

Колесникова Екатерина Викторовна

**СКЛЕРОТИЧЕСКИЙ ЛИХЕН ВУЛЬВЫ.
ПАТОГЕНЕЗ, ПРОГНОЗИРОВАНИЕ, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ**

3.1.4. Акушерство и гинекология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации на кафедре акушерства, гинекологии и перинатологии №2.

Научный консультант:

профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии
№2 ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор

Жаров
Александр Владимирович

Официальные оппоненты:

заведующий отделением эстетической гинекологии
и реабилитации ФГБУ НМИЦ АГП
им. В.И. Кулакова Минздрава РФ
доктор медицинских наук, профессор

Аполихина
Инна Анатольевна

заведующий кафедрой акушерства и гинекологии
лечебного факультета ФГАОУ ВО
РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор

Доброхотова
Юлия Эдуардовна

доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии
ФГБУ ДПО «ЦГМА» УД Президента РФ
доктор медицинских наук, доцент

Суркичин
Сергей Иванович

Ведущая организация: государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии им. академика В.И. Краснопольского» (г. Москва, ул. Покровка, д. 22а).

Защита диссертации состоится «__» ____ 2025 года в ____ часов на заседании диссертационного совета ПДС 0300.017 на базе ФГАОУ ВО РУДН (г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6).

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке РУДН (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6) и на сайте <https://www.rudn.ru/science/dissovet/dissertacionnye-sovety/pds-0300017>.

Автореферат разослан «__» ____ 2025 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета ПДС 0300.017
доктор медицинских наук, профессор

Костин
Игорь Николаевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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 (Щербакова О.Г., 2022; Багаева М.И., Чернова Н.И., 2023; Chamli A. et al., 2022). 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 (Balakirski G. et al., 2020; Simms-Cendan J. et al., 2022). В зарубежной научной литературе имеются единичные данные о распространенности СЛВ (от 0,1 до 0,3%), а в исследовании 2016 г. показан рост заболеваемости СЛВ в 1991–2011 гг. с 7,4 до 14,6 на 100 000 женщин (Bleeker M.C. et al., 2016; De Luca D.A. et al., 2023). Однако и здесь следует учитывать значительную недооценку встречаемости заболевания, связанную с исключением из исследования женщин со СЛВ, подтвержденным только клинически (без гистологического исследования).

При отсутствии своевременного лечения СЛВ значительно снижает качество жизни женщин, а также может трансформироваться в плоскоклеточный рак вульвы с предполагаемым риском, достигающим 5% (Солопова А.Г. и соавт., 2020; Chamli A. et al., 2022). Так, сексуальные дисфункции отмечаются у 75–83% женщин со СЛВ, причем от 40 до 68% пациенток имеют серьезные нарушения сексуальной функции с развитием сексуального дистресса и депрессивных расстройств (Доброхотова Ю.Э. и соавт., 2023; Тетерина Т.А., Аполихина И.А., 2023; Pore R. et al., 2022; Vittrup G. et al., 2022; Caspersen I.S. et al., 2023). В результате качество жизни значительно снижается у большинства больных СЛВ (более 93%) даже при длительном лечении заболевания стандартными средствами (Orszulak D. et al., 2021; Papini M. et al., 2021; Wijaya M. et al., 2022). В 2018 г. СЛ вошёл в «Топ-10»

приоритетных для исследователей заболеваний (Simpson R.C. et al., 2019), так как вокруг его патогенеза, клинической, морфологической диагностики и лечения по-прежнему существует неопределенность (Madsen E.P. et al., 2022; Kirtschig G., Kinberger M., 2024).

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 пр., нерешенной проблемой остается отсутствие эффективных методов прогнозирования и профилактики заболевания (Соколова А.В. и соавт., 2020; Зароченцева Н.В., Джиджихия Л.К., 2022; Kirby L. et al., 2021; Suárez-Marquez E. et al., 2022; Liu Y. et al., 2023). 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 (Борисова А.В., 2023; Papini M. et al., 2021; Oyama N., Hasegawa M., 2022; Chamli A., Souissi A., 2023).

Современные, весьма немногочисленные, исследования системы иммунитета у пациенток со СЛВ, преимущественно связаны с изучением активности иммунокомпетентных клеток и свидетельствуют о выраженной иммуносупрессии на момент обострения заболевания, а также о его аутоиммунном патогенезе (Wang L. et al., 2021; Oyama N. et al., 2022). 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. (Zhou X. et al., 2022; Kang S.Y. et al., 2022). С учетом того факта, что СЛ рассматривается как хронический аутоиммунный дерматоз (Chamli A. et al., 2023), 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 лишена вульвы.

7. Оценить эффективность комплексной терапии склеротического лишена вульвы.

8. Уточнить показания к хирургическому лечению пациенток со склеротическим лихеном вульвы.

9. Разработать персонифицированный алгоритм терапии и профилактики рецидивов склеротического лишена 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 показана возможность использования уровней цитокинов как маркеров для дифференциальной диагностики клинко-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 клинко-иммунологическая классификация СЛВ с выделением атрофического, склерозирующего и склероатрофического вариантов. Обоснована комплексная терапия с применением дезоксирибонуклеата натрия при любом клинко-иммунологическом варианте СЛВ в остром периоде, подтверждена ее клинко-иммунологическая эффективность.

Разработан персонифицированный алгоритм терапии и профилактики рецидивов СЛВ с учетом клинко-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. Майкопа с 2023 года.

Создана 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 мероприятий.

Научно обоснованы для использования 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. 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 Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации (WMA Declaration of Helsinki — Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 2013).

Всего в исследование были включены 404 женщины старше 18 лет, из них 344 пациентки — 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. Критерии включения в исследование: 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 — лишай атрофический и склеротический]; отсутствие указаний на лечение иммуноотропными препаратами в анамнезе в течение последнего года; наличие информированного согласия на исследование. Критерии исключения: вирусные инфекции (ВПЧ, ВПГ и др.); ИПППП; 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. Критерии отбора женщин в группу контроля: возраст старше 18 лет; отсутствие диагноза СЛВ и других заболеваний вульвы; несоответствие критериям исключения; письменное информированное согласие на участие в исследовании.

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).

На I этапе был выполнен эпидемиологический анализ распространенности СЛВ в Краснодарском крае за период 2012-2022 гг., по данным формы ФСН №12 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации» (первичные обращения в женские консультации г. Краснодара и районов Краснодарского края женщин с ранее или впервые установленным диагнозом СЛВ — N90.4 (лейкоплакия/дистрофия/крауроз), а также по данным из базы ГБУЗ «Краевой кожно-венерологический диспансер» МЗ Краснодарского края о первичных обращениях женщин со СЛВ (L90.0). Распространенность СЛВ рассчитывали 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-анамнестических факторов риска СЛВ, для чего была сформирована база данных, содержащая информацию о наследственном, акушерско-гинекологическом и соматическом анамнезе, а также бытовых и гигиенических особенностях жизни больных СЛВ и женщин из группы контроля. Оценку стадии репродуктивного старения проводили согласно шкале *STRAW+10* (Harlow S.D., 2012). На основании выявленной статистической значимости были определены предикторы риска и разработана нейросетевая модель прогнозирования СЛВ.

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 исследуемую группу (292 больных СЛВ) и группу сравнения (35 больных СЛВ, которым планировали проводить стандартную терапию, согласно актуальным клиническим рекомендациям). 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 ($n=101$), склерозирующий ($n=154$) и склероатрофический ($n=37$).

Далее больным с различными вариантами СЛВ проводили инцизионную биопсию вульвы с морфологическим исследованием (окраска гематоксилином, эозином и орсеином, по Хочкиссу — ШИК-реакция, Маллори и пикрофуксином по Ван-Гизону) и сравнительную (относительно группы контроля и межгрупповая) оценку сывороточной концентрации цитокинов (IL-20, IL-23, IL-10, $\text{TNF}\alpha$, $\text{IFN}\gamma$), определенной методом сэндвич-варианта твердофазного ИФА, с использованием моноклональных антител различной специфичности к выявляемым цитокинам производства «R&D Systems» (США) и «Bender Medsystems» (Австрия). Результатом III этапа исследования стала разработка клинико-иммунологической классификации и алгоритма персонифицированной диагностики СЛВ.

На IV этапе больным из основной группы 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, $\text{TNF}\alpha$, $\text{IFN}\gamma$) 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; использовали 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. Программа и дизайн исследования представлены на Рисунке 1.



Рисунок 1 – Программа и дизайн исследования

Положения, выносимые на защиту:

1. Распространенность склеротического лишена 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 L90.0.

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 клинко-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 клинко-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 вульводинии (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 – 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 (ROC-кривые) для обучающей, контрольной и тестовой выборок (Халафян А.А., 2023).

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), женских консультаций № 4 и №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 РUDN, из них 12 статей – в изданиях, индексируемых в Scopus (Q1 и Q2).

