группе условно-здоровых женщин в 88% случаев ДДМЖ отсутствовала. Кроме того, в отечественном исследовании 2020 года также указана ассоциация СЛВ с ДДМЖ, правда, в меньшем проценте случаев (28,57%) [27]. В то же время продолжаются научные дискуссии о возможной связи СЛВ с раком молочной железы: одни авторы указывают на подобную взаимосвязь, в то время как другие эту связь не подтверждают [203]. Возможно, патогенетическую связь этих двух заболеваний еще предстоит выяснить в будущих научных изысканиях.

Полученные данные о достоверном влиянии на риск развития СЛВ таких гигиенических и бытовых факторов, как регулярное бритье и другие виды депиляции волос в области вульвы, ношение неэргономичного нижнего белья из синтетических тканей, преимущественно с узкой ластовицей, повышающего риск травматизации тканей вульвы, а также интимная гигиена водой, без моющих средств, либо использование парфюмерных средств (гели, пенки и т.п.), не только подтверждают данные мировой литературы, но и значительно их расширяют и уточняют. С другой стороны, более частое применение в группе контроля фармацевтических средств для интимной гигиены, содержащих молочную кислоту и другие вещества, положительно влияющие на состояние кожи и слизистой вульвы, а также ношение нижнего белья из натуральных тканей, редкое бритье вульвы и регулярная половая жизнь позволяет рассматривать данные интимно-бытовые и гигиенические особенности в качестве возможных профилактических

мер в отношении развития СЛВ.

Интересно, что проведенный статистический анализ не выявил негативного влияния СЛВ на фертильность женщин, в то время как количество родов и аборт в анамнезе у больных СЛВ оказалось статистически значимо больше, чем в группе условно-здоровых женщин, что косвенно указывает на возможную травматизацию вульвы, которая либо послужила триггером в возникновении СЛВ, либо возникла в результате уже имеющегося заболевания к моменту родов или аборта.

Низкая встречаемость в анамнезе больных СЛВ ИППП и вирусных инфекций согласуется с принятым на сегодняшний день мнением об отсутствии достоверного инфекционного агента в качестве триггера возникновения СЛВ. С другой стороны, полученные результаты указывают на наличие в анамнезе больных СЛВ рецидивирующих вульво-вагинальных инфекций и рецидивирующего бактериального вагиноза (достоверно более часто, чем в группе условно-здоровых женщин). Последнее предполагает потенциальное влияние длительно существующих, рецидивирующих дисбиотических и воспалительных процессов в вульво-вагинальной области в качестве возможного триггера СЛВ. В то же время подобные состояния нередко сопутствуют уже имеющемуся СЛВ, и могут быть следствием развившегося на его фоне локального иммунного дисбаланса.

Анализ встречаемости ожирения II степени и аутоиммунного тиреоидита у больных СЛВ в сравнении с группой контроля показал слабую, но все же статистически значимую связь данных заболеваний с развитием СЛВ, что согласовывается с данными мировой литературы о возможном вкладе метаболических нарушений в возникновение и прогрессирование СЛВ, а также о его взаимосвязи с другими аутоиммунными заболеваниями.

В результате проведенного диссертационного исследования, на основе полученных статистически значимых факторов риска СЛВ и выделенных предикторов, была разработана нейросетевая модель прогнозирования СЛВ с высокими прогностическими свойствами (на обучающей выборке $Se=98,76\%$, $Sp=90,7\%$, $OШ=733$; на тестовой выборке – $Se=100\%$, $Sp=100\%$). Написанная на ее

основе компьютерная программа позволяют автоматизировать процедуру прогнозирования СЛВ у гинекологических пациенток, что позволит врачу за считанные минуты определить пациентку в группу риска по развитию СЛВ и дать ей необходимые профилактические рекомендации, направленные на предупреждение, либо раннее выявление заболевания. Разработанная программа прогнозирования СЛВ нейронной сетью прошла государственную регистрацию в Реестре программ для ЭВМ (свидетельство о регистрации № 202365584, от 18.07.2023 года).

При этом необходимо учитывать, что на сегодняшний день СЛВ считается генетически-опосредованным заболеванием, а установленные факторы риска могут лишь служить триггером для его возникновения у пациенток, имеющих генетическую предрасположенность к данному заболеванию.

С учетом результатов проведенного исследования и данных мировой научной литературы, пациенткам из группы риска развития СЛВ необходимо проводить коррекцию метаболических расстройств (при их наличии), своевременную диагностику и лечение вульво-вагинальных инфекций и дисбиозов, не допуская их частого рецидивирования. Также необходимо учитывать имеющийся риск СЛВ при возникновении заболеваний, требующих назначения препаратов, потенциально повышающих данный риск (длительный прием статинов, бета-блокаторов, таких иммуноонкологических препаратов, как пембролизумаб, ниволумаб и ипилимумаб и мезилат иматиниба). Кроме того, при выявлении повышенного риска СЛВ, пациентке необходимо выдать рекомендации (Памятка в виде QR-кода, см. практические рекомендации), направленные на снижение риска развития заболевания:

1. Избегать травматизации кожи вульвы и промежности (исключить: бритье и другие виды депиляции в области вульвы, интимный пирсинг, эстетические/косметические инвазивные манипуляции в вульво-вагинальной области, ношение нижнего белья из синтетических тканей с узкой ластовицей или грубыми швами/кружевами, ношение тесной одежды (брюк и т.п.), виды спорта, нагружающие аногенитальную область – велоспорт, конный спорт и т.п.);

2. Для интимной гигиены всегда использовать специальные фармацевтические средства с нейтральным или слабощелочным pH, содержащие молочную кислоту и т.п.

3. При недостаточном увлажнении вульвы и влагалища использовать после гигиены эмоленты, а также лубриканты (при половом контакте);

4. Незамедлительно обращаться к врачу акушеру-гинекологу при появлении любых вульво-вагинальных симптомов (зуд, жжение, боль, раздражение, отек, сухость, боли при половом контакте, болезненность при мочеиспускании и т.п.).

Нужно отметить, что в задачи диссертационного исследования не входило оценить практическую эффективность разработанной модели прогнозирования СЛВ, которая подразумевает отслеживание в долгосрочной перспективе (по сути, на протяжении всей жизни) возникновения или не возникновения СЛВ у женщин, определенных программой в группу риска по развитию заболевания. В то же время, в ходе исследования выявлены статистически значимые клинико-анамнестические факторы риска и предикторы СЛВ и на их основе, с применением современных статистических методов, разработаны нейросетевая модель и компьютерная программа с высокими прогностическими свойствами. Клиническая эффективность представленной модели может быть проверена только в условиях реальной гинекологической практики в течение длительного времени, однако динамическое наблюдение и профилактические меры в отношении пациенток, определенных программой в группу риска СЛВ, предполагает возможное снижение риска развития у них данного заболевания.

Как известно, в отношении клинической картины СЛВ остается много разногласий. В отечественной и зарубежной литературе представлено множество фотоизображений СЛВ, при этом нетрудно заметить, что у пациенток с одним и тем же диагнозом визуальные симптомы существенно отличаются друг от друга. В представленных клинических данных недостаточное внимание уделяется субъективным жалобам больной, анамнезу заболевания, его длительности и визуальным проявлениям, а основной акцент приходится на морфологическое исследование. Бесспорно, в сомнительных, клинически неубедительных случаях

морфологическое исследование целесообразно, однако оно никогда не должно интерпретироваться изолированно от клинических данных [27; 34; 119]. В основу современных классификаций фоновых заболеваний вульвы положены различные клинические и морфологические признаки. При этом классификации самого склеротического лихена, разделения его на какие-либо клинические варианты, несмотря на значительные визуальные отличия в его клинической картине, не существует, а, значит, не существует и дифференцированного подхода к терапии заболевания [29; 287]. Отсюда и неоднозначная эффективность стандартной терапии СЛВ, которая у одних пациенток может оказывать хороший терапевтический эффект, а у других даже усугублять тяжесть заболевания. Таким образом, клинические диагностические критерии проявления СЛВ у женщин, зависимость их от возраста и длительности заболевания мало изучены, а отсутствие единой клинической классификации лихена вульвы, учитывающей особенности патогенеза и клинической картины заболевания, приводит к неоднозначным, а зачастую, и негативным результатам стандартной терапии.

Выявленные в результате проведенного исследования клинико-анамнестические характеристики пациенток со СЛВ, различия в течении и в клинической картине СЛВ, применение разработанной на их основе оценочной таблицы клинической стратификации СЛВ, а также проведенное иммунологическое исследование, позволили разработать клинико-иммунологическую классификацию СЛВ с выделением патогенетически различных его вариантов: атрофического, склерозирующего и склероатрофического (смешанного).

Выделенные варианты СЛВ имеют достоверные различия в клинических характеристиках и анамнестических данных пациенток, а также статистически значимые разнонаправленные изменения в цитокиновом статусе пациенток.

Так, при атрофическом варианте СЛВ отмечается выраженная атрофия дермы и подкожной жировой клетчатки вульвы, истончение кожи по типу «пергаментной», гипоплазия/аплазия малых половых губ и клитора. Причем достоверно и значительно чаще (в 3,2 раза, $p=0,001$), чем при склерозирующем

варианте, встречается окончательная стадия атрофии с полным исчезновением клитора и малых половых губ, а промежуточная стадия атрофии отмечается достоверно чаще ($p=0,001$) склероатрофического и склерозирующего варианта, соответственно, в 1,5 раза и в 1,6 раз. Также характерной отличительной особенностью атрофического варианта СЛВ является достоверно более редкая ($p=0,001$) встречаемость депигментации в сравнении с другими вариантами заболевания (в основном, в виде слабовыраженной депигментации), либо полное ее отсутствие (более, чем в половине случаев), как и отсутствие утолщения и склероза кожи вульвы. В связи с указанными объективными особенностями атрофического варианта СЛВ, у больных с данным вариантом заболевания отмечается достоверно более выраженная вульводиния ($p=0,001$), а также поверхностная диспареуния в 100% случаев, что можно объяснить выраженной атрофией кожи, сопровождающейся ее повышенной чувствительностью, склонностью к травматизации и вторичному инфицированию. Высокая распространенность диспареунии связана как с выраженной вульводинией, так и с более частым ($p=0,05$) наличием стеноза преддверия влагалища, в том числе – III степени. С другой стороны, у больных атрофическим вариантом лишена, в отличие от других вариантов заболевания, достоверно реже отмечается зуд вульвы ($p=0,001$), и полностью отсутствуют критерии тяжелого зуда.

Важно отметить, что диспареуния является крайне субъективным симптомом, зависящим от многих факторов, в связи с чем мы не стали выделять степень тяжести диспареунии, а только оценивали ее наличие или отсутствие у пациенток с различными вариантами СЛВ. При этом поверхностная диспареуния у больных СЛВ, в первую очередь, зависит от наличия и выраженности стеноза преддверия влагалища, и в меньшей степени – от выраженности вульводинии.

В то же время у больных склерозирующим вариантом СЛВ атрофия вульвы встречается достоверно реже ($p=0,001$), может полностью отсутствовать, либо имеются признаки начальной стадии атрофии, а окончательная стадия атрофии возникает довольно редко. Так, прогрессия до окончательной стадии атрофии с полной аплазией малых половых губ и клитора возникала крайне редко, и только в

случае длительного (более 10 лет) течения заболевания, в то время как у большинства больных с атрофическим и склероатрофическим СЛВ атрофия вульвы быстро прогрессировала и достигала окончательной стадии уже к 2-5 годам от дебюта заболевания. В то же время, для больных склерозирующим вариантом СЛВ крайне характерен зуд вульвы, а также утолщение, склероз и депигментация кожи вульварной области, а также изменения кожи по типу “шагреновой”. Так, в отличие от атрофического варианта СЛВ, больных склерозирующим вариантом заболевания чаще беспокоит зуд вульвы ($p=0,001$), в том числе, тяжелый, зачастую, нестерпимый зуд, однако, реже в 2,7 раза, чем при склероатрофическом варианте. Наличие стойкого зуда вульвы, возможно, связано развитием при данном варианте лихена грубого фиброза и склероза кожи вульвы, сопровождающихся сдавлением сосудов и нервов, что способствует развитию парестезии в виде зуда, жжения, покалывания и т.п. Депигментация тканей вульвы также более характерна для склерозирующего варианта СЛВ ($p=0,001$), в отличие от атрофического. Интересно, что у большей части больных склерозирующим вариантом лихена, у которых с момента заболевания прошло не больше 3 лет, сначала обнаруживались только беловатые пятна на коже вульвы, в то время как другие симптомы заболевания начинали их беспокоить гораздо позже. В то же время, ярко выраженная депигментация вульвы встречается в 3,7 раза реже, чем при склероатрофическом варианте СЛВ. При этом, в отличие от других вариантов, для склерозирующего варианта СЛВ характерны достоверно более редкие ($p=0,001$) жалобы на вульводинию и диспареунию, что может быть обусловлено отсутствием в этой группе стеноза преддверия влагалища у большинства (51,3%) пациенток и более редкой ($p=0,001$), в отличие от атрофического варианта, встречаемостью стеноза преддверия влагалища в целом.

При склероатрофическом варианте СЛВ отмечаются симптомы, характерные как для атрофического, так и для склерозирующего вариантов его течения, причем в максимальной их выраженности. Так, при осмотре все больные со склероатрофическим вариантом, как и при атрофическом варианте СЛВ, имели визуальные признаки атрофии наружных половых органов, что достоверно чаще

($p=0,0001$) в сравнении со склерозирующим вариантом. При этом почти в 70% случаев диагностирована окончательная стадия атрофии кожи вульвы. В то же время депигментация кожи также имела в 100% случаев склероатрофического СЛВ, как и при склерозирующем варианте, при этом, в сравнении с атрофическим вариантом СЛВ, данный клинический признак встречался статистически значимо чаще ($p=0,001$). Причем слабовыраженной депигментации не наблюдалось ни у одной пациентки из данной клинической группы. Важно отметить, что выраженность депигментации кожи вульвы, ее обширность и распространение на соседние области напрямую зависели от длительности патологического процесса у больных со склерозирующим и склероатрофическим вариантом СЛВ. При этом кожа на этих участках становилась все плотнее и толще, а затем покрывалась довольно толстым слоем роговых отложений. Стеноз преддверия влагалища также имелся у 100% больных склероатрофическим вариантом СЛВ, при этом почти в 90% случаев - II степени, в то время как стеноза III степени не было отмечено ни у одной пациентки (в отличие от атрофического варианта СЛВ). При этом данный вариант СЛВ встречается реже атрофического варианта ($p=0,001$), однако характеризуется довольно быстрым прогрессированием симптомов и развитием тяжелых осложнений, включая риск малигнизации. Причем именно склероатрофический вариант наиболее часто развивался в молодом и среднем возрасте, в то время как после 60 лет он не дебютировал ни у одной пациентки.

Разработанная на основе полученных данных Шкала клинической стратификации склеротического лихена вульвы может позволить практическому врачу быстро, доступно, на основании опроса, визуального и гинекологического осмотра определить вариант СЛВ у пациентки.

Что же касается морфологических особенностей различных вариантов СЛВ, то несмотря на некоторые выявленные морфологические отличия, последние являются недостаточно специфичными, во многом перекликаются друг с другом, а выраженность и распространенность их значительно колеблется даже в пределах одной клинической группы. Последнее исключает возможность точной морфологической верификации вариантов течения СЛВ, что, в свою очередь,

подтверждает необходимость использования доступной и информативной клинической классификации вариантов течения СЛВ с использованием шкалы оценки его объективных и субъективных клинических признаков.

Между тем, в современной научной литературе сведения о состоянии цитокинового баланса у пациенток со СЛВ весьма ограничены, а имеющиеся данные не учитывают клинические варианты заболевания. Все это послужило основанием для исследования диагностической и патогенетической значимости ряда цитокинов сыворотки крови у пациенток с различными вариантами СЛВ.

Анализ полученных результатов иммунологического исследования позволил выявить различия в содержании оцениваемых цитокинов сыворотки крови у больных СЛВ как относительно условно-здоровых женщин из группы контроля, так и между больными с различными вариантами СЛВ.

Так, при атрофическом варианте СЛВ отмечена тенденция к снижению концентрации IL-20 относительно группы контроля, в то время как при склероатрофическом варианте и особенно при склерозирующем варианте с выраженными склеротическими изменениями выявлено статистически значимое увеличение уровня IL-20 ($p < 0,0001$ и $p < 0,015$, соответственно) относительно нормы. При этом известно, что высокие уровни экспрессии IL-20 способны подавлять ангиогенез и индуцировать гиперпролиферацию кератиноцитов с нарушением их эпидермальной дифференцировки, что обуславливает его важную роль в патогенезе аутоиммунных заболеваний барьерных тканей, например, псориаза [62; 182; 193; 304]. Следовательно, повышенная концентрация IL-20 в крови пациенток со склероатрофическим и склерозирующим вариантами СЛВ обуславливает наличие при данных вариантах гиперкератоза и склероза кожи вульвы, причем, как видно из полученных результатов исследования, уровень IL-20 напрямую коррелирует с выраженностью склеротических изменений. С другой стороны, тенденция к снижению IL-20 при атрофическом варианте СЛВ не только объясняет отсутствие у больных гиперкератоза и склероза кожи, но и, возможно, способствует развитию атрофических процессов в дерме и эпидермисе. Кроме того, установлена роль IL-20 в защите эпителиальных поверхностей от патогенов и в

заживлении ран, поскольку он влияет не только на рост и дифференцировку кератиноцитов, но и на продукцию ряда хемокинов, протеаз, дефензинов и факторов роста [174; 182; 193]. Так, ряд авторов указывают на защитное действие IL-20 в отношении инфекции, вызванной *S. aureus* [164]. Последнее во многом объясняет склонность к вторичному инфицированию тканей при атрофическом варианте СЛ (ввиду низкого содержания IL-20). В то же время высокая концентрация цитокина при других вариантах СЛВ может способствовать снижению риска развития инфекции в тканях вульвы, как это отмечено, например, при псориазе [304].

Проведенными исследованиями также установлено, что для всех вариантов течения СЛВ характерно достоверное возрастание концентрации IL-23 в сыворотке крови пациенток. Гиперпродукция IL-23 может служить подтверждением аутоиммунного патогенеза всех трех вариантов течения СЛВ, в связи с его способностью стимулировать образование популяции патогенных CD4(+) Т-клеток, продуцирующих провоспалительные IL-6, IL-17 и TNF – активные участники аутоиммунитета [175]. При этом наиболее выраженное (в 2,7 раза относительно контроля) увеличение плазменного содержания IL-23, а, следовательно, и наибольшая выраженность аутоиммунного воспаления, отмечено у пациенток с максимально выраженными склеротическими признаками склерозирующего варианта СЛВ ($p < 0,0001$), тогда как при атрофическом варианте заболевания имело место минимальное повышение его содержания, и, соответственно, минимальная выраженность аутоиммунного воспаления.

При оценке плазменной концентрации провоспалительных цитокинов TNF α и IFN γ отмечено их снижение в группе с атрофическим вариантом СЛ относительно контроля, наряду со статистически значимым увеличением ($p < 0,03$) его содержания при склерозирующем и склероатрофическом вариантах. При этом, опять же, у пациенток с максимально выраженными склеротическими поражениями вульвы при склерозирующем варианте СЛВ зафиксировано наибольшее увеличение содержания IFN γ и TNF α (в 1,7 раз и в 2,8 раза выше контрольных значений, соответственно). Полученные результаты согласуются с

известными сведениями о патогенетически значимом увеличении продукции IFN γ для реализации цитотоксичности Т-лимфоцитов при СЛВ и позволяют считать данные цитокины маркерами выраженности аутоиммунного компонента в клиническом варианте СЛВ [153]. При этом известная противовирусная активность IFN γ указывает на значительно меньший риск вирусного поражения вульвовагинальной области у больных со склерозирующим и склероатрофическим вариантами СЛВ, в отличие от атрофического варианта [186].

В то же время на сегодняшний день известно, что усиленный синтез TNF α способствует сверхэкспрессии МикроРНК-155, способствующей пролиферации фибробластов за счет подавления генов FOXO3 и CDKN1B. Последнее, во многом, объясняет наличие утолщения и склероза кожи вульвы при склерозирующем и склероатрофическом вариантах заболевания, а также потерю коллагеновых волокон с истончением кожи вульвы при атрофическом варианте СЛВ, для которого характерно статистически значимое снижение уровня TNF α относительно нормы. В то же время, изменения концентрации TNF α коррелируют с изменениями содержания IL-20 в крови исследуемых, что может объясняться способностью последнего стимулировать секрецию TNF α [193]. Другой возможной причиной истончения кожи при атрофическом варианте СЛВ может быть усиленный синтез белка Галектина-7, который был обнаружен некоторыми исследователями в коже больных СЛ. В результате сверхэкспрессии Галектина-7 снижается жизнеспособность кератиноцитов и усиливается транскрипция коллагена I и III типа, подавляя скорость роста клеток и приводя к атрофии эпидермиса [149].

Между тем изменения плазменного содержания противовоспалительного IL-10 показали статистически значимое ($p < 0,01$) его снижение (в 2,4 раза) только у пациенток с максимальными склеротическими признаками склерозирующего СЛВ при отсутствии изменений в остальных клинических группах. Важно отметить, что в литературе имеются сведения о низком уровне содержания IL-10 при СЛВ [212], однако нашими исследованиями уточняется клинический вариант, сопровождающийся данными статистически значимыми изменениями IL-10, коррелирующими с максимальной выраженностью клинических признаков

склерозирования ткани вульвы. При этом снижение продукции данного противовоспалительного цитокина может быть обусловлено известным подавлением при СЛВ активности его продуцентов - регуляторных Т-лимфоцитов (Treg), играющих решающую роль в поддержании иммунной толерантности к аутоантигенам [100; 172; 200]. Кроме того, известно, что $IFN\gamma$, наибольшая концентрация которого выявлена в группе со склерозирующим вариантом СЛВ (с максимальными склеротическими изменениями), являясь антагонистом IL-10, вызывает подавление его уровня и ограничивает активность Th2-иммунного ответа [153; 62].

