

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«ИВАНОВСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*На правах рукописи*

ГАШИМОВА Сагюль Низами кызы

СКЛЕРОАТРОФИЧЕСКИЙ ЛИХЕН ВУЛЬВЫ У ЖЕНЩИН  
В ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ:  
ПАТОГЕНЕЗ, РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

14.01.01 – Акушерство и гинекология

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук, доцент  
Лапочкина Нина Павловна

Иваново – 2020

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....		4
Глава 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О СКЛЕРО-АТРОФИЧЕСКОМ ЛИХЕНЕ ВУЛЬВЫ У ЖЕНЩИН ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ПЕРИОДА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) .....		12
1.1. Эпидемиология. Этиология и патогенез склероатрофического лихена вульвы.....		12
1.2. Классификация заболеваний вульвы. Клиническая картина склероатрофического лихена вульвы.....		15
1.3. Современные представления о диагностике склероатрофического лихена вульвы у женщин постменопаузального периода.....		17
1.4. Современные методы лечения склероатрофического лихена вульвы у женщин постменопаузального периода.....		19
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....		24
2.1. Организация работы и объем исследований.....		24
2.2. Методы исследования.....		26
Глава 3. МЕДИКО-СОЦИАЛЬНАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ПАЦИЕНТОК....		30
Глава 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ЛАБОРАТОРНЫХ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....		41
4.1. Результаты лабораторных исследований.....		41
4.2. Результаты применения функциональных методов исследования.....		53
Глава 5. РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ СКЛЕРОАТРОФИЧЕСКОГО ЛИХЕНА ВУЛЬВЫ У ЖЕНЩИН ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ПЕРИОДА.....		61

5.1. Лечение склероатрофического лишена вульвы у женщин постменопаузального периода.....	61
5.2. Алгоритм ранней диагностики склероатрофического лишена вульвы у женщин постменопаузального периода.....	70
ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	83
ВЫВОДЫ.....	97
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	99
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ .....	101
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	102

## **ВВЕДЕНИЕ**

Склероатрофический лишай наружных половых органов у женщин постменопаузального периода до настоящего времени остается важной задачей акушерства и гинекологии, представляет междисциплинарную проблему, решение которой возможно при тесном взаимодействии гинекологов, дерматологов, онкологов, урологов.

Актуальность изучения склероатрофического лишая вульвы (СЛВ) у женщин обусловлена высокой частотой его встречаемости (практически у каждой десятой), особенно в постменопаузальном периоде [1, 16, 43, 47, 67, 69, 72, 89, 94, 105, 121]. В результате заболевания снижается трудоспособность, страдает качество жизни. При этом риск малигнизации СЛВ у женщин составляет от 5 до 35%. Признаки заболевания обнаруживаются у 60% больных плоскоклеточным раком вульвы и рассматриваются в качестве индикатора риска его развития [14, 62, 112, 123]. Заболевание имеет длительное, волнообразное течение. В терапии СЛВ используют преимущественно консервативные методы, имеющие кратковременный эффект. Несмотря на достигнутые успехи, диагностика, тактика ведения и лечения СЛВ представляют значительные трудности для практикующего врача [2, 10, 14, 20, 21, 23, 38–40, 52, 54, 58, 110, 115]. Таким образом, совершенствование медико-организационных мероприятий диагностики склероатрофического лишая вульвы у женщин в постменопаузальном периоде позволит оптимизировать объем медицинской помощи, улучшить исходы заболевания и восстановить качество жизни пациенток.

### **Степень разработанности темы**

Кожа вульвы относится к тканям с особой сильной гормональной зависимостью. В развитии СЛВ большое значение придается дефициту половых гормонов и изменениям на уровне рецепторов гормонов, что приводит к нарушению

роста и созревания эпителия с появлением белых пятен и возникновением постоянного зуда [1, 13, 48, 59, 63, 73].

Наблюдения Ш. С. Файзуллаевой и др. (2017) показали важную роль инфекционно-воспалительных процессов в патогенезе заболеваний вульвы [25]. По данным других авторов, причиной развития СЛВ считается инфицирование вирусом папилломы человека (ВПЧ) как низкого (6-й и 11-й типы), так и высокого (16, 18, 31, 33, 45, 52, и 58-й типы) онкогенного риска у 22% больных обоих полов. У пациенток со СЛВ подтипы ВПЧ 16-го типа встречались в 64% случаев, ВПЧ 18-го типа достигали 69% [27, 29, 35, 38, 46, 50, 54, 102, 114].

Патогенетические механизмы возникновения СЛВ у женщин в постменопаузальном периоде изучены не до конца. Данные по исследованию уровня биоаминов и определение содержания десквамированных эндотелиальных клеток (ДЭК) в венозной крови у больных со СЛВ в литературе отсутствуют. При мастопатии и раке молочной железы выявлено повышенное содержание биоаминов в крови, которое связывают с нарушением микроциркуляции в организме ввиду спазма периферических сосудов [32].

Вместе с тем указывают на значительное возрастание уровня продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и маркера окислительного повреждения ДНК (8-гидрокси-2-диоксигуанозина) со снижением ферментативной антиоксидантной защиты. Полученные результаты авторы расценивают как появление p53 не в качестве маркера предраковых поражений при СЛВ, а как ишемическую реакцию на стресс из-за плохой оксигенации, васкулита и воспаления [57–59].

Данных по изучению состояния микроциркуляции кожи в области вульвы в доступной литературе не найдено.

Особенности клинического течения СЛВ, его длительности в зависимости от возникновения в ранний или поздний постменопаузальный период ранее не рассматривались.

В настоящее время остается нерешенным вопрос диагностики и лечения СЛВ, представляющий значительные трудности для практикующего врача.

Основным подходом к лечению СЛВ следует считать консервативную терапию топическими кортикостероидами. Одним из перспективных направлений с позиции получения более предсказуемого результата реконструкции мягких тканей является применение стволовых клеток жировой ткани (СКЖТ), открывающее широкие возможности развития тканевой инженерии и регенеративной медицины. Методика СКЖТ исследовалась в лечении сахарного диабета, цирроза печени, сердечно-сосудистых заболеваний, ишемии нижних конечностей и липодистрофии, при иммуносупрессии (ревматоидный артрит, болезнь Крона и язвенный колит) [65, 74, 85, 86, 93, 100].

Изучение возможности применения аутолипофилинга в лечении СЛВ у больных в постменопаузальном периоде ранее не проводилось.

**Цель научного исследования** – установить особенности гормонального фона, перекисного окисления липидов, микроциркуляции кожи вульвы, продукции моноаминов, выраженности дисфункции эндотелия у женщин со склероатрофическим лихеном вульвы, на основании чего разработать алгоритм ранней диагностики данной патологии и обосновать дифференцированный подход к ее лечению.

### **Задачи научного исследования**

1. Дать оценку состояния репродуктивного и соматического здоровья женщин со склероатрофическим лихеном вульвы в постменопаузальном периоде, оценить частоту встречаемости клинических проявлений данной патологии.
2. Определить в периферической крови содержание гормонов (эстрадиола, прогестерона, тестостерона, кортизола), моноаминов (гистамина), маркеров дисфункции эндотелия и особенности перекисного окисления липидов у пациенток со склероатрофическим лихеном вульвы в постменопаузальном периоде.
3. Изучить особенности микроциркуляции кожи в области вульвы методом лазерной доплеровской флоуметрии у пациенток постменопаузального периода со склероатрофическим лихеном вульвы.

4. Установить влияние аутолипофилинга на клиническое течение склероатрофического лишена вульвы у женщин в постменопаузальном периоде. Дать клинико-функциональное обоснование применения аутолипофилинга в лечении склероатрофического лишена вульвы.
5. На основании результатов комплексного исследования разработать дополнительные критерии диагностики, алгоритм ведения больных со склероатрофическим лихеном вульвы у женщин постменопаузального периода.

### **Научная новизна исследования**

Впервые показано, что для женщин со склероатрофическим лихеном вульвы характерно: нарушение биоаминового обеспечения в виде повышения содержания гистамина и количества десквамированных эндотелиальных клеток в венозной крови; повышение активности перекисного окисления липидов при снижении обрыва цепей (Smax) антиоксидантной системы, что отражает напряжение компенсаторно-приспособительных реакций в организме.

Впервые установлено значительное увеличение перфузии крови вульвы у пациенток со склероатрофическим лихеном вульвы в постменопаузальном периоде, обусловленное повышением миогенной активности со снижением периферического шунтирования, соответствующее гиперемическому типу нарушения микроциркуляции вульвы. Разработан «Способ диагностики крауроза вульвы у женщин в менопаузе» (пат. 2663309 от 27.06.2016).

Впервые показана высокая эффективность (100%) консервативного лечения склероатрофического лишена вульвы топическими кортикостероидными препаратами в раннем (1+) и низкая эффективность (17,65%) в позднем (2+) постменопаузальном периоде.

Разработан «Способ лечения крауроза вульвы женщин менопаузального и постменопаузального периода» (пат. 2662424 от 11.07.2016) в позднем (2+) постменопаузальном периоде, заключающийся в выполнении аутолипофилинга в очаги склероатрофического лишена вульвы, способствующий восстановлению

подэпителиального кровотока в области вульвы, купированию генитоуринарного синдрома с исчезновением зуда вульвы, жжения, сухости (эффективность 100%).

Разработан алгоритм ведения больных склероатрофическим лихеном вульвы в постменопаузальном периоде, включающий этап диагностики, основанный на комплексной оценке анамнестических признаков, данных лабораторных и инструментальных исследований с учетом разработанных дополнительных диагностических критериев: исследования гормонального фона (уровень эстрадиола, кортизола, тестостерона), содержания гистамина, показателей перекисного окисления липидов, концентрации десквамированных эндотелиальных клеток в венозной крови, показателей микроциркуляции вульвы методом лазерного анализатора кровотока.