Диссертация изложена на 288 страницах машинописного текста, содержит введение, обзор литературы, 5 глав собственных исследований, заключение, включающее выводы и практические рекомендации, и список литературы, содержащий 327 источников (88 - отечественных и 239 - зарубежных).

Диссертация иллюстрирована 60 таблицами и 103 рисунками (включая фотографии).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Результаты работы и их обсуждение. 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, $p > 0,05$). Установлено, что, согласно шкале *STRAW+10*, 18,3% больных СЛВ находились в стадии оптимального репродуктивного периода, 15,11% — в стадии позднего репродуктивного периода, 1,5% — в стадии переходного периода и 65,1% женщин — в постменопаузе. 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.

Средний показатель ИМТ больных СЛВ составил 27 (24–35) кг/м², в группе контроля — 23 (20–30) кг/м² (Рисунок 2).

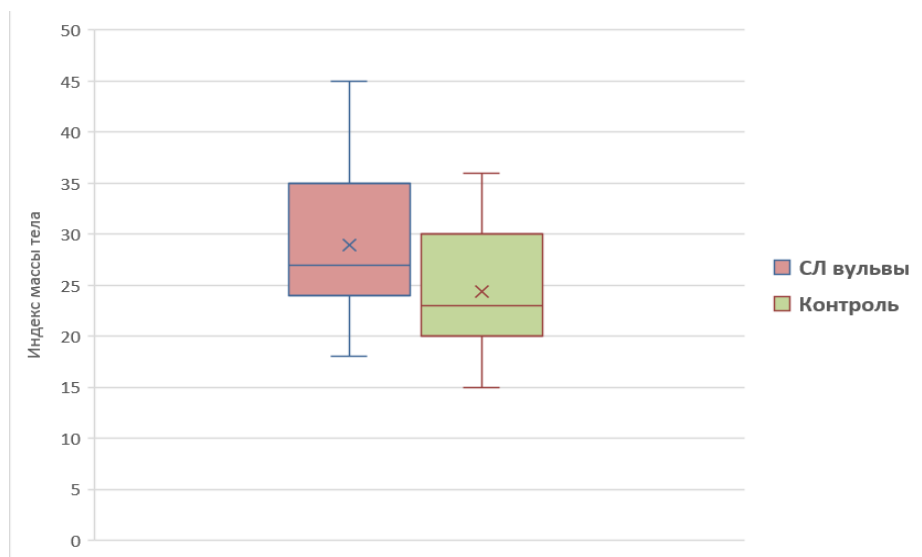


Рисунок 2 – Сравнительный анализ индекса массы тела больных СЛВ и женщин из группы контроля, $p < 0,03$

Эпидемиологический анализ динамики распространенности СЛВ в период 2012–2022 гг. (Рисунок 3) показал, что с 2012 г. по 2016 г. показатель распространенности заболевания оставался практически на одном уровне, а с

2016 г. по 2022 г. увеличился в 1,7 раза и составил 0,17 на 1000 женщин старше 18 лет (1022 случая заболевания в 2022 г.).

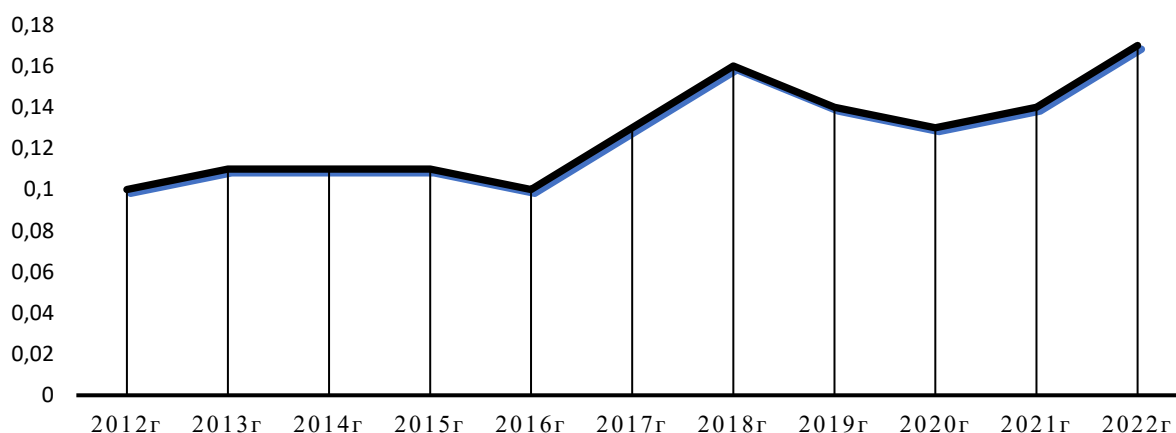


Рисунок 3 – Динамика распространенности СЛВ в Краснодарском крае за период 2012–2022 гг.

Следует подчеркнуть, что рост заболеваемости в анализируемый период отмечался именно в районах Краснодарского края, в то время как в г. Краснодаре этот показатель оставался примерно на одном уровне (Рисунок 4).

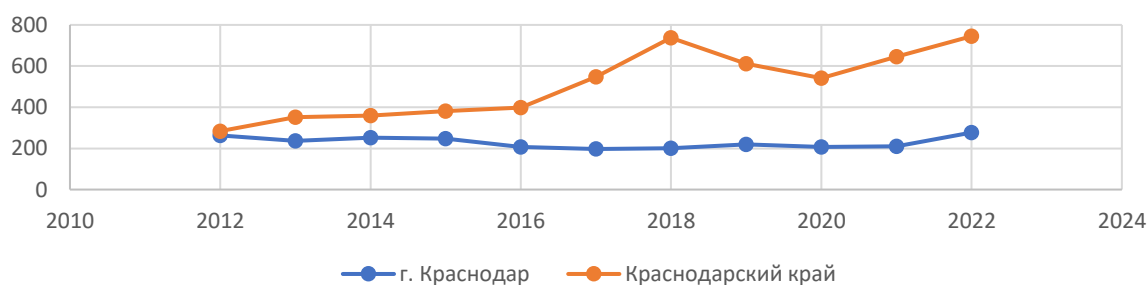


Рисунок 4 – Количество первичных обращений больных СЛВ в мед. учреждения г. Краснодара и Краснодарского края за 2012–2022 гг.

Однако необходимо учитывать недооценку распространенности СЛВ, связанную с низкой обращаемостью пациенток, отсутствием статистических данных от частных клиник и расхождением в постановке диагноза разными специалистами. Клинико-экспертный анализ показал, что у 27,1% больных СЛВ был кодирован акушерами-гинекологами как N90.5 (атрофия/крауроз вульвы), а у 32,5% – код N90.4 указывался при наличии лейкоплакии вульвы, ВПЧ-ассоциированном вульвите, вульвовагинальной атрофии. При этом лишь 13,8%

больных СЛВ обращаются к дерматовенерологам, которые кодировали заболевание как L90.0 (общий шифр, без уточнения локализации).

Статистический анализ клинико-anamнестических 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 5).

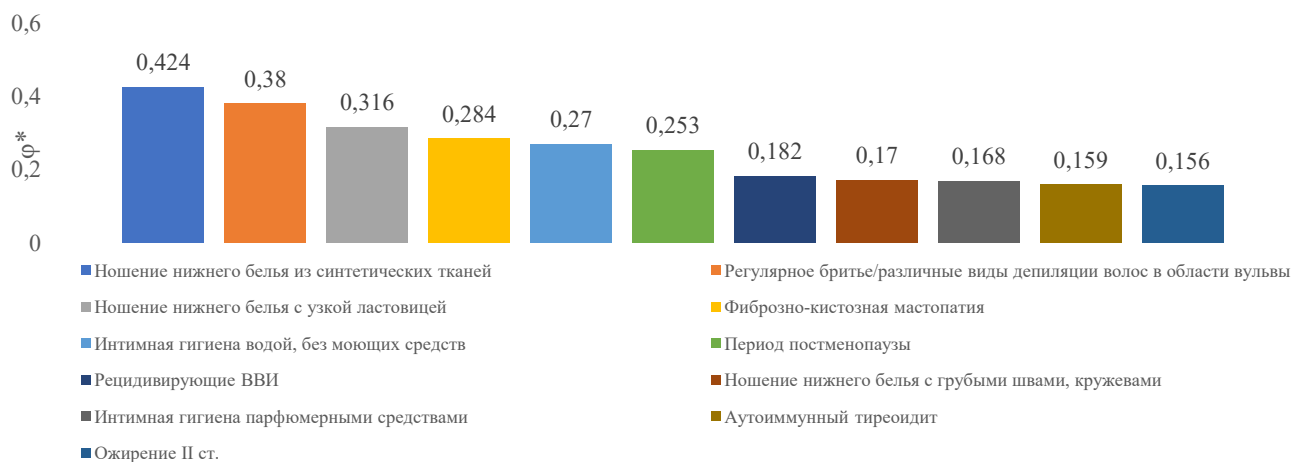


Рисунок 5 – Значимые клинико-anamнестические факторы риска развития СЛВ (ϕ^* , $p < 0,01$)

Сегодня СЛВ считается генетически-опосредованным заболеванием (Kumar K.S. et al., 2022; Oyama N. et al., 2022; Gleue C.A. et al., 2022), и выявленные факторы служат лишь триггером для его клинической манифестации при наличии предрасположенности.