Полученные данные свидетельствуют о прямой связи между выраженностью склероза тканей вульвы и активностью аутоиммунного воспаления, а также гиперсекрецией провоспалительных и регуляторных цитокинов наряду с дефицитом синтеза противовоспалительных цитокинов.

В то же время при атрофическом варианте заболевания происходят противоположные изменения цитокинового баланса в виде снижения синтеза провоспалительных и регуляторных цитокинов, которые, прямым (IL-20) и опосредованным (Галектин-7) путями способствуют подавлению пролиферации кератиноцитов и подавлению роста фибробластов с развитием атрофии кожи вульвы. Наиболее сложным и не до конца понятным представляется иммунопатогенез склероатрофического варианта СЛВ, клинически имеющего признаки и атрофического, и склерозирующего вариантов заболевания, при этом более редко встречающегося и возникающего в более молодом возрасте, в сравнении с другими вариантами. Причем цитокиновый баланс при данном варианте также носит смешанный характер: сниженный уровень $TNF\alpha$, как при атрофическом варианте, сочетается со значительным усилением продукции IL-20, что характерно для склерозирующего варианта СЛВ. Причем именно этот вариант заболевания носит наиболее агрессивный характер, довольно быстро прогрессирует с развитием грозных осложнений, включая малигнизацию тканей вульвы. Возможно, подобное течение патологического процесса связано с более быстрым возникновением при данном варианте СЛВ склеротически измененных

сосудов, приводящих к ишемическому стрессу [26]. Последний, наряду с вызванным аутоиммунным воспалением окислительным стрессом, способствует накоплению белка p53, усиливающего рубцевание тканей и блокирующего апоптоз клеток с возможным запуском опухолевой трансформации [236; 214]. Однако, причина, по которой иммунная дисфункция и цитокиновый дисбаланс будет развиваться в сторону того или иного варианта СЛВ остается до конца неясной. Тем не менее, для всех вариантов СЛВ характерно повышение концентрации в крови IL-23, что подтверждает аутоиммунный патогенез заболевания, однако, выраженность аутоиммунного воспаления все же зависит от варианта заболевания. Так, активность аутоиммунного воспаления при атрофическом варианте ниже активности при склероатрофическом, и еще больше – при склерозирующем варианте СЛВ со значительным склерозом тканей вульвы.

Таким образом, проведенными иммунологическими исследованиями подтверждена целесообразность выделения предложенных вариантов течения СЛВ, уточнены иммунопатогенез и активность аутоиммунного процесса данных вариантов заболевания, которые во многом определяют особенности клинического течения выделенных вариантов СЛВ. Также продемонстрирована возможность использования оценки IL-20, IL-23, TNF α , IFN γ и IL-10 в качестве биомаркеров клинико-иммунологических вариантов течения СЛВ.

Согласно рекомендациям, European guideline for the management of vulval conditions 2021 г. все пациентки со СЛВ нуждаются в лечении, даже в случае бессимптомного заболевания [90]. В то же время, на сегодняшний день СЛВ считается неизлечимым, длительным хроническим заболеванием с эпизодами обострений и ремиссий, а эффективные схемы лечения, позволяющие достичь полного выздоровления, к сожалению, отсутствуют.

Правда, встречаются редкие случаи спонтанной самостоятельной ремиссии заболевания [90]. Существует множество методик, лекарственных схем и физиотерапевтических методов, направленных на купирование обострения СЛ и пролонгирование периода ремиссии. Однако, предлагаемые методы терапии не всегда оказывают должного терапевтического эффекта, а, нередко, приводят лишь

к усугублению тяжести заболевания. Таким примером может служить усугубление атрофии вульвы при использовании топических глюкокортикоидов (ГК), как препаратов первой линии при СЛ [224; 90]. Следует отметить, что в литературе встречаются весьма противоречивые данные об эффективности ГК в лечении СЛВ, свидетельствующие как о позитивных [244; 224; 120; 227], так и о негативных результатах в виде истончения кожи, реакции рикошета, рубцевания тканей, реактивации грибковой и папилломавирусной инфекции [285; 96; 284; 155]. Мы предполагаем, что столь непредсказуемые, иногда противоположные результаты лечения СЛВ с использованием стандартных схем терапии связаны с тем, что при назначении лечения не учитываются особенности клинического течения и иммунопатогенеза заболевания, т. е. всем пациенткам, не зависимо от варианта СЛВ, назначается одна и та же терапия. В результате, у одних пациенток наблюдается улучшение в состоянии, в то время как у других патологические процессы на вульве лишь усугубляются. Так, согласно клиническим рекомендациям Министерства здравоохранения Российской Федерации «Лишай склеротический и атрофический» (2020), разработанным Российским обществом дерматовенерологов и косметологов и Российским обществом акушеров-гинекологов, всем пациенткам со СЛВ, не зависимо от характера клинического течения, в качестве основного средства терапии предлагается применение сверхмощных или мощных топических глюкокортикостероидов (ГК). В качестве альтернативы рассматриваются топические ингибиторы кальциневрина, эмоленты и ультрафиолетовая терапия дальнего длинноволнового диапазона [29]. В тяжелых случаях, при резистентности к глюкокортикоидной терапии, предлагается системно применять ретиноиды. Последние, как известно, имеют немалое количество побочных эффектов и противопоказаний, а их эффективность при СЛВ представлена лишь в двух небольших РКИ низкого качества [254; 90]. При этом не учитываются иммунопатогенез СЛВ, активность аутоиммунного воспаления и особенности цитокинового профиля вариантов течения заболевания, а ведь именно патогенетическая терапия является максимально точечной и эффективной. В то же время, в рекомендациях *European guideline for the management of vulval conditions*

2021 года указывается на необходимость дальнейшего изучения долгосрочных рисков применения топических ГК и ингибиторов кальциневрина с учетом опасений по поводу возможности развития местной иммуносупрессии, увеличивающей риск возникновения злокачественных новообразований вульвы [90; 148].

Таким образом, весьма актуальной задачей диссертационного исследования являлась разработка иммунотерапии СЛВ с учетом его иммунопатогенеза. Тем более, что в 2014 году применение иммуномодуляторов было рекомендовано Американской ассоциацией детских и подростковых гинекологов при отсутствии эффекта и при отказе пациентов от препаратов, содержащих глюкокортикоиды [224].

Выбранный с целью проведения иммуномодулирующей терапии (в качестве первого этапа комплексного лечения) при всех трёх клинико-иммунологических вариантах СЛВ дезоксирибонуклеат натрия показал позитивные клинические и достоверные иммуномодулирующие эффекты. Так, его иммунологическая эффективность подтверждена достоверным вхождением исследуемых показателей плазменного содержания IL-20, IL-23, TNF α , IFN γ и IL-10 в пределы возрастной нормы и отсутствием статистически значимых межгрупповых различий через 1 месяц после проведенной иммунотерапии ($p < 0,03$).

Нормализация уровня исследуемых цитокинов при всех клинико-иммунологических вариантах СЛВ указывает не только на уникальную способность дезоксирибонуклеата разнонаправленно и положительно влиять на отклонения в цитокиновом статусе, но и, с учетом роли данных цитокинов в аутоиммунном воспалении и развитии таких клинических проявлений, как атрофия, либо, наоборот, гиперкератоз, фиброз и склероз тканей, вероятно, способствовать замедлению, либо предотвращению развития вышеуказанных патологических процессов в тканях вульвы. Кроме того, результаты проведенного исследования демонстрируют возможность использования оценки IL-20, IL-23, TNF α , IFN γ и IL-10 в качестве биомаркеров вариантов течения СЛВ и критериев эффективности проводимой терапии.

Наряду с позитивными иммуностропными эффектами, комплексная терапия с дезоксирибонуклеатом натрия также показала клиническую эффективность в виде достоверного снижения после проведенной иммунотерапии жалоб на вульводинию в 8,3 раза ($p=0,001$) при атрофическом, в 15,5 раз ($p=0,001$) при склерозирующем и в 4 раза ($p=0,001$) при склероатрофическом варианте СЛВ, а также достоверном снижении жалоб на зуд вульвы ($p=0,001$) после лечения во всех трех клинических группах. Причем наибольшее снижение количества жалоб на зуд вульвы достоверно отмечено у больных со склерозирующим и склероатрофическим (в 7,9 раз, $p=0,001$ и в 5,2 раза, $p < 0,01$ соответственно) вариантами СЛВ. Наибольшее снижение выраженности вульводинии при атрофическом и зуда вульвы при склерозирующем варианте СЛВ объясняется исходно более высокой частотой встречаемости этих симптомов у больных с указанными вариантами заболевания.

Полученные данные обосновывают применение дезоксирибонуклеата в качестве первого этапа комплексной противорецидивной терапии пациенток со СЛВ, независимо от его клинко-иммунологического варианта.

Разработанный в процессе проведения диссертационного исследования персонифицированный алгоритм терапии и профилактики рецидивов склеротического лишая вульвы предполагал после купирования обострения заболевания дезоксирибонуклеатом натрия адаптацию стандартных методов лечения и перспективу применения менее распространенных, но патогенетически обоснованных лекарственных средств, с учетом выделенных клинко-иммунологических вариантов СЛВ. Основными целями предлагаемой комплексной терапии являлись снижение количества обострений (рецидивов) и предотвращение развития осложнений СЛВ, и, как результат, повышение качества жизни пациенток с возможным снижением риска малигнизации заболевания.

При адаптации стандартных схем ведения больных СЛВ, с учетом полученных данных об особенностях клинического и иммунологического характера изменений при различных вариантах заболевания, было принято решение о возможности применения топических ГК у больных со склерозирующим вариантом СЛВ и локальных ингибиторов кальциневрина – со

склероатрофическим вариантом СЛВ, в то время как при атрофическом варианте применение препаратов из обеих групп, по нашему мнению, является нецелесообразным и может усугубить патологические процессы в тканях вульвы. Так, полученные данные о максимально выраженном аутоиммунном воспалении при склерозирующем варианте СЛВ наряду с максимально выраженным склерозом тканей, сопровождающимся сильным зудом вульвы, а также отсутствием, либо минимально выраженной атрофией кожи, обосновывают целесообразность применения топических ГК при данном варианте СЛВ ввиду их мощного противовоспалительного и иммуносупрессивного действия, довольно высокой эффективности в отношении зуда вульвы и наиболее частого побочного эффекта в виде атрофии кожи [285; 248; 123]. В то же время, наличие при склероатрофическом варианте СЛВ как склероза, так и атрофии кожи вульвы, наряду с менее выраженным аутоиммунным воспалением по сравнению со склерозирующим вариантом заболевания, обосновывает применение в данном случае не топических ГК, а ингибиторов кальциневрина (такролимус и пимекролимус), которые, как известно, обладают меньшим иммуносупрессивным эффектом, чем топические ГК, однако, в отличие от последних, не ингибируют синтез коллагена и не вызывают атрофию кожи, но при этом обладают противовоспалительной активностью [277; 91; 240]. С другой стороны, достоверно и значимо сниженный при атрофическом варианте уровень IL-20 и, возможно, связанная с этим, выраженная атрофия тканей вульвы наряду с минимальным аутоиммунным воспалением и снижением большинства исследуемых провоспалительных цитокинов подразумевают не только низкую при данном варианте СЛВ эффективность топических ГК и ингибиторов кальциневрина, но и усугубление исходно имеющейся иммуносупрессии с повышением риска присоединения инфекции, а также, в случае применения ГК, еще большим усугублением атрофических процессов. В качестве альтернативы при данном варианте заболевания был рассмотрен белково-пептидный комплекс из лейкоцитов крови свиней, содержащий фактор, угнетающий миграцию макрофагов (MIF), провоспалительные IL-1, IL-6 и TNF α , а также трансформирующий фактор роста

(TGF) [22]. Согласно результатам многочисленных исследований, данный белково-пептидный комплекс способен активировать фагоцитоз, индуцировать противоопухолевую цитотоксичность макрофагов и снижать развитие воспалительных реакций в коже и слизистых оболочках, кроме того, он обладает антиоксидантной активностью, стимулирует регенерацию и эпителизацию кожи и слизистых оболочек, а также обладает достоверно высокой активностью в отношении вирусных (ВПЧ, ВПГ-1,2) и бактериальных инфекций, модулируя локальный цитокиновый баланс и способствуя восстановлению микробиоценоза репродуктивного тракта [42; 7; 88; 21; 58]. Кроме того, в отечественном исследовании 2023 года применение белково-пептидного комплекса в виде одновременного использования вагинальных суппозитория 25ЕД и крем-бальзама с ланолином на кожу вульвы оказалось эффективным у 90% постменопаузальных больных СЛВ с жалобами на сухость вульвы, вульводинию и склонность к образованию трещин (то есть, видимо, при атрофическом варианте СЛВ), в то время как применение данной схемы у больных СЛВ с преимущественными жалобами на зуд вульвы (предположительно, склерозирующий или склероатрофический варианты) оказалось неэффективным [63]. Результаты вышеуказанного исследования согласуются с полученными нами данными о необходимости дифференцированного подхода к терапии СЛВ, а также подтверждают рациональность в проводимом диссертационном исследовании применения белково-пептидного комплекса с цитокинами и факторами роста именно при атрофическом варианте СЛВ.

Кроме дифференцированного подбора терапии с учетом варианта СЛВ, общими для всех больных СЛВ были рекомендации по ежедневному и пожизненному применению увлажняющих средств (эмоленов) и лубрикантов (при половых контактах). Именно длительное и ежедневное применение эмоленов способно привести к замедлению прогрессирования заболевания, снижению количества обострений и развитию осложнений СЛВ. Эмоленты снижают испарение влаги, замещают дефицит жиров в эпидермисе собственными липидами и служат эффективным вспомогательным средством для облегчения таких

симптомов, как зуд и жжение, а при атрофическом варианте СЛВ постоянное применение эмоленов также снижает риск развития синехий и сращений в области вульвы и преддверия влагалища [234]. Более того, в исследовании 2022 года было показано, что водно-липидные эмоленты не уступают по своей эффективности эстриол-содержащим кремам у женщин с вульво-вагинальной атрофией (в отношении сухости вульвы и диспареунии) [311]. Кроме того, эмоленты, восстанавливая барьерную функцию кожи, увеличивают эффективность тех же топических ГК, то есть выполняют роль так называемого спарринг-партнера ГК, выступая в роли резервуара для стероида, увеличивая его высвобождение и позволяя снизить стероидную нагрузку, уменьшив количество аппликаций ГК [311].

Не менее важным компонентом противорецидивной терапии СЛВ, помимо применения эмоленов, является также обязательное выполнение бытовых, гигиенических и интимных рекомендаций по уходу за вульвой. В результате полученных данных о клинико-анамнестических факторах риска развития СЛВ, а также в соответствии с рекомендациями Королевского колледжа акушеров и гинекологов по уходу за кожей вульвы от 2017 года и *European guideline for the management of vulval conditions* от 2021 года [279; 90], были разработаны рекомендации для пациенток со СЛВ (независимо от варианта его течения):

- не используйте мочалки, грубые бумажные полотенца, влажные туалетные салфетки и т.п.;
- принимайте душ, а не ванну, и очищайте вульву только один раз в день. Чрезмерная очистка может усугубить симптомы заболевания;
- используйте фармацевтические средства для интимной гигиены без отдушек, для сухой и чувствительной кожи, с нейтральным или слабощелочным рН. Не подмывайтесь мылом, гелем для душа, просто водой и т.п.
- исключите ношение тесного нижнего белья из синтетических тканей, с грубыми швами или кружевами, а также с узкой ластовицей («стринги» и т.п.). Оптимально носить нижнее белье из хлопка или шелка. Спите без нижнего белья. При стирке белья используйте гипоаллергенные моющие средства;

- избегайте регулярного использования ежедневных гигиенических прокладок;
- исключите занятия спортом, нагружающие аногенитальную кожу (например, используйте мягкие велосипедные седла);
- исключить бритье и другие виды депиляции волос в области вульвы, допуская удаление волос только в области лобка и зоны «бикини»;
- всегда применяйте гипоаллергенные увлажняющие лубриканты при половых контактах.

Для быстрого удобного доступа к предложенным рекомендациям была создана ссылка в виде QR-кода, при переходе по которой открывается Памятка для пациентки со СЛВ (ссылка указана в разделе «Практические рекомендации»).

Применение локальных форм эстриола при проведении комплексного противорецидивного лечения предлагалось лишь в случае наличия у больных СЛВ симптомов ГУМС. Данный подход обоснован тем, что СЛВ является генетически детерминированным аутоиммунным хроническим воспалительным дерматозом, а также полученными данными о его превалирующем дебюте в репродуктивном периоде наряду с отсутствием значимой связи между гормональным фоном женщины и развитием заболевания [118; 254; 20].

Применение в комплексной противорецидивной терапии больных СЛВ локальной ферментотерапии было обосновано имеющимися у большинства пациенток осложнениями в виде рубцовых изменений и сопровождающего их стеноза входа во влагалище. Известно, что периферический фиброз, связанный с гиалинизацией, дезорганизованным эластозом и коллагенозом во внеклеточном матриксе, способствуют утолщению стенки влагалища и последующему сужению входа во влагалище у больных СЛВ, что значительно нарушает сексуальную функцию и приводит к снижению качества жизни пациенток [273; 271; 236; 218]. При этом хирургическое лечение, например, вульвэктомия (в том числе с применением реконструктивных пластических методик), криохирургия и лазерная абляция обоснована только в случае тяжелых осложнений СЛ, таких как выраженный стеноз входа во влагалище, задержка мочи и синехии вульвы. Тем

более, что хирургический подход неизбежно приводит к образованию рубцов и характеризуется высокой частотой рецидивов исходной патологии [217].

По нашему мнению, наиболее рационально и эффективно своевременное, зачастую профилактическое применение локальных ферментных препаратов, действие которых направлено на предотвращение формирования спаек, рубцеваний и, как следствие, стеноза входа во влагалище, в связи с чем и был выбран отечественный ферментный лекарственный препарат бовгиалуронидаза азоксимер, который обладает гиалуронидазной (ферментативной) активностью пролонгированного действия, а также хелатирующим, антиоксидантным, иммуномодулирующим и умеренно выраженным противовоспалительным действием, в зависимости от исходного уровня, повышающий, либо снижающий синтез провоспалительных цитокинов IL-1 и TNF- α [33], что обосновывает его применение у пациенток с любым вариантом СЛВ. Бовгиалуронидаза азоксимер не только деполимеризует матрикс соединительной ткани, но и подавляет обратную регуляторную реакцию, направленную на образование компонентов соединительной ткани, что, в свою очередь, может позитивно сказываться на состоянии тканей вульвы и влагалища у пациенток со СЛВ, особенно в случае склерозирующего варианта его течения. При этом препарат не способен повредить неизмененную, здоровую соединительную ткань, а вызывает лишь деструкцию измененной, патологической соединительной ткани в области фиброза. Дополнительным плюсом препарата является его способность разрушать структуру биопленок, что облегчает проникновение противомикробных препаратов и повышает их эффективность [178; 138]. Последнее особенно важно для лечения и профилактики воспалительных процессов у пациенток со склеротическим лихеном вульвы, независимо от варианта его течения. Кроме того, в официальной инструкции к применению препарата указаны такие показания к применению, как ограниченная склеродермия, а также профилактика фиброзных осложнений инфекций, передающихся половым путем, что также обосновывает рациональность применения его у пациенток со СЛВ.

Выбор витаминов (А, Е и D) в составе комплексной терапии СЛВ был

основан на их лечебном и профилактическом действии на патологические процессы в коже. Так, известно, что витамин D принимает важное участие в регуляторных механизмах врожденного и адаптивного иммунитета, регулируя баланс цитокинов и влияет на выработку антимикробных пептидов (АМП), оказывающих иммунорегуляторное действие в коже и других эпителиальных поверхностях, играя центральную роль в патогенезе таких воспалительных заболеваний кожи, как атопическая экзема, псориаз и системная красная волчанка, а также атопический дерматит, витилиго, полиморфная световая сыпь, грибовидный микоз, очаговая алопеция и меланома [315; 187; 115; 241; 291]. Кроме того, витамин D регулирует многие физиологические процессы в коже, в том числе, клеточную пролиферацию, дифференцировку и апоптоз клеток, что обосновывает целесообразность применения витамина D у пациенток со СЛВ. В нашем исследовании мы рекомендовали пероральный прием витамина D пациенткам с любым вариантом СЛВ – либо в профилактической дозе (2000МЕ в сутки), либо в лечебных дозах при его дефиците или недостаточности. Доза подбиралась в зависимости от исходного уровня витамина D в сыворотке крови, согласно современным клиническим рекомендациям [31; 314]. Кроме витамина D, значимое влияние на кожу оказывают также витамины E и A, положительное влияние которых на кожу вульвы у пациенток со СЛВ неоднократно подтверждалось в клинических исследованиях, начиная с середины прошлого века. В работах последних лет также указывается на влияние дефицита витаминов A и E на патологические процессы в коже. Так, являющийся мощным антиоксидантом, витамин E обладает противовоспалительным действием, а исследования последних лет указывают на сниженный его уровень в сыворотке крови больных витилиго, псориазом, атопическим дерматитом и акне, в связи с чем его прием рекомендован при заболеваниях кожи наряду с витаминами A, D, C и B9 [259; 280; 249; 228; 262]. Ретиноиды также выполняют важную регулирующую роль в коже, а дефицит витамина A приводит к изменениям в эпителиальных тканях, замещая простые эпителиальные клетки многослойным ороговевающим эпителием [313], что обосновывает его применение у больных СЛВ.