### **Теоретическая и практическая значимость**

Расширены существующие научные представления о значимости в патогенетических механизмах склероатрофического лихена вульвы нарушений биоаминового обеспечения, дисфункции эндотелия сосудов, перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы.

Акушерам-гинекологам предложен новый способ диагностики крауроза вульвы с использованием лазерной доплеровской флоуметрии для оценки микроциркуляции вульвы и уточнения характера подэпителиального кровотока вульвы при склероатрофическом лихене вульвы (пат. 2663309 от 27.06.2016 «Способ диагностики крауроза вульвы у женщин в менопаузе») у женщин постменопаузального периода.

Разработан «Способ лечения крауроза вульвы женщин менопаузального и постменопаузального периода» (пат. 2662424 от 11.07.2016).

Предложен алгоритм ранней диагностики склероатрофического лихена вульвы у женщин в постменопаузальном периоде с применением дополнительных диагностических критериев и дифференцированного подхода в лечении данной патологии.

## Положения, выносимые на защиту

Для больных склероатрофическим лихеном вульвы в постменопаузальном периоде характерно общее угнетение стероидного синтеза, нарушение биоаминового обеспечения в виде повышения содержания гистамина в крови, дисфункция эндотелия сосудов с увеличением уровня десквамированных эндотелиальных клеток в венозной крови и напряжением компенсаторно-приспособительных реакций организма по данным перекисного окисления липидов (повышение активности перекисного окисления липидов со снижением активности антиоксидантной системы).

Микроциркуляция кожи в области вульвы у больных склероатрофическим лихеном в постменопаузальном периоде характеризуется гиперемическим типом кровотока, обусловленным повышением миогенной активности сосудов с увеличением перфузии крови.

Комплексная оценка факторов гинекологического анамнеза в сочетании с клинико-лабораторным исследованием гормонального фона (уровень эстрадиола), содержания гистамина, показателей перекисного окисления липидов, определением концентрации десквамированных эндотелиальных клеток в венозной крови, оценкой микроциркуляции вульвы методом лазерного анализатора кровотока позволяет улучшить раннюю диагностику склероатрофического лихена вульвы у женщин постменопаузального периода.

Лечение склероатрофического лихена вульвы в постменопаузальном периоде требует дифференцированного подхода. При возникновении заболевания в раннем постменопаузальном периоде и длительности течения заболевания до трех лет показано консервативное лечение топическими кортикостероидными препаратами. В позднем постменопаузальном периоде при длительности склероатрофического лихена вульвы более трех лет показан аутолипофилинг в очаги поражения вульвы.

## **Внедрение результатов в практику**

Разработанные «Способ диагностики крауроза вульвы у женщин в менопаузе» (пат. 2663309 от 27.06.2016) и «Способ лечения крауроза вульвы женщин менопаузального и постменопаузального периода» (пат. 2662424 от 11.07.2016) прошли предрегистрационное испытание в женских консультациях № 3, 5, 6, 7, ОБУЗ «Городская клиническая больница № 8» г. Иваново, ЧУЗ «Клиническая больница “РЖД-Медицина” г. Иваново».

## **Апробация работы**

Основные результаты исследований по теме диссертации докладывались и обсуждались на III Международной научно-практической конференции врачей ЦФО с международным участием, посвященной 85-летию Ивановской государственной медицинской академии «Актуальные вопросы профилактики, ранней диагностики, лечения и медицинской реабилитации больных» (Иваново, 2015); на XI Международной (XX Всероссийской) Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых учёных «Современные вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии» (Москва, 2016); на XII Областном фестивале «Молодые ученые – развитию Ивановской области», межрегиональной научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека» (Иваново, 2016); на I Международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы научных исследований» (Иваново, 2016); на I Национальном конгрессе «Онкология репродуктивных органов» (Москва, 2016); на V Межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы профилактики, ранней диагностики, лечения и медицинской реабилитации больных с неинфекционными заболеваниями и травмами» (Иваново, 2017); на IV Всероссийской научной конференции студентов и

молодых ученых с международным участием «Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека» (Иваново, 2018).

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 11 работ, из них 3 – в журналах, включенных в перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для публикации научных результатов диссертаций. Получены 2 патента на изобретение по теме исследования.

### **Личное участие автора**

Автором проводился отбор пациенток в исследуемые группы и их лечение согласно критериям включения и исключения, проводилась беседа с женщинами для получения согласия на участие в исследовании, осуществлялся сбор жалоб и анамнеза, заполнялись карты обследования. Полученные данные были статистически обработаны, проанализированы, результаты описаны. Автор сформулировал выводы, основные положения и практические рекомендации.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертационная работа изложена на 116 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, характеристики материала и методов, 3 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 123 источника, в том числе 63 отечественных и 60 зарубежных. Работа иллюстрирована 22 таблицами и 8 рисунками.

# **Глава 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О СКЛЕРОАТРОФИЧЕСКОМ ЛИХЕНЕ ВУЛЬВЫ У ЖЕНЩИН ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ПЕРИОДА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

## **1.1. Эпидемиология. Этиология и патогенез склероатрофического лишена вульвы**

В последние годы одной из важных проблем в области гинекологии является увеличение случаев дистрофических заболеваний вульвы, прежде всего к СЛВ, классифицируемых Международным обществом по изучению болезней вульвы и влагалища (ISSVD) и Международным обществом по гинекологической патологии (ISGP) как склеротический лишай наружных половых органов (СЛВ) [69, 72, 94, 99, 105, 121].

Частота заболеваемости склероатрофическим лихеном у женщин выше, чем у мужчин, и составляет 10 : 1 и 6 : 1 соответственно [90].

У лиц женского пола частота встречаемости СЛВ варьирует в пределах 0,1–25% среди всех поражений вульвы [61, 67, 112]. У 13% пациенток со СЛВ очаги дистрофии образуются и на других участках тела, и только в 6% наблюдений заболевание имеет исключительно экстрагенитальный характер [16, 43, 47, 111].

СЛВ – хроническое доброкачественное рецидивирующее воспалительное заболевание, характеризующееся прогрессирующей очаговой дистрофией кожи и слизистых оболочек наружных половых органов вплоть до их полной атрофии. Патологические изменения могут быть выявлены в области преддверия влагалища, захватывать область клитора, малые половые губы, внутреннюю поверхность больших половых губ, кожу вокруг ануса (симптом «песочных часов»).

Для обозначения доброкачественных заболеваний вульвы используют множество терминов, такие как неопухолевые поражения, хронические дистро-

фические заболевания, СЛВ, вульварная дистрофия, склеротический лишай, склерозирующий лишай, болезнь «белых пятен».

Заболевание имеет два пика клинической манифестации в период дефицита стероидных гормонов, в первую очередь эстрогенов: в детском возрасте и в период постменопаузы [1, 13, 16, 21, 51]. При этом риск малигнизации СЛВ у женщин составляет от 5 до 35%. Признаки заболевания обнаруживаются у 60% больных плоскоклеточным раком вульвы и рассматриваются в качестве индикатора риска его развития [14, 62, 112, 123].

Выделяют несколько теорий формирования заболевания: эндокринная, генетическая, инфекционно-вирусная, аутоиммунная, обменная. В возникновении СЛВ большое значение придается дефициту половых гормонов и изменениям на уровне рецепторов гормонов, что приводит к нарушению роста и созреванию эпителия с появлением белых пятен и возникновением постоянного зуда [1, 13, 59, 63, 73].

Симптомы урогенитальных нарушений возникают приблизительно через 4–5 лет после прекращения менструаций почти у 80% женщин и в дальнейшем прогрессируют, приводя к функциональным и анатомическим изменениям вульвы и влагалища. Дефицит эстрогенов закономерно вызывает нарушение пролиферативных процессов эпителия вульвы и влагалища, подавление митотической активности клеток, в первую очередь базального и парабазального слоев, эпителий атрофируется и истончается, происходит изменение чувствительности рецепторного аппарата [13, 54, 63].

Кожа вульвы относится к тканям с особой сильной гормональной зависимостью. Снижение содержания стероидных гормонов на фоне нарушения их гомеостаза играет важную роль в возникновении дистрофических заболеваний вульвы [48].

Развитие атрофических процессов, в том числе СЛВ, может происходить при достаточном уровне эндогенных эстрогенов. Патогенетические механизмы формирования заболевания связаны с дефицитом специфических рецепторов в ткани вульвы [13, 21, 48, 55, 63, 69].

По результатам исследования рецепторного аппарата, при склероатрофическом лишае имеет место различная вариабельность уровня эстроген- и прогестеронрецепторов в ткани вульвы. У пациенток с дистрофическими заболеваниями вульвы в постменопаузе в ткани преобладают эстроген- и прогестеронрецепторы, тогда как у женщин контрольной группы в нормальной ткани вульвы содержание эстрогенрецепторов достоверно ниже.

Согласно С. А. Godoy, W. R. Teodoro, A. P. Velosa (2015), при иммуногистохимическом исследовании определяют содержание коллагена разных типов (не только I, II, но и V), а также фиксируют уменьшение плотности эластических волокон и уровня ЕСМ1. Не исключено, что коллаген V типа, которого становится больше, служит триггером в развитии СЛВ. А вот снижение уровня ЕСМ1, хотя и выступает симптомом СЛВ, однако прогностически благоприятно в отношении малигнизации, поскольку при эпителиальных онкологических процессах этот иммуногистохимический параметр наоборот возрастает [88].

Генетическая предрасположенность к развитию СЛВ встречается в 12% случаев, однако ученые не смогли точно установить закономерность наследования [10, 21, 27, 102, 114].

Другой доказанной теорией формирования СЛВ считается инфицирование ВПЧ, частота которого у пациентов обоих полов достигает 22% [1, 13, 27, 29, 35, 38, 50, 59, 114]. В 2018 году М. R. Nasca et al. (2018) у больных с СЛВ выявили онкогенные подтипы ВПЧ: 16, 45, 18, 31, и 68-й, из которых ВПЧ 16-го типа был наиболее распространенным [102].