На основании полученных данных была разработана нейросетевая модель прогнозирования риска СЛВ с высокими прогностическими 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%], по которой создана компьютерная программа, автоматизирующая процедуру прогнозирования СЛВ (Рисунок 6).

Рисунок 6 – Пример прогнозирования развития СЛВ в разработанной компьютерной программе на основе нейросетевой модели

В исследуемой группе были проанализированы значимые субъективные и объективные симптомы СЛВ, позволившие выделить его клинические варианты: атрофический, склерозирующий и склероатрофический (Таблицы 1–3).

Таблица 1 – Выраженность вульводиинии у пациенток с различными вариантами СЛВ

Баллы, ВАШ	Склеротический лихен вульвы		
	Склерозирующий n, (%)	Атрофический n, (%)	Склероатрофический, n, (%)
«0» - отсутствие боли	25 (16,2%)	-	2 (5,4%)
«1»	-	-	-
«2»	-	-	-
«3»	10 (6,5%)	2 (1,9%)	-
«4»	0	0	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 2 – Распределение клинических проявлений и степени их тяжести у пациенток с различными вариантами СЛВ

Баллы	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 предверия 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: *различия между всеми вариантами статистически значимы ($p=0,001$); **различия между склерозирующим и атрофическим, склероатрофическим и атрофическим вариантами статистически значимы ($p=0,001$), различия между склероатрофическим и склерозирующим вариантами статистически не значимы ($p>0,05$); ***различия между склерозирующим и атрофическим вариантами статистически значимы ($p=0,001$), различия между склерозирующим и склероатрофическим вариантами статистически значимы ($p=0,0001$), различия между склероатрофическим и атрофическим вариантами статистически не значимы ($p>0,05$); ****различия между склерозирующим и атрофическим вариантами статистически значима ($p=0,05$), различия между склероатрофическим и атрофическим вариантами статистически значимы ($p=0,001$), различия между склерозирующим и склероатрофическим вариантами статистически не значима ($p>0,05$)

Таблица 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%)
«6»	-	35 (34,6%)	4 (10, 8%)
«7»	5 (3,2%)	-	2 (5,4%)
«8»	-	-	4 (10, 8%)
«9»	-	-	-
«10» - сильнейшая боль, невозможность осуществить половой 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: различия между склерозирующим и атрофическим вариантами статистически значимы (при $p=0,001$); различия между склерозирующим и склероатрофическим вариантами статистически значимы (при $p=0,001$)

Как видно из данных, представленных в Таблицах 1-3, для атрофического варианта СЛВ характерны значимо ($p=0,001$) более выраженная вульводина (чаще склерозирующего в 1,6 раза и склероатрофического - в 1,3 раза), поверхностная диспареуния и стеноз входа во влагалище вплоть до III степени; 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» (Рисунок 7).

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» (Рисунок 8).



Рисунок 7 – Атрофический вариант склеротического лишена вульвы



Рисунок 8 – Склерозирующий вариант склеротического лишена вульвы

Достоверно реже ($p=0,001$) при склерозирующем варианте отмечаются вульводиinia, поверхностная диспареуния и стеноз преддверия влагалища, а атрофия кожи вульвы либо отсутствует, либо встречается значительно реже ($p=0,001$)

и на поздних стадиях заболевания. При этом прогрессия атрофии до окончательной стадии при склерозирующем варианте возникает крайне редко и только в случае длительного (более 10 лет) течения заболевания, в то время как у большинства больных с атрофическим и склероатрофическим вариантами атрофия вульвы быстро прогрессирует и достигает окончательной стадии уже к 2–5 годам, считая от дебюта заболевания.

Склероатрофический вариант СЛВ объединяет в себе отрицательные черты как склерозирующего, так и атрофического вариантов. Атрофия вульвы отмечается чаще, чем при склерозирующем варианте ($p=0,0001$), а депигментация кожи – чаще, чем при атрофическом ($p=0,001$) и статистически значимо не отличается от склерозирующего варианта, хотя имеет более выраженный характер (Рисунок 9).



Рисунок 9 – Склероатрофический вариант склеротического лихена вульвы

Быстро прогрессирующая атрофия, наряду со склерозированием кожи, при склероатрофическом варианте приводит к яркому проявлению развивающихся симптомов, за короткий промежуток времени: более частый и более тяжелый зуд ($p=0,001$), вульводиния (но в 1,3 раза реже атрофического варианта, $p=0,001$) и вестибулярный стеноз, который, однако, реже достигает III степени (Таблица 2).

Анализ возраста и репродуктивного периода, в котором возник СЛВ, представлен в Таблице 4.

Таблица 4 – Зависимость различных вариантов клинического течения СЛВ от возраста и репродуктивного периода на момент дебюта заболевания ($M \pm m$)

Возраст дебюта СЛВ	Склеротический лихен 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)	-	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)	-	11 (3,8 $\pm$ 1,1)
65 - 69	10 (6,5 $\pm$ 2,0)	9 (8,9 $\pm$ 2,8)	-	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
Дебют до менопаузы	75 (48,7 $\pm$ 4,0)	55 (54,5 $\pm$ 4,9)	↑ 25 (67,6 $\pm$ 7,7)	↑ 155 (53,1 $\pm$ 2,9)
Дебют после менопаузы	↑ 79 (51,3 $\pm$ 4,0)	46 (45,5 $\pm$ 4,9)	12 (32,4 $\pm$ 7,7)	137 (46,9 $\pm$ 2,9)
Всего	154	101	37	292

Представленные в Таблице 4 данные противоречат распространённому мнению о СЛВ как о заболевании, характерном лишь для постменопаузального периода и старческого возраста (Singh N., Ghatage P., 2020; Dieter A. A. et al., 2023).

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 5). В разделе «комментарии» представленной оценочной таблицы указываются такие клинико-анамнестические особенности, как длительность течения СЛВ и сочетания симптомов, характерные для того или иного варианта заболевания.

При морфологическом исследовании биоптатов вульвы (Рисунок 10) установлено, что для атрофического варианта СЛВ характерны резко выраженная

Таблица 5 – Оценочная таблица клинической стратификации склеротического лишена вульвы

Признаки	Варианты склеротического лишена 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, вульводиния	Выраженная		Не выраженная или отсутствует		Умеренная		
					Выраженная		

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

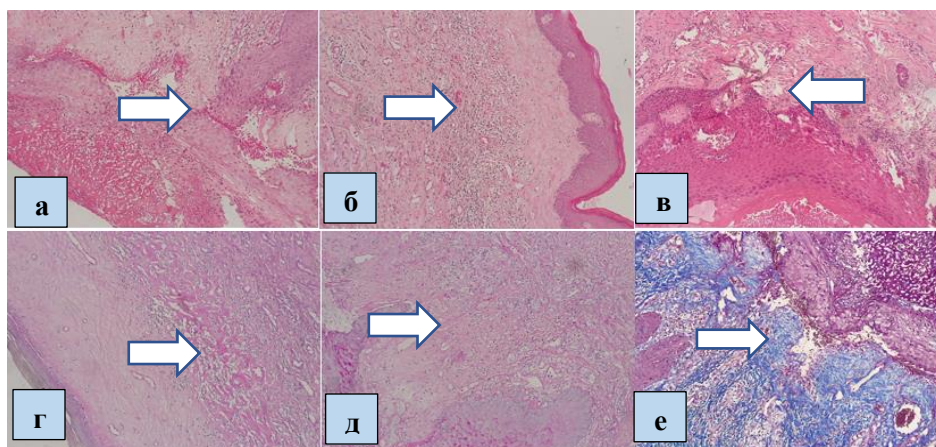


Рисунок 10 – Морфологическая структура тканей вульвы у пациенток с атрофическим вариантом СЛВ (а, б, в - окраска гематоксилином-эозином, x100; г, д - ШИК-реакция по Хочкиссу, x100; е - окраска по пикро-Маллори, x100)

атрофия многослойного плоского эпителия резервного слоя эпидермиса, резкое снижение количества сосудов с участками хронического воспаления, выраженный ангиоматоз и резкое снижение количества эластических волокон в дерме вплоть до гипоеластоза (преобладание атрофии с признаками хронического воспаления).

Для склерозирующего варианта СЛВ (Рисунок 11) характерны атрофия эпидермиса с повышенным его ороговением и снижением функционального резерва, фиброз соединительной ткани и отложение масс гиалина в поверхностных слоях дермы с резко выраженным сдавлением капилляров.