Решение не включать в комплексную противорецидивную терапию СЛВ предлагаемые на сегодняшний день физиотерапевтические методы лечения основано, в первую очередь, на отсутствии высококачественных доказательств в поддержку использования лазера, фототерапии, ультразвука и, тем более, PRP-терапии и аутолипофилинга для лечения СЛВ, а также ввиду отсутствия данных об отдаленных последствиях и побочных эффектах применения подобных методов [90; 196]. Кроме того, необходимо учитывать аутоиммунный патогенез заболевания и отсутствие достоверных данных о влиянии перечисленных методов на аутоиммунные процессы в тканях вульвы, не говоря уже о выявленном в нашем исследовании различии в иммунопатогенезе предложенных вариантов течения СЛВ. С другой стороны, с учетом имеющихся данных о негативном влиянии травматизации тканей вульвы на риск развития или усугубления симптомов СЛВ, PRP-терапия и аутолипофилинг, подразумевающие проведение инъекций непосредственно в пораженные ткани вульвы (травматизация), вероятно, может способствовать обратному эффекту и усилению аутоиммунных процессов [191; 157].

Кроме того, отсутствие точных данных о содержании во вводимых в ткани вульвы образцах аутосыворотки или жировой ткани количества и качества цитокинов, факторов роста и других иммуноактивных веществ, по нашему мнению, не может гарантировать точный исход проводимой терапии, и, в зависимости от варианта СЛВ, в некоторых случаях может усугубить не только активность аутоиммунного воспаления, но и спровоцировать усиленный коллагеноз и фиброз тканей (особенно при склеротическом и склероатрофическом вариантах СЛВ).

В то же время, в случае появления более высококачественных доказательств эффективности и безопасности предлагаемых методов, применение их у больных со СЛВ может оказаться целесообразным, при условии учета клинико-иммунологического варианта заболевания.

Что же касается оперативного лечения больных СЛВ, то полученные в ходе проведенного диссертационного исследования данные о хирургическом лечении

больных СЛВ позволяют сделать следующие выводы:

1. Лишь небольшой группе больных СЛВ при проведении диссертационного исследования потребовалось хирургическое вмешательство (4,9% наблюдений);
2. Наряду с рутинными (неэффективность консервативного лечения СЛВ при выраженных симптомах заболевания, прогрессирование заболевания в dVIN и рак вульвы, функциональные нарушения со стороны уретры и/или влагалища), дополнительно показаниями для хирургического лечения у больных СЛВ следует считать неэффективность, негативные последствия и осложнения ранее перенесенных оперативных вмешательств и фотодинамической терапии.
3. Реже всего оперативный метод лечения требовался пациенткам с атрофическим вариантом СЛВ – всего 3 пациенткам (17%) из 17 прооперированных, что связано с менее агрессивным вариантом заболевания, меньшим объёмом поражённых тканей, а, следовательно, и более редким возникновением предраковых состояний эпителия вульвы.
4. Более часто использовалось хирургическое лечение у больных со склерозирующим и склероатрофическим вариантами, что, соответственно, составило 58,8% и 23,5% от всех прооперированных пациенток. Последнее объясняется, зачастую, более агрессивным течением заболевания, с более обширным поражением тканей вульвы, и, в связи с этим, чаще возникающими предраковыми изменениями.
5. При атрофическом варианте СЛВ в большей степени поражаются клитор и малые половые губы, что клинически проявляется их быстрой атрофией, вплоть до полного исчезновения. Кожа и эпидермис в области преддверия влагалища, проекции клитора, малых половых губ и медиальной поверхности больших половых губ истончены и часто подвергаются вторичным воспалительным изменениям. При длительном, рецидивирующем течении заболевания без должного выполнения бытовых и лечебных мероприятий образуются синехии и сращения половых губ, возникает стеноз преддверия влагалища с функциональными расстройствами (в первую очередь, диспареуния и дизурия). Однако ткани по периферии органа практически никогда не претерпевают

изменений, что даже при III степени стеноза влагалища позволяет выполнить органосберегающее хирургическое лечение.

6. Склерозирующий и склероатрофический варианты СЛВ, помимо более агрессивного клинического течения, с течением времени часто поражают не только ткани наружных половых органов, но и генито-феморальные складки, промежность и кожу перианальной области. Это требует выполнения вульвэктомии, нередко с удалением кожи промежности и резекцией кожи перианальной области. Для адекватного закрытия раневого дефекта необходимо использовать пластику кожно-фасциальными лоскутами, что позволяет добиться хороших функциональных и удовлетворительных косметических результатов лечения.
7. Каким бы качественным не было хирургическое вмешательство, аутоиммунный компонент после его исполнения никуда не исчезает. Данный факт требует проведения в послеоперационном периоде иммунотерапии (дезоксирибонуклеат натрия), регулярного соблюдения бытовых, интимных и гигиенических рекомендаций в дальнейшем, а также периодического проведения комплексных медикаментозных мероприятий с целью предупреждения рецидивов заболевания.
8. Большинству больных СЛВ не требуется проведения хирургического лечения, при условии выполнения бытовых, интимных и гигиенических рекомендаций, а также регулярно проводимой комплексной противорецидивной терапии.

Таким образом, оптимальными методами хирургического лечения больных СЛВ являются срединная резекция вульвы и вульвэктомия с пластикой раневого дефекта перемещёнными кожно-фасциальными лоскутами на ножке с задних поверхностей бёдер [12; 13; 217; 321]. Обязательным условием является последующая иммуномодулирующая и длительная противорецидивная терапия заболевания.

В итоге, проведенная сравнительная оценка количества рецидивов в течение 1 года и оценка качества жизни женщин через 1 год наблюдения у исследуемых основной клинической группы, получавших лечение согласно

персонифицированному алгоритму терапии и профилактики рецидивов склеротического лишая вульвы, и пациенток из группы сравнения со стандартным лечением, показала преимущество разработанного алгоритма СЛВ в виде снижения доли пациенток с рецидивами заболевания (8,7% против 74,3% при стандартной терапии, $p=0,001$), уменьшения среднего числа рецидивов (соответственно $0,03 \pm 0,16$ против $1,46 \pm 1,15$, $p=0,001$), а также достоверного снижения ($p=0,001$) в 1,3 раза негативного влияния СЛВ на качество жизни пациенток основной клинической группы (15,4 баллов по оценке VQLI - слабое влияние на качество жизни), в сравнении со стандартной терапией, где средний балл влияния СЛВ по оценке VQLI составил 27,6 баллов, что соответствует сильному негативному влиянию заболевания на качество жизни.

Что касается применения у больных СЛВ терапии вагинальными расширителями, то полученный процент ее эффективности (53,3%) указывает на то, что полностью отказываться от подобного метода нельзя, и предлагать его пациентками со СЛВ при наличии сексуальной и половой дисфункции необходимо. Однако, принимать решение о применении данного метода должна сама пациентка.

Полученные в ходе исследования данные о положительном влиянии беременности на течение СЛВ, как и об отсутствии негативного влияния заболевания на течение и исходы беременности, согласовываются с имеющимися данными на эту тему в мировой научной литературе. Так, в ряде работ не было обнаружено значимой связи СЛВ и применением в связи с заболеванием топических ГК с выбором метода родоразрешения, а также такими осложнениями, как преждевременные роды, антенатальная гибель плода, врожденные пороки развития и низкая оценка по шкале Апгар [120; 218]. Однако, в Кокрейновском отчете 2015 года указывается на возможную связь между применением сильнодействующих местных ГК у беременных со СЛВ и низкой массой тела новорожденного, однако, окончательного ответа на этот вопрос на сегодняшний момент нет [120]. Что касается известных данных о способах родоразрешения беременных со СЛВ, то в небольшом ретроспективном исследовании 2019 года указывается, что 92% женщин родоразрешались через естественные родовые пути,

при этом у 3% имелись разрывы промежности 3 степени [307]. В то же время, в нашем исследовании выраженность симптомов СЛВ у всех трех забеременевших пациенток значительно снизилась, терапия ГК не проводилась при беременности ни у одной пациентки, и вагинальные роды у всех прошли без особых осложнений.

Таким образом, разработанный персонифицированный алгоритм терапии и профилактики рецидивов СЛВ, основанный на применении в период обострения комплексной терапии, хирургического лечения по показаниям и адаптации имеющихся лекарственных средств с учетом патогенетических особенностей клинико-иммунологических вариантов заболевания, позволяет снизить количество рецидивов заболевания и повысить качество жизни пациенток по сравнению со стандартной терапией. Подобный результат связан, по-видимому, как с проведенной на первом этапе иммуномодулирующей терапией, так и с индивидуальным подходом к ведению пациенток в дальнейшем, в зависимости от клинического течения и наличия осложнений заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Тенденция к увеличению распространенности и омоложению СЛВ, крайне негативное влияние его на качество жизни женщин, а также имеющийся риск малигнизации требуют расширения знаний о патогенезе заболевания и факторах риска его развития, разработки методов ранней диагностики и профилактики, а также поиска эффективного, патогенетически обоснованного лечения, обеспечивающего купирование симптомов и стойкую длительную ремиссию заболевания. Во многом препятствуют осуществлению вышеуказанных задач отсутствие единой классификации СЛВ, неоднозначность его номенклатурной принадлежности, контраверсионные взгляды на патогенез, диагностику и лечение заболевания разными специалистами, следствием чего является зачастую запоздалая диагностика и малоэффективная терапия, приводящая к серьезным функциональным, органическим и психологическим осложнениям.

Полученные в результате проведенного исследования данные о распространенности СЛВ в г. Краснодаре и Краснодарском крае с большой долей вероятности можно считать заниженными из-за отсутствия статистических данных от коммерческих медицинских учреждений, а также в связи с неоднозначностью номенклатуры заболевания. Последнее требует уточнения номенклатурной принадлежности СЛВ для предоставления возможности врачам разных специальностей устанавливать один диагноз. Предложенная в ходе исследования модификация статистической отчетности для врачей акушеров-гинекологов (первым указывается код по МКБ-10 N90.4 или N90.5, в зависимости от клинко-иммунологического варианта заболевания, а далее указывается уточняющий код L90.0) с 2023 года успешно применяется врачами акушерами-гинекологами г. Краснодара, что указывает на перспективу его применения в практическом здравоохранении.

Проведенный в ходе диссертационного исследования сравнительный корреляционный анализ клинко-анамнестических данных больных СЛВ и женщин из группы контроля выявил статистически значимые ($p < 0,05$) различия в

их акушерско-гинекологическом, соматическом, гигиеническом и бытовом анамнезе, которые могут рассматриваться в качестве возможных факторов риска развития СЛВ. В то же время, такие факторы риска, как период постменопаузы и наличие доброкачественной дисплазии молочных желез не столь однозначны и могут быть связаны с высокой распространенностью ДДМЖ в популяции и с тем, что большинство исследуемых уже находились в постменопаузальном периоде. С другой стороны, наиболее значимыми факторами риска, что согласуется с данными мировой научной литературы, являются нарушения бытовых и гигиенических мероприятий (ношение белья из синтетических тканей с грубыми швами, кружевами и узкой ластовицей, интимная гигиена водой и парфюмерными средствами, частое бритье и др.), а также частые рецидивирующие вульво-вагинальные инфекции, однако, данные факторы могут сопутствовать уже имеющемуся СЛВ. Полученные же данные о достоверно более частом применении в группе контроля фармацевтических средств для интимной гигиены с молочной кислотой и другими веществами, положительно влияющими на состояние кожи и слизистой вульвы, а также ношение нижнего белья из натуральных тканей, редкое бритье вульвы и регулярная половая жизнь, позволяет рассматривать данные гигиенические и интимно-бытовые подходы в качестве возможных профилактических мер в отношении развития и прогрессии СЛВ. На основании этого в ходе исследования были разработаны рекомендации в виде Памятки для пациенток со СЛВ. Кроме того, на основе полученных данных разработана нейросетевая модель с высокими прогностическими свойствами и написанная на ее основе компьютерная программа, которая позволяет автоматизировать процедуру прогнозирования СЛВ у гинекологических пациенток (свидетельство о регистрации № 202365584, от 18.07.2023 года).

Популярные в настоящее время терапевтические подходы (медикаментозные и особенно физиотерапевтические, косметические методики) не всегда учитывают аутоиммунный патогенез заболевания и, тем более, различные патогенетические варианты его течения, что приводит к неоднозначным, а нередко, и негативным результатам лечения. Изучение иммунопатогенеза заболевания не только сможет

расширить понимание патологических процессов, происходящих в тканях вульвы при СЛ, но и во многом объяснить причины эффективности или неэффективности стандартного противовоспалительного лечения, наметить новые терапевтические мишени и оптимизировать доступные методы диагностики и лечения, в том числе основанные на сочетании традиционных терапевтических методов с использованием элементов иммунокоррекции.

Выявленные в результате проведенного исследования клиничко-анамнестические характеристики пациенток со СЛВ, различия в течении и клинической картине СЛВ, применение разработанной на их основе Шкалы клинической стратификации склеротического лихена вульвы, а также проведенное иммунологическое исследование, позволили разработать клиничко-иммунологическую классификацию заболевания с выделением патогенетически различных его вариантов: атрофического, склерозирующего и склероатрофического. Выделенные варианты СЛВ имеют достоверные различия в клинических характеристиках (субъективные и объективные симптомы), анамнестических данных (начало дебюта, длительность и особенности прогрессии заболевания, склонность к различным осложнениям и др.), а также достоверные разнонаправленные изменения в цитокиновом статусе пациенток. Полученные данные о различии в цитокиновых профилях у пациенток с разными вариантами СЛВ не только подтверждают рациональность выделения данных вариантов течения заболевания и его иммунопатогенез, но и, во многом, объясняют патологические процессы, происходящие в тканях вульвы и влияющие на особенности клинического течения каждого варианта СЛВ. При этом морфологическое исследование информативно лишь для подтверждения диагноза и исключения злокачественного процесса, в то время как для дифференцировки вариантов течения СЛВ необходимы дальнейшие исследования с применением иммуногистохимических и молекулярно-генетических методов. Важно отметить, что возраст исследуемых, в котором дебютировал СЛВ, противоречит широко распространённому мнению, что это заболевание лиц пожилого и старческого возраста. Причем наиболее часто дебют заболевания в молодом возрасте был

отмечен у пациенток со склероатрофическим вариантом СЛВ. Предложенный Алгоритм персонифицированной диагностики склеротического лишена вульвы с выделением клинко-иммунологических вариантов его течения позволит практическому врачу более точно установить диагноз и вариант СЛВ, уточнить показания для биопсии, провести дифференцированную диагностику заболевания.

Предложенная в ходе исследования комплексная терапия с применением дезоксирибонуклеата натрия была обусловлена не только отклонениями в цитокиновом статусе у пациенток со СЛВ, но и довольно частыми негативными эффектами стандартных методов лечения, таких как ГК и другие иммуносупрессивные препараты, направленных лишь на уменьшение выраженности воспаления и, соответственно, снижение уровней цитокинов, что, с учетом полученных иммунологических данных, оправдано не во всех случаях. Критериями выбора дезоксирибонуклеинат натрия для иммуноориентированной терапии пациенток с различными вариантами СЛВ явились не только его иммунотропные эффекты, но и способность позитивно влиять на репаративные процессы в барьерных тканях. Анализ полученных данных после проведенной иммунотерапии подтвердил обоснованность выбора иммунотропного препарата, поскольку его эффекты носили выраженный иммуномодулирующий характер, о чем свидетельствовало вхождение в пределы контрольных значений содержания исходно высоких и исходно низких относительно возрастной нормы исследуемых цитокинов, а также отсутствие его влияния на исходно нормальные показатели. Кроме нормализации иммунологических показателей, через 1 месяц после проведенного курса лечения у значительной части пациенток со СЛВ было отмечено достоверное клиническое улучшение в отношении основных субъективных критериев, в первую очередь, зуда вульвы и вульводинии. Исследованиями также продемонстрирована возможность использования оценки IL-20, IL-23, TNF α , IFN γ и IL-10 в качестве биомаркеров вариантов течения СЛ и критериев эффективности проводимой терапии.

После купирования обострения СЛВ (при всех его клинко-иммунологических вариантах), с целью предупреждения рецидивов заболевания,

повышения качества жизни пациенток и, как следствие, снижения риска развития осложнений, в ходе диссертационного исследования был разработан персонифицированный алгоритм терапии и профилактики рецидивов склеротического лишая вульвы, учитывающий клинко-иммунологический вариант СЛВ. Предложенный алгоритм подразумевает в случае возобновления симптоматики применение топических ГК короткими курсами при склерозирующем варианте СЛВ, локального применения короткими курсами ингибиторов кальциневрина при склероатрофическом варианте СЛВ и комбинацию интравагинального и наружного (на область вульвы) применения препаратов на основе белково-пептидного комплекса из лейкоцитов крови свиней, содержащего цитокины, антимикробные пептиды и факторы роста, при атрофическом варианте СЛВ. Кроме того, обязательным условием для всех вариантов СЛВ является ежедневное пожизненное применение эмолентов, лубрикантов при половых контактах, а также выполнение рекомендаций о бытовых, интимных и гигиенических мероприятиях, направленных на снижение риска рецидива и прогрессии патологических процессов в вульве. Также всем больным СЛВ рекомендован регулярный прием профилактических доз витаминов А и Е в составе витаминно-минеральных комплексов, а также коррекция дефицита или недостаточность витамина D, либо прием его в профилактических дозах. По показаниям могут применяться локальные ферментные препараты, направленные на предотвращение формирования спаек, рубцеваний и, как следствие, стеноза входа во влагалище (например, бовгиалуронидаза азоксимер). В случае развивающегося стеноза преддверия влагалища и связанной с ним диспареунии у сексуально-активных женщин может рекомендовано применение терапии вагинальными расширителями, однако, принимать решение о применении данного метода должна сама пациентка. Применение же локальных препаратов эстрогенов у больных СЛВ, особенно с атрофическим вариантом заболевания, обосновано лишь в случае наличия у них симптомов ГУМС. Важным условием ведения пациенток с любым вариантом СЛВ является также предупреждение и адекватная терапия урогенитальных инфекций, а также нормализация микробиоценоза

влагалища. По показаниям возможна консультация психотерапевта. Решение не включать в комплексную противорецидивную терапию СЛВ физиотерапевтические методы лечения основано на отсутствии высококачественных доказательств в поддержку использования и данных об отдаленных последствиях и побочных эффектах применения большинства предлагаемых методов, отсутствие учета влияния их на аутоиммунные процессы в тканях вульвы (особенно при инвазивных методиках с аутопрепаратами), а также низкую доступность большинства методов, особенно в небольших регионах страны, а также высокую стоимость большинства процедур. В то же время, в случае появления более высококачественных доказательств эффективности и безопасности предлагаемых методов, применение их у больных со СЛВ может оказаться целесообразным, при условии учета клинико-иммунологического варианта заболевания.

Что касается хирургического лечения СЛВ, то большинству больных оно не требуется, при условии выполнения пациентками пожизненных бытовых и гигиенических рекомендаций, а также регулярно проводимой профилактической медикаментозной терапии. Наряду с рутинными (неэффективность консервативного лечения СЛВ при выраженных симптомах заболевания, прогрессирование заболевания в dVIN и рак вульвы, функциональные нарушения со стороны уретры и/или влагалища), дополнительно показаниями для хирургического лечения у больных СЛВ следует считать неэффективность, негативные последствия и осложнения ранее перенесенных оперативных вмешательств и фотодинамической терапии. При этом реже всего оперативный метод лечения требуется пациенткам с атрофическим вариантом СЛВ, что связано с менее агрессивным вариантом заболевания, меньшей активностью аутоиммунного воспаления, меньшим объёмом поражаемых тканей, и, следовательно, и более редким злокачественным перерождением тканей вульвы. Только при длительном, рецидивирующем течении данного варианта СЛВ фиброзирование тканей с образованием синехий и сращений ведёт к формированию стеноза преддверия влагалища и дизурическим расстройствам, что

может потребовать проведения оперативного лечения, однако ткани по периферии органа почти всегда остаются неизмененными, что позволяет выполнять органосберегающие операции. Гораздо чаще хирургическое лечение требуется пациенткам со склерозирующим и склероатрофическим вариантами СЛВ, что объясняется более агрессивным течением и более обширным поражением тканей вульвы, с более частым развитием предрака и рака вульвы. При этом поражаются не только ткани наружных половых органов, но и генито-феморальные складки, промежность и кожа перианальной области, что требует выполнения вульвэктомии с пластикой кожно-фасциальными лоскутами, позволяющей добиться хороших функциональных и удовлетворительных косметических результатов лечения. В то же время, в послеоперационном периоде необходимо проводить комплексную терапию с применением дезоксирибонуклеатом натрия, регулярно соблюдать бытовые, интимные и гигиенические рекомендаций в дальнейшем, а также периодически проводить комплексные медикаментозные мероприятия с целью предупреждения рецидивов заболевания.

В результате проведения предложенного персонифицированного алгоритма терапии и профилактики рецидивов склеротического лишая вульвы в течение 1 года у больных с различными вариантами СЛВ была подтверждена более высокая ее эффективность в сравнении со стандартным лечением в виде уменьшения доли пациенток с рецидивами заболевания (8,7% против 74,3% при стандартной терапии, $p=0,001$) и уменьшения среднего числа рецидивов в 3,7 раза (соответственно $0,03 \pm 0,16$ против $1,46 \pm 1,15$, $p=0,001$) относительно стандартной терапии, а также статистически значимого ($p=0,001$) снижения в 1,3 раза негативного влияния СЛВ на качество жизни пациенток (15,4 баллов по оценке VQLI - слабое влияние на качество жизни) в сравнении со стандартной терапией, где средний балл по оценке VQLI составил 27,6 баллов, что соответствует сильному негативному влиянию СЛВ на качество жизни пациенток.