По данным других авторов, у пациентов со СЛВ были обнаружены подтипы ВПЧ как низкого (6-й и 11-й типы), так и высокого (16, 18, 31, 33, 45, 52 и 58-й типы) онкогенного риска, среди которых ВПЧ 16-го типа встречался в 64% случаев, а совместно с ВПЧ 18-го типа достигал 69% [46, 50, 54, 102].

Среди большого многообразия этиопатогенетических факторов выявлена СЛВ с аутоиммунным тиреоидитом, очаговой алопецией, витилиго, злокачественной анемией и сахарным диабетом [68]. Ряд авторов диагностировали у больных со СЛВ повышение количества аутоиммунных антител. Одни ученые

считают, что аутоиммунные антитела направлены на внеклеточный матричный блок, другие – что эти антитела вторичны и не являются прямыми триггерами развития заболевания [10, 16, 21, 47, 76, 78, 82, 105].

Одной из особенностей функционирования иммунной системы у женщин с дистрофическими заболеваниями вульвы является закономерное изменение параметров Т-клеточного звена иммунитета, проявляющееся снижением уровня CD3/4+ Т-лимфоцитов (хелперы/индукторы) и CD3/19+ В-лимфоцитов, что свидетельствует о выраженной иммуносупрессии как на клеточном, так и на гуморальном уровнях. При этом у пациентов с дистрофическими заболеваниями вульвы диагностируют изменения аутоиммунного профиля организма, проявляющиеся двукратным увеличением уровня циркулирующих аутоантител [1, 10, 27, 29, 54, 57, 60].

Что касается точного патогенеза СЛВ, то существование большого количества различных теорий является отражением того, что нет точного представления о причинах болезни. Ни одна из них (дисгормональная, вирусная, инфекционная, генетическая, нейрогенная, аутоиммунная, нейроэндокринная) не может объяснить появление патологических изменений, происходящих с кожей вульвы [12].

## **1.2. Классификация заболеваний вульвы.**

### **Клиническая картина склероатрофического лишена вульвы**

В 1993 году благодаря сотрудничеству Международного общества по изучению болезней вульвы и влагалища (ISSVD) и Международного общества по гинекологической патологии (ISGD) была разработана и принята новая классификация заболеваний вульвы, в основе которой лежат патоморфологические изменения тканей наружных половых органов [105]. Согласно данной классификации, к доброкачественным заболеваниям вульвы относятся:

#### **1. Доброкачественные поражения вульвы:**

1) склеротический лишай (Lichen sclerosus или Lichen sclerosus et atrophicus);

2) плоскоклеточная гиперплазия (Squamous cell hyperplasia);

3) другие дерматиты и дерматозы (красный плоский лишай, псориаз, атопический дерматит, аллергический дерматит, витилиго, кандидоз, герпес, кондиломы, контагиозный моллюск);

**2. Вульварная интраэпителиальная неоплазия (VIN):**

1) плоскоклеточная вульварная интраэпителиальная неоплазия соответствует:

VIN 1 – легкой дисплазии вульвы;

VIN 2 – умеренно выраженной дисплазии вульвы;

VIN 3 – тяжелой дисплазия *c-r in situ*;

2) неплоскоклеточная вульварная интраэпителиальная неоплазия: болезнь Педжета; меланома *in situ*;

**3. Инвазивный рак:** аденокарцинома; базальноклеточный; низкодифференцированный.

**4. Неэпителиальные злокачественные опухоли:** злокачественная меланома.

В представленной классификации отсутствует смешанная форма дистрофии. При этом указано, что очаговая плоскоклеточная гиперплазия часто сопутствует склеротическому лишаю и в соответствующих случаях рекомендуется указывать оба эти диагноза [38, 43, 44].

### **Клиническая картина склероатрофического лихена вульвы**

Клинические проявления СЛВ варьируют от бессимптомных до ярко выраженного зуда вульвы и перианальной области с возможным прогрессирующим рубцеванием и нарушением архитектоники наружных половых органов. Так, у 76% пациенток поражаются только половые губы, у 70% – одновременно клитор, у 68% – область промежности, у 32% – перианальная область [109]. Основной жалобой больных является мучительный зуд, болезненность, жжение и явления диспареунии [10, 13, 16, 26, 21, 28, 29, 35, 47, 54, 55, 59, 62, 68, 81, 82, 84, 96, 110, 116].

Заболевание начинается с изменения цвета наружных половых органов: на коже вульвы возникают небольшие белые гладкие блестящие пятна. Обычно они

локализованы в верхней трети вульвы, около клитора, либо в перианальной области – в местах, которые подвержены частому трению. В зависимости от давности заболевания размер пятен и их количество увеличиваются, они становятся симметричными и вскоре сливаются в классический «крауротический треугольник». Его вершина обращена к лонной дуге, а основание и боковые стороны образованы верхними третями половых губ. Также первые очаги лишена могут появиться в области рубца после эпизиотомии [4, 5, 11, 38, 47, 62, 66, 71, 97, 101, 113].

По мере прогрессирования заболевание может приводить к рубцеванию тканей, складки малых половых губ уплощаются, вплоть до их полного исчезновения и слияния с большими половыми губами, а также к уменьшению капюшона клитора и даже заращению половой щели, что приводит к болезненным половым актам и различным нарушениям мочеиспускания [82].

СЛВ у женщин достаточно агрессивен. Как правило, без лечения он прогрессирует и рецидивирует.

### **1.3. Современные представления о диагностике склероатрофического лишена вульвы у женщин постменопаузального периода**

Диагностика СЛВ основывается на клинических проявлениях, данных вульвоскопии, биопсии измененного участка кожи и слизистой вульвы, при постановке диагноза гистологическое заключение играет важную роль.

При выполнении комплекса диагностических исследований применяют визуальный осмотр с применением лупы. При вульвоскопии наблюдают следующие изменения в области кожи вульвы: при атрофии или воспалении эпидермиса сосуды становятся более заметными, а при гиперкератозе и гипертрофии эпидермиса – могли не просматриваться. Измененный эпидермис менее прозрачен, характерны такие изменения, как пунктация, наличие патологически ветвящихся атипичных сосудов, увеличение расстояния между капиллярами, появление аваскулярных участков. После обработки вульвы раствором уксусной кислоты

патологический эпителий окрашивается в белый цвет. Йоднегативные участки эпителий вульвы при проведении пробы Шиллера свидетельствуют о возможной малигнизации процесса [77].

Гистологический анализ биоптата рекомендуют выполнять в сложных для диагностики случаях. Британская ассоциация дерматологов рекомендует полное морфологическое (цито- и гистологическое) исследование при: подозрении на неопластические изменения; отсутствии положительного эффекта от адекватного лечения; пигментации очагов, подозрении на меланому.

Патоморфологи отмечают следующие микроскопические изменения при СЛВ: утрату межсосочковых клиньев эпидермиса, гомогенность поверхностного слоя дермы, ее отек и фиброз, уменьшение васкуляризации, неоднородность волокон коллагена [5, 49].

При гистологическом исследовании диагностируется гиперплазия, для которой характерно утолщение эпителия с акантозом и гиперкератозом, поэтому и риск дисплазии выше (до 10%). Кроме того, при СЛВ, в отличие от плоскоклеточной гиперплазии, возникают отёк и гиалиноз поверхностных слоёв кожи. Однако как клинические, так и морфологические изменения могут быть неспецифичными, в частности на начальных стадиях СЛВ [42].

Состояние эндокринной перестройки и дефицит половых гормонов отражаются на функционировании вегетативной нервной системы, что обусловлено анатомической и функциональной близостью высших вегетативных центров и центров регуляции репродуктивной системы [8]. При истощении резервных возможностей адаптации появляются дисрегуляторные вегетативные нарушения надсегментарного церебрального и сегментарного спинально-периферического уровней, являясь патогенетическими факторами формирования климактерического синдрома [17, 25].

Интегральным объективным показателем состояния психовегетативной адаптации является вариабельность ритма сердца (ВРС) [3, 7, 53].

Вегетативная реактивность и вегетативное обеспечение деятельности при климактерическом синдроме значительно снижены, при тяжелом течении вплоть

до симпатической ареактивности. Наблюдается выраженное снижение общей мощности спектра ВРС, значительное преобладание в структуре спектра гуморально-метаболических волн, относительная гиперсимпатикотония. Психоэмоциональные признаки срыва адаптивных механизмов выражаются в высокой личностной и ситуативной тревожности и эмоциональной нестабильности. Согласно классификации А. Н. Флейшмана (2009), описанное состояние расценивается как энергодефицитное [53].

Наблюдения Ш. С. Файзуллаевой и др. (2017) показали важную роль инфекционно-воспалительных процессов в патогенезе заболеваний вульвы [25].

#### **1.4. Современные методы лечения склероатрофического лихена вульвы у женщин постменопаузального периода**

Варианты терапии заболеваний вульвы чрезвычайно многообразны, что связано с отсутствием четких представлений о причинах их возникновения. Терапия должна быть комплексной, этапно-курсовой и строго индивидуальной. Задачи лечения СЛВ очевидны: ликвидировать местное воспаление, улучшить трофику тканей, купировать зуд и снять психоэмоциональное напряжение, которое в той или иной мере имеется у всех пациенток. Применяемые способы лечения многообразны (гормональные мази, свечи, физиотерапевтические методы, усиливающие микроциркуляцию и трофические процессы, в комплексе с седативными, десенсибилизирующими и общеукрепляющими средствами, иммунотропные препараты), но не один из них не дает стойкой ремиссии и высокой эффективности [8, 10, 13, 39, 55, 58].

Основным подходом к лечению СЛВ следует считать консервативную терапию с местным применением сверхсильнодействующих кортикостероидов. Форма выпуска в виде мази более предпочтительна, потому что в меньшей степени вызывает раздражение [13, 21, 29, 38, 41, 46, 54, 70, 79].