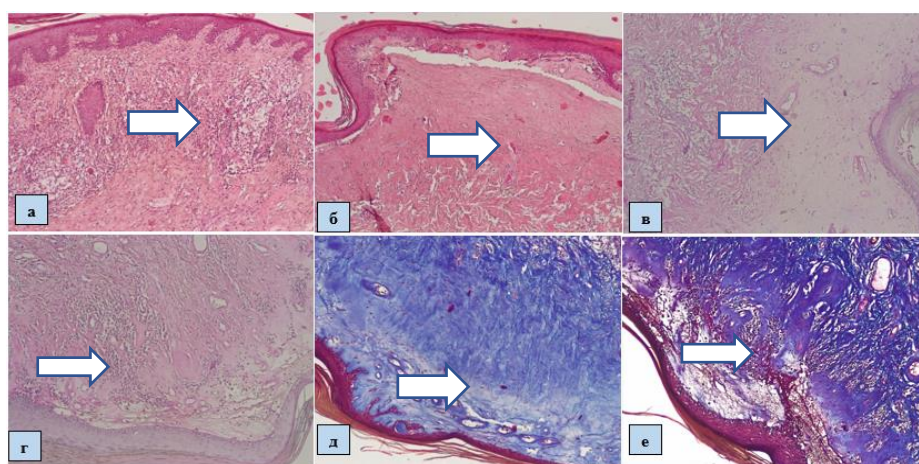


Рисунок 11 – Результаты морфологического исследования тканей вульвы у пациенток со склерозирующим вариантом СЛВ (а,б - окраска гематоксилином-эозином, x100; в,г - ШИК-реакция по Хочкиссу, x100; д,е - окраска по пикро-Маллори, x100)

Для склероатрофического варианта характерны как резкая атрофия дермы и эпидермиса, так и выраженный гиперкератоз эпидермиса. При длительном течении

заболевания развивается дистрофия базального слоя. В глубоких слоях дермы определяется плотная фиброзная ткань с немногочисленными сдавленными сосудами с признаками склероза стенок и перекалибровкой их просветов (Рисунок 12).

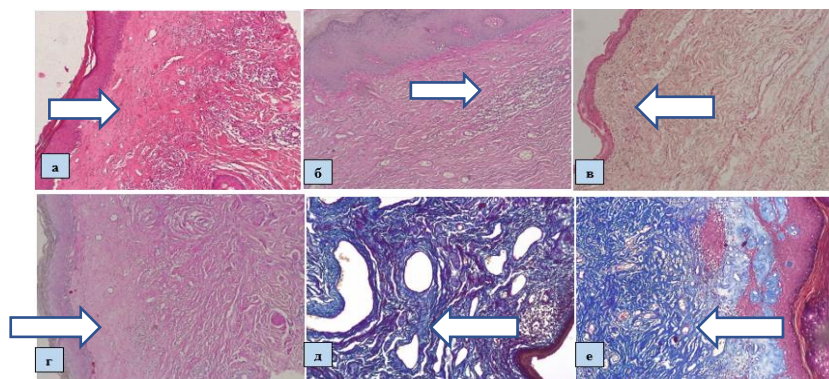


Рисунок 12 – Морфологическая структура тканей вульвы у пациенток со склероатрофическим вариантом СЛВ (а,б,в – окраска гематоксилином-эозином, $\times 100$; г – ШИК-реакция по Хочкиссу, $\times 100$; д,е – окраска по пикро-Маллори, $\times 100$)

Среди общих для всех вариантов СЛВ морфологических признаков следует отметить уменьшение количества клеточных слоев и функционального резерва эпидермиса, кровеносных сосудов, нарушение сосудистой проницаемости в зоне хронического воспаления и фиброза.

Анализ результатов иммунологического исследования выявил статистически значимые различия ($p < 0,03$) в сывороточной концентрации цитокинов при различных вариантах СЛВ относительно контроля (Рисунки 13-17). Причем у больных со склерозирующим вариантом были выявлены различия в зависимости от выраженности склеротических изменений тканей вульвы.

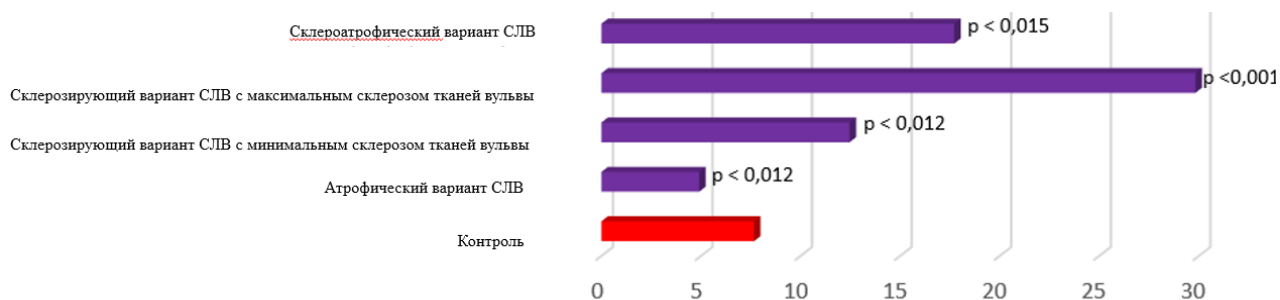


Рисунок 13 – Содержание IL-20 в крови больных с различными вариантами СЛВ относительно контроля, пг/мл

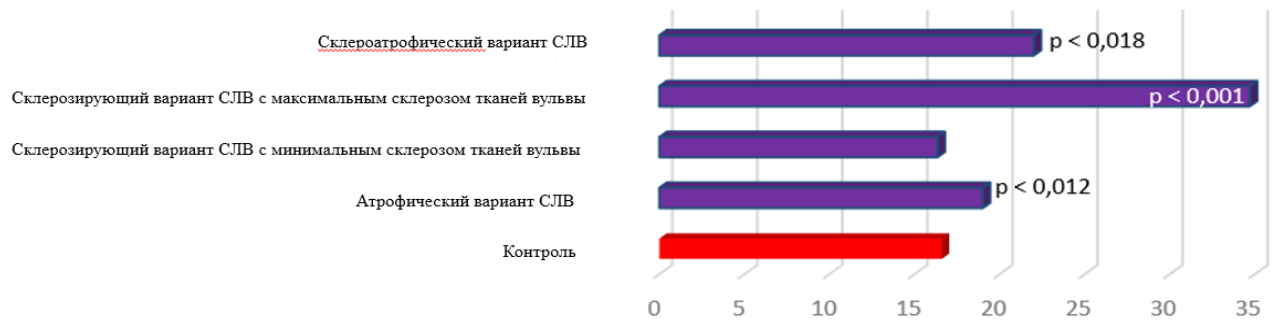


Рисунок 14 – Содержание IL-23 в крови больных с различными вариантами СЛВ относительно контроля, пг/мл

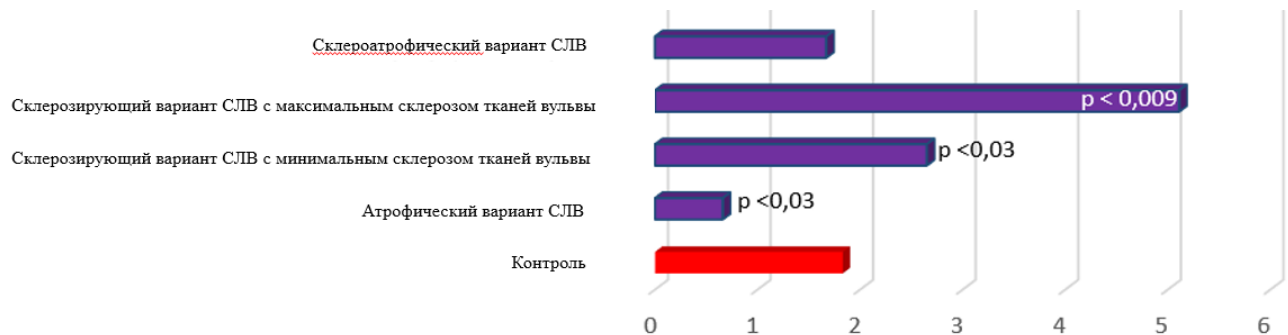


Рисунок 15 – Содержание TNFα в крови больных с различными вариантами СЛВ относительно контроля, пг/мл

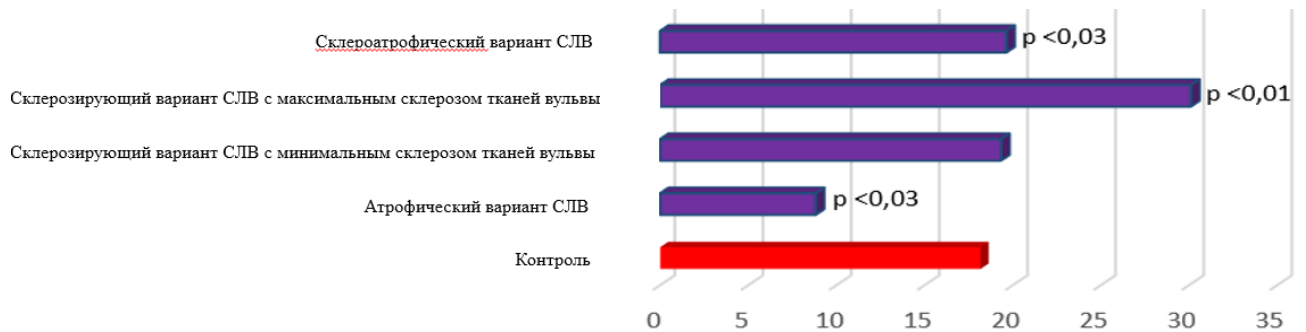


Рисунок 16 – Содержание IFNγ в крови больных с различными вариантами СЛВ относительно контроля, пг/мл



Рисунок 17 – Содержание IL-10 в крови больных с различными вариантами СЛВ относительно контроля, пг/мл

В результате были определены цитокиновые профили, характерные для различных вариантов СЛВ (Рисунок 18).