Таким образом, проведенными исследованиями подтверждена клиническая и иммунологическая эффективность предложенного персонифицированного алгоритма терапии и профилактики рецидивов склеротического лишая вульвы,

приводящего, в итоге, к купированию обострения заболевания, достоверному снижению количества его рецидивов и значительному повышению качества жизни пациенток со СЛВ в сравнении с традиционной терапией.

Проведенное исследование позволяет сделать следующие **выводы**:

1. Распространенность склеротического лишена вульвы в Краснодарском крае за период 2012 – 2022 гг. возросла в 1,7 раза (2012 г. - 0,10; 2022 г. - 0,17 на 1000 женщин старше 18 лет). Особенностью статистического учета заболевания следует считать неверную рубрикацию диагноза (N90.5 вместо N90.4 у 32,5% женщин, L90.0 вместо N90.4 у 13,8%, N90.4 при ВПЧ-ассоциированном вульвите, вульвовагинальной атрофии и лейкоплакии вульвы различной этиологии у 27,1% больных), что свидетельствует о необходимости модификации статистического учета склеротического лишена вульвы.

2. Клинико-анамнестическими факторами риска склеротического лишена следует считать: период постменопаузы ($\phi^*=0,253$; $K\chi=0,255$, $p<0,0001$); коморбидность – доброкачественная дисплазия молочных желез ($\phi^2=0,284$; $K\chi=0,273$, $p<0,0001$), рецидивирующие вульвовагинальные инфекции ($\phi^*=0,182$; $K\chi=0,179$, $p=0,001$), аутоиммунный тиреоидит ($\phi^*=0,159$; $K\chi=0,156$, $p=0,001$), ожирение II степени ($\phi^*=0,156$; $K\chi=0,154$, $p=0,001$); нарушения интимной гигиены – регулярное бритье/различные виды депиляции волос в области вульвы ($\phi^*=0,380$; $K\chi=0,355$, $p<0,0001$), подмывание водой без моющих средств ($\phi^*=0,270$; $K\chi=0,260$, $p<0,0001$), с парфюмерными средствами ($\phi^*=0,168$; $K\chi=0,165$, $p=0,001$), использование нижнего белья из синтетических тканей ($\phi^*=0,424$; $K\chi=0,390$, $p<0,0001$) и незргономичного нижнего белья с риском микротравматизации ($\phi^*=0,316$; $K\chi=0,301$, $p<0,0001$).

3. Нейросетевая модель, разработанная для прогнозирования риска склеротического лишена вульвы, имеет высокие прогностические свойства [на обучающей выборке: $Se=98,76\%$, $Sp=90,7\%$, $OШ=733$, 95% ДИ (166,69–3589,31), на тестовой выборке – $Se=100\%$, $Sp=100\%$]. Чувствительность предикторов нейросетевой модели составляет: для периода постменопаузы – 7,94, ожирения II степени – 1,47, использования нижнего белья из синтетических тканей – от 1,46

до 1,00, ИППП в анамнезе – 1,23, абортов в анамнезе – 1,09, менархе с 14 лет и старше – 1,02, аутоиммунного тиреоидита - 1,00, регулярного бритья/различных видов депиляции волос в области вульвы - 1,00.

4. Разработанная оценочная таблица клинической стратификации склеротического лишена вульвы позволяет выделить его атрофический, склерозирующий и склероатрофический варианты. Для атрофического варианта характерны ($p=0,001$): атрофия вульвы (средний балл по рейтинговой шкале – $2,34 \pm 0,62$), выраженный стеноз входа во влагалище ($1,89 \pm 1,31$), вульводиния ($6,9 \pm 2,44$) и поверхностная диспареуния ($5,4 \pm 1,2$). Для склерозирующего варианта типичны ($p=0,001$): депигментация кожи ($1,81 \pm 0,72$ балла) и зуд вульвы ($1,82 \pm 0,55$). Склероатрофический вариант характеризуется ($p=0,001$): атрофией вульвы ($2,68 \pm 0,47$ балла), выраженной депигментацией кожи ($2,68 \pm 0,47$) и зудом вульвы ($2,22 \pm 0,42$), стенозом входа во влагалище ($1,44 \pm 0,64$), вульводинией ($5,03 \pm 1,82$) и поверхностной диспареунией ($5,2 \pm 1,6$).

5. Эффективность дифференциальной диагностики склеротического лишена вульвы неоднозначна: морфологические исследования подтверждают диагноз, но не позволяют выявить структурные маркеры клинических вариантов заболевания, что требует определения концентрации цитокинов в сыворотке крови больных и обосновывает целесообразность клинико-иммунологической классификации склеротического лишена вульвы. Атрофический вариант отличает снижение уровней TNF α относительно контроля с 1,8 до 0,7 пкг/мл и IFN γ с 18,2 до 8,8 пкг/мл ($p<0,03$); склерозирующий – выраженное увеличение уровней TNF α с 1,8 до 5,1 пкг/мл ($p<0,009$), IFN γ с 18,2 до 30,1 пкг/мл ($p<0,01$), IL-23 с 16,6 до 34,7 пкг/мл ($p<0,001$), IL-20 с 7,7 до 29,8 пкг/мл ($p<0,0001$) и снижение уровня IL-10 с 3,4 до 1,4 пкг/мл ($p<0,01$); склероатрофический – увеличение уровней IL-20 с 7,7 до 17,7 пкг/мл ($p<0,015$) и IL-23 с 16,6 до 22,0 пкг/мл ($p<0,018$).

6. Алгоритм персонифицированной диагностики склеротического лишена вульвы позволяет подтвердить диагноз и верифицировать клинико-иммунологический вариант заболевания на основе клинической градации пациенток (оценочная таблица клинической стратификации склеротического

лихена вульвы) и определения уровней цитокинов (IL-20, IL-23, TNF α , IFN γ , IL-10) в сыворотке крови.

7. Комплексная терапия склеротического лихена вульвы с использованием дезоксирибонуклеината в период обострения оказывает значимый клинический эффект - снижение выраженности вульводисплазии с $4,2 \pm 0,89$ баллов до $0,5 \pm 0,85$ баллов ($p=0,001$) и зуда вульвы – с $1,40 \pm 0,88$ баллов до $0,22 \pm 0,49$ баллов ($p=0,001$). Этим изменениям соответствует нормализация показателей цитокинового профиля в крови пациенток ($p<0,03$).

8. Показанием к хирургическому лечению больных склеротическим лихеном вульвы, кроме рутинных, следует считать неэффективность и негативные последствия ранее перенесенных оперативных вмешательств и фотодинамической терапии. Предложенная комплексная терапия показана после оперативного лечения в качестве противорецидивной.

9. Персонифицированный алгоритм терапии и профилактики рецидивов склеротического лихена вульвы, основанный на сочетании комплексной терапии и своевременного хирургического лечения с последующим использованием пептидного комплекса с цитокинами – при атрофическом, топических глюкокортикоидов – при склерозирующем и ингибиторов кальциневрина при склероатрофическом варианте заболевания, способствует снижению частоты рецидивов (8,7% против 74,3% при стандартной терапии, $p=0,001$) и уменьшению среднего числа рецидивов (соответственно $0,03 \pm 0,16$ против $1,46 \pm 1,15$, $p=0,001$) за 1 год наблюдения, а также улучшению качества жизни пациенток: средний балл негативного влияния заболевания через 1 год от начала лечения – $15,4 \pm 10,7$ против $27,6 \pm 12,1$ при стандартной терапии ($p=0,001$).

Полученные выводы позволяют сформулировать следующие **практические рекомендации**:

1. При обследовании пациенток с подозрением на СЛВ необходимо следовать предложенному алгоритму его персонифицированной диагностики. При атрофическом варианте целесообразно указывать 2 кода по МКБ-10: N.95 (атрофия вульвы) и уточняющий L.90 (лишай атрофический и склеротический); при

склерозирующем – N.94 (лейкоплакия вульвы) и L.90; при склероатрофическом – N.94 или N.95, в зависимости от преобладания симптомов атрофии и наличия склероза вульвы, и уточняющий – L.90.

2. Рекомендовано использовать нейросетевую компьютерную программу прогнозирования СЛВ (QR-код 1) с целью выделения контингента группы риска по его развитию среди женщин с отягощенным семейным анамнезом по данному заболеванию и с начальными проявлениями дистрофических изменений вульвы. Женщинам из группы риска целесообразно рекомендовать профилактические мероприятия, направленные на снижение риска развития СЛВ (динамическое наблюдение у врача акушера-гинеколога, Памятка с рекомендациями по уходу за вульвой - QR-код 2).



1



2

3. При выборе лечебной тактики у больных СЛВ целесообразно следовать предложенному персонифицированному алгоритму терапии и профилактики рецидивов заболевания с учетом его клинико-иммунологического варианта.

4. Необходимо информировать больных СЛВ об особенностях медицинских, бытовых и гигиенических мероприятий, направленных на предупреждение обострения и прогрессирования заболевания. Для экономии времени на врачебном приеме следует предоставлять пациенткам QR-код со ссылкой на «Памятку для пациенток со склеротическим лихеном вульвы».



Перспективы дальнейшей разработки темы: По проблематике работы перспективны углубленные иммунологические,

иммуногистохимические и молекулярно-генетические исследования, направленные на расширение знаний о патогенезе СЛВ и разработку молекулярно-таргетной терапии заболевания, с учетом предложенных клинико-иммунологических вариантов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Антропова, Е.Ю. Иммунная и репаративная терапия в комплексном лечении хронического рецидивирующего эндометрита у женщин репродуктивного возраста / Е.Ю. Антропова, М.И. Мазитова // Медицинский вестник Башкортостана. – 2017. – Т. 12, № 1(67). – С. 24-28.
2. Белая, Ю.М. Опыт проведения ультразвуковой кавитации в лечении склерозирующего лишена у девочек / Ю.М. Белая, Н.В. Зароченцева // Вопросы практической кольпоскопии. Генитальные инфекции. – 2022. – № 3. – С. 60-65. – DOI 10.46393/27826392_2022_3_60.
3. Бич, Т.А. Склероатрофический лишень: ключевые вопросы терминологии, этиопатогенеза и морфологической диагностики / Т.А. Бич, Ю.А. Кузьменко-Москвина, А.М. Лукьянов // Дерматовенерология. Косметология. – 2016. – Т. 2, № 4. – С. 455-467.
4. Борисова, А.В. Склероатрофический лишень вульвы: современные подходы к диагностике и лечению / А.В. Борисова, О.И. Климова, Н.Н. Валентинова // Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение. – 2023. – Т. 11, № S. – С. 109-114. – DOI 10.33029/2303-9698-2023-11-suppl-109-114.
5. Влияние цитокина TGF- β и других факторов на процесс регенерации /Е.Л. Атькова, Д.А. Рейн, В.Д. Ярцев, А.М. Суббот // Вестник офтальмологии. – 2017. –Т.133, № 4. – С. 89 – 96. DOI: 10.17116/oftalma2017133489-96.
6. Возможности повышения эффективности терапии пациенток со склеротическим лишаем вульвы / М.И. Багаева, Н.И. Чернова, В.А. Кучеров, С.В. Стовбун // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2016. – Т.16, № 6. – С. 68–72. DOI: 10.17116/rosakush201616668(72).
7. ВПЧ-ассоциированные поражения купола влагалища у женщин после гистерэктомии / О.В. Ровинская, Н.В. Зароченцева, В.И. Краснопольский [и др.] // Вопросы практической кольпоскопии. Генитальные инфекции. – 2022. – № 1. – С. 52-58. – DOI 10.46393/27826392_2022_1_52.
8. Дворников, А.С. Терапия больных локализованной склеродермией

препаратом гиалуронидазы / А.С. Дворников // Вестник дерматологии и венерологии. – 2013. – № 3. – С. 96-100.

9. Дерматозы перианальной области. Часть 2 / А.А. Хрянин, Д.Р. Маркарьян, Т.Н. Гарманова, В.К. Бочарова // Клиническая дерматология и венерология. – 2021. – Т. 20, № 4. – С. 117-126. DOI 10.17116/klinderma202120041117.

10. Джангишиева, А.К. Склерозирующий лишень 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. – № 3. – С. 34-50. DOI 10.24411/1816-2134-2018-13003.

11. Доброхотова, Ю.Э. Поражения вульвы красного цвета: дифференцированный подход к диагностике и терапии / Ю.Э. Доброхотова, Е.И. Боровкова // РМЖ. Мать и дитя. – 2019. – Т. 2, № 1. – С. 44-48.

12. Жаров, А.В. Оптимизация лечения больных раком вульвы / А.В. Жаров, А.В. Важеннин. - Челябинск, 2005. - 130 с.

13. Жаров, А.В. Оптимизация лечения больных с фоновыми процессами и предраком вульвы / А.В. Жаров. – Пермь, 2012. – 68 с.

14. Жаров, А.В. Особенности клинического течения и хирургическое лечение больных раком вульвы: специальность 14.00.27; 14.00.14: автореф. дис. ... кандидата медицинских наук / Жаров Александр Владимирович. - Челябинск, 1995. – 25 с.

15. Женская сексуальность и комбинированные оральные контрацептивы: проблемы и возможности коррекции / Ю.А. Журавлева, О.В. Прохорова, Н.А. Гептинг [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2020. – Т.20, №6. – С. 101 – 106. DOI: 10.17116/rosakush202020061101.

16. Зароченцева, Н.В. Влияние витамина D на течение склерозирующего лишена у девочек / Н.В. Зароченцева, Ю.М. Белая, Т.А. Клищенко // Вопросы практической кольпоскопии. Генитальные инфекции. – 2023. – № 2. – С. 24-28. DOI 10.46393/27826392_2023_2_24.

17. Зароченцева, Н.В. Интраэпителиальная неоплазия вульвы: современный

взгляд на проблему / Н.В. Зароченцева, Л.К. Джиджихия // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2020. – Т. 20, № 1. – С. 44-53. DOI 10.17116/rosakush20202001144.

18. Зароченцева, Н.В. Склероатрофический лихен вульвы: современный взгляд на проблему / Н.В. Зароченцева, Л.К. Джиджихия // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2018. – Т. 18, № 6. – С. 41-50. DOI 10.17116/rosakush20181806141.

19. Игнатовский, А.В. Особенности выбора препаратов для наружной терапии склероатрофического лихена вульвы /А.В. Игнатовский // Медицинский алфавит: Дерматология. - 2019. - Т. 2, № 26(401). - С. 76 – 78. DOI: 10.33667/2078–5631–2019–2–26(401)-76–78.

20. Игнатовский, А.В. Склероатрофический лихен вульвы и генитоуринарный синдром: вопросы диагностики и лечения / А.В. Игнатовский, Н.Э. Агакишизаде // Медицинский алфавит. Дерматология. – 2019. – Т.1, № 7(382). – С. 39–41. DOI: 10.33667/2078–5631–2019–1–7(382)-39–41.

21. Индукторы мукозального иммунитета в комбинации с радиоволновой эксцизией шейки матки при лечении пациенток с тяжелыми интраэпителиальными поражениями шейки матки. Клинические и иммунологические аспекты / Н.Н. Селина, С.И. Роговская, Л.Г. Созаева [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2018. – Т. 18, № 2. – С. 107-113. – DOI 10.17116/rosakush2018182107-113.

22. Инструкция по применению препарата Суперлимф: сайт. – URL: https://www.vidal.ru/drugs/superlymph__30595 (дата обращения: 14.07.2021). – Текст: электронный.

23. Карпова, О.А. Современная топическая терапия инфицированных дерматозов / О.А. Карпова // Проблемы медицинской микологии. – 2020. – Т. 22, № 3. – С. 84.

24. Кац, О.О. Место фототерапии и фотодинамической терапии в лечении экстрагенитального склероатрофического лихена / О.О. Кац, Ф.В. Трифонов, В.В. Кузнецов // Исследования и практика в медицине. – 2015. – Т.2, № 3. – С. 51 -

58. DOI: 10.17709/2409- 2231-2015-2-3-51-58.

25. Кашеваров, Д.Ф. Проблема коморбидности при склероатрофическом лихене / Д.Ф. Кашеваров // Вестник последипломного медицинского образования. – 2020. – № 1. – С. 9-11.

26. Киселева, Е.А. Окислительный стресс у пациенток с краурозом вульвы / Е.А. Киселева, А.Ш. Махмутходжаев, Г.А. Михеенко // Мать и дитя в Кузбассе. – 2022. – № 3(90). – С. 78-82. DOI 10.24412/2686-7338-2022-3-78-82.

27. Клинико-морфологические стадии склерозирующего лихена вульвы / А. В. Соколова, И.А. Аполихина, Н.В. Зайцев, Л.В. Чернуха // Гинекология. – 2020. – Т. 22, № 4. – С. 22-27. DOI 10.26442/20795696.2020.4.200278.

28. Клинические аспекты и трудности диагностики редких форм локализованной склеродермии / М.М. Тлиш, Н.Л. Сычева, А.В. Обломий [и др.] // РМЖ. – 2019. – Т. 27, № 4. – С. 62-66.

29. Клинические рекомендации (протокол лечения) «Лишай склеротический и атрофический». 2020: сайт. – URL: <https://www.rodv.ru/klinicheskie-rekomendacii> (дата обращения: 15.11.2021). – Текст: электронный.

30. Клинические рекомендации (протокол лечения) «Менопауза и климактерическое состояние у женщины». 2021 сайт. – URL: https://roag-portal.ru/recommendations_gynecology (дата обращения: 20.10.2021). – Текст: электронный.

31. Клинические рекомендации «Дефицит витамина D у взрослых: диагностика, лечение и профилактика». 2021: сайт. – URL: <https://rae-org.ru/library/recommendations> (дата обращения: 20.11.2021). – Текст: электронный.

32. Клинический случай очаговой склеродермии, ассоциированной с боррелиозной инфекцией / Г.Н. Тарасенко, А.Н. Бобров, Т.В. Богданова, О. Процюк // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2017. – Т. 20, № 1. – С. 42-44. – DOI 10.18821/1560-9588-2017-20-1-42-44.

33. Кондратьева, Ю.С. Ферментные препараты в терапии склероатрофического лихена наружных половых органов у женщин / Ю.С. Кондратьева, С.О. Филинова // Бюллетень медицинской науки. - 2017. -

№ 4(8). – С. 56 - 60. DOI: 10.31684/2541-8475.2017.4(8).56-60.

34. Кузьменко-Москвина, Ю.А. Вульварный склероатрофический лихен: терминология и клинико-морфологическая характеристика ассоциированных облигатных предраковых поражений вульвы / Ю.А. Кузьменко-Москвина, Т.А. Бич // Евразийский онкологический журнал. – 2019. – Т. 7, № 2. – С. 238-250.

35. Кузьменко-Москвина, Ю.А. Клинико-морфологическая характеристика вульварного склероатрофического лихена в зависимости от гистологической стадии заболевания / Ю.А. Кузьменко-Москвина, Т.А. Бич, З.Н. Брагина // Лечебное дело: научно-практический терапевтический журнал. – 2019. – № 5(69). – С. 41-46.

36. Кузьменко-Москвина, Ю.А. Морфологическая, иммуногистохимическая и иммунофлюоресцентная диагностика типичных ранних и поздних элементов склероатрофического лихена / Ю.А. Кузьменко-Москвина // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2018. – Т. 17, № 6. – С. 55-63. – DOI 10.22263/2312-4156.2018.6.55.

37. Лапочкина, Н.П. Дифференцированный подход в лечении склероатрофического лихена вульвы у женщин в постменопаузальном периоде / Н. П. Лапочкина, С. Н. Гашимова // Медико-социальные проблемы семьи. – 2021. – Т. 26, № 3. – С. 46-56.

38. Ледина, А.В. Болезни вульвы: от воспаления до рака. Инфекции в гинекологической практике: междисциплинарный подход / А.В. Ледина, Н.И. Чернова // Женское здоровье и репродукция. – 2019. – № 11-12(42-43). – С. 5-12

39. Международная ассоциация по патологии шейки матки и кольпоскопии: сайт. – URL: www.IFCPC.info/ (дата обращения: 15.10.2019). – Текст: электронный.

40. Наш опыт комплексного лечения склероатрофического лихена вульвы у женщин перименопаузального возраста / В.В. Черноус, Ю.П. Богослав, Л.В. Татарченко, А.С. Горбенко // Торсуевские чтения: научно-практический журнал по дерматологии, венерологии и косметологии. – 2020. – № 4(30). – С. 8-

13.

41. Некоторые аспекты проблемы диагностики и выбора лечебных мероприятий при склероатрофическом лихене вульвы у детей / З.К. Батырова, Е.В. Уварова, А.А. Колодкина // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2016. - № 5. – С. 34 – 38.

42. Новый подход к лечению рецидивирующего хронического цервицита, ассоциированного с ВПЧ-инфекцией, с помощью локальной цитокинотерапии / Т.Ю. Пестрикова, Е.А. Юрасова, Ю.О. Панфилова, А.С. Шматкова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2019. – Т. 18, № 4. – С. 19-27. – DOI 10.20953/1726-1678-2019-4-19-27.

43. Онкология: клинические рекомендации / М-во здравоохранения Российской Федерации, Ассоц. онкологов России; под ред. М.И. Давыдова. - Москва: Изд. группа РОНЦ, 2015. - 679 с.: ил. - ISBN: 978-5-95340-180-7.