S. M. Cooper et al. (2004) исследовали 327 пациенток с СЛВ, которые использовали высокодозированные местные кортикостероидные мази (КС). Боль-

шинство пролеченных женщин (96%) отмечали улучшение в виде уменьшения зуда вульвы [103, 117].

Согласно клиническим рекомендациям (ISSVD), при СЛВ эффективно местное применение 0,05%-ной мази клобетазола пропионата в течение трех месяцев. Длительное лечение местными КС может реактивировать латентную и субклиническую ВПЧ инфекцию [13, 21, 119].

С 2003 года в лечении СЛВ широко применяется 0,1%-ный крем пимекролимуса и такролимуса в течение трех месяцев. Данные препараты подавляют кальцийневринзависимое дефосфорилирование и активацию специфического ядерного фактора Т-лимфоцитов и тем самым препятствует транскрипции про-тивовоспалительных цитокинов, в том числе интерлейкинов-2, -4, -10 и интерферона гамма [21, 42].

По мнению сторонников теории гипоестрогенизма, дистрофические и атрофические расстройства, обусловленные гипогонадизмом, следует лечить эстриолсодержащими препаратами. Их применение в комплексной терапии СЛВ патогенетически обосновано, особенно на фоне генитоуринарного синдрома в постменопаузе. Воздействуя на рецепторы к эстрогенам в соединительной ткани кожи и в эндотелии сосудов вульвы, эстрогены не только способствуют пролиферации эпидермиса, но и обладают трофическим эффектом, стимулируют образование коллагена и синтез эластина [13, 21, 29, 54, 55, 66].

Наиболее часто в лечении СЛВ применяют препараты нового поколения, содержащие эстриол, который обладает коротким действием и имеет наименьшее из всех эстрогенов системное влияние [63, 87]. Он находится в клетке не больше 4 часов, избирательно действуя именно на эпителий вульвы, влагалища и мочеиспускательного канала, вызывая его созревание, и не стимулирует рост эндометрия. Локальное применение эстриола оказывает положительный эффект и на обязательную спутницу постменопаузы – вульвовагинальную атрофию. В России широко используется и зарегистрирован единственный оригинальный препарат – крем «Овестин». В постменопаузе часто назначают чистые андрогены, которые подавляют гонадотропную функцию гипофиза, а также способству-

ют усилению обменных процессов и увеличению толщины эпидермиса. Андрогены оказывают стимулирующий эффект на центральную нервную систему. Но применение андрогенов не может быть длительным, т. к. они имеют серьезные побочные эффекты, в том числе могут вызвать маскулинизацию, клиторомегалию, повышение либидо, о чем необходимо предупреждать заранее. Следует иметь в виду, что гормональная терапия не ведет к излечению, а только позволяет устранить симптомы данного заболевания и добиться временной ремиссии. Исторически предполагалось, что у больных снижается уровень половых стероидов, поэтому дозы половых гормонов подбирались в соответствии с менструальной функцией пациенток. Однако впоследствии оказалось, что связь заболевания с уровнем гормонов не всегда очевидна. Дистрофические заболевания вульвы встречались и у женщин с достаточным уровнем эндогенных эстрогенов. Очевидно, что в подобных случаях патогенез заболевания скорее связан с дефицитом специфических рецепторов в тканях вульвы. Однако выяснилось, что у трети пациенток постменопаузального периода, вне зависимости от продолжительности постменопаузы, уровень рецепторов ткани вульвы остается высоким [48], поэтому перед назначением гормональной терапии необходимо выяснить рецепторный статус вульвы у пациентки.

Для улучшения микроциркуляции и активации трофических процессов ряд авторов применяли биоактивные вещества (солкосерил в виде мази, аппликации озонированного масла, лазерную терапию гелий-неоновым лазером и др.) Дополнительно назначали седативные, десенсибилизирующие и общеукрепляющие средства, витамины группы В, иммуностропные средства [20, 34, 38–40, 58, 115].

D. Ioannides et al. (2010) получили положительные результаты лечения СЛВ противовоспалительными средствами [64]. Хороший эффект давало длительное местное нанесение масла «Озанид» на пораженные области. Продолжительность ремиссии при лейкоплакиях вульвы удлинялось по продолжительности в среднем до пяти-шести месяцев [6].

Для лечения СЛВ также применяется фотодинамическая терапия. Суть метода заключается в использовании фотоактивных препаратов (фотосенсибилизаторов)

торов), активируемых лазерным облучением. Больные хорошо переносят данное лечение, после процедуры не остается рубцов, однако не корректно подобранная при расчетах доза может привести к тому, что очаги поражения останутся недооблученными и, как следствие, либо к недостаточности или отсутствию терапевтического эффекта, либо к передозировке лазерного облучения и появлению побочных эффектов [2, 10, 13, 21, 23, 52, 54, 110]. Данный метод лечения применяется при запущенных и агрессивных формах СЛВ с повышением показателей интерлейкинов-2, -4, -10 [76, 83, 80, 118].

M. Filippini et al (2017) отметили высокую эффективность применения лазерной терапии в лечении СЛВ. В настоящее время используется два вида лазерной энергии: «Er: YAG-лазер» и «CO<sub>2</sub>-лазер». Аппараты воздействуют на поврежденную зону – базальный и шиповатый слои эпидермиса [21, 22, 44, 46, 76, 83, 109].

Современным малоинвазивным способом лечения СЛВ, направленным на стимуляцию ангиогенеза, ремоделирование тканей и синтез фибробластами молодого коллагена 3-го типа, является PRP-терапия. Метод PRP-терапии заключается в выполнении инъекций плазмы, обогащенной тромбоцитами, в очаги СЛВ, что способствует уменьшению воспаления [5, 6, 96, 98].

В последнее время в области пластической хирургии и регенеративной медицины успешно применяется аутотрансплантация жировой ткани. Практическая значимость данного метода заключается в использовании собственной жировой ткани для контурной пластики тела во всех аспектах: закрытие дефектов врожденного и приобретенного характера, а также решение эстетических задач, связанных с увеличением объема тканей.

Одним из перспективных направлений с позиции получения более предсказуемого результата реконструкции мягких тканей является применение стволовых клеток жировой ткани (СКЖТ), открывающее широкие возможности развития тканевой инженерии и регенеративной медицины. Методика СКЖТ использовалась в лечении сахарного диабета, цирроза печени, сердечно-сосудистых заболеваний, ишемии нижних конечностей и липодистрофии. Кроме того, проведены

клинические исследования применения СКЖТ при иммуносупрессии (ревматоидный артрит, болезнь Крона и язвенный колит) [73, 74, 79, 82, 100, 123].

Исходный материал получают путем липосакции, техника получения клеток упрощена, так как создаются более однородные фрагменты тонко измельченной ткани, что способствует эффективному ферментативному расщеплению. Однако во время забора жира повреждается не только жировая ткань, но и окружающие ее структуры, включая капилляры и фиброзную ткань. Вследствие этого измельченная жировая ткань после липоаспирации содержит кровь и соединительную ткань. В аспирате могут содержаться В- и Т-лимфоциты, тучные клетки, НК-клетки, макрофаги, моноциты, стволовые кроветворные клетки и предшественники эндотелиальных клеток [122]. В настоящее время уже разработано оборудование, которое позволяет автоматизировать процедуру выделения стволовых клеток.

Известным методом хирургического лечения СЛВ и лейкоплакии вульвы является вульвэктомия с удалением подлежащей фиброзно-склеротической жировой клетчатки до поверхностной фасции промежности, но это очень травматичная операция [16, 19, 54]. При вульвэктомии достаточно часто наблюдаются рецидивы, а также различные осложнения: кровотечение, нагноение раны и др. [28]. Избежать многих послеоперационных осложнений можно путем проведения реконструктивных вмешательств [16, 19, 20].

Недостатком хирургических методов наряду с их травматичностью и возникновением осложнений является также высокий процент рецидивов, т. к. в процессе лечения происходит только удаление пораженных участков вульвы, а воздействия на патогенез и этиологию заболевания не происходит [55].

Таким образом, на сегодняшний день нет предпочтительного метода лечения дистрофических заболеваний вульвы, который обладал бы значимыми преимуществами перед другими, а также предотвращал возникновение рецидивов.

## Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Организация работы и объем исследований

Работа выполнена на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ивановская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ректор – д-р мед. наук, профессор Е. В. Борзов), лабораторные исследования проведены в центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО ИвГМА Минздрава России (руководитель – канд. мед. наук В. В. Криштоп).

Всего обследовано 148 женщин менопаузального периода в возрасте от 50 до 65 лет, обратившихся на прием к врачу акушеру-гинекологу в женские консультации № 3, 5, 6, 7 г. Иваново с жалобами на зуд в области вульвы. Из них у 80 (54,05%) больных верифицирован СЛВ, у 28 (18,92%) – лейкоплакия, у 30 (20,27%) – заболевания кожи промежности, у 10 (6,76%) – рак вульвы. В основную (I) группу вошли 80 пациенток, предъявлявших жалобы на зуд вульвы, по результатам биопсии ткани вульвы с последующим гистологическим исследованием у них диагностирован СЛВ (N90.4 по МКБ-10). В контрольную группу вошли 40 женщин без зуда вульвы.

Все пациентки находились в постменопаузальном периоде, в зависимости от длительности которого (согласно системе STRAW+10) женщины были разделены на две группы, состоящие из подгрупп: в раннем (+1) – от 1 года до 6 лет (основная группа – 46 пациенток, контрольная группа – 25 женщин) и позднем (+2) – от 7 лет и более (основная группа – 34 и контрольная группа – 15) постменопаузальном периоде [99].

Всем 80 больным (46 пациенткам в раннем и 34 – в позднем постменопаузальных периодах) со СЛВ на первом этапе проведено консервативное лечение топическими КС. Препарат наносили тонким слоем, применяя в минимальных количествах, достаточных для покрытия всего пораженного участка, два раза в

сутки до улучшения состояния в течение трех месяцев. В динамике через три и шесть месяцев после консервативного лечения выполнена оценка клинического состояния больных, состояния микроциркуляции кожи в области вульвы с помощью лазерной доплеровской флоуметрии.