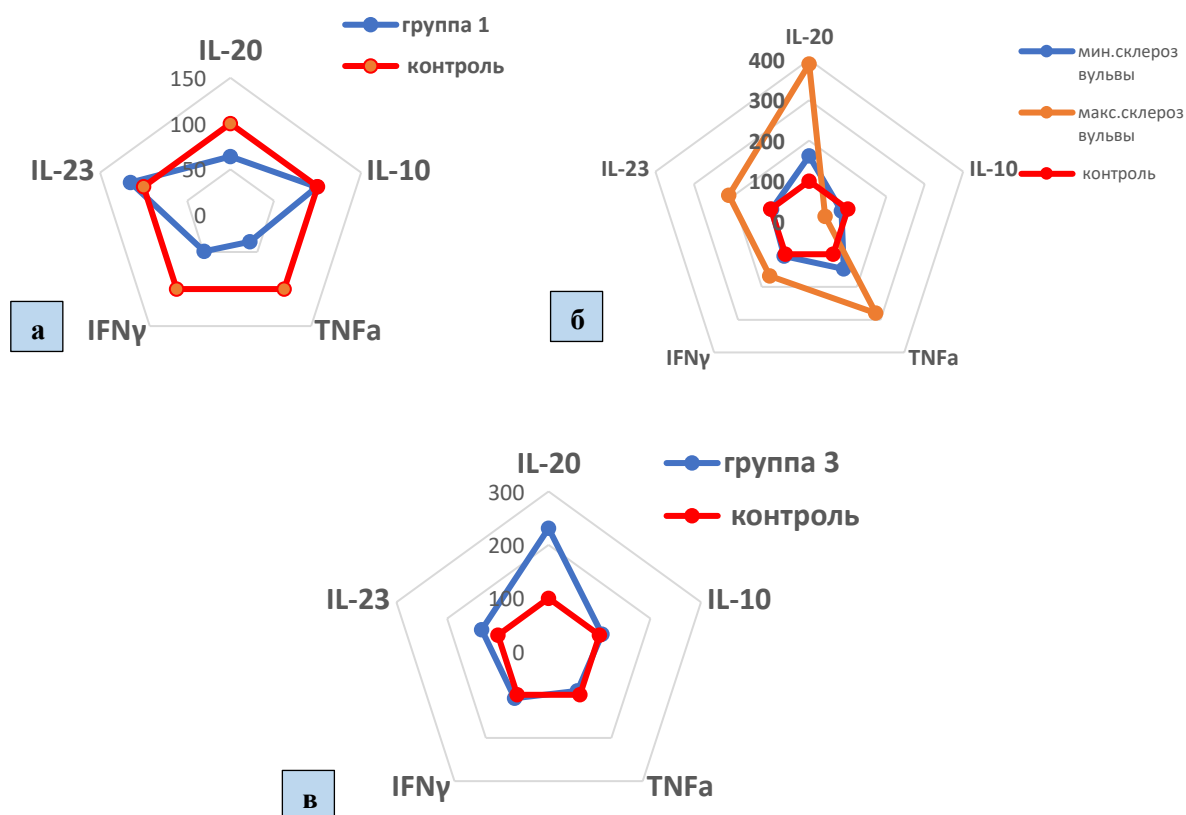


Рисунок 18 – Цитокиновые биомаркеры различных вариантов СЛВ (в % от контроля): а - атрофический вариант; б – склерозирующий вариант; в – склероатрофический вариант

Таким образом, 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 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 учетом трех вариантов заболевания (склерозирующий, атрофический и склероатрофический), а также предложить алгоритм персонифицированной диагностики СЛВ (Рисунок 19).

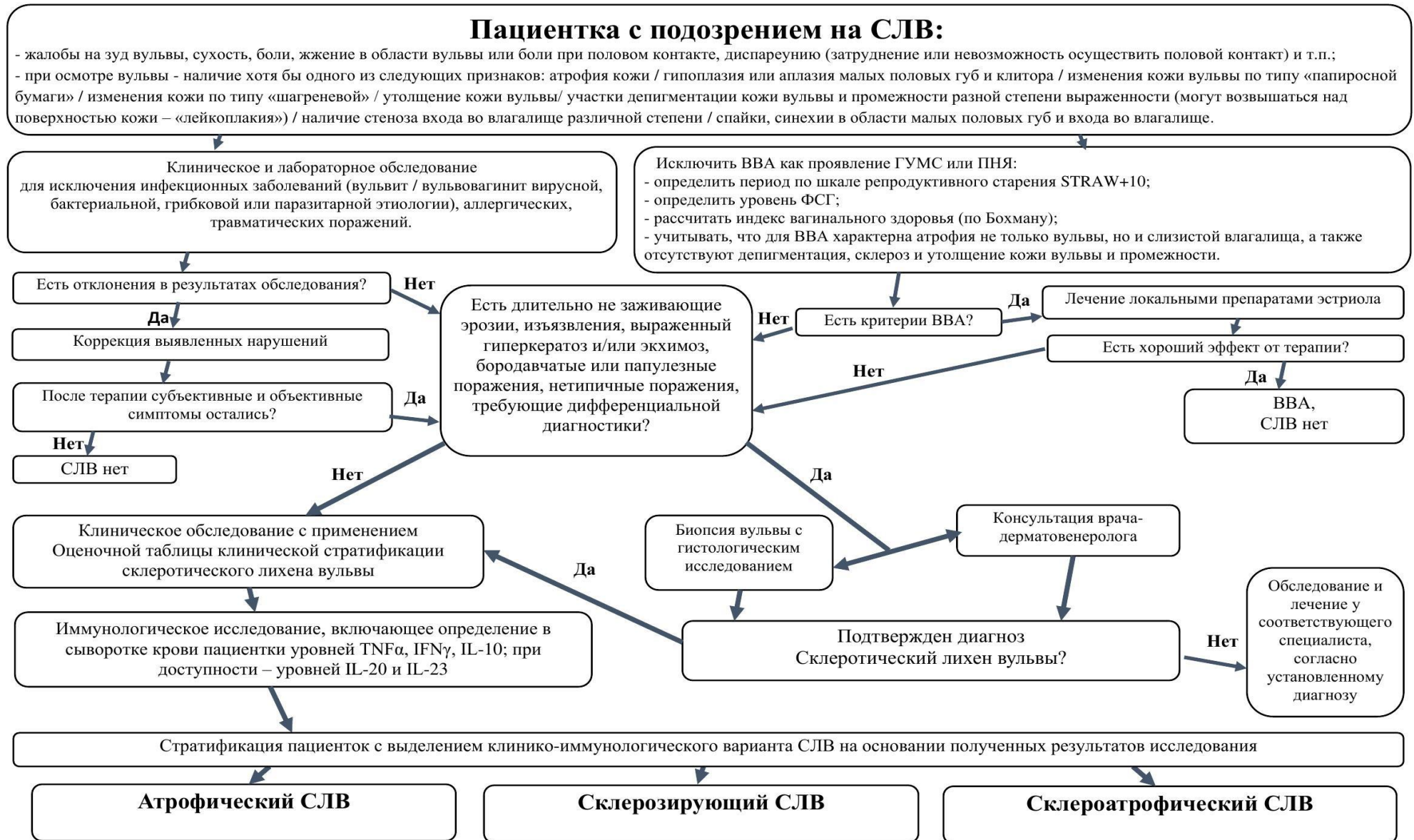


Рисунок 19 – Алгоритм персонифицированной диагностики склеротического лихена вульвы

Учитывая выявленную роль цитокинов в патогенезе СЛВ, интерес представляла возможность коррекции нарушений экспрессии цитокинов посредством иммунотерапии. Комплексную терапию с применением дезоксирибонуклеата натрия и эмолентов проводили всем исследуемым из основной группы (все три варианта) при обострении заболевания. Исследование содержания IL-20, IL-23, TNF α , IFN γ и IL-10 в сыворотке крови осуществляли до и через 1 месяц после терапии (Рисунки 20–22).