44. Особенности течения склероатрофического лихена вульвы у пациенток с кандидозным вульвовагинитом / Д.Ф. Порсохонова, Н.Н. Илсова, А.И. Якубович, С.Н. Рахматуллаева // Успехи медицинской микологии. – 2023. – Т. 24. – С. 236-239.

45. Панкратов, О. В. Ограниченная склеродермия: этиопатогенез, клиническая картина, диагностика, лечение / О.В. Панкратов, Л.А. Порошина // Здравоохранение (Минск). – 2019. – № 6. – С. 28-38.

46. Перламутров, Ю.Н. Возможности повышения эффективности терапии неспецифического вагинита и цервицита / Ю.Н. Перламутров, Н.И. Чернова // Лечащий врач. – 2014. – № 12. – С. 79.

47. Плакатина, Н.В. Роль очагов хронической инфекции в развитии локализованной склеродермии / Н.В. Плакатина, О.О. Мыльникова, Е.К. Кузнецова // Российский журнал кожных и венерических болезней. — 2017. — Т.20, № 2. — С. 117 - 118.

48. Порошина, Л.А. Склероатрофический лихен вульвы у пациенток с ограниченной склеродермией / Л.А. Порошина, Е.И. Рублевская, С.Л. Ачинович // Проблемы здоровья и экологии. – 2019. – № 3(61). – С. 101-107.

49. Порсохонова, Д.Ф. Исследование цитокинового статуса у пациенток со склероатрофическим лихеном вульвы / Д.Ф. Порсохонова, Ю.А. Алимухамедова, Х.Р. Халидова // Журнал теоретической и клинической медицины. – 2016. – № 1. – С. 101-104.

50. Потекаев, Н.Н. Дифференциальная диагностика и лечение кожных болезней: атлас-справочник / Н.Н. Потекаев, В.Г. Акимов. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2016. - 447 с.: ил. - ISBN: 978-5-9704-3555-7.

51. Применение богатой тромбоцитами сыворотки в эстетической гинекологии: учебное пособие / И.А. Аполихина, А.В. Соколова, А.М. Педанов, Е.В. Иванова. - Москва: Меркурий, 2019. - 100 с. - ISBN: 978-5-6041670-8-3.

52. Применение неодимового лазера в лечении дистрофических заболеваний вульвы / Ю.Э. Доброхотова, А.Ю. Азимова, Е.И. Боровкова [и др.] // РМЖ. Мать и дитя. – 2023. - №6(2). С.138–144. DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-2-138-144.

53. Психоэмоциональный портрет пациенток со склерозирующим лихеном вульвы / А.Г. Солопова, Е.Е. Ачкасов, А.Д. Макацария [и др.] // Акушерство, Гинекология и Репродукция. – 2020. –Т.14. - № 2. – С.203 – 210. DOI: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2020.106.

54. Рак вульвы - этиопатогенетические факторы / Л.А. Ашрафян, Н.В. Харченко, Е.В. Степанова, Н.А. Бабаева // Российский онкологический журнал. – 2004. -№ 5. – С. 22–5.

55. Роговская, С.И. Лейкоплакия шейки матки, влагалища и вульвы. Современные аспекты / С.И. Роговская, Т.Н. Бебнева // Доктор.Ру. – 2014. – № S1. – С. 51-55.

56. Русинова, Т.В. Сравнительная оценка иммуотропных эффектов invitro дезоксирибонуклеата натрия и синтетического агониста TLR9 на рецепторную функцию нейтрофильных гранулоцитов и моноцитов в норме и при инфекционном процессе / Т.В. Русинова, Г.А. Чудилова, Н.В. Колесникова // Кубанский научный медицинский вестник. – 2016. - № 5(160). – С. 94 – 97.

57. Сахаутдинова, И.В. Современный взгляд на проблему этиологии, патогенеза и терапии дистрофических заболеваний вульвы / И.В. Сахаутдинова,

О.С. Попов, Е.Л. Симакова // Медицинский вестник Башкортостана. – 2015. – Т.10, № 6. – С. 84 – 88.

58. Свирщевская, Е.В. Роль цитокинов в патогенезе и лечении герпесвирусных заболеваний / Е.В. Свирщевская, Е.В. Матушевская // Клиническая дерматология и венерология. – 2018. – Т. 17, № 1. – С. 115-120. – DOI 10.17116/klinderma2018171115-120.

59. Свободнорадикальное окисление и канцерогенез: дискуссионные вопросы / В.Н. Павлов, И.Р. Рахматуллина, Р.Р. Фархутдинов [и др.] // Креативная хирургия и онкология. – 2017. – Т.7, № 2. - С. 54 - 61. DOI:10.24060/2076-3093-2017-7-2-54-61.

60. Семенчак, Ю.А. Склероатрофический лишень - современные данные об этиологии, патогенезе, особенностях клинического течения и лечении / Ю.А. Семенчак // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2019. – Т. 22, № 3-4. – С. 73 – 85.

61. Семенчак, Ю.А. Склероатрофический лишень / Ю.А. Семенчак, Е.С. Снарская // Врач. – 2018. – Т. 29, № 8. – С. 26–34. DOI <https://doi.org/10.29296/25877305-2018-08-07>.

62. Симбирцев А.С. Цитокины в патогенезе и лечении заболеваний человека. – СПб: Фолиант. 2018. С. 512

63. Склероатрофический лишень: этиология, клиника, лечение / Ю.Э. Доброхотова, Е.И. Боровкова, М.В. Бурденко [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2023. – Т. 22, № 2. – С. 109-114. – DOI 10.20953/1726-1678-2023-2-109-114.

64. Склерозирующий лишень вульвы / И.А. Аполихина, К.И. Плахова, А.В. Соколова, Л.В. Чернуха // Акушерство и гинекология. – 2020. – № S9. – С. 8-13.

65. Склерозирующий лишень вульвы. Новые возможности негормонального лечения у девочек /А.К. Джангишиева, З.К. Батырова, Е.В. Уварова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2020. - № 4 (Приложение). – С. 73 - 74.

66. Снарская, Е.С. Склероатрофический лишень аногенитальной локализации:

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

67. Современные представления о склерозирующем лихене вульвы / С.И. Суркичин, Л.С. Круглова, И.А. Аполихина, Р.Ю. Майоров, М. Авин // Российский журнал кожных и венерических болезней. - 2021. - Т. 24, №1. - С. 45–52.

68. Соколова, А.А. Клинические особенности генитального склероатрофического лихена у мужчин и женщин / А.А. Соколова, В.Н. Гребенюк, О.В. Доля // Клиническая дерматология и венерология. - 2016. – Т.15, № 1. – С. 54 - 59. DOI: 10.17116/klinderma2016151554-59.

69. Соколова, А.В. Лечение склерозирующего лихена наружных половых органов у женщин: от стандартов к инновациям / А.В. Соколова, И.А. Аполихина // Акушерство и гинекология. – 2020. - №7. – С. 37 – 46. DOI: 10.18565/aig.2020.7.37-46.

70. Стамболиева, А.В. Оценка клинической эффективности лазерной терапии хронических дистрофических заболеваний вульвы / А.В. Стамболиева, И.Б. Манухин, В.Н. Богатырев // Российский онкологический журнал. – 2014. – Т.19, № 1. – С. 32 – 36.

71. Сторожук, М.В. Уровень отдельных цитокинов периферической крови у пациентов с различным клиническим течением розацеа / М.В. Сторожук, О.И. Денисенко // Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология. – 2017. – № 1-4. – С. 74-78.

72. Суркичин, С.И. Обзор номенклатур дерматозов вульвовагинальной области / С.И. Суркичин, Р.Ю. Майоров // Эффективная фармакотерапия. – 2022. – Т. 18, № 31. – С. 80-84. – DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-31-80-84.

73. Управление Федеральной службы государственной статистики по Краснодарскому краю и Республике Адыгея (Краснодарстат): официальный сайт. – Краснодар. – URL: <https://23.rosstat.gov.ru> (дата обращения: 20.01.2020). – Текст: электронный.

74. Уфимцева, М.А. Склероатрофический лишень (крауроз вульвы) как междисциплинарная проблема / М.А. Уфимцева, М.С. Ефимова, И.Ф. Вишневская // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2019. – Т. 18, № 6. – С. 108-112. – DOI 10.20953/1726-1678-2019-6-108-112.

75. Факторы риска дистрофических заболеваний вульвы - клиническо-эпидемиологическое исследование / Д.Ф. Порсохонова, С.Н. Рахматуллаева, А.И. Якубович [и др.] // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. – 2017. – Т.4, № 3. – С. 154 - 158. DOI 10.18821/2313-8726-2017-4-3-154-158.

76. Федоренко, Т.В. Ранние цитокиновые предикторы острого отторжения трансплантата почки / Т.В. Федоренко, Н.В. Колесникова, И.А. Пашкова // Российский иммунологический журнал. - 2019. - Т.13, №2-1(22). - С. 590 - 591. DOI: 10.31857/S102872210006984-7.

77. Филюшкина, А.Ю. Особенности иммунного гомеостаза у пациенток со склерозирующим лишаем вульвы / А.Ю. Филюшкина, Т.П. Крапошина, М.А. Атанян // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2015. – Т.15, № 1. – С. 13-17.

78. Фоновые и предраковые процессы вульвы и влагалища: этиопатогенез, диагностика и лечение / Солопова А.Г., Целовальникова Е.В., Москвичева В.С. [и др.] // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2018. – Т.12, №4. – С. 52–61.

79. Фотодинамическая терапия при дистрофических заболеваниях вульвы / Н.А. Арутюнян, С.Н. Кацалап, В.Ф. Хмелевская, А.И. Алехин // Радиация и риск (Бюллетень Национального радиационно-эпидемиологического регистра). – 2022. – Т. 31, № 3. – С. 121-130. – DOI 10.21870/0131-3878-2022-31-3-121-130;

80. Хавкина, Д.А. Подходы к терапии рецидивирующей экземы в практике врача-терапевта (клинический пример) / Д.А. Хавкина, П.В. Чухляев, Т.А. Руженцова // Медицинский алфавит. – 2021. – № 32. – С. 26-29. – DOI 10.33667/2078-5631-2021-32-26-29.

81. Халафян А.А. Методы искусственного интеллекта в медицинских задачах классификации и регрессии. М.: Горячая линия-Телеком, 2023. 352 с.

82. Халидова, Х.Р. ИППП у пациенток с дистрофическими заболеваниями

вульвы / Х.Р. Халидова, Д.Ф. Порсохонова, Г.Р. Ибрагимова // Молекулярная диагностика 2017: сборник трудов IX Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, Москва, 18–20 апреля 2017 года. Том 1. – Москва: ООО фирма "Юлис", 2017. – С. 392.

83. Хамадьянова, А.У. Склерозирующий лишай (лихен, крауроз вульвы и атрофический вульвит). Современные аспекты этиологии, патогенеза и лечения / А.У. Хамадьянова, Г.З. Рахматуллина // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и Технические Науки. – 2019. - №11. – С. 203 – 207.

84. Хрянин, А.А. Склероатрофический лишай: современные представления и гипотезы / А.А. Хрянин, А.В. Соколовская, В.К. Бочарова // Гинекология. – 2022. – Т. 24, № 3. – С. 212-218. – DOI 10.26442/20795696.2022.3.201694.

85. 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. – DOI 10.20953/1726-1678-2021-4-142-148.

86. Шарапова, Л.Е. Состояние клеточного иммунитета и аутоиммунный профиль организма при хронических дистрофических заболеваниях вульвы / Л.Е. Шарапова // Актуальные проблемы гуманитарных и естественных наук. – 2011. – № 3. – С. 335-339.

87. Щербакова, О.Г. Склеротический лишай в практике акушера-гинеколога XXI века / О.Г. Щербакова // Новые технологии в акушерстве и гинекологии: Сборник научных трудов Дальневосточной региональной научно-практической конференции, Хабаровск, 26–27 мая 2022 года / Отв. редактор Т.Ю. Пестрикова. – Хабаровск: Дальневосточный государственный медицинский университет, 2022. – С. 107-118.

88. Эффективность коррекции цитокинового компонента локального иммунитета в лечении рецидивирующего бактериального вагиноза, ассоциированного с герпетической инфекцией / Б.М. Айсаева, Г.Б. Дикке, З.А. Абусуева, Т.Х. Хашаева // Вопросы гинекологии, акушерства и

перинатологии. – 2021. – Т. 20, № 4. – С. 29-37. – DOI 10.20953/1726-1678-2021-4-29-37.

89. 2011 ISSVD Terminology and classification of vulvar dermatological disorders: an approach to clinical diagnosis / P.J. Lynch, M. Moyal-Barracco, J. Scurry, C. Stockdale // J. Low. Genit Tract Dis. – 2012. - Vol. 16, № 4. –P.339 - 344. DOI: 10.1097/LGT.0b013e3182494e8c.

90. 2021 European guideline for the management of vulval conditions / W.I. van der Meijden, M.J. Boffa, W.A. Ter Harmsel [et al.] // J. Eur. Acad. Dermatol Venereol. - 2022. - Vol. 36, № 7. – P. 952-972. DOI: 10.1111/jdv.18102.

91. A double-blind, randomized prospective study evaluating topical clobetasol propionate 0.05% versus topical tacrolimus 0.1% in patients with vulvar lichen sclerosis / D. Funaro, A. Lovett, N. Leroux, J. Powell // J Am Acad Dermatol. – 2014. - Vol. 71, №1. - P.84 - 91. DOI: 10.1016/j.jaad.2014.02.019.

92. A form cytotoxic lymphocytes cleaves GSDMB to trigger pyroptosis in target cells / Z. Zhou, H. He, K. Wang [et al.] // Science. – 2020. – Vol. 29, № 368(6494). – 7548 p. DOI: 10.1126/science.aaz7548.

93. A prospective pilot study to assess for histologic changes on vulvar biopsies in postmenopausal women with lichen sclerosis treated with fractionated CO2 laser therapy / A.A. Dieter, C.B. Iglesia, J.H. Lee [et al.] // Lasers Surg Med. – 2023. – Vol. 55, № 6. – P. 521-527. DOI: 10.1002/lsm.23669.

94. A randomized double-blind placebo-controlled trial of autologous platelet-rich plasma intradermal injections for the treatment of vulvar lichen sclerosis / A.T. Goldstein, L. Mitchell, V. Govind, D. Heller // J Am Acad Dermatol. – 2019. – Vol. 80, № 6. – P. 1788–1789. DOI: 10.1016/j.jaad.2018.12.060.

95. A systematic literature review on the current detection tools for authentication analysis of cosmetic ingredients / A.A. Aziz, F.N.M. Nordin, Z. Zakaria, N.K. Abu Bakar // J. Cosmet. Dermatol. – 2022. – 21. – P. 71–84. DOI:10.1111/jocd.14402.

96. Abraham, A. Topical steroid-damaged skin / A. Abraham, G. Roga // Indian J Dermatol. – 2014. Vol. 59, № 5. - P. 456-9. DOI: 10.4103/0019-5154.139872.

97. Abrocitinib as a novel treatment for lichen sclerosis / C. Bao, Q. Xu, Z. Xiao

[et al.] // Br J Dermatol. – 2023. – Vol.189, №1. – P. 136-138. DOI:10.1093/bjd/ljad129.

98. Achievements in the pathogenesis of psoriasis: from the point of view of keratinocytes / X. Zhou, Y. Chen, L. Cui [et al.] // Cell Death Dis. – 2022. - Vol. 13, № 1. – 81 p. DOI: 10.1038/s 419-022-04523-3.

99. Alopecia areata in Tunisia: epidemio-clinical aspects and comorbid conditions. A prospective study of 204 cases / A. Arousse, L. Boussofara L, S. Mokni [et al.] // Int J Dermatol. – 2019. - 58. – P. 811–5. DOI: 10.1111/ijd.14381.

100. An Autoimmune Phenotype in Vulvar Lichen Sclerosus and Lichen Planus: A Th1 Response and High Levels of MicroRNA-155 / A. Terlouw, L. Santegoets, I.W. van der Meijden [et al.] // Journal of Investigative Dermatology. - 2012. –132, № 3 (Pt 1). - P. 658 – 666. DOI: 10.1038/jid.2011.369.

101. Anogenital lichen sclerosis / M.M. Gautam, V. Singh, N.J. Nadkarni, S.P. Patil // Indian J Sex Transm Dis AIDS. – 2020. – 41. – P. 1–9. DOI: 10.4103/ijstd.IJSTD_49_17.

102. Anogenital lichen sclerosis et atrophicus lesions in a case series of cancer patients on immunotherapy / V. Conteduca, M. Medri, L. Mazzoni [et al.] // Cancer Immunol Immunother. – 2022. – 71. – P. 1545–8. DOI: 10.1007/s00262-021-03094-0.

103. Applications and future directions for optical coherence tomography in dermatology / B. Wan, C. Ganier, X. Du-Harpur [et al.] // Br J Dermatol. – 2021. – 184. – P. 1014–22.

104. Arif, T. Extragenital lichen sclerosis: a comprehensive review / T. Arif, R. Fatima, M. Sami // Australas J Dermatol. – 2022. – 63. – P. 452–62. DOI:10.1111/ajd.13890.

105. Ashok, P. Vulvar sclerosing and atrophic lichen // J. Middle-aged health. – 2017. – Vol. 8, № 2. – P. 55 – 62.

106. Association of autoimmune diseases with lichen sclerosis in 532 male and female patients / A. Kreuter, Yu. Krivosheeva, S. Terras [et al.] // The act is Dermato-venereological. – 2013. - Vol. 93, №2. – P. 238 – 241. DOI: 10.2340/00015555-1512.

107. Associations between HLA-A\B\DRB1 polymorphisms and risks of vulvar lichen sclerosis or squamous cell hyperplasia of the vulva / G.L. Liu, F.L. Cao, M.Y. [et

al.] // Zhao Genet Mol Res. – 2015. – 14. – P. 15962–71. DOI: 10.4238/2015.December.7.8.

108. Attili, V.R. Clinical and histopathological spectrum of genital lichen sclerosis in 133 cases: Focus on the diagnosis of pre-sclerotic disease / V.R. Attili, S.K. Attili // Indian J Dermatol Venereol Leprol. – 2022. – Vol.88, №6. – P. 774-780. DOI:10.25259/IJDVL_640_20.

109. Autoantibodies to extracellular matrix protein 1 in lichen sclerosis / N.Oyama, I.Chan, S.M. Neill [et al.] // Lancet. – 2003.- Vol. 362, № 9378. – P. 118 – 123. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)13863-9.

110. Autoimmune and dermatologic conditions associated with lichen sclerosis / A.K. Bieber, A.B. Steuer, L.E. Melnick [et al.] // J Am Acad Dermatol. – 2021. – Vol.85, № 1. – P. 228-229. DOI: 10.1016/j.jaad.2020.08.011

111. Baber, J. IMS Recommendations on women’s midlife health and menopause hormone therapy / J. Baber, N. Panay, A. Fenton // Climacteric. – 2016. – Vol. 19, № 2. – P. 109 – 150. DOI: 10.3109/13697137.2015.1129166.

112. Baldo, M. The contribution of drugs to lichen sclerosis / M. Baldo, I. Ali, F. Wojnarowska // Clin Exp Dermatol. – 2014. – 39. – 234 p. DOI:10.1111/ced.12264.

113. Benign Breast Disease in Women / A. Stachs, J. Stubert, T. Reimer, S. Hartmann // Dtsch Arztebl Int. – 2019. – Vol. 116, № 33-34. – P. 565-574. DOI: 10.3238/arztebl.2019.0565.

114. Berger, M.B. Genomic Profiling of Vulvar Lichen Sclerosis Patients Shows Possible Pathogenetic Disease Mechanisms / M.B. Berger // J. Low. Genit. Tract Dis. – 2019. – 23. – P. 214–219. DOI: 10.1097/LGT.0000000000000482.

115. Bergqvist, C. Vitamin D and the skin: what should a dermatologist know? / C. Bergqvist, K. Ezzedine // G. Ital. Dermatol. Venereol. – 2019. - № 154(6). – P. 669 - 680. DOI: 10.23736/S0392-0488.19.06433-2.

116. Borghi, A. Dermoscopy of inflammatory genital diseases: practical insights / A. Borghi, A. Virgili, M. Corazza // Dermatol Clin. – 2018. – Vol. 36. – P. 451–61 DOI: 10.1016/j.det.2018.05.013.

117. Bornstein, J. Vulvar Disease: Breaking the Myths / J. Bornstein. - 2019. -

412p.

118. British Assotiations of Dermatologists guidelines for the management of lichen sclerosus / F.M. Lewis, F.M.Tatnall, S.S. Velangi [et al.] // British journal of dermatology. – 2018. - Vol. 178, № 4. – P.839 – 853. DOI: 10. 1111/bjd. 16241.

119. Chamli A. Lichen Sclerosus / A. Chamli, A. Souissi // Stat Pearls Publishing. - 2022. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538246/>

120. Chi, C.C. Safety of topical corticosteroids in pregnancy / C.C. Chi, S.H. Wang, G. Kirtschig // JAMA Dermatol. – 2016. – Vol. 152, № 8. – P. 934-935. DOI: 10.1001/jamadermatol.2016.1009.

121. Clinical study on multi-focused laser in the treatment of vulvar lichen sclerosus / J.Q. Guo, S.Y. Chen, X.M. Chen [et al.] // Front Surg. - 2022. – 9. – 919135 p. DOI: 10.3389/fsurg.2022.919135.

122. Clitoral phimosis: effects on female sexual function and surgical treatment outcomes / R. Chmel, M. Nováčková, T. Fait [et al.] // J Sex Med. – 2019. -16. – P. 257–66. DOI: 10.1016/j.jsxm.2018.12.012.