На втором этапе 28 пациенткам в позднем (+2) постменопаузальном периоде с отсутствием эффекта от местной терапии КС с их согласия выполнен аутолипофилинг в участки СЛВ. Методика хирургического лечения больных следующая: под комбинированным наркозом после инфильтрации подкожно-жировой клетчатки в области гипогастрия раствором Клайна выполняли забор жировой ткани в объеме 10–20 мл в зависимости от площади поражения. Полученную жировую ткань декантировали от инфильтрационного раствора. Затем выполняли эмульсификацию жировой ткани с помощью специальной канюли для нанографтинга. Полученную фракцию жира вводили в пораженный участок с помощью линейно-ретроградной техники в объеме 10–20 мл субмукозно инсулиновым шприцом с иглой 26G при равномерном распределении в области очага СЛВ. В послеоперационном периоде выполнялась антисептическая обработка области операции, рекомендовано ношение компрессионного белья на области липосакции. Получен патент на изобретение 2662424 от 11.07.2016 «Способ лечения крауроза вульвы женщин менопаузального и постменопаузального периода». В динамике через три и шесть месяцев после хирургического лечения выполнена оценка клинического состояния больных, состояния микроциркуляции кожи в области вульвы с помощью лазерной доплеровской флоуметрии.

Критериями включения в основную группу были женщины в возрасте 50–65 лет, страдающие СЛВ.

Критерии исключения пациенток из исследования были заболевания кожи промежности, интраэпителиальная неоплазия и рак вульвы.

## 2.2. Методы исследования

Всем исследуемым выполнено комплексное обследование, включающее тщательный сбор анамнеза, клинико-инструментальные и лабораторные методы, гинекологическое обследование. В качестве объекта исследования была венозная кровь. Забор крови у женщин из локтевой вены осуществлялся натощак с 8:00 до 10:00 часов.

Все клинические исследования проводились после утверждения этическим комитетом ФГБОУ ВО ИвГМА Минздрава России, получения информированного согласия и одобрения пациенток.

Содержание гормонов (эстрадиола, прогестерона, кортизола и тестостерона) в крови определяли иммуноферментным методом (ИФА) на анализаторе фирмы «Амеркард» при помощи стандартных наборов «Amersham International».

Твердофазный ИФА для количественного определения гистамина проводили в полистирольных планшетах. Для этого в лунки планшета сорбировали антиген Гис-Ова в концентрации 2 мкг/мл в течение 18 ч при 4°C в 0,05 М карбонат-бикарбонатном буфере с pH 9,6. Затем планшеты отмывали забуферным физиологическим раствором, содержащим 0,005%-ный твин-20. Аликвоты анализируемых образцов сыворотки крови (по 10 мкл), а также образцы с известными концентрациями гистамина, разведенными в 5 раз смесью забуферного физиологического раствора с 0,01%-ным твин-20, смешивали с раствором аффинно выделенных антител против гистамина (50 мкл), предварительно разведенных тем же буфером до соотношения 1 : 400. Смесью встряхивали и наносили в лунки планшета на иммобилизованный антиген, а затем инкубировали 1 ч при 37°C. Для выявления образования иммунных комплексов после отмывания в лунки планшет добавляли по 100 мкл конъюгата овечьих антител к иммуноглобулинам кролика, меченных пероксидазой хрена в разведении 1 : 1000. Планшеты выдерживали в течение 45 мин. Далее проводили процедуру ИФА аналогично описан-

ной выше. Для определения специфичности полученных при иммунизации антител проводили ИФА, используя в качестве ингибиторов набор соединений, указанных выше в концентрации от 0,5 мг/мл до 1,0 нг/мл. Для каждого соединения в ИФА определяли концентрацию, при которой происходит 50%-ное торможение взаимодействия специфических антител с конъюгатом Гис-Ова. Специфичность определяли как выраженное в процентах отношение найденных молярных концентраций исследуемого ингибитора и гистамина [18, 30].

Биохимические методы для оценки ПОЛ сводились к определению: 1) уровня малонового диальдегида (МДА) в плазме крови методом К. Jagi (1968), основанном на образовании комплексного соединения МДА с 2-тиобарбитуратовой кислотой розового окрашивания [95]; 2) ПОЛ биохемиллюминесцентным методом (БХЛ) в плазме крови. Метод индуцирования БХЛ перекисью водорода с сульфатом железа основан на том, что при смешивании компонентов в системе происходит каталитическое разложение перекиси ионами металла с переходной валентностью – двухвалентным железом по реакции Фентона. Образующиеся при этом свободные радикалы вступают в процесс инициирования свободно-радикального окисления (СРО) в исследуемом биологическом субстрате. На последней стадии СРО при рекомбинации радикалов происходит образование неустойчивого тетроксидов, распадающегося с выделением кванта света. Протекающий процесс регистрируется в течение 30 секунд – это время наибольшей информации об его интенсивности. Для оценки БХЛ наиболее информативны следующие показатели:  $I_{max}$  – максимальная интенсивность – отражает потенциальную способность биологического объекта к СРО;  $S$  – светосумма – отражает содержание радикалов, соответствующих обрыву цепи свободнорадикального окисления;  $TgL$  – антиоксидантный потенциал – показатель антиоксидантной активности в исследуемой пробе; 3) концентрации ксантиноксидазы в плазме крови методом S. Hashimoto (1974), спектрофотометрически при длине волны 292 нм по образованию мочевиной кислоты из ксантина [91].

Определение количества циркулирующих в крови ДЭК осуществлялось методом Хладовека (1978) [92]. Состояние микроциркуляции кожи в области

вульвы оценивали с помощью доплеровской флоуметрии аппаратом «ЛАКК» (№ ФСР 2010/07442) (ЛАКК). На поверхности вульвы фиксировали светодиодный зонд, после чего производилась запись ЛДФ-грамм с последующей обработкой программным обеспечением для операционной системы Windows.

Оценка показателя микроциркуляции – величины среднего потока крови (М), среднеквадратического отклонения показателя микроциркуляции (сигма), коэффициента вариации (Kv) [31].

### **Статистическая обработка данных**

Статистическая обработка данных проводилась по общепринятым методам статистики после проверки рядов на нормальность распределения в пакете прикладных лицензионных программ «Microsoft Office 2007», «Statistica 6,0». Рассчитывали относительный риск (ОР) с 95% доверительным интервалом (ДИ) в программе «Open Epi». Поиск точки разделения и расчет чувствительности, специфичности проводился на основании построения кривой операционных характеристик (ROC-анализ) с использованием программы «MedCalc».

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

Статистическая обработка данных проводилась по общепринятым методам статистики после проверки рядов на нормальность распределения по критериям Колмогорова – Смирнова, Лиллифорса и Шапиро – Уилка. Если распределение показателей соответствовало нормальному, то данные считались в виде величины (М) и стандартной ошибки (m), достоверность различий показателей в исследуемых группах определялась по t-критерию Стьюдента и считалась достоверной при  $p < 0,05$ . При несоответствии распределения количественных признаков закону нормального распределения данные представлялись в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (25–75 перцентиль); достоверность считалась с помощью непараметрических критериев Вальда – Вольфовица, Колмогорова –

Смирнова, Манна – Уитни при  $p < 0,05$ . Связанные между собой показатели оценивались по парному критерию Вилкоксона. Выявление взаимосвязи между изучаемыми параметрами осуществлялось путем расчета коэффициента корреляции Спирмена.

Для оценки диагностических критериев СЛВ рассчитывали ОР с ДИ 95%. Статистический анализ осуществлялся в пакете прикладных лицензионных программ «Microsoft Office 2007», «Open Epi», «Statistica 6,0», «MedCalc».

С целью ранней диагностики СЛВ у женщин постменопаузального периода проведен последовательный анализ Вальда. В исследуемых группах определялись частота изучаемого фактора и достоверность различий показателей.

Для оценки информативности градаций рассчитывался коэффициент информативности Кульбаха (КИ) по формуле:

$$\text{КИ} = \text{ПК} \times (\text{P1} - \text{P2}),$$

где ПК = частота фактора/ частота по всем факторам.

Информативность всего признака определялась по сумме коэффициентов информативности его градаций. При этом была составлена диагностическая шкала развития СЛВ с вероятностью 95%.

Разработан диагностический алгоритм СЛВ у женщин постменопаузального периода, в основе которого лежит шкала признаков. Диагностическая шкала развития СЛВ составлена в порядке убывания информативности признаков: медиаторы воспаления (ОР – 58,14), клинические проявления генитоуринарного синдрома (ОР – 31,0), показатели микроциркуляции кожи в области вульвы по данным ЛАКК (ОР – 22,13), далее – гормональный фон (ОР – 14,49), анамнез (ОР – 6,39), психологический (ОР – 4,25) и вазомоторный (ОР – 4,14) синдромы. Весь диапазон значений СЛВ у женщин постменопаузального периода составил: 14,6–48,0. Границы трех поддиапазонов: первый поддиапазон (0–14,6) – 1 балл, второй (14,7–26,0) – 2 балла, третий (26,1–36,0) – 3 балла. При этом низкий риск указывал на отсутствие заболевания, средний и высокий риск свидетельствовал о вероятности развития СЛВ.

Достоинством приведенного алгоритма является простота применения в условиях женской консультации, что дает возможность ранней диагностики СЛВ.

### Глава 3. МЕДИКО-СОЦИАЛЬНАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ПАЦИЕНТОК

Обследовано 120 женщин в возрасте от 50 до 65 лет, обратившихся на прием к врачу акушеру-гинекологу в женские консультации № 3, 5, 6, 7 города Иваново.

По результатам обследования в основную группу вошли 80 больных со СЛВ (N 90.4 по МКБ-10), в контрольную – 40 женщин без зуда вульвы.