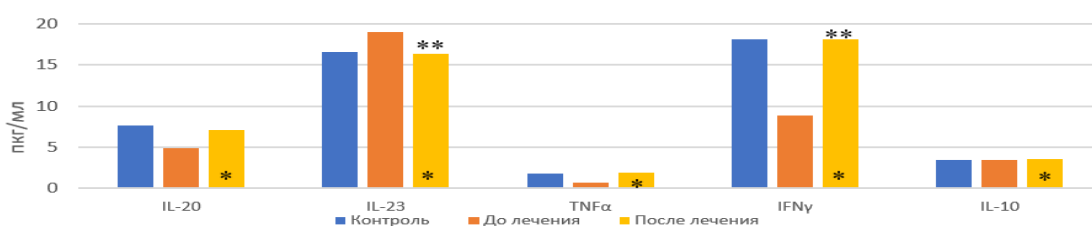


Рисунок 20 – Сывороточное содержание цитокинов у больных с атрофическим вариантом СЛВ до и после комплексной терапии (в сравнении с контролем).

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

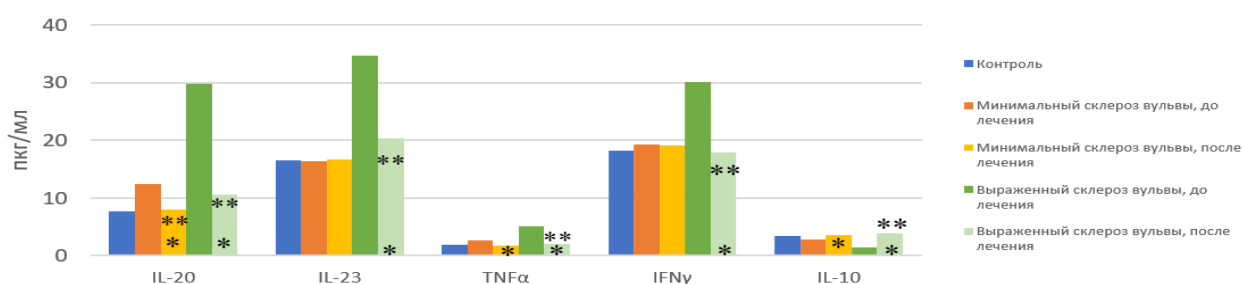


Рисунок 21 – Сывороточное содержание цитокинов у больных со склерозирующим вариантом СЛВ до и после комплексной терапии (в сравнении с контролем), в зависимости от выраженности склероза вульвы.

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

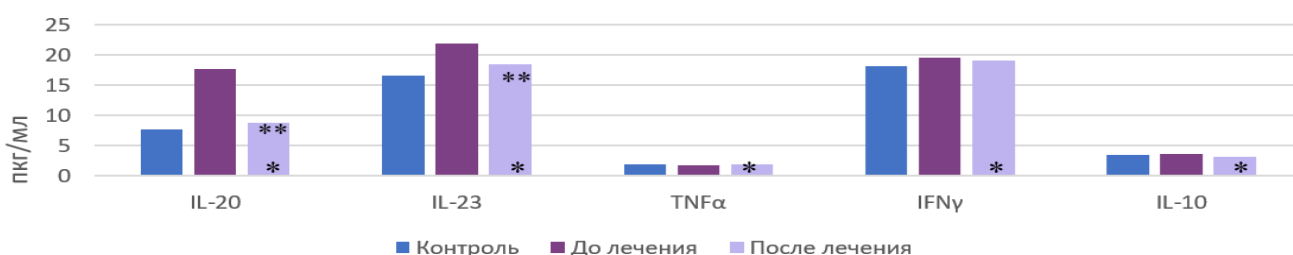


Рисунок 22 – Сывороточное содержание цитокинов у больных со склероатрофическим вариантом СЛВ до и после комплексной терапии (в сравнении с контролем).

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

Полученные результаты подтверждают иммунологическую эффективность дезоксирибонуклеата натрия, о чем свидетельствует статистически значимое ($p < 0,03$) снижение содержания исходно высоких и увеличение исходно низких концентраций цитокинов с вхождением в пределы контрольных значений после проведенной курсовой терапии (отсутствие значимых различий между уровнями цитокинов после лечения и в контроле, $p > 0,05$).

Наряду с нормализацией иммунологических показателей, через 1 месяц после проведенного курсового лечения у всех пациенток было отмечено клиническое улучшение с разной степенью выраженности в отношении основных субъективных критериев – зуда вульвы и вульводинии (Таблицы 6, 7).

Таблица 6 – Распределение наличия и тяжести зуда вульвы у больных с различными вариантами СЛВ до и после комплексной терапии

Проявления	Склеротический лихен вульвы			
	Склерозирующий, н, %	Атрофический, н, %	Склероатрофический, н, %	Всего, н, %
До лечения				
Лёгкий зуд	39 (25,3%)	38 (37,5%)	0	77 (26,4%)
Умеренный зуд	103 (66,9%)	5 (62,5%)	29 (78,4%)	137 (46,9%)
Тяжёлый зуд	12 (7,8%)	0	8 (21,6%)	20 (6,8%)
Нет зуда	0	58 (57,4%)	0	58 (19,8%)
Всего	154	101	37	292
Сред. показатель	$1,82 \pm 0,55$	$0,48 \pm 0,59$	$2,22 \pm 0,42$	$1,40 \pm 0,88$
После лечения				
Лёгкий зуд	21 (13,6%)	12 (11,9%)	8 (21,6%)	41 (14,0%)
Умеренный зуд	7 (4,5%)	0 (0)	4 (10,8%)	11 (3,7%)
Тяжёлый зуд	0 (0)	0 (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	$0,23 \pm 0,52$ ($p=0,001$)	$0,12 \pm 0,33$ ($p=0,001$)	$0,43 \pm 0,69$ ($p<0,01$)	$0,22 \pm 0,49$ ($p=0,001$)

Как видно из данных, представленных в Таблице 6, снижение ($p < 0,01$) доли пациенток с жалобами на зуд вульвы и его выраженность после иммунотерапии отмечено при всех вариантах СЛВ, но особенно оно заметно при склерозирующем и склероатрофическом (соответственно в 7,9 и 5,2 раза). При этом 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.

Согласно данным Таблицы 7, установлено статистически значимое снижение среднего балла вульводинии у больных со склерозирующим вариантом заболевания (в 15,5 раза, $p=0,001$), с атрофическим (в 8,3 раза, $p=0,001$) и при склероатрофическом варианте (в 4,0 раза, $p=0,001$).

Таблица 7 – Результаты оценки выраженности вульводинии у пациенток с различными вариантами СЛВ до и после комплексной терапии

Баллы	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

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.

С учетом показателей цитокинов при атрофическом варианте СЛВ (снижение уровня большинства регуляторных и провоспалительных цитокинов), а также резкой атрофии эпидермиса и дермы по результатам клинического и морфологического исследований, применение топических глюкокортикостероидов (ГК), рекомендуемых в качестве препаратов выбора при СЛВ, является нецелесообразным ввиду их мощного иммуносупрессорного действия, способного

усугубить течение данного варианта СЛВ, усилить атрофию вульвы и, вызывая еще большее снижение концентрации цитокинов в очаге поражения, лишь повысить риск присоединения вторичной инфекции. При данном варианте рационально применять локальные средства, содержащие антимикробные пептиды и цитокины, стимулирующие регенеративные процессы, в связи с чем больным был рекомендован белково-пептидный комплекс Суперлимф® в виде поддерживающей терапии (свечи интравагинально и крем-бальзам с ланолином на область вульвы курсом на 10 дней), 1 раз в полгода, либо чаще при усилении симптомов (Селина Н.Н. и соавт., 2018; Доброхотова Ю. Э. и соавт., 2023).

При склерозирующем варианте СЛВ достоверное снижение IL-10 на фоне максимального увеличения концентрации цитокинов IL-20, IL-23, TNF α и IFN γ , а также характерный выраженный зуд вульвы обосновывают целесообразность применения топических ГК (крем клобетазола пропионат 0,05% - Дермовейт®) курсами до 2 недель при возобновлении зуда вульвы и других симптомов (Cole T.J. et al., 2019; Johnstone W.M. et al., 2019).

При склероатрофическом варианте СЛВ наиболее рационально применение ингибитора кальциневрина (мазь такролимуса 0,1% - Такропик®), который, в отличие от ГК, не способствует развитию атрофии слизистых и может оказаться более эффективными у данной группы пациенток, особенно в случае выраженного воспалительного процесса (Funaro D. et al., 2014).

Общими рекомендациями для всех вариантов СЛВ являются ежедневное и пожизненное применение эмолентов (предпочтительно с нейтральным или слабощелочным pH) и лубрикантов, соблюдение рекомендаций бытовых и гигиенических мероприятий. Бытовые и гигиенические рекомендации разработаны на основе результатов проведенного клинико-анамнестического анализа, с учетом рекомендаций Королевского колледжа акушеров и гинекологов по уходу за кожей вульвы (Chen Y. et al., 2017) и представлены в виде «Памятки для пациентки» (см. Практические рекомендации).

Бовгиалуронидаза азоксимер обладает, согласно инструкции, мощной ферментативной активностью и, в зависимости от исходного уровня, повышает

либо снижает синтез провоспалительных цитокинов IL-1 и TNF- α (Кондратьева Ю.С. и соавт., 2017), что обосновывает его применение у пациенток с любым вариантом СЛВ при развитии вестибулярного стеноза.