123. Cole, T.J. The science of steroids / T.J. Cole, K.L. Short, S.B Hooper // Semin Fetal Neonatal Med. – 2019. – Vol. 24, № 3. – P. 170-175. DOI: 10.1016/j.siny.2019.05.005.

124. Comorbidity of Urogynecological and Gastrointestinal Disorders in Female Patients with Lichen Sclerosus / J.M. Söderlund, N.K. Hieta, S.H. Kurki [et al.] // J Low Genit Tract Dis. – 2023. – Vol. 27, № 2. – P. 156-160. DOI: 10.1097/LGT.0000000000000727.

125. Comparison of 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy and clobetasol propionate in treatment of vulvar lichen sclerosus / L. Shi, F. Miao, L.L. Zhang [et al.] // ActaDerm. Venereol. – 2016. - Vol. 96, № 5. – P. 684 - 688. DOI: 10.2340/00015555-2341.

126. Congenital phimosis in patients with and without lichen sclerosus: distinct expression patterns of tissue remodeling associated genes / A. Pilatz, B. Altinkilic, E. Schormann, [et al.] // J Urol. – 2013. – 189. – P. 268–74. DOI: 10.1016/j.juro.2012.09.010.

127. Cross-Polarization Optical Coherence Tomography for Clinical Evaluation of Dermal Lesion Degrees in Vulvar Lichen Sclerosus / A.L. Potapov, M.M. Loginova, A.A. Moiseev [et al.] // *Sovrem Tekhnologii Med.* – 2023. – Vol.15, №1. – P. 53-60. DOI: 10.17691/stm2023.15.1.06.

128. Crosstalk between miR-146a and pro-inflammatory cytokines in patients with systemic lupus erythematosus / B.A. El-Akhras, R.M. Talaat, S.A. El-Masry [et al.] // *Int J Immunopathol Pharmacol.* – 2023. – 37. - 3946320231154998. DOI:10.1177/03946320231154998.

129. Darier, J. Lichen plan scléreux / J. Darier // *Ann Derm Syph.* — 1892. — № 23. — P. 833 – 837.

130. Depth-dependent hydration dynamics in human skin: Vehicle-controlled efficacy assessment of a functional 10% urea plus NMF moisturizer by near-infrared confocal spectroscopic imaging (KOSIM IR) and capacitance method complemented by volunteer perception / J. Gallinger, A. Kuhn, S. Wessel [et al.] // *Skin Res. Technol.* – 2022. – 28. – P. 342–349. DOI: 10.1111/srt.13137.

131. Dermatoscopy and Optical Coherence Tomography in Vulvar High-Grade Squamous Intraepithelial Lesions and Lichen Sclerosus: A Prospective Observational Trial / B.W. Huisman, L. Pagan, R.G.C. Naafs [et al.] // *J Low Genit Tract Dis.* – 2023. – Vol. 27, № 3. – P. 255-261. DOI:10.1097/LGT.0000000000000731.

132. 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. – Vol. 232, № 1. – P. 71–77. DOI: 10.1159/000439198.

133. Development and Evaluation of Biocompatible Topical Petrolatum-liquid Crystal Formulations with Enhanced Skin Permeation Properties / S.A.S. Al-Zuhairy, W.R. Kadhum, M. Alhijjaj [et al.] // *J. Oleo Sci.* – 2022. – 71. P. 459–468. DOI:10.5650/jos.ess21344.

134. Dicer insufficiency and microRNA-155 overexpression in lupus regulatory T cells: an apparent paradox in the setting of an inflammatory milieu / A.A. Divekar, S.Dubey, P.R. Gangalum, R.R. Singh // *Journal of Immunology.* – 2011. – Vol. 186, №2. - P. 924 – 930. DOI: 10.4049/JIMMUNOL.1002218.

135. Does Clearance of Vulvar Lichen Sclerosus after a Corticosteroid Treatment Correspond to a Decrease in Disease-Related Burden? Results from a Cohort Study Using Pictorial Representation of Illness and Self-Measure and the Dermatology Life Quality Index / A. Borghi, M.E. Flacco, P. Zedde [et al.] // *Dermatology*. – 2023. – Vol.239, № 1. – P. 81-90. DOI: 10.1159/000526257.

136. Domergue, F. The production of wax esters in transgenic plants: Towards a sustainable source of bio-lubricants / F. Domergue, M. Miklaszewska // *J. Exp. Bot.* – 2022. – 73. – P. 2817–2834. DOI: 10.1093/jxb/erac04.

137. Edgar, J. Breisky's Kraurosis Vulvæ: Four Cases, Three of Them Complicated with Epithelioma / J. Edgar // *Glasgow Med J.* - 1907. – Vol. 68, № 6. – P. 481 – 493.

138. Effect of longidaze on mucrobiol landscape ofcervicalcanal and uterine cavity during therapy of women with chronic nonspecific endometritis and uterus myoma / N.A. Troshina, I.I. Dolgushin, V.F. Dolgushina [et al.] // *Zh. Mikrobiol Epidemiol Immunobiol.* – 2015. - № 4. – P. 71 - 74.

139. 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. DOI: 10.1097/GME.0000000000001482.

140. Efficacy and safety of a dimethicone lotion in patients with pyrethroid-resistant head lice in an epidemic area, Okinawa, Japan / S. Yamaguchi, R. Yasumura, Y. Okamoto [et al.] // *Dermatol.* – 2021. – 48. – P. 1343–1349. DOI:10.1111/1346-8138.15966.

141. Efficacy of 5-Aminolevulinic acid (ALA)-photodynamic therapy (PDT) in refractory vulvar lichen sclerosus: preliminary results / F. Zhang, D. Li, L. Shi [et al.] // *Med Sci Monit.* – 2021. – 27. – 927406 p. DOI:10.12659/MSM.927406.

142. Efficacy of injecting hybrid cooperative complexes of hyaluronic acid for the treatment of vulvar lichen sclerosus: A preliminary study / M. Tedesco, V. Garelli, F. Elia [et al.]. // *J Cosmet Dermatol.* – 2023. – Vol. 22, № 2. – P. 449-457. DOI: 10.1111/jocd.14896.

143. Efficacy of non-ablative laser therapy for lichen sclerosus: a randomized controlled trial / Ogrinc U. Bizjak, S. Senčar, B. Luzar, A. Lukanovic // *J Obstet Gynecol Can.* – 2019. – Vol. 41, № 12. – P. 1717-1725. DOI: 10.1016/j.jogc.2019.01.023.

144. Efficacy of topical progesterone versus topical clobetasol propionate in patients with vulvar lichen sclerosus - a double-blind randomized phase II pilot study / A. R. Günthert, A. Limacher, H. Beltraminelli [et al.] // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* – 2022. – 272. – P. 88–95. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2022.03.020.

145. Erazo-Martínez, V. Circulating and skin biopsy-present cytokines related to the pathogenesis of cutaneous lupus erythematosus / V. Erazo-Martínez, G.J. Tobón, C. A. Cañas // *Autoimmun Rev.* – 2023. – Vol. 22, № 2. – 103262 p. DOI:10.1016/j.autrev.2022.103262

146. Evaluation of the effectiveness of curcumin in the treatment of lichen planus of the oral cavity: a randomized controlled trial / M. Amirchagmagi, A. Pakfetrat, Z. Dela variant // *Journal of Clinical and Diagnostic Research.* - 2016. - № 10. – P. 134 – 137. DOI: 10.7860/JCDR/2017/20898.9715.

147. Evaluation of the efficacy of 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy for the treatment of vulvar lichen sclerosus / Z. Li, Y. Wang, J. Wang [et al.] // *Photodiagn Photodyn Ther.* – 2020. – 29. – 101596 p. DOI: 10.1016/j.pdpdt.2019.101596.

148. Evidence-based (C3) guide to (anogenital) lichen scleroatrophic / G. Kirchik, K. Becker, A. Gunter [et al.] // *J. Heb. acad. Dermatol. Venerol.* – 2015. - Vol. 29, № 10. – P. 1 - 43. DOI: 10.1111/jdv.13136.

149. Expression of galectin-7 in vulvar lichen sclerosus and its effect on dermal fibroblasts / Y. Zhao, S. Zhao, H. Li [et al.] // *Oncol Lett.* – 2018. – 16. – P. 2559–64. DOI: 10.3892/ol.2018.8897.

150. Extragenital lichen Sclerosus induced by radiotherapy / M. Bonfill-Ortí, L. Martínez-Molina, R.M. Penín, J. Marcoval // *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed).* – 2019. - 110. - P. 69–71. DOI: 10.1016/j.ad.2017.09.024.

151. FDA Warns Against Use of Energy-Based Devices to Perform Vaginal “Rejuvenation” or Vaginal Cosmetic Procedures: FDA Safety Communication. – URL:<https://www.fda.gov/MedicalDevices/Safety/AlertsandNotices/ucm615013.htm>.

152. Fractionated carbon dioxide laser for the treatment of vulvar lichen sclerosus: a randomized controlled trial / L. Mitchell, A.T. Goldstein, D. Heller [et al.] // *Obstet Gynecol.* – 2021. – 137. – P. 979–87. DOI:10.1097/AOG.0000000000004409.

153. Fröhlich, E. Thyroid autoimmunity: role of anti-thyroid antibodies in thyroid and extra-thyroidal diseases /E. Fröhlich, R. Wahl // *Front. Immunol.* – 2017. - № 8. – 521 p. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00521.

154. Future research priorities for lichen sclerosus - results of a James Lind Alliance Priority Setting Partnership / R.C. Simpson, S.M. Cooper, G. Kirtschig [et al.] // *Br J Dermatol.* – 2019. - Vol. 180, № 5. – P. 1236 - 1237. DOI: 10.1111/bjd.17447.

155. Gabros S. Topical Corticosteroids / S. Gabros, T.A. Nessel, P.M. Zito. – Text: electronic // StatPearls [Internet]. - 2023. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532940/> (date of access: 06/05/2023).

156. Ganesan, A.K. Association of vulvar lichen sclerosus with endometrial and ovarian cancer / A.K. Ganesan, T.H. Taylor, C.N. Kraus // *JAAD Int.* – 2022. – 9. – P. 26–7. DOI: 10.1016/j.jdin.2022.07.003.

157. Genital piercing: a warning for the risk of vulvar lichen sclerosus / V. De Giorgi, F. Scarfi, F. Silvestri [et al.] // *Dermatol Ther.* – 2021. – 34. – 14703 p. DOI:10.1111/dth.14703.

158. Genital sclerotic lichen of the vulva in monozygotic female twins: a clinical case report and literature review // G. Doulaveri, K. Armira, A. Chris [et al.] // *Case Rep. Dermatol.* – 2013. - Vol. 5, № 3. – P. 321 - 325. DOI: 10.1159/000356775.

159. Genital Self-Image, Sexual Function, and Quality of Life Among Individuals with Vulvar and Non-Vulvar Inflammatory Dermatoses / S. Rivera, A. Flood, C. Dykstra [et al.] // *Arch Sex Behav.* – 2022. – Vol. 51, №8. – P. 3965-3979. DOI:10.1007/s10508-022-02353-0.

160. Genomic Profiling of Vulvar Lichen Sclerosus Patients Shows Possible Pathogenetic Disease Mechanisms / H.K. Haefner, K.C. Welch, A.M. Rolston // *J. Low. Genit Tract.Dis.* – 2019. - Vol. 23, № 3. – P. 214 - 219. DOI: 10.1097/LGT.0000000000000482.

161. Gerkowicz, A. Photodynamic therapy in the treatment of vulvar lichen

sclerosus: a systematic review of the literature / A. Gerkowicz, P. Szczepanik-Kułak, D. Krasowska // J Clin Med. – 2021. – 10. – 5491 p. DOI: 10.3390/jcm10235491.

162. Gil-Castaño, G. Emolientes: beneficios, elementos clave y aplicación clínica [Emollients: benefits, key elements, and clinical application] / G. Gil-Castaño, R. Cardona // Rev Alerg Mex. – 2020. – Vol. 67, № 2. – P. 128-141. DOI: 10.29262/ram.v67i2.730.

163. Gómez-Frieiro, M. Use of Er: YAG laser in the treatment of vulvar lichen sclerosus / M. Gómez-Frieiro, E. Laynez-Herrero // Int J Womens Dermatol. – 2019, - Vol. 5, № 5. – P. 349-344. DOI: 10.1016/j.ijwd.2019.05.007.

164. Gough, P. IL-20 Signaling in Activated Human Neutrophils Inhibits Neutrophil Migration and Function / P. Gough, S. Ganesan, S.K. // Datta J Immunol. – 2017. – Vol. 198, № 11. – P. 4373-4382. DOI: 10.4049/jimmunol.1700253.

165. Gwacham, N.I. Isolated vulvar Langerhans cell histiocytosis / N.I. Gwacham, D. Ward, N. D. McKenzie // Gynecol Oncol Rep. – 2021. – 36. – 100785 p. DOI:10.1016/j.gore.2021.100785.

166. Hald, A.K. The possible role of human papillomavirus infection in the development of lichen sclerosus / A.K. Hald, J. Blaakaer // Int J Dermatol. – 2018. - Vol.57, № 2. – P. 139-146. DOI: 10.1111/ijd.13697.

167. Hallopeau, H. Lichen plan scléreux / H. Hallopeau // Ann. Dermatol.Syph. - 1889. - № 20. — P. 447 – 449.

168. HCV poly U/UC sequence-induced inflammation leads to metabolic disorders in vulvar lichen sclerosis / Q. Cong, X. Guo, S. Zhang [et al.] // Life Sci Alliance. – 2021. – Vol. 4, № 8. – 202000906 p. DOI: 10.26508/lsa.202000906.

169. He, S. High-intensity focused ultrasound therapy for pediatric and adolescent vulvar lichen sclerosis / S. He, J. Jiang // Int J Hyperth. – 2022. – 39. – P. 579–83. DOI:10.1080/02656736.2022.2060528.

170. Hendriks, J. Vulvar lichen sclerosis: immunohistologic / J. Hendriks, E.J. Wilkinson // J. Reprod. Med. – 1994. - № 38. – P. 37–40.

171. High-frequency ultrasound features in vulvar lichen sclerosis and correlation with histopathology / M.Y. Zhou, Y.K. Wang, Q.L. Zhu, J. Liu // Skin Res Technol. –

2022. - Vol. 28, № 6. – P. 780-785. DOI: 10.1111/srt.13198.

172. Humoral and cell-mediated autoimmunity in scleroatrophic lichen. br. / T. Gambichler, D. Belz, S. Terras, A.J. Kroiter // *Dermatol.* – 2013. -№ 169. - P. 183 - 184. DOI: 10.1111/bjd.12220.

173. Hussein, M.R.A. Immunohistological analysis of CD34-positive dermal dendritic cells and microvessel density in the genital and extragenital lichen sclerosis / M.R.A. Hussein // *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed).* – 2021. - S0001-7310:00114–9. DOI: 10.1016/j.ad.2021.02.009.

174. IL-22R Ligands IL-20, IL-22, and IL-24 Promote Wound Healing in Diabetic db/db Mice / G. Kolumam, X. Wu, W.P. Lee [et al.] // *PLoS One.* – 2017. – Vol.12, №1. – 0170639 p. DOI:10.1371/journal.pone.0170639.

175. IL-23 induced in keratinocytes by endogenous TLR4 ligands polarizes dendritic cells to drive IL-22 responses to skin immunization / J. Yoon, M.G. Leyva-Castillo, G. Wang [et al.] // *J. Exp. Med.* – 2016. - Vol. 213, № 10. – P. 2147 - 2166. DOI: 10.1084/jem.20150376.

176. Immunogenetics and human papillomavirus (HPV) in male genital lichen sclerosis (MGLSc) / T.N. Shim, C.A. Harwood, S.G. Marsh [et al.] // *Int J STD AIDS.* – 2020. – 31. – P. 1334–9. DOI: 10.1177/0956462420949395.

177. Improvement of low sexual desire due to antiandrogenic combined oral contraceptives after switching to an oral contraceptive containing 17 β -Estradiol / S. Caruso, S. Cianci, M. Cariola [et al.] // *J. Womens Health (Larchmt).* - 2017. -Vol. 26, №7. – P. 728 – 734.

178. Improving the Efficacy of Antimicrobials against Biofilm-Embedded Bacteria Using Bovine Hyaluronidase Azoximer (Longidaza®) / E. Trizna, D. Baidamshina, A. Gorshkova [et al.] // *Pharmaceutics.* – 2021. - Vol. 13, № 11. – 1740 p. DOI: 10.3390/pharmaceutics13111740.

179. Induction of alternative proinflammatory cytokines explains persistent psoriasis-like skin inflammation in IL-17C+IL-6KO mice / Y. Fritz, Ph.A. Klenotic, W.R. Swindell [et al.] // *J. Invest Dermatol.* – 2017. - Vol. 137, № 3. – P. 696 - 705. DOI: 10.1016/j.jid.2016.10.021

180. Inhomogeneity of stiffness and density of the extracellular matrix within the leukoplakia of human oral mucosa as potential physicochemical factors leading to carcinogenesis / K. Pogoda, M. Cieśluk, P. Deptuła [et al.] // *Transl Oncol.* – 2021. Vol. 14, №7. – P. 101105. DOI: 10.1016/j.tranon.2021.101105.

181. Ink test: a useful technique to enhance extragenital lichen sclerosis diagnosis / D. Ramos-Rodríguez, M. Arteaga-Henríquez, V. Lukoviek, M. Markthaler // *Pediatr Dermatol.* – 2022. – 39. – P. 648–9. DOI:10.1111/pde.14960.

182. Interleukin-17A Drives IL-19 and IL-24 Expression in Skin Stromal Cells Regulating Keratinocyte Proliferation / X. Xu, E. Prens, E. Florencia [et al.] // *Front Immunol.* – 2021. – Vol. 20, № 12. – 719562 p. DOI:10.3389/fimmu.2021.719562.

183. Is urinary incontinence associated with vulval lichen sclerosis in women? A cross-sectional study / L. Kirby, S. Gran, F. Orekoya [et al.] // *Br J Dermatol Syph.* – 2021. – 185. – P. 1063–5. DOI: 10.1111/bjd.20583.

184. ISSVD Difficult Pathologic Diagnoses Committee*. Clinicopathologic Diagnostic Criteria for Vulvar Lichen Planus / T. Day, E. Wilkinson, D. Rowan, J. Scurry // *J Low Genit Tract Dis.* – 2020. – Vol. 24, № 3. – P. 317-329. DOI:10.1097/LGT.0000000000000532.

185. Jabłonowska, O. Lichen Sclerosus / O. Jabłonowska, A. Woźniacka, A. Żebrowska // *Prz. Dermatol.* – 2021. – 108. – P. 126–136. DOI: 10.5114/dr.2021.107284.

186. JAK Signaling Is Critically Important in Cytokine-Induced Viral Susceptibility of Keratinocytes / K.A. Arnold, L.F. Peterson, L.A. Beck, M.G. Brewer // *Int J Mol Sci.* – 2023. – 24, № 11. – 9243 p. DOI: 10.3390/ijms24119243.

187. Kechichian, E. Vitamin D and the Skin: An Update for Dermatologists / E. Kechichian, K. Ezzedine // *Am. J. Clin. Dermatol.* – 2018. - Vol. 19, № 2. – P. 223 - 235. DOI: 10.1007/s40257-017-0323-8.

188. Khan Mohammad Beigi, P. The immunogenetics of morphea and lichen sclerosis / P. Khan Mohammad Beigi // *Adv Exp Med Biol.* – 2022. – 1367. – P. 155–72. DOI: 10.1007/978-3-030-92616-8_7.

189. Kirillin, M. Optical coherence tomography in gynecology: a narrative review

/ T. Motovilova, N. Shakhova // J Biomed Opt. – 2017. – 22. – P. 1–9.

190. Kirtschig, G. Lichen Sclerosus-Presentation, Diagnosis and Management / G. Kirtschig // Dtsch Arztebl Int. – 2016. - Vol. 113, № 19. - P. 337 - 343. DOI:10.3238/arztebl.2016.0337.

191. Koebnerization of lichen sclerosus et atrophicus at insulin injection sites - a rare case with dermoscopic features / T. Vishwanath, S. Ghate, G. Shinde [et al.] // Indian J Dermatol. – 2021. – 66. – 224 p. DOI: 10.4103/ijd.IJD_634_18.

192. Kraus, C.N. Vulvar Lichen Sclerosus / C.N. Kraus // JAMA Dermatol. – 2022. -Vol.158, № 9. –1088 p. DOI:10.1001/jamadermatol.2022.0359.

193. Kutwin, M. Interleukins 20 and 8 - less widely known cytokines in psoriasis / M. Kutwin, A. Woźniacka // Postepy Dermatol Alergol. – 2023. – Vol. 40, № 2. – P. 194-203. DOI:10.5114/ada.2022.119077.

194. Kynoch, J.A.C. Kraurosis Vulvæ / J.A.C. Kynoch // Trans EdinbObstet Soc. – 1900. - № 25. – P. 202 - 205.

195. Labial Adhesion Secondary to Lichen Sclerosus Masked by Vulvar Hailey-Hailey Disease / E. Suárez-Marquez, L.F. Garcia-Rodriguez, L. Treviño-Rangel, M.D. Guerrero-Putz // J Menopausal Med. – 2022. – Vol. 28, № 3. – P. 136-138. DOI: 10.6118/jmm.22020.

196. Laser therapy for genital lichen sclerosus: a systematic review of the current evidence base / F. Tasker, L. Kirby, D.J.C. Grindlay [et al.]. // Skin Health Dis 2021. – 1. – 52 p. DOI: 10.1002/ski2.52.