Все пациентки находились в постменопаузальном периоде, в зависимости от длительности которого (согласно системе STRAW+10) обследованные были разделены на группы, состоящие из подгрупп: в раннем (+1) – от 1 года до 6 лет (основная группа – 46 пациенток, контрольная группа – 25 женщин); в позднем (+2) – от 7 лет и более – постменопаузальном периоде (основная группа – 34 и контрольная группа – 15) [99].

Средний возраст обследованных в сравниваемых группах достоверно не отличался и в группе контроля составил  $55,975 \pm 0,731$  года, у женщин со СЛВ –  $56,8 \pm 0,383$  года ( $p > 0,05$ ). Распределение обследованных по уровню образования представлено в таблице 1.

Таблица 1 – Уровень образования у обследованных женщин

Группы	Образовательный уровень									
	среднее образование						Высшее		Всего	
	среднее		среднее специальное		всего					
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Основная, n = 80	37	46,25	16	20,0	53	66,25	27	33,75	80	100,0
Контроль- ная, n = 40	17	42,5	17	17,5	34	60,0	16	40,0	40	100,0

По уровню образования пациентки обследованных групп достоверно не различались. Большинство женщин обеих групп имели среднее образование (I группа – 66,25%; контрольная группа – 60,0%;  $p > 0,05$ ).

Социальное положение обследованных женщин представлено в таблице 2.

Таблица 2 – Социальное положение обследованных

Группы	Социальное положение											
	работающие						пенсионеры					
	служащие		рабочие		всего		работающие		неработающие		всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Основная, n = 80	8	10	11	13,75	19	23,75**	21	26,25	40	50*	61	76,25*
Контрольная, n = 40	12	30	10	25	22	55	8	20	10	25	18	45
ОР	-	-	-	-	-	-	-	-	ОР 2,0 95% ДИ 1,12–3,57		ОР 1,69 95% ДИ 1,18–2,44	

Примечание. Статистическая значимость различий с контрольной группой: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,001$ .

Большинство больных со СЛВ были пенсионерами (I группа – 76,25%; контрольная – 45% ( $p < 0,05$ ; ОР 1,69 95% ДИ 1,18–2,44), каждая вторая не работала – 40 (50%) и 10 (25%) соответственно ( $p < 0,05$ ; ОР 2,0 95% ДИ 1,12–3,57).

Семейное положение обследованных женщин представлено в таблице 3.

Таблица 3 – Семейное положение обследованных

Группы	Семейное положение					
	Замужем		Не замужем		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Основная, n = 80	64	80,0	16	20,0	80	100,0
Контрольная, n = 40	34	85,0	6	15,0	40	100,0

Большинство пациенток состояли в браке: в контрольной группе – 85,0%, со СЛВ – 80,0% ( $p > 0,05$ ).

У обследованных было оценено состояние менструальной функции (табл. 4).

Таблица 4 – Характер менструальной функции обследованных женщин

Группы	Показатель					
	менархе				аномальные маточные кровотечения	
	до 14 лет		старше 14 лет			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Основная, n = 80	78	97,5*	2	2,5*	3	3,75
Контрольная, n = 40	34	85	6	15	1	2,5
ОР	ОР 1,15 95% ДИ 1,00–1,31		-	-	-	-

Примечание. Статистическая значимость различий с контрольной группой: \* –  $p < 0,05$ .

Среди пациенток исследуемых групп становление менархе в большинстве случаев происходило в возрасте до 14 лет: в контрольной группе – у 85%, в основной – у 97,5% (ОР 1,15 95% ДИ 1,00–1,31;  $p < 0,05$ ). Позднее менархе (старше 14 лет) чаще выявляли у пациенток контрольной группы – 6 (15%), чем у больных со СЛВ – у 2 (2,5%) ( $p < 0,05$ ).

Данные о возрасте дебюта половой жизни обследованных представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Возраст дебюта половой жизни

Группа	Начало половой жизни				
	до 17 лет		18 лет и старше		средний возраст начала половой жизни, лет (M ± m)
	абс.	%	абс.	%	
Основная, n = 80	4	5,0	76	95,0	20,38 ± 0,59
Контрольная, n = 40	4	10,0	36	90,0	21,30 ± 0,43

Средний возраст начала половой жизни у женщин анализируемых групп был сопоставим: в контрольной группе –  $21,30 \pm 0,43$  года, в основной –  $20,38 \pm 0,59$  года ( $p > 0,05$ ). Сексуальный дебют пациенток обследованных групп преимущественно приходился на возраст 18 лет и старше (36 (90,0%) и 76 (95,0%) соответственно;  $p > 0,05$ ).

Методы контрацепции, применяемые обследованными женщинами, представлены в таблице 6. В большинстве случаев пациентки исследуемых групп применяли барьерную контрацепцию: в контрольной группе – 22 женщины (55%), среди больных со СЛВ – 41 (51,25%) ( $p > 0,05$ ). Среди других методов контрацепции женщины обеих групп преимущественно использовали внутриматочную спираль (ВМС) (в контрольной группе – 37,5%; в основной – 35%;  $p > 0,05$ ) и комбинированные оральные контрацептивы (КОК) (1 (2,5%) и 9 (11,25%) женщин соответственно;  $p > 0,05$ ).

Таблица 6 – Методы контрацепции у обследованных

Группы	Методы контрацепции									
	не применяли		барьерный		прерванный половой акт		КОК		ВМС	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Основная, n = 80	1	1,25	41	51,25	1	1,25	9	11,25	28	35
Контроль- ная, n = 40	1	2,5	22	55	1	2,5	1	2,5	15	37,5

Таким образом, пациентки обследованных групп отдавали предпочтение таким способам контрацепции, как ВМС и КОК.

Данные о состоянии репродуктивной функции у обследованных пациенток представлены в таблице 7.

Среднее количество беременностей у женщин контрольной группы ( $3,55 \pm 0,23$ ) и у пациенток со СЛВ ( $3,70 \pm 0,72$ ) достоверно не отличалось

( $p > 0,05$ ). Самопроизвольные выкидыши с одинаковой частотой происходили у женщин обеих групп (в контрольной группе – у 30%; в основной – у 27,5%;  $p > 0,05$ ). Медицинские аборт чаще делали пациентки контрольной группы (72,5 против 58,75% соответственно,  $p > 0,05$ ).

Таблица 7 – Репродуктивная функция у обследованных

Группы	Одна-две беременности		Три беременности и более		Среднее количество беременностей М ± m	Медицинский аборт		Самопроизвольный выкидыш	
	абс.	%	абс.	%		абс.	%	абс.	%
Основная, n = 80	24	30,0	56	70,0	3,70 ± 0,72	47	58,75	22	27,5
Контрольная, n = 40	10	25,0	30	75,0	3,55 ± 0,23	29	72,5	12	30

Обследованные женщины перенесли следующие гинекологические заболевания (табл. 8). У женщин обеих групп в анамнезе имели место такие заболевания, как миома матки (в контрольной группе – у 18 обследованных (45%); в основной – у 26 (32,5%);  $p < 0,05$ ), спаечный процесс малого таза (у 6 (15%) и у 9 (11,25%) соответственно;  $p < 0,05$ ). Среди гинекологических заболеваний только у больных со СЛВ имелись воспалительные заболевания органов малого таза (2,5%), гиперплазия эндометрия (2,5%), пролапс мышц тазового дна (6,25%) ( $p < 0,05$  для всех показателей). Обращает на себя внимание достоверно более частое заболевание внутренним эндометриозом у пациенток контрольной группы (12 (29%) и 8 (10%) пациенток соответственно;  $p < 0,05$ ).

Таблица 8 – Частота и структура гинекологических заболеваний

Группы	Внутренний эндометриоз		Воспалительные заболевания органов малого таза		Гиперплазия эндометрия		Миома матки		Киста яичника		Спаечный процесс малого таза		Пролапс гениталий	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Основная, n = 80	8	10*	2	2,5	2	2,5	26	32,5	6	7,5	9	11,25	5	6,25*
Контрольная, n = 40	12	29	0	0	0	0	18	45	2	5	6	15	0	0

Примечание. Статистическая значимость различий с контрольной группой: \* –  $p < 0,05$ .

Все женщины были обследованы методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) на наличие инфекций, передающихся половым путем (табл. 9).

Таблица 9 – Наличие урогенитальной инфекции у обследованных

Группы	Уреаплазма		Микоплазма		Хламидии		ВПЧ	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Основная, n = 80	9	11,25*	2	2,5*	4	5,0*	29	36,25*
Контрольная, n = 40	7	17,5	2	5,0	0	0	6	15,0
ОР	-	-	-	-	-	-	ОР 2,42 95% ДИ 1,093–5,34	

Примечание. Статистическая значимость различий с контрольной группой: \* –  $p < 0,05$ .

Установлено, что лишь у пациенток со СЛВ имелись хламидии (5,0%;  $p < 0,05$ ), ВПЧ в основной группе выявляли достоверно чаще (36,25%), чем в контрольной (15%;  $p < 0,05$ ; ОР 2,42 95% ДИ 1,093–5,34). Уреаплазму (в контрольной группе – у 7 женщин (17,5%), в основной – у 9 (11,25%) и микоплазму – у 2 (5,0%) и 2 (2,5%) соответственно достоверно чаще выявляли у лиц контрольной группы ( $p < 0,05$  для всех показателей).

Таким образом, СЛВ в постменопаузальном периоде развивался у женщин с гинекологическим анамнезом, отягощенным воспалительными заболеваниями органов репродуктивной системы, вызванными ВПЧ и хламидиями, а также гиперплазией эндометрия и пролапсом мышц тазового дна.

Данные о перенесенных оперативных вмешательствах у женщин обследованных групп представлены в таблице 10.