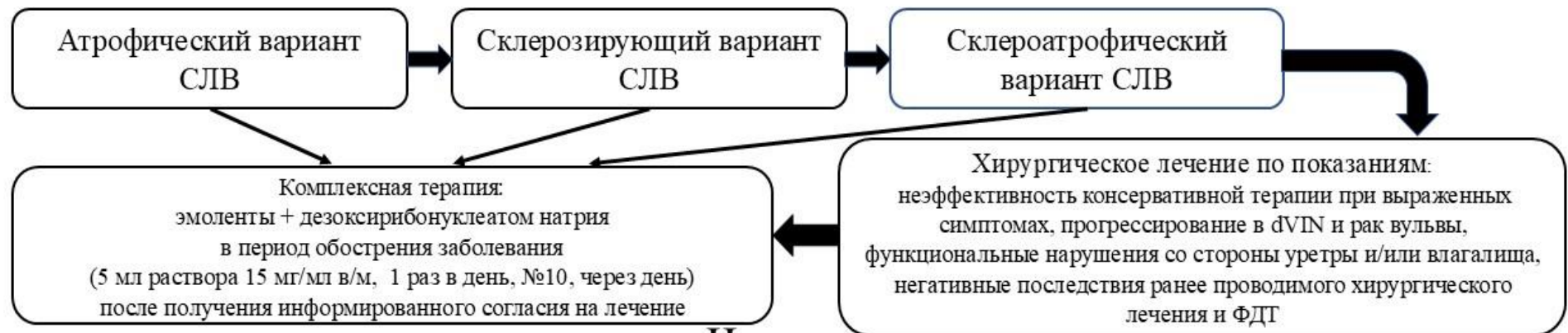
С учетом имеющихся данных о положительном влиянии некоторых витаминов на здоровье кожи, при любом варианте СЛВ рекомендован пероральный прием витамина D в профилактической, либо в лечебной дозе (по показаниям), и прием профилактических доз витамина A и E в составе поливитаминных комплексов (Bergqvist C. et al., 2019; Navarro-Triviño J. et al., 2019).

Применение локальных форм эстриола обосновано только в период пери- и постменопаузы при наличии симптомов ГУМС (Игнатовский А.В., Агакишизаде Н.Э., 2019; Черноус В.В. и соавт., 2020).

В ходе исследования установлено, что, 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. 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 (Жаров А.В., 2012; Krapf J.M. et al., 2020; Lyons M.E., 2023). Обязательным условием является последующая иммуномодулирующая и длительная противорецидивная терапия заболевания.

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 23.

I этап



II этап

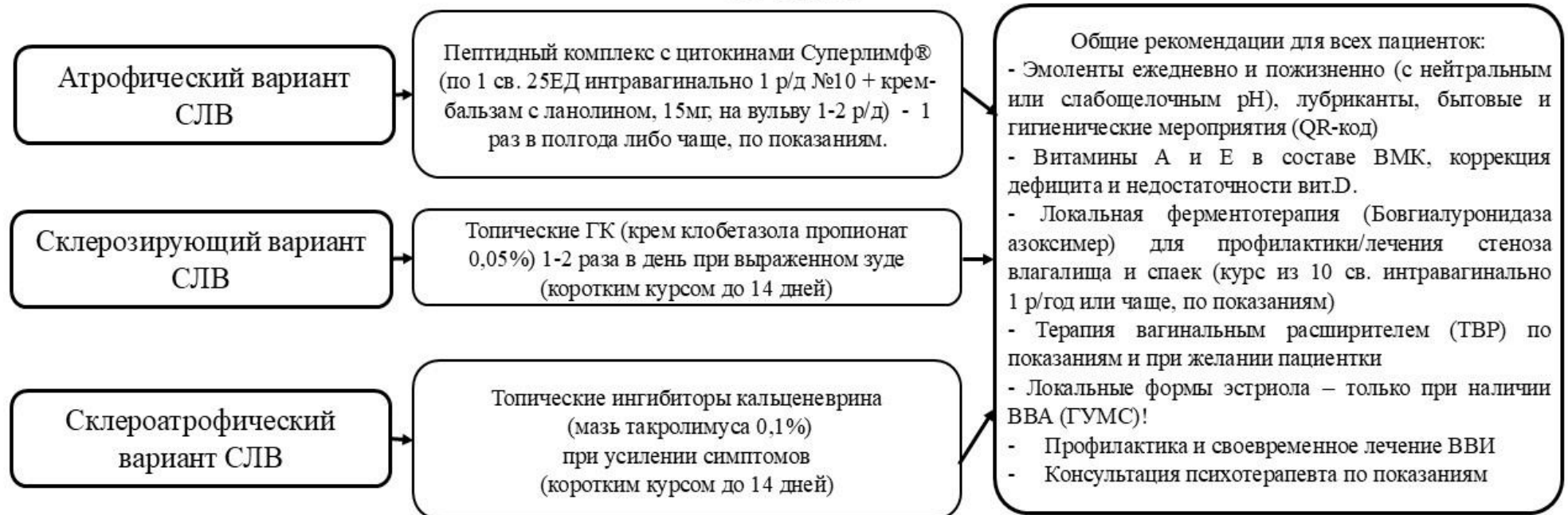


Рисунок 23 – Персонализированный алгоритм терапии и профилактики рецидивов склеротического лишая вульвы

В Таблице 8 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 8 – Частота рецидивов СЛВ в течение 1 года у пациенток сравниваемых групп

Количество рецидивов (обострений) СЛВ за 1 год	Стандартная терапия СЛВ, %	Персонализированный алгоритм терапии и профилактики рецидивов, %
0 рецидивов	25,7%	97,3%
1 рецидив	28,5%	2,7%
2 рецидива	20,0%	-
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 персонализированного 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).

Кроме того, через 1 год наблюдения также была проведена оценка качества жизни пациенток со СЛВ у пациенток из основной группы и группы сравнения с помощью опросника качества жизни пациенток с заболеваниями вульвы (VQLI) (Таблица 9).

Согласно данным Таблицы 9, средний балл по опроснику VQLI через 1 год наблюдения в группе сравнения свидетельствовал о сильном влиянии заболевания на качество жизни пациенток. В то же время, при применении персонализированного алгоритма терапии и профилактики рецидивов СЛВ средний балл VQLI у больных СЛВ из основной группы отражал более слабое влияние на качество жизни. Причем наличие СЛВ оказывало более сильное влияние на качество жизни пациенток со склероатрофическим вариантом его течения – самым неблагоприятным.

Таблица 9 – Бальная оценка качества жизни пациенток со СЛВ по через 1 год наблюдения

Баллы, опросник VQLI (влияние на качество жизни)	Основная группа (n=292)			Группа сравнения (n=35), n (M±m) %
	Атрофический вариант, n (M±m) %	Склерозирующий вариант, n (M±m) %	Склероатрофический вариант, n (M±m) %	
0—5 баллов — минимальное	52 (51,4 ± 0,92)	45 (29,2 ± 1,57)	3 (8,1 ± 0,58)	1 (2,8 ± 0)
6—13 — слабое	37 (36,6 ± 0,84)	58 (37,6 ± 2,51)	2 (5,4 ± 0,71)	3 (8,57 ± 1,0)
14—23 — среднее	9 (8,9 ± 0,44)	37 (24,02 ± 3,14)	7 (18,9 ± 0,79)	8 (22,8 ± 3,72)
24—37 — сильное	3 (2,97 ± 0,58)	10 (6,49 ± 3,97)	21 (56,7 ± 1,28)	18 (51,4 ± 5,52)
38—45 — очень сильное	-	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)

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. Предложенная в ходе исследования модификация статистической отчетности для врачей акушеров-гинекологов с 2023 года успешно применяется врачами акушерами-гинекологами г. Краснодара, что указывает на перспективу его применения в практическом здравоохранении.

Проведенный сравнительный анализ клинико-анамнестических данных больных СЛВ и женщин из группы контроля выявил статистически значимые ($p < 0,05$) факторы риска развития СЛВ и предикторы, на основе которых была создана нейросетевая компьютерная программа, автоматизирующая процедуру прогнозирования СЛВ (свидетельство о регистрации № 202365584, от 18.07.2023 г.).

Выявленные в результате проведенного исследования клинико-анамнестические характеристики и различия в клинической картине больных СЛВ,

применение разработанной на их основе оценочной таблицы клинической стратификации СЛВ, а также итоги иммунологического исследования позволили предложить клинико-иммунологическую классификацию заболевания с выделением патогенетически различных его вариантов: атрофического, склерозирующего и склероатрофического. Показано, что выделенные варианты имеют статистически значимые различия в клинических характеристиках, анамнестических данных (возраст дебюта, длительность и особенности течения заболевания, склонность к различным осложнениям и др.), а также отличаются разнонаправленными изменениями в цитокиновом статусе больных. Полученные данные о различии в цитокиновых профилях у пациенток с разными вариантами СЛВ не только подтверждают рациональность выделения данных вариантов 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 поиска специфических маркеров вариантов СЛВ необходимы дальнейшие обследования с применением иммуногистохимических и молекулярно-генетических методов.