197. Laser treatment in gynecology - A randomized controlled trial in women with symptomatic lichen sclerosus / E. Krause, S. Neumann, M. Maier [et al.] // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. – 2023. – 287. – P. 171-175. DOI:10.1016/j.ejogrb.2023.06.003.

198. Lee, A. Fractional carbon dioxide laser in recalcitrant vulval lichen sclerosus / A. Lee, A. Lim, G. Fischer // Australas. J. Dermatol. - 2016. - Vol. 57, № 1. – P. 39-43. DOI: 10.1111/ajd.12305.

199. Lee, A. Long-term Management of Adult Vulvar Lichen Sclerosus: A Prospective Cohort Study of 507 Women / A. Lee, J. Bradford, G. Fischer // JAMA Dermatol. – 2015. -Vol. 151, № 10. – P. 1061 - 1070. DOI:

10.1001/jamadermatol.2015.0643;

200. Level of Foxp3, DNMTs, methylation of the Foxp3 promoter region and CD4 + CD25 + CD127^{low} regulatory T cells in the scleroatrophic lichen of the vulva / L. Wang, J. Yi, H. Chen [et al.] // Kaohsiung J. Med. Sci. – 2021. - Vol. 37, № 6. – P. 520 - 527. DOI: 10.1002/kjm2.12356.

201. Lichen Sclerosus among Women in the United States / L.E. Melnick, A.B. Steuer, A.K. Bieber [et al.] // Int. J. Womens Dermatol. – 2020. – 6. – P. 260–262. DOI: 10.1016/j.ijwd.2020.05.001.

202. Lichen sclerosus and immune checkpoint inhibitors: A case and review of the literature / K. Truong, M. Jones-Caballero, S. Chou [et al.] // Australas J Dermatol. – 2023. – Vol. 64, № 1. – P. 158-161. DOI: 10.1111/ajd.13941.

203. Lichen sclerosus and its association with cancer: a retrospective cohort study / C. Moreno-Vílchez, C. Llobera-Ris, C. Torrecilla-Vall-Llossera [et al.] // I. Int J Dermatol. – 2022. – 62. – P. 84–5. DOI: 10.1111/ijd.16218.

204. Lichen sclerosus and risk of cancer / P. Halonen, M. Jakobsson, O. Heikinheimo [et al.] // Int J Cancer. – 2017. – 140. – P. 1998–2002. DOI: 10.1002/ijc.30621.

205. Lichen sclerosus and the risk of malignant progression: a case series of 159 patients / G. Paolino, C. Panetta, C. Cota [et al.] // G Ital Dermatol Venereol. – 2013. – 148. – P. 673–8.

206. Lichen sclerosus associated with localized scleroderma: dermoscopy contribution / M.M. Nóbrega, F. Cabral, M.C. Corrêa [et al.] // An. Bras. Dermatol. – 2016. - Vol. 91, № 4. – P. 534 - 536. DOI: 10.1590/abd1806-4841.20164813.

207. Lichen sclerosus et atrophicus in the Areolae: A case report / L. Padmavathy, R. Lakshmana, D. Laksnmi [et al.] // Case Rep. Dermatol. Med. – 2012. - Vol. 2012. – 825963 p. DOI: 10.1155/2012/825963.

208. Lichen sclerosus following genital piercing / S. Chan, R.E. Watchorn, A. Muneer, C.B. Bunker // Int J STD AIDS. – 2022. – Vol. 33, №5. – P. 522-524/ DOI: 10.1177/09564624221079068/

209. Lichen sclerosus in female patients is associated with an increased risk of

metabolic syndrome and cardiovascular comorbidities: a retrospective cohort review / A. Ranum, R. Freese, V. Ramesh, D.R. Pearson // *Br J Dermatol.* – 2022. – Vol. 187, № 6. – P. 1030-1032. DOI: 10.1111/bjd.21811.

210. Lichen Sclerosus. – Text: electronic. - 2023. Available online. – URL: <https://www.nhs.uk/conditions/lichen-sclerosus/> (accessed on 27 July 2022).

211. Lichen sclerosus: A C5B-9 mediated chronic microvascular injury syndrome potentially reflective of common adult comorbidities / C.M. Magro, T.A. Kalomeris, J.H. Mo [et al.] // *Ann Diagn Pathol.* – 2023. – 63. –152098 p. DOI: 10.1016/j.anndiagpath.2022.152098.

212. Lichen Sclerosus: An autoimmunopathogenic and genomic Puzzle with New Genetic and Immune Targets / D.A. Tran, X. Tang, Ch.J. Makri [et al.] // *Int. J. Biol. Sci.* – 2019. - Vol. 15, № 7. – P. 1429 - 1439. DOI: 10.7150/ijbs.34613.

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

214. Lichen sclerosus: The 2023 update / D.A. De Luca, C. Papara, A. Vorobyev [et al.] // *Front Med (Lausanne).* – 2023. – 10. – P. 1106318. DOI: 10.3389/fmed.2023.1106318.

215. Lipidic Matrixes Containing Clove Essential Oil: Biological Activity, Microstructural and Textural Studies / J. Rojas, S. Cabrera, J. Benavides [et al.] // *Molecules.* - 2021. – 26. – 2425 p. DOI: 10.3390/molecules26092425.

216. Luu, Y. Elevated body mass index, statin use, and cholecystectomy are associated with vulvar lichen sclerosus: A retrospective, case-control study / Y. Luu, A.L. Cheng, C. Reisz // *J Am Acad Dermatol.* – 2023. – Vol. 88, № 6. – P. 1376-1378. DOI: 10.1016/j.jaad.2023.01.023.

217. Lyons, M. E. Vulvar-Vaginal Reconstruction / M.E. Lyons, J.J. Goldman. – Text: electronic // *StatPearls [Internet].* - 2023. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK568772/> (date of access: 06/05/2023).

218. Madsen,E.P. Lichen sclerosus in women / E.P. Madsen, R.E. Bonefeld, C.D. Petersen // *Ugeskr Laeger.* – 2022. - Vol. 184, № 37. – P. V03220171.

219. Male genital lichen sclerosis and filaggrin /T.N. Shim, S.J. Brown, N.D. Francis [et al.] // Clin Exp. Dermatol. - 2014. - Vol. 45, № 1. - P. 127 – 128. DOI: 10.1111/ced.14023.

220. Malherbe, K. Fibrocystic Breast Disease / K. Malherbe, M. Khan, S. Fatima. – Text: electronic // StatPearls [Internet]. - 2023. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551609/> (date of access: 06/05/2023).

221. Mani, S. Dermoscopic keys in extragenital bullous hemorrhagic lichen sclerosis / S. Mani, B. Oberoi // Dermatol Pract Concept. – 2022. – 12. – P. 2022063. DOI:10.5826/dpc.1202a63.

222. Marfatia, Y. Genital lichen sclerosis et atrophicus in females: An update / Y. Marfatia, A. Surani, R. Baxi // Indian J Sex Transm Dis. - 2019. - Vol. 40, № 1. – P. 6 – 12.

223. Marnach, M.L. Laser Therapy for Recalcitrant Vulvar Lichen Sclerosis: A Review of the Literature / M.L. Marnach, P.M. Casey // Clin Obstet Gynecol. – 2022. – Vol. 65, № 4. – P. 768-774. DOI: 10.1097/GRF.0000000000000700.

224. Mashayekhi, S. The treatment of vulval lichen sclerosis in prepubertal girls: a critically appraised topic / S. Mashayekhi, C. Flohr, F.M. Lewis // Br. J. Dermatol. – 2017. - Vol. 176, № 2. – P. 307 - 316. DOI: 10.1097/00008505-200110000-00002.

225. Matela, A.M. Lichen sclerosis of the oral mucosa: clinical and histopathological findings. Review of the literature and a case report / Matela A.M., J. Hagström, H. Ruokonen // Acta Odontol Scand. – 2018. – Vol. 76. – P. 364–3. DOI:10.1080/00016357.2018.1463452.

226. Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale (SF-36 BPS), and Measure of Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP) / G.A. Hawker, S. Mian, T. Kendzerska, M. French // Arthritis Care Res (Hoboken). – 2011. - Vol. 63, № S.11. - P. 240 – 252. DOI: 10.1002/acr.20543.

227. Measuring perceived benefit and disease-related burden in patients affected with vulvar lichen sclerosis after a standard topical corticosteroid treatment. Results from

a cohort study using Pictorial Representation of Illness and Self-measure and Dermatology Life Quality Index / A. Borghi, G. Odorici, V. Scuderi, G. Valpiani [et al.] // *Dermatol Ther.* – 2020. – Vol. 33, № 6. – 14334 p. DOI:10.1111/dth.14334.

228. Michalak, M. Plant-Derived Antioxidants: Significance in Skin Health and the Ageing Process / M. Michalak // *Int J Mol Sci.* – 2022. – Vol. 23, №2. – 585 p. DOI: 10.3390/ijms23020585.

229. Mid-term symptomatic relief after platelet-rich plasma infiltration in vulvar lichen sclerosus / C. Medina Garrido, A. Cano García, L. de la Cruz Cea, A.B. Oreja Cuesta // *Arch Dermatol Res.* – 2023. - Vol. 315, № 6. – P. 1527-1532. DOI: 10.1007/s00403-023-02529-1.

230. MiR-155-5P promotes fibroblast cell proliferation and inhibits the FAXO signaling pathway of MIR FOXO3 and CDKN1B / L. Ren, Y. Zhao, X. Huo, X. Wu // *Gine.* - 2018. - № 653. – P. 43 - 50. DOI: 10.1016/j.gene.2018.01.049.

231. Miraglia, E. Genital lichen sclerosus after nivolumab / E. Miraglia, G. Soda, S. Giustini // *Dermatol Online J.* – 2020. – 26. – 13030 p. DOI: 10.5070/D32611047516.

232. Miraglia, E. Lichen sclerosus and sjögren's syndrome / E. Miraglia, S. Calvieri, S. Giustini // *Ital J Dermatol Venerol.* – 2021. – 156. – P. 63–4. DOI: 10.23736/S2784-8671.19.06362-4; -116.

233. Mitochondrial dysfunction-mediated decline in angiogenic capacity of endothelial progenitor cells is associated with capillary rarefaction in patients with hypertension via downregulation of CXCR4/JAK2/SIRT5 signaling / Yu. Bing-Bo, Zhi. Hui, Zhang. Xiao-Yu [et al.] // *E. Bio Medicine.* – 2019. – 42. - P. 64-75 DOI: 10.1016/j.ebiom.2019.03.031.

234. Moisturizer in Patients with Inflammatory Skin Diseases / S.Y. Kang, J.Y. Um, B.Y. Chung [et al.] // *Medicina (Kaunas).* – 2022. – Vol. 58, № 7. – P. 888. DOI:10.3390/medicina58070888.

235. Monreal, J. Safety and efficacy of stromal vascular fraction enriched Fft grafting therapy for vulvar lichen sclerosus // *Cureus.* – 2020. - Vol. 12, № 2. – 7096 p. DOI: 10.7759/cureus.7096.

236. Mucous Membrane Disorders Research Group of SIDeMaST. Diagnosis and

management of cutaneous and anogenital lichen sclerosis: recommendations from the Italian Society of Dermatology (SIDEmaST) / M. Papini, A. Russo, O. Simonetti [et al.] // Ital. J. Dermatol. Venerol. - 2021. - Vol. 156, № 5. - P. 519 - 533. DOI: 10.23736/S2784-8671.21.06764-X.

237. Mühl, S. Blistering and skin fragility due to imatinib therapy: loss of laminin and collagen IV as a possible cause of cutaneous basement membrane instability / S. Mühl, J. Ehrchen, D. Metze // Am J Dermatopathol. - 2018. - 40. - P. 371-4. DOI:10.1097/DAD.0000000000001063.

238. Multiple Cytokine Analysis of Th1/Th2/Th9/Th17/Th22/Treg Cytokine Pathway for Individual Immune Profile Assessment in Patients with Psoriasis / A. Michalak-Stoma, J. Bartosińska, D. Raczekiewicz [et al.] // Med Sci Monit. - 2022. - 28. - 938277 p. DOI: 10.12659/MSM.938277.

239. Nair, P.A. Vulvar Lichen Sclerosis et Atrophicus // J. Midlife Health. - 2017. - Vol. 8, № 2. - P. 55 - 62. DOI: 10.4103/jmh.JMH_13_17.

240. NASPAG Clinical Opinion: Diagnosis and Management of Lichen Sclerosis in Pediatric and Adolescent Patients / J. Simms-Cendan, K. Hoover, K. Marathe, K. Tyler // J Pediatr Adolesc Gynecol. - 2022. - Vol. 35, № 2. - P. 112-120. DOI: 10.1016/j.jpag.2021.09.008.

241. Navarro-Triviño, F.J. Vitamin D and the Skin: A Review for Dermatologists / F.J. Navarro-Triviño, S. Arias-Santiago, Y. Gilaberte-Calzada // Actas Dermosifiliogr (Engl Ed). - 2019. - Vol. 110, № 4. - P. 262 - 272. DOI: 10.1016/j.ad.2018.08.006.

242. Nd: YAG/Er: YAG dual laser vs. topical steroid to treat vulvar lichen sclerosis: study protocol of a randomized controlled trial / V. Viereck, M. Gamper, S. Regauer [et al.] // Arch Gynecol Obstet. - 2023. - Vol. 308, № 2. - P. 643-649. DOI: 10.1007/s00404-023-07055-z.

243. Never, K. M. Postirradiation lichen sclerosis et atrophicus / K. M. Nemer, M.J Anadkat // JAMA Dermatol. - 2017. - 153. - P. 1067-9. DOI:10.1001/jamadermatol.2017.0823.

244. New insights into potential risk factors and associations in genital lichen sclerosis: Data from a multicentre Italian study on 729 consecutive cases / A. Virgili,

A. Borghi, S. Cazzaniga [et al.]; GLS Italian Study Group // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* - 2017. – Vol. 31, № 4. – P. 699-704. DOI: 10.1111/jdv.13867.

245. New nomenclature for vulvar disease / R.H. Kaufman, G.R. DiPaola, E.G. Friedrich [et al.] // *J Cutan Pathol.* – 1976. – 3. – P.159–61. DOI: 10.1111/j.1600-0560.1976.tb01105.x.

246. Nieradko-Iwanicka, B.A case-control study on immunologic markers of patients with vitiligo / B. Nieradko-Iwanicka, D. Przybylska, A. Borzęcki // *Biomed Pharmacother.* – 2022.- 156. – 113785 p. DOI:10.1016/j.biopha.2022.113785.

247. Nishioka, K. Seven cases of contact dermatitis due to stearyl alcohol contained in topical medications / K. Nishioka, A. Koizumi, Y. Takita // *J. Dermatol.* – 2022. – 49. – P. 515–518. DOI:10.1111/1346-8138.16325.

248. Nongenomic glucocorticoid effects and their mechanisms of action in vertebrates / W.M. Johnstone, J.L. Honeycutt, C.A. Deck, R.J. Borski // *Int Rev Cell Mol Biol.* – 2019. – 346. – P. 51-96.

249. Nutritional Therapy in Persons Suffering from Psoriasis / J. Garbicz, B. Całyniuk, M. Górski [et al.] // *Nutrients.* – 2021. – Vol. 14, № 1. – 119 p. DOI: 10.3390/nu14010119.

250. Outcome of perineoplasty and de-adhesion in patients with vulvar Lichen sclerosus and sexual disorders / F. Lauber, I. Vaz, J. Krebs, A.R. Günthert // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* – 2021. – 258. – P. 38-42.

251. Oyama N. Lichen Sclerosus: A Current Landscape of Autoimmune and Genetic Interplay / N. Oyama, M. Hasegawa // *J. Diagnostics.* – 2022. – Vol. 12, № 12. – 3070 p.

252. Pathogenesis of Viral Infections and Male Reproductive Health: An Evidence-Based Study / D. Sarkar, S. Dutta, S. Roychoudhury [et al.] // *Adv Exp Med Biol.* – 2022. – 1358. – P. 325-343. DOI: 10.1007/978-3-030-89340-8_14.

253. Pathophysiology, Clinical Manifestations, and Treatment of Lichen Sclerosus: A Systematic Review / K.B. Fergus, A.W. Lee, N. Baradaran [et al.] // *Urology.* – 2020. – 135. – P. 11–19. DOI: 10.1016/j.urology.2019.09.034.

254. 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.] // Br. J. Dermatol. - 2017. - №176. – P. 1508 – 1515.

255. Paulis, G. Scleroatrophic lichen: the role of oxidative stress in the pathogenesis of the disease and its possible transformation into carcinoma / G. Paulis, E. Berardesca // Res. Rap. Ural. – 2019. - № 11. – P. 223 - 232. DOI: 10.2147/RRU.S205184.

256. Pediatric vulvar lichen sclerosus-a review of the literature / D. Orszulak, A. Dulaska, K. Niziński [et al.] // Int J Environ Res Public Health. – 2021. – 18. – 7153 p. DOI:10.3390/ijerph18137153.

257. Pemphigus Vulgaris: A Retrospective Cohort Study of Clinical Features, Treatments, and Outcomes / M.J. Cura, A.C. Torre, K.Y. Cueto Sarmiento [et al.] // Actas Dermosifiliogr (Engl Ed). – 2020. – Vol. 111, № 5. – P. 398-407. DOI:10.1016/j.ad.2019.10.004.

258. Pérez-López, F.R. Lichen sclerosus in women: a review / F.R. Pérez-López, P. Vieira-Baptista // J. Climacteric. – 2017. – Vol. 20, № 4. – P.339–347.

259. Pharmacology and Pharmacokinetics of Vitamin E: Nanoformulations to Enhance Bioavailability / A.S. Mohd Zaffarin, S.F. Ng, M.H. Ng [et al.] // Int J Nanomedicine. – 2020. – 15. – P. 9961-9974. DOI:10.2147/IJN.S276355.

260. Photodynamic therapy as a therapeutic alternative in vulvar lichen sclerosus: series of 8 cases / A. Imbernón-Moya, M. Martínez-Pérez, M. Churruca-Grijelmo [et al.] // Photodermatol Photoimmunol Photomed. – 2016. – 32. – P. 307–10. DOI: 10.1111/phpp.12242.

261. Photodynamic therapy with green light for the treatment of vulvar lichen sclerosus - preliminary results / B.J. Osiecka, K. Jurczyszyn, P. Nockowski [et al.] // Photodiagn Photodyn Ther. – 2017. – 17. – P. 185–7. DOI: 10.1016/j.pdpdt.2016.11.015.

262. Pincemail, J. On the Potential Role of the Antioxidant Couple Vitamin E/Selenium Taken by the Oral Route in Skin and Hair Health / J. Pincemail, S. Meziane // Antioxidants (Basel). – 2022. – Vol. 11, №11. – 2270 p. DOI: 10.3390/antiox11112270.

263. Pinheiro N.M. Comparison of the effects of carboxytherapy and radiofrequency on skin rejuvenation / N.M. Pinheiro, V.O. Crema, B.M. Millan [et al.] // J. Cosmet. Laser Ther. – 2015. – Vol. 17, № 3. – P. 156 – 161. DOI: 10.3109/14764172.2014.1003238.

264. Platelet-rich plasma for the treatment of lichen sclerosis / B. K. Villalpando, S.P. Wyles, L.A. Schaefer [et al.] // Plast Aesthet Res. – 2021. – 8. – 63 p. DOI: 10.20517/2347-9264.2021.86.

265. Poroshina, L.A. Vulvar Lichen Sclerosis in Female Patients with Localized Scleroderma / L.A. Poroshina, E.I. Rublevskaya, S.L. Achinovich // Problemy Zdorov'ya i Ekologii. – 2019. – №3 (61). – P. 101 – 107.

266. Potter, N. Vaginal lubricants and moisturizers: a review into use, efficacy, and safety / N. Potter, N. Panay // Climacteric. – 2021. – Vol. 24, №1. – P.19-24. DOI: 10.1080/13697137.2020.1820478.

267. Powell, J. Childhood vulvar lichen sclerosis: the course after puberty / J. Powell, F. Wojnarowska // J. Reprod. Med. – 2002. – Vol. 47, № 9. – P. 706 – 709.

268. Pregnancy, parturition and postpartum considerations among patients with vulvar lichen sclerosis: A retrospective cross-sectional online survey / A.B. Shaffer, S.T. Cigna, R. Pope, J.M. Krapf. – Text: electronic // BJOG: an international journal of obstetrics and gynecology. – 2023. – URL: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1471-0528.17601> doi: 10.1111/1471-0528.17601

269. Prevaccine Human Papillomavirus Status in Invasive and Intraepithelial Lesions of the Vulva in New Zealand Women / S.M. Bigby, L.J. Eva, S. Tous [et al.] // J Low Genit Tract Dis. – 2022. – Vol.26, № 4. – P. 323-327. DOI:10.1097/LGT.0000000000000687.

270. Psomadakis, C. Too much of a good thing? Iatrogenic Cushing syndrome secondary to excessive topical steroid use in lichen sclerosis / C. Psomadakis, R. Tweddell, F. Lewis // Clin Exp Dermatol. – 2023. – Vol. 48, №4. – P. 429-430. DOI: 10.1093/ced/llac097.

271. Quality of life and sexuality in women with lichen sclerosis: a cross-sectional

study / G. Vittrup, L. Mørup, T. Heilesen [et al.] // Clin. Exp. Dermatol. - 2022. - Vol. 47, № 2. – P. 343 – 350. DOI: 10.1111/ced.14893.

272. Radiation-induced lichen sclerosis of the vulva: first report in the medical literature / L.R. Edwards, E.D. Privette, J.W Patterson [et al.] // Wien Med Wochenschr. – 2017. – 167. – P. 74–7. DOI:10.1007/s10354-016-0525-3.