Таблица 10 – Частота и структура перенесенных оперативных вмешательств у обследованных

Группы	Надвлагалищная ампутация матки		Операции на придатках		Кесарево сечение		Перинео-, эпизиотомия в родах	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Основная, n = 80	3	3,75	3	3,75	2	2,5	26	32,5
Контрольная, n = 40	0	0	1	2,5	0	0	16	40

По частоте перенесенных оперативных вмешательств пациентки обследованных групп были сопоставимы, а показатели достоверно не отличались.

Частота и структура соматических заболеваний обследованных женщин представлены в таблице 11.

В анамнезе у женщин обеих групп с одинаковой частотой встречались заболевания системы кровообращения (вегето-сосудистая дистония по гипертоническому типу, варикозная болезнь нижних конечностей), органов пищеварения (хронический гастрит, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, хрониче-

ский панкреатит, хронический холецистит, желчекаменная болезнь) и мочевыделительной системы (хронический пиелонефрит, мочекаменная болезнь, хронический цистит) ( $p > 0,05$  для всех показателей).

Таблица 11 – Частота и структура экстрагенитальных заболеваний у обследованных женщин

Группы	III. Болезни крови и кроветворных органов		IX. Болезни системы кровообращения		XI. Болезни органов пищеварения		XIV. Болезни мочеполовой системы	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Основная, n = 80	1	1,25	36	45,0	20	25,0	15	18,75
Контрольная, n = 40	1	2,5	16	40,0	9	22,5	10	25,0

Все пациентки находились в постменопаузальном периоде. У большинства обследованных обеих групп менопауза наступила в возрасте старше 50 лет (в контрольной – у 26 (65%), в основной – у 58 (72,5%);  $p > 0,05$ ). В возрасте до 49 лет менопауза наступила у 14 (35%) и у 22 (27,5%) соответственно ( $p > 0,05$ ).

Средняя продолжительность СЛВ составила  $3,0 \pm 0,29$  года. Клинические проявления климактерического синдрома у больных со СЛВ в сравнении с лицами контрольной группы представлены в таблице 12.

Ведущими клиническими проявлениями СЛВ при обращении к акушеру-гинекологу были генитоуринарный синдром в виде жжения (в контрольной группе – у 2 обследованных (5%), в основной – у 30 (37,5%) ( $p < 0,05$ ; ОР 7,5 95% ДИ 1,89–29,82), зуда – у 36 (45%) ( $p < 0,001$ ; ОР 18,5 95% ДИ 2,63–129,99) и «сухости» в области вульвы – у 4 (10%) и 40 (50%) ( $p < 0,001$ ; ОР 5,0 95% ДИ 1,92–12,99); вазомоторного синдрома в виде приливов – у 7 (17,5%) и 30 (37,5%) ( $p < 0,05$ ; ОР 2,14 95% ДИ 1,03–4,45) и повышенной потливости – у 9 (22,5%) и 36 (45%) ( $p < 0,05$ ; ОР 2,0 95% ДИ 1,07–3,73), сопровождаемых психоэмоциональными расстройствами в виде раздражительности – у 4 (10%) и 34 (42,5%) соответственно ( $p < 0,05$ ; ОР 4,25 95% ДИ 1,62–11,14).

Таблица 12 – Клинические синдромы у женщин обследованных групп

Жалобы	Показатели											
	основная группа						контрольная группа					
	постменопаузальный период											
	ранний (1–6 лет), n = 46		поздний (7 лет и более), n = 34		всего, n = 80		ранний (1–6 лет), n = 25		поздний (7 лет и более), n = 15		всего, n = 40	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Вазомоторный синдром												
«Приливы»	12	26,1	18	52,94	30	37,5*	4	16	3	20	7	17,5
ОР	-	-	-	-	ОР 2,14 95% ДИ 1,03–4,45		-	-	-	-	-	-
Повышенная потливость	21	45,65	15	44,12	36	45*	5	20	4	26,67	9	22,5
ОР	-	-	-	-	ОР 2,0 95% ДИ 1,07–3,73		-	-	-	-	-	-
Психологический синдром												
Раздражительность	18	39,13*	16	47,06	34	42,5*	2	8	2	13,33	4	10
ОР	ОР 4,89 95% ДИ 1,23–19,39		-	-	ОР 4,25 95% ДИ 1,62–11,14		-	-	-	-	-	-
Расстройство сна	8	17,39	5	14,7	13	16,25	3	12	2	13,33	5	12,5
Слабость	7	15,22	10	29,41	17	21,25	3	12	3	20	6	15

Жалобы	Показатели											
	основная группа						контрольная группа					
	ранний (1–6 лет), n = 46		поздний (7 лет и более), n = 34		всего, n = 80		ранний (1–6 лет), n = 25		поздний (7 лет и более), n = 15		всего, n = 40	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Генитоуринарный синдром												
Жжение	18	39,13*	12	35,29*	30	37,5*	2	8	0	0	2	5
ОР	ОР 4,89 95% ДИ 1,23–19,39		-	-	ОР 7,5 95% ДИ 1,89–29,82		-	-	-	-	-	-
Зуд	21	45,65 **	15	44,12 **	36	45**	0	0	0	0	0	0
ОР	ОР 11,96 95% ДИ 1,71–85,53		ОР 7,06 95% ДИ 1,03–48,8		ОР 18,5 95% ДИ 2,63–129,99		-	-	-	-	-	-
«Су- хость»	16	34,78* *	24	70,59 **	40	50**	2	8	2	13,33	4	10
ОР	ОР 4,35 95% ДИ 1,09–17,4		ОР 5,29 95% ДИ 1,43–19,59		ОР 5,0 95% ДИ 1,92–12,99		-	-	-	-	-	-
Диспа- реуния	7	15,22	9	26,47	16	20	4	16	2	13,33	6	15

Примечание. Статистическая значимость различий с контрольной группой: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,001$ .

Генитоуринарный синдром у больных со СЛВ доминировал как в ранний, так и в поздний постменопаузальный периоды и сопровождался психоэмоциональными нарушениями преимущественно в виде повышенной раздражительности, чаще в раннем постменопаузальном периоде (у 2 (8%) и 18 (39,13%) соответственно;  $p < 0,05$ ; ОР 4,89 95% ДИ 1,23–19,39).

### Резюме к главе 3

Характерные особенности больных со СЛВ: пациентки имеют среднее или среднее специальное образование, менархе у них наступило в возрасте 14 лет; гинекологический анамнез отягощен воспалительными заболеваниями органов репродуктивной системы, вызванными ВПЧ (ОР 2,42) и хламидиями; ведущие клинические проявления СЛВ – генитоуринарный синдром в виде жжения (ОР 7,5), зуда (ОР 18,5), ощущения «сухости» в области вульвы (ОР 5,0), вазомоторный синдром в виде приливов (ОР 2,14), повышенной потливости (ОР 2,0), часто сопровождающейся психоэмоциональными расстройствами в виде раздражительности (ОР 4,25), что снижает качество жизни больных.

## **Глава 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ЛАБОРАТОРНЫХ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **4.1. Результаты лабораторных исследований**

Проанализированы результаты использования при обследовании женщин лабораторных методов, которые включали исследование крови на содержание в ней гормонов (эстрадиола, прогестерона, тестостерона, кортизола), гистамина, концентрации ДЭК, биохимических показателей нитрит-ионов (NO) и ПОЛ в плазме крови.

У всех пациенток обследованных групп исследован уровень гормонов в сыворотке крови (табл. 13).

В результате исследования содержания эстрадиола в сыворотке крови у больных со СЛВ выявлены достоверно более низкие показатели (10,9 (4,975–18,375) пг/мл) в сравнении с аналогичными значениями у пациенток группы контроля (29,1 (14,875–39,45) пг/мл;  $p < 0,05$ ).

Согласно системе STRAW+10 в раннем постменопаузальном периоде (стадия+1) у больных основной группы выявлено достоверно более низкое содержание эстрадиола (ниже референтных значений) – 14,6 (7,85–22,43) пг/мл в сравнение с таковым у пациенток контрольной группы – 36,6 (29,3–41,3) пг/мл. В позднем постменопаузальном периоде (стадия+2) у больных со СЛВ отмечалось достоверно еще более низкий уровень эстрадиола в сыворотке крови – 9,9 (4,9–15,4) пг/мл в сравнении с ранним (стадия+1) – 14,6 (7,85–22,43) пг/мл ( $p < 0,05$  для всех показателей).

Таблица 13 – Содержание гормонов в сыворотке крови женщин обследованных групп Me (Q 25‰–Q 75‰)

Показатели		Основная группа постменопаузальный период			Контрольная группа. постменопаузальный период		
		Ранний (1-6 лет) n = 46	Позд- ний (7 лет и более) n = 34	Всего n = 80	Ранний (1-6 лет) n = 25	Поздний (7 и более лет) n = 15	Всего n = 40
Эстра- диол, пг/мл	Me	14,6 <sup>zx</sup>	9,9	10,9**	36,6 <sup>zz</sup>	11,2	29,1
	Q 25‰– Q 75‰	7,85– 22,43	4,9–15,4	4,98– 18,38	29,3– 41,3	8,75– 16,05	14,88– 39,45
Прогес- терон, нг/мл	Me	0,55 <sup>z</sup>	0,2	0,29	0,45 <sup>zz</sup>	0,18	0,345
	Q 25‰– Q 75‰	0,1–0,92	0,05– 0,57	0,06–0,7	0,33– 0,63	0,15–0,26	0,2– 0,57
Тесто- стерон, нг/мл	Me	0,08	0,08 <sup>w</sup>	0,08**	0,09 <sup>z</sup>	0,26	0,11
	Q 25‰– Q 75‰	0,06–0,12	0,06– 0,10	0,06–0,11	0,05– 0,24	0,05–0,36	0,04– 0,27
Корти- зол, мкг/дл	Me	11,4 <sup>z</sup>	9,25 <sup>w</sup>	10,6*	12,8	12,3	12,7
	Q 25‰– Q 75‰	8,75– 13,75	8,3–12,3	8,3–12,95	8,9–15,6	9,55–15,3	8,9– 15,38

Примечание. Статистическая значимость различий: \* – с контрольной группой  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,001$ ; x –  $p < 0,05$ ; xx –  $p < 0,001$  – показателей раннего постменопаузального периода в основной и контрольной группах; w –  $< 0,05$ ; ww –  $p < 0,001$  – показателей позднего постменопаузального периода в основной и контрольной группах; z –  $< 0,05$ ; zz –  $p < 0,001$  – показателей раннего и позднего постменопаузального периодов.