Важно отметить, что возраст женщин, в котором дебютировал СЛВ, противоречит широко распространённому мнению, что это заболевание лиц пожилого и старческого возраста. Наиболее часто дебют заболевания в молодом возрасте был отмечен у пациенток со склероатрофическим вариантом СЛВ. Предложенный алгоритм персонифицированной диагностики СЛВ с выделением клинико-иммунологических вариантов его течения позволит практическому врачу персонифицировать тактику ведения пациенток, установить диагноз и вариант СЛВ, определить показания для биопсии, провести дифференцированную диагностику заболевания.

В ходе исследования была подтверждена клиническая (снижение выраженности вульводисплазии и зуда вульвы) и иммунологическая (нормализация сывороточной концентрации цитокинов) эффективность комплексной терапии в

период обострения СЛВ при всех его вариантах, а также показано преимущество разработанного персонифицированного алгоритма терапии и профилактики рецидивов СЛВ, применение которого достоверно снижает количество и частоту рецидивов заболевания, а также повышает качество 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 неэргономичного 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 клинко-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 клинко-

иммунологический вариант заболевания на основе клинической градации пациенток (оценочная таблица клинической стратификации склеротического лишена вульвы) и определения уровней цитокинов (IL-20, IL-23, TNF α , IFN γ , IL-10) в сыворотке крови.

7. Комплексная терапия склеротического лишена вульвы с использованием дезоксирибонуклеината в период обострения оказывает значимый клинический эффект — снижение выраженности вульводинии 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. Персонализированный алгоритм терапии и профилактики рецидивов склеротического лишена 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 персонализированной 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 персонализированному 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Жаров, А.В. Проблемы диагностики и лечения больных с фоновыми процессами и опухолевой патологией вульвы / А.В. Жаров, Е.В. Колесникова, Г.А. Пенжоян // Кубанский научный медицинский вестник. – 2018. – Т.25, №6. – С. 78–82. (RSCI).

2. Оценка показателей цитокинового статуса у пациенток с различными вариантами течения папилломавирусной инфекции / Е.В. Колесникова, Г.А. Пенжоян, А.В. Жаров, С.В. Сторожук // Кубанский научный медицинский вестник. – 2018. – Т. 25, № 4. – С. 43-50. (RSCI).

3. Колесникова, Е.В. Клинико-морфологические и иммунологические аспекты фоновых заболеваний вульвы / Е.В. Колесникова, Г.А. Пенжоян, А.В. Жаров // Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучение. – 2019. – Т.2, №24. – С.38-41. (ВАК).

4. Цитокиновые маркеры вариантов склеротического лишена у женщин / Е.В. Колесникова, А.В. Жаров, И.А. Харитонов [и соавт.] // Медицинская иммунология. – 2020. – Т. 22, № 3. – С. 551-556. (МЦБ).

5. Колесникова, Е.В. Роль цитокинов в патогенезе, диагностике и оценке эффективности иммунотерапии различных вариантов течения склеротического лишена у женщин / Е.В. Колесникова, А.В. Жаров, Г.А. Пенжоян // Медицинская иммунология. – 2021. – Т. 23, № 1. – С. 63-72. (МЦБ).

6. Жаров, А.В. Редкие опухоли вульвы с агрессивным характером клинического течения / А.В. Жаров, Е.В. Колесникова, Г.А. Пенжоян // Акушерство и гинекология. – 2021. – Т. 9. – С. 127-133. (МЦБ).

7. Редкие опухолеподобные образования вульвы / А.В. Жаров, Е. В. Колесникова, Г.А. Пенжоян, Л.Г. Дряева // Акушерство и гинекология. – 2021. – Т. 6. – С. 192-197. (МЦБ).

8. Варианты клинического течения склеротического лишая наружных половых органов у женщин / А.В. Жаров, Е.В. Колесникова, Г.А. Пенжоян, Г.А. Аникина // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2022. – Т. 22, № 5. – С. 92-99. (МЦБ).

9. Подходы к ведению пациенток с атрофическим вариантом течения склеротического лишая вульвы / Е.В. Колесникова, А.В. Жаров, Г.А. Пенжоян, Н.В. Мингалева // Гинекология. – 2022. – Т. 24, №5. – С. 362–368. (МЦБ).

10. Инновационные подходы к лечению больных с местными рецидивами рака вульвы на фоне склеротического лишая / А.В. Жаров, Е.Г. Новикова, А.Г. Рерберг, Е.В. Колесникова // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2022. – Т. 18, №4. – С. 59-68. (МЦБ).

11. Морфологические особенности различных вариантов течения склеротического лишая вульвы / Е.В. Колесникова, А.В. Жаров, С.С. Тодоров [и соавт.] // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. – 2023. – Т. 27, № 1. – С. 17-38. (МЦБ).

12. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2023665584. Программа прогнозирования склеротического лишая нейронной сетью / В.А. Акиньшина, Е.В. Колесникова, А.А. Халафян. – Заявка №2023664684. Дата поступления 13.07.2023. Зарегистрировано в Реестре программ для ЭВМ 18.07.2023.

13. Иммунопатогенез и иммунотерапия склерозирующего варианта течения склеротического лишая вульвы: проспективное когортное исследование / Е.В. Колесникова, А.В. Жаров, М.А. Пенжоян, Д.И. Дуплеева // Кубанский научный медицинский вестник. – 2023. – Т. 30, №5. – С. 41-53. (МЦБ).

14. Прогнозирование развития склеротического лишая вульвы // Е.В. Колесникова, А.В. Жаров, Л.К. Осипова, А.И. Дуплеев / Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. – 2024. – Т.28, №1. – С.76-85. (МЦБ).

15. Акушерские, соматические и инфекционные факторы риска склеротического лишая вульвы // Л.К. Осипова, Е.В. Колесникова, А.В. Жаров,

М.А. Пенжоян / Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. – 2024. – Т.28, №1. – С.86-103. (МЦБ).

16. Комплексная противорецидивная терапия различных вариантов течения склеротического лихена вульвы // Е.В. Колесникова, А.В. Жаров, Н.В. Мингалева, М.А. Пенжоян / Гинекология. – 2024. – Т. 26, №2. – С.176-184. (МЦБ).

17. Прогнозирование, диагностика и лечение склеротического лихена вульвы / ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России; составители Г.А. Пенжоян, Е.В. Колесникова, А.В. Жаров. Краснодар: Издательство ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, 2023. - 82 с.: ил. - ISBN 978-5-903252-54-1. - Текст: непосредственный. (УМП).

СКЛЕРОТИЧЕСКИЙ ЛИХЕН ВУЛЬВЫ. ПАТОГЕНЕЗ, ПРОГНОЗИРОВАНИЕ, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

Колесникова Екатерина Викторовна

(Россия)

Диссертация посвящена проблеме патогенеза, прогнозирования, диагностики и лечения склеротического лишена вульвы (СЛВ). Представлены исследования распространенности заболевания и особенностей его статистического учета на примере Краснодарского края. Определены клинико-анамнестические предикторы риска развития СЛВ, выделены его клинико-иммунологические варианты. Предложены меры по оптимизации номенклатурной принадлежности заболевания. Разработаны нейросетевая модель и компьютерная программа прогнозирования риска СЛВ, оценочная таблица клинической стратификации заболевания, предложены клинико-иммунологическая классификация и алгоритм персонифицированной диагностики СЛВ с выделением 3 клинико-иммунологических вариантов. С учетом выявленных патогенетических особенностей вариантов заболевания, пересмотрены рутинные подходы к терапии СЛВ и разработан персонифицированный алгоритм терапии и профилактики рецидивов СЛВ, включающий иммуномодулирующую терапию в период обострения и поддерживающую противорецидивную терапию, с учетом клинико-иммунологического варианта заболевания.

LICHEN SCLEROSUS OF VULVA. PATHOGENESIS, PREDICTION, DIAGNOSIS AND TREATMENT

Kolesnikova Ekaterina Viktorovna

(Russia)

The dissertation is devoted to the problem of the pathogenesis, prognosis, diagnosis and treatment of sclerotic lichen of the vulva (LSV). The article presents studies of the prevalence of the disease and the features of its statistical accounting using the example

of the Krasnodar Territory. Clinical and anamnestic predictors of the risk of developing the disease have been identified, and its clinical and immunological variants have been identified. Measures to optimize the nomenclature of the disease are proposed. A neural network model and a computer program for predicting the risk of LSV, an evaluation table of the clinical stratification of the disease have been developed, a clinical and immunological classification and an algorithm for personalized diagnosis of LSV have been proposed, highlighting 3 clinical and immunological variants. Taking into account the identified pathogenetic features of the disease variants, routine approaches to the treatment of LSV have been revised and a personalized algorithm for the treatment and prevention of relapses of LSV has been developed, including immunomodulatory therapy during.