273. Radiotherapy-induced vaginal fibrosis in cervical cancer survivors / A. Hofsjo, N. Bohn-Starke, B. Blomgren [et al.] Acta Oncologica. - 2017. - Vol. 56, № 5. – P. 661 – 666. DOI: 10.1080/0284186X.2016.1275778.

274. Raharja, A. Psoriasis: a brief overview / A. Raharja, S.K. Mahil, J.N. Barker // Clin Med (Lond). – 2021. – Vol. 21, № 3. – P. 170-173. DOI:10.7861/clinmed.2021-0257.

275. Randomized clinical trial with fractional CO2 laser and Clobetasol in the treatment of Vulvar Lichen Sclerosus: a clinic study of feasibility / H.C. Salgado, D.G. Drumond, G.D. Pannain [et al.] // BMC Res Notes. – 2023. – Vol.16, №1. – 33 p. DOI: 10.1186/s13104-023-06300-7.

276. Randomized placebo-controlled double-blind study of clobetazole propionate 0.05% in the treatment of lichen planus of the oral cavity / P.G. Arduino, M.G. Campolongo, V. Sciannameo [et al.] // Oraldiseases. - 2018. – Vol.24, №5. – P. 772 – 777.

277. Risk of Lichen Sclerosus and Lichen Planus in Patients Receiving Immune Checkpoint Inhibitors / A. Alharbi, A. Khobrani, A. Noor [et al.] // Int J Environ Res Public Health. – 2022. – 29, № 20 (Pt1). – 580 p. DOI: 10.3390/ijerph20010580.

278. Risk of vulvar carcinoma in women affected with lichen sclerosis: results of a cohort study / M. Corazza, A. Borghi, R. Gafà [et al.] // J Dtsch Dermatol Ges. – 2019. – 17. – P. 1069–71. DOI: 10.1111/ddg.13961.

279. Role of female intimate hygiene in vulvovaginal health: Global hygiene practices and product usage / Y. Chen, E. Bruning, J. Rubino, S.E. Eder // Womens Health (Lond). – 2017. - Vol. 13, № 3. – P. 58 - 67. DOI: 10.1177/1745505717731011.

280. Serum vitamin E levels and chronic inflammatory skin diseases: A systematic review and meta-analysis / X. Liu, G. Yang, M. [et al.] // Luo PLoS One. – 2021. – Vol.

16, № 12. – 0261259 p. DOI:10.1371/journal.pone.0261259.

281. Seyed Jafari, S.M. Development of extragenital lichen sclerosus in malignant melanoma patients treated with Ipilimumab in combination with nivolumab / S.M. Seyed Jafari, L. Feldmeyer, R.E. Hunger // *Front Oncol.* – 2020. – 10. – 573527 p. DOI: 10.3389/fonc.2020.573527

282. Sheinis, M. Development of the severity scale of scleroatrophic lichen of the vulva in adults - a Delphi consensus exercise for creating elements / M. Sheinis, A. Selk // *J. Low genital tract Dis.* – 2018. - Vol. 22, № 1. – P. 66 - 73. DOI: 10.1097/LGT.0000000000000361.

283. Should we always biopsy in clinically evident lichen sclerosus? / S. McCarthy, N. MacEoin [et al.] // *J Low Genit Tract Dis.* – 2019. – Vol. 23, № 2. – P. 182–183. DOI: 10.1097/LGT.0000000000000457.

284. Side-effects of topical steroids: A long overdue revisit / A. Coondoo, M. Phiske, S. Verma, K. Lahiri // *Indian Dermatol Online J.* – 2014. – Vol. 5, № 4. – P. 416-25. DOI: 10.4103/2229-5178.142483.

285. Sidhu, G. Triamcinolone / G. Sidhu, C.V. Preuss. – Text: electronic // *StatPearls* [Internet]. - 2023. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544309/> (date of access: 26/04/2023).

286. Singh, L. Vulvar dermatoses - Can a pattern-based approach improve diagnostic yield? / L. Singh, K. Kumari, S. Sharma // *J Cutan Pathol.* – 2023. – Vol. 50, № 4. – P. 364-370. DOI: 10.1111/cup.14364.

287. Singh, N. Etiology, Clinical Features, and Diagnosis of Vulvar Lichen Sclerosus: A Scoping Review / N. Singh, P. Ghatage // *Obstet Gynecol Int.* – 2020. – 21. –7480754 p. DOI: 10.1155/2020/7480754.

288. Singh, N. Treatment options in vulvar lichen sclerosus: a scoping review / N. Singh, N. Mishra, P. Ghatage // *Cureus.* – 2021. –13. – 13527 p. DOI: 10.7759/cureus.13527.

289. Singh, N. Vulval squamous cell carcinoma and its precursors / N. Singh, C.B. Gilks // *Histopathology.* – 2020. – Vol. 76, № 1. – P. 128-138. DOI: 10.1111/his.13989.

290. Sivalingam, V. Understanding the impact of life with vulval lichen sclerosis / V. Sivalingam, K. Tamber // *Br J Dermatol.* – 2022. – Vol. 187, № 6. – 840 p. DOI:10.1111/bjd.21846.

291. Stanescu, A. Oral Vitamin D Therapy in Patients with Psoriasis / A. Stanescu, A.A. Simionescu, C.C. Diaconu // *Nutrients.* – 2021. – Vol.13, № 1. – 163 p. DOI: 10.3390/nu13010163.

292. Structured analysis of histopathological characteristics of vulvar lichen sclerosis in a juvenile population / B. Morrel, P.C. Ewing-Graham, I.A.M. van der Avoort et al.] // *Hum Pathol.* – 2020. – 06. – P. 23–31. DOI: 10.1016/j.humpath.2020.09.003.

293. Study on the application and imaging characteristics of optical coherence tomography in vulva lesions / L. Xu, Q. Ma, S. Lin [et al.] // *Sci Rep.* – 2022. – 12. – 3659 p.

294. Successful response of vulvar lichen sclerosis with NB-UVB / C. Garrido-Colmenero, C.M. Martínez-Peinado, M. Galán-Gutiérrez [et al.] // *Dermatol Ther.* – 2021. – 34. – 14801 p. DOI: 10.1111/dth.14801.

295. T-cells reactive with the NC16A domain of BP180 are present in vulval lichen sclerosis and lichen planus / M. Baldo, A. Bailey, B. Bhogal [et al.]. // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* – 2010. - № 24. – P. 186 – 190.

296. The association between HLA DR, DQ antigens, and vulval lichen sclerosis in the UK: HLA DRB112 and its associated DRB112/DQB10301/04/09/010 haplotype confers susceptibility to vulval lichen sclerosis, and HLA DRB10301/04 and its associated DRB10301/04/DQB10201/02/03 haplotype protects from vulval lichen sclerosis / X. Gao, M. Barnardo, S. Winsey [et al.] // *J. Invest. Dermatol.* – 2005.- № 125. – P. 895 – 899.

297. The course of lichen sclerosis diagnosed prior to puberty / M.A. Focseneanu, M. Gupta, K.C. Squires [et al.] // *J Pediatr Adolesc Gynecol.* – 2013. – 26. – P. 153-155 DOI: 10.1016/j.jpag.2012.12.002

298. The Effect of Lipofilling and Platelet-Rich Plasma on Patients with Moderate-Severe Vulvar Lichen Sclerosis who were Non-Responders to Topical Clobetasol Propionate: A Randomized Pilot Study / P. Gutierrez-Ontalvilla, F. Giner, L. Vidal,

M. Iborra // *Aesthetic Plast Surg.* – 2022. – Vol. 46, № 5. – P. 2469-2479. DOI:10.1007/s00266-021-02718-1.

299. The high rate of familial lichen sclerosis suggests a genetic contribution: an observational cohort study / V. Sherman, T. McPherson, M. Baldo [et al.] // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* – 2010. - Vol. 24, № 9. – P. 1031–1034. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2010.03572.x.

300. The Importance of Immunological Disorders in the Pathogenesis of Lichen Sclerosis in Pediatric Patients: A Systematic Review / A. Torres, M. Zaborek-Łyczba, J. Łyczba [et al.] // *Int J Mol Sci.* – 2022. – Vol. 23, № 22. – 14212 p. DOI: 10.3390/ijms232214212.

301. The influence of lichen sclerosis on women's sexual health from a biopsychosocial perspective: a mixed methods study / I. S. Caspersen, A. Højgaard, B.S. Laursen // *J Sex Med.* – 2023. – Vol. 20, № 4. – P. 488-497. DOI: 10.1093/jsxmed/qdad018.

302. The interleukin-20 receptor axis in early rheumatoid arthritis: novel links between disease-associated autoantibodies and radiographic progression / T.W. Kragstrup, S.R. Greisen, M.A. Nielsen [et al.] // *Arthritis Res Ther.* – 2015. - №18. – 61 p.

303. The relationship between scleroatrophic lichen and antigens of the HLA system / P. Marren, J. Jell, F.M. Charnock [et al.] // *Journal of Dermatology.* – 1995. - Vol. 132, № 2. – P. 97 - 203. DOI:10.1111/j.1365-2133.1995.tb05013.x.

304. The Th17 cytokine IL-22 induces IL-20 production in keratinocytes: a novel immunological cascade with potential relevance in psoriasis / K. Wolk, E. Witte, K. Warszawska [et al.] // *Eur J Immunol.* – 2009. – 39. – P. 3570-81.

305. The use of PRP (platelet-rich plasma) in patients affected by genital lichen sclerosis: clinical analysis and results / M. Tedesco, G. Pranteda, G. Chichierchia [et al.] // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* – 2019. - Vol. 33, № 2. – P. 58-59. DOI: 10.1111/jdv.15190.

306. Thyroid disorders associated with lichen sclerosis: a case-control study in the all of us research program / R. Fan, A.C. Leasure, F.I. Maisha [et al.] // *Br J Dermatol.* –

2022. – 187. – P. 797–9. DOI: 10.1111/bjd.21702.

307. Trokoudes, D. Lichen sclerosis – the course during pregnancy and effect on delivery / D. Trokoudes, F.M. Lewis // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2019. – Vol. 33, № 12. – P. 466-468.

308. Turzi, A. Platelet-Rich Plasma (PRP) Standardization & Cell Therapies / A. Turzi. - 2nd ed. - Regen Lab SA, 2019. - 179 p.

309. Ultraviolet- € A1 phototherapy versus clobetasol propionate, 0.05%, in the treatment of vulvar lichen sclerosis – a randomized clinical trial / S. Terras, T. Gambichler, R.K.C. Moritz [et al.]. // *JAMA Dermatol.* – 2014. – 150. - P. 621–627.

310. Unusual remodeling of the hyalinization band in vulval lichen sclerosis by type V collagen and ECM 1 protein / C.A. Godoy, W.R. Teodoro, A.P. Velosa [et al.] // *Clinics (Sao Paulo).* – 2015. – 70. – P. 356–62. DOI: 10.6061/clinics/2015(05)09.

311. Vaginal hormone-free moisturising cream is not inferior to an estriol cream for treating symptoms of vulvovaginal atrophy: Prospective, randomised study / S. Garcia de Arriba, L. Grüntkemeier, M. Häuser [et al.] // *PLoS One.* 2022. - Vol. 17, № 5. – 0266633 p. DOI: 10.1371/journal.pone.0266633.

312. Vaginal oestrogen use in postmenopausal women with pelvic floor disorders: systematic review and practice guidelines / D.D. Rach, R.M. Ward, T.V. Senses [et al.] // *Int. Urogynecol J.* - 2015. - Vol. 6, № 1. – P. 3 – 13. DOI: 10.1007/s00192-014-2554-z.

313. Van Buren, C.A. Vitamin A in Skin and Hair: An Update / C.A. Van Buren, H.B. Everts // *Nutrients.* – 2022. – Vol. 14, № 14. – 2952 p. DOI: 10.3390/nu14142952.

314. Vitamin D and the Pathophysiology of Inflammatory Skin Diseases / M. Umar, K.S. Sastry, F. Al Ali [et al.] // *Skin Pharmacol Physiol.* – 2018. - Vol. 31, № 2. – P. 74 - 86. DOI: 10.1159/000485132.

315. Vitamin D Presented In Vitro Immunomodulatory Property on T Lymphocyte-Related Cytokines in Systemic Lupus Erythematosus / H.A. Mariz, E.I. Sato, P.R.G. Cardoso [et al.] // *Inflammation.* – 2023. – Vol. 46, № 2. – P. 730-738. DOI: 10.1007/s10753-022-01768-0.

316. Vulvar lichen sclerosis and vitiligo: Overlap and clinical features / I. Esse, K.H. Rodriguez, A. Kassels [et al.] // *J Am Acad Dermatol.* – 2023. - 0190-9622, №23.

– P. 01166-0. DOI:10.1016/j.jaad.2023.06.016.

317. Vulvar lichen sclerosis from pathophysiology to therapeutic approaches: evidence and prospects / M. Corazza, N. Schettini, P. Zedde, A. Borghi // *Biomedicine*. – 2021. – 9. – 950 p. DOI: 10.3390/biomedicines9080950.

318. Vulvar lichen sclerosis in women is associated with lower urinary tract symptoms / C. Christmann-Schmid, M. Hediger, S. Groger [et al.] // *Int. Urogynecol J.* – 2018. - № 29. – 217 p. – 221.

319. Vulvar lichen sclerosis progressing to squamous cell carcinoma due to the poor compliance for the follow-up after ALA-PDT / L. Shi, J. Liu, H. Zhang [et al.] // *Photodiagnosis Photodyn Ther.* – 2022. – 40. – 103171 p. DOI: 10.1016/j.pdpdt.2022.103171.

320. Vulvar lichen sclerosis: a new regenerative approach through fat grafting / V. Boero, M. Brambilla, E. Sipio [et al.] // *Gynecol. Oncol.* – 2015. - № 139(3). – P. 471-475. doi.org/10.1016/j.ygyno.2015.10.014.

321. Vulvar Lichen Sclerosis: Current Perspectives / J.M. Krapf, L. Mitchell, M.A. Holton, A.T. Goldstein // *Int. J. Womens Health.* – 2020. - № 12. – P. 11-20. DOI: 10.2147/IJWH.S191200.

322. Vulvar lichen sclerosis: effect of long-term topical application of a potent steroid on the course of the disease / C. Renaud-Vilmer, B. Cavelier-Balloy, R. Porcher, L. Dubertret // *Arch Dermatol.* – 2004. - Vol. 140, № 6. – P. 709 – 712. DOI: 10.1001/archderm.140.6.709.

323. Vulvar pruritus-Causes, Diagnosis and Therapeutic Approach / L. Woelber, K. Prieske, W. Mendling [et al.] // *Dtsch Arztebl Int.* – 2020. - Vol. 116, № 8. – P. 126 - 133. DOI: 10.3238/arztebl.2020.0126.

324. Vulvar quality of life index (VQLI) - A simple tool to measure quality of life in patients with vulvar disease / R. Saunderson, V. Harris, R. Yeh [et al.] // *Australasian Journal of Dermatology.* – 2020. - Vol. 61, № 2. – P. 152 – 157. DOI: 10.1111/ajd.13235.

325. Wijaya, M. Why do some patients with vulval lichen sclerosis on long-term topical corticosteroid treatment experience ongoing poor quality of life? / M. Wijaya, G. Lee, G. Fischer // *Australas J Dermatol.* – 2022. – Vol. 63, № 4. – P. 463-472. DOI:

10.1111/ajd.13926.

326. Yang, M. Screening differential circular RNAs expression profiles in vulvar lichen Sclerosus / M. Yang, K. Sun, J. Chang // Biomed Eng Online. - 2022. – Vol. 21, № 1. – 51 p. DOI: 10.1186/s12938-022-01013-7.

327. Yordanov, A. Treatment with Theresienöl - a new option in the management of vulvar leukoplakia / A. Yordanov, S. Strashilov, P. Vasileva // Prz Menopauzalny. – 2021. – Vol. 20, № 2. – P. 72-75. DOI: 10.5114/pm.2021.106220.

ПРИЛОЖЕНИЯ

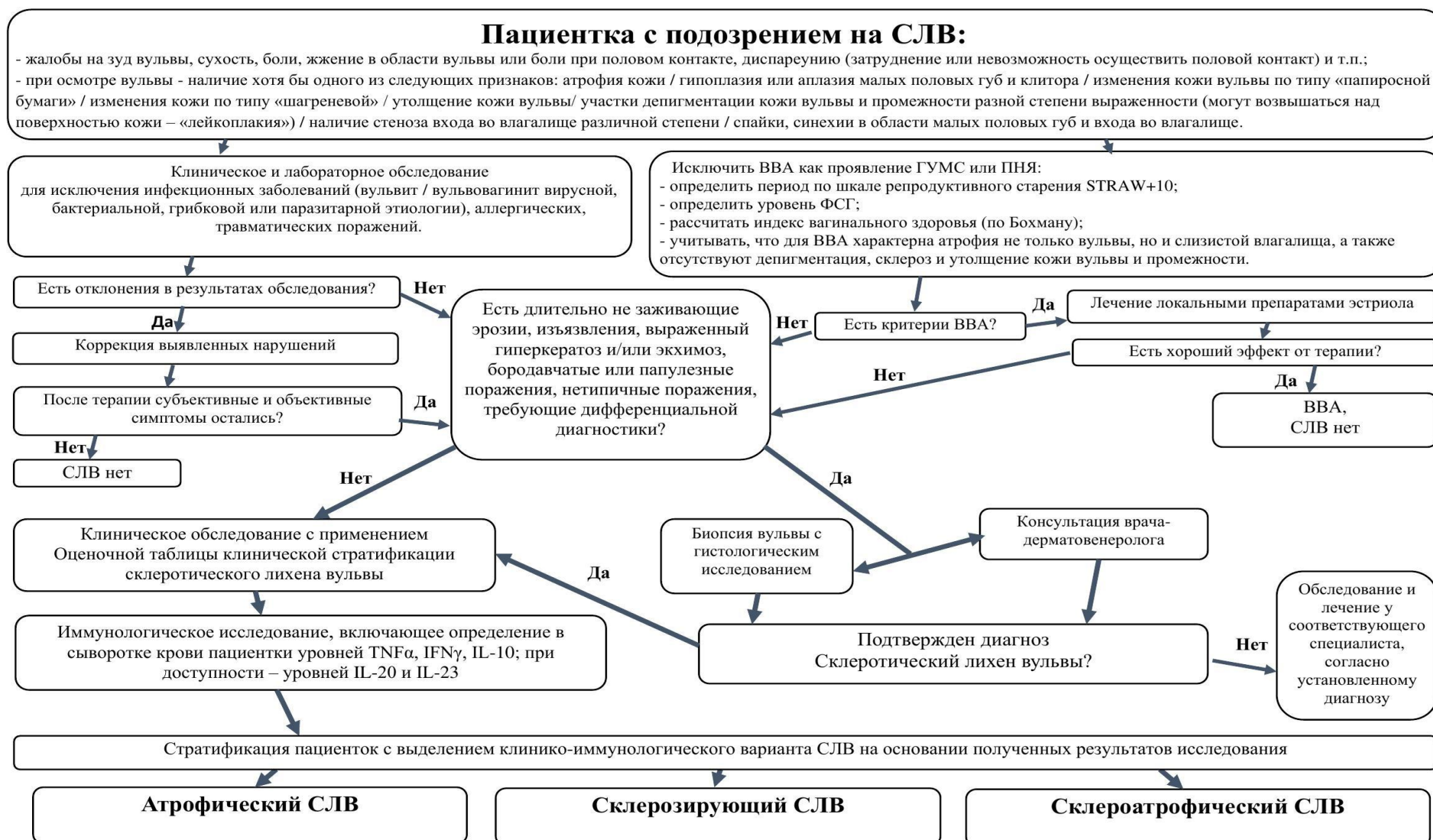
Приложение 1

Оценочная таблица клинической стратификации склеротического лихена вульвы

Признаки	Варианты склеротического лихена вульвы (СЛВ)						
	Атрофический	Отметка (+ или V)	Склерозирующий	Отметка (+ или V)	Склероатрофический	Отметка (+ или V)	Комментарии
Объективные							
Пигментация	отсутствует		ярко выраженная		умеренно выраженная		*сочетается с атрофией НПО
	слабо выраженная				ярко выраженная*		
Атрофия наружных половых органов (НПО)	промежуточная стадия		отсутствует		промежуточная стадия*		*обязательно сочетается с депигментацией
	окончательная стадия		начальная стадия		окончательная стадия*		
Склероз и утолщение кожи	отсутствуют		ярко выраженные		умеренно выраженные*		*сочетаются с атрофией НПО
					ярко выраженные*		
Стеноз преддверия влагалища*	отсутствует		отсутствует		отсутствует		*признак зависит от длительности заболевания ** развивается быстро, в течение 2–5 лет *** развивается долго, только после 10 лет от начала заболевания
	1 степень**		1 степень***		1 степень**		
	2 степень**		2 степень***		2 степень**		
	3 степень**		3 степень***		3 степень**		
Состояние кожи	Сухая, гладкая, блестящая по типу «пергаментной»		Сморщена и резко утолщена по типу «шагреневой»		«Пергаментной» или «шагреневая» кожа, или их сочетание		
Субъективные							
Зуд вульвы	отсутствует		легкий*		тяжелый*		*при длительности процесса менее 3 лет
	легкий		умеренный				
			тяжелый				
Поверхностная диспареуния, вульводиспареуния	Выраженная		Не выраженная или отсутствует		Умеренная		
					Выраженная		

Примечание: выбирается вариант клинического течения СЛВ на основании наибольшего количества отметок (+ или V).

Алгоритм персонифицированной диагностики склеротического лишена вульвы



Персонализированный алгоритм терапии и профилактики рецидивов склеротического лишена вульвы