На основании полученных данных были разработаны дополнительные критерии, позволяющие с высокой вероятностью диагностировать у женщин СЛВ. Так, при содержании эстрадиола, равном 20,3 пг/мл и менее, диагностируют СЛВ. По результатам ROC-анализа чувствительность, специфичность и точность

данного показателя составили 82,5; 100,0 и 67,5% соответственно. Площадь AUC – 0,782 (рис. 1).

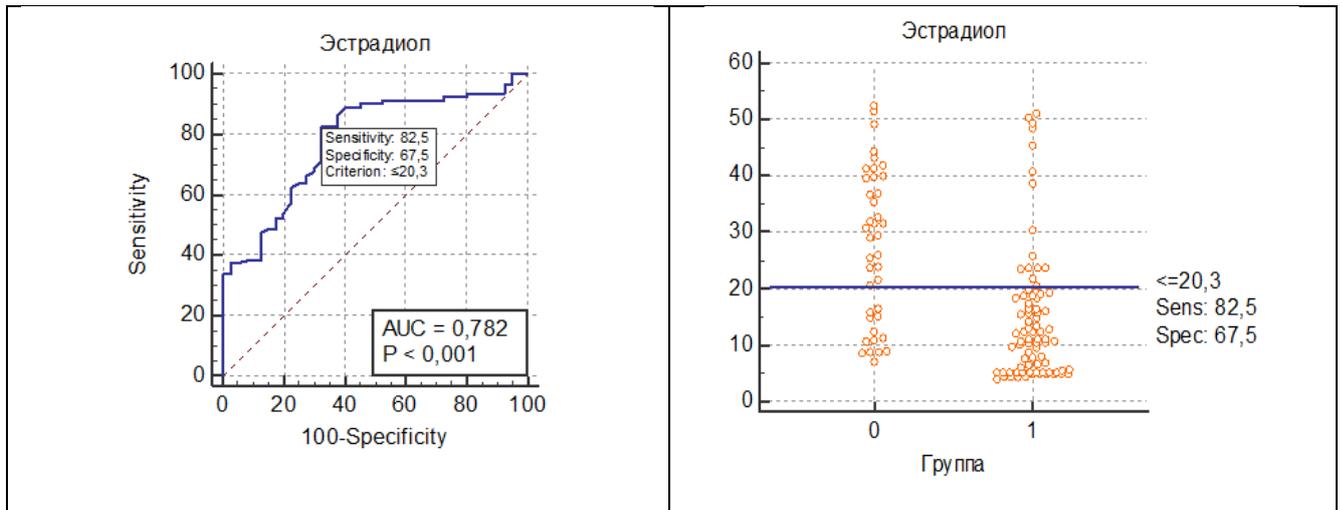


Рисунок 1 – ROC-кривая чувствительности и специфичности показателя содержания эстрадиола в венозной крови у пациенток со склероатрофическим лихеном вульвы (1) и у практически здоровых женщин (0)

Таким образом, характерной особенностью гормонального фона у больных со СЛВ является достоверное снижение уровня эстрадиола в сыворотке крови в ранней стадии (стадия+1) постменопаузального периода с дальнейшим его снижением в поздней (стадия+2).

Содержание прогестерона в сыворотке крови у пациенток со СЛВ составило 0,29 (0,06–0,7) нг/мл и достоверно не отличалось от показателей лиц контрольной группы – 0,345 (0,2–0,57) нг/мл ( $p > 0,05$ ).

В поздней стадии постменопаузального периода (стадия+2) у больных основной группы содержание прогестерона в сыворотке крови составило 0,2 (0,05–0,57) нг/мл, в ранней (стадия+1) – 0,55 (0,1–0,92) нг/мл, у лиц контрольной группы в позднем периоде (стадия+2) – 0,18 (0,15–0,26) нг/мл; в раннем (стадия+1) – 0,45 (0,33–0,63) нг/мл. Установлено достоверно более низкая концентрация прогестерона в сыворотке крови у обследованных основной и контрольной групп (для всех перечисленных показателей  $p < 0,05$ ). Содержание прогестерона в ранней и в поздней стадии постменопаузального периода у больных со СЛВ не имело достоверных отличий от показателей контрольной группы.

Определено содержание кортизола в сыворотке крови у больных со СЛВ – 10,6 (8,3–12,95) мкг/дл, что достоверно ниже, чем у женщин контрольной группы – 12,7 (8,9–15,375) мкг/дл ( $p < 0,05$ ). У пациенток основной группы в поздней стадии (стадия+2) постменопаузального периода уровень кортизола в сыворотке крови составил 9,25 (8,3–12,3) мкг/дл (контрольная группа – 12,3 (9,55–15,3) мкг/дл;  $p < 0,05$ ), что в сравнении с ранней стадией (стадия+1) – (11,4 (8,75–13,75) мкг/дл (контрольная группа – 12,8 (8,9-15,6) мкг/дл) ( $p > 0,05$ ) статистически значимо ниже.

Итак, содержание кортизола в сыворотке крови женщин обеих групп, несмотря на выявленные изменения, находилось в пределах референтных значений. Для больных со СЛВ характерна более низкая концентрация кортизола в крови в поздней стадии (стадия+2) постменопаузального периода.

Уровень тестостерона в сыворотке крови больных со СЛВ (0,08 (0,06–0,11) нг/мл) был достоверно ниже, чем этот показатель у пациенток группы контроля (0,11 (0,04–0,27) нг/мл;  $p < 0,001$ ). У больных основной группы в поздней стадии (стадия+2) постменопаузального периода он составил 0,08 (0,06–0,1) нг/мл (контрольная группа – 0,26 (0,05–0,36) нг/мл;  $p < 0,05$ ). В сравнении с ранней (стадия+1) (0,08 (0,06–0,12) нг/мл) (контрольная группа – 0,09 (0,05–0,24) мкг/дл;  $p > 0,05$ ) содержание тестостерона было сопоставимым, тогда как у пациенток контрольной группы зарегистрирован достоверно более высокий уровень кортизола в сыворотке крови.

Итак, содержание тестостерона в сыворотке крови больных со СЛВ находился на нижней границе референтных значений в течение всего постменопаузального периода и достоверно отличался от значений в группе контроля.

Прямая корреляция показателей гормонального фона больных со СЛВ эстрадиол – прогестерон ( $r = +0,85$ ), эстрадиол – тестостерон ( $r = +0,7$ ), прогестерон – тестостерон ( $r = +0,76$ ) свидетельствует об их сильной взаимосвязи и синхронном снижении уровня эстрадиола, прогестерона и тестостерона ( $p < 0,05$  для всех показателей).

Таким образом, для больных со СЛВ в постменопаузальном периоде характерны изменения гормонального фона в виде гипоестрогении как в раннем (стадия+1), так и в позднем постменопаузальном периодах, а также гипоандрогении в виде снижения показателей кортизола и тестостерона в крови в поздней стадии (стадия+2) постменопаузального периода в сравнении с группой контроля.

У женщин обследованных групп определяли содержание гистамина в венозной крови (табл. 14).

Таблица 14 – Содержание гистамина у пациенток обследованных групп, Ме (Q 25%–Q 75%)

Показатели	Основная группа			Основная группа		
	постменопаузальный период					
Гистамин в крови (нг/мл)	ранний (1–6 лет) n = 46	поздний (7 и более) n = 34	всего n = 80	ранний (1–6 лет) n = 25	поздний (7 и более) n = 15	всего n = 40
Ме	1,0 <sup>xx</sup>	2,0 <sup>ww</sup>	2,0 <sup>**</sup>	0,03	0,1	0,1
Q 25%– Q 75%	0,01–2,0	1,0–2,0	0,78–2,0	0,004–0,1	0,007–1,0	0,004–0,2

Примечание. Статистическая значимость различий: \* –  $p < 0,05$  с контрольной группой; \*\* –  $p < 0,001$  – с контрольной группой; x –  $p < 0,05$ ; xx –  $p < 0,001$  – показателей раннего периода постменопаузального периода исследуемой и контрольной групп; w –  $< 0,05$ ; ww –  $p < 0,001$  – показателей позднего постменопаузального периода исследуемой и контрольной групп; z –  $< 0,05$ ; zz –  $p < 0,001$  – показателей раннего и позднего постменопаузального периодов.

Как следует из таблицы 14, содержание гистамина в венозной крови у больных со СЛВ (основная группа) – 2,0 (0,78–2,0) нг/мл был достоверно выше такового у женщин контрольной – 0,1 (0,0043–0,2) нг/мл ( $p < 0,05$ ).

Согласно системе STRAW+10, в поздней стадии постменопаузального периода (стадия+2) у пациенток обеих групп показатель гистамина в крови (2,0 (1,0–2,0) и 0,1 (0,007–1,0) нг/мл соответственно) был достоверно выше, чем в

ранней стадии (стадия+10) (1,0 (0,01–2,0) и 0,03 (0,004–0,1) нг/мл соответственно) постменопаузального периода (для всех показателей  $p < 0,001$ ). Причем в раннем (стадия+1) и позднем (стадия+2) постменопаузальном периодах выявлено достоверно более высокий уровень гистамина в крови у больных со СЛВ.

На основании полученных данных были разработаны дополнительные критерии, позволяющие с высокой вероятностью диагностировать у женщин СЛВ. Так, при содержании гистамина более 0,2 нг/мл диагностируют СЛВ. По результатам ROC-анализа чувствительность, специфичность и точность данного показателя составили 75,0; 77,5 и 67,5% соответственно. Площадь AUC – 0,787 (рис. 2).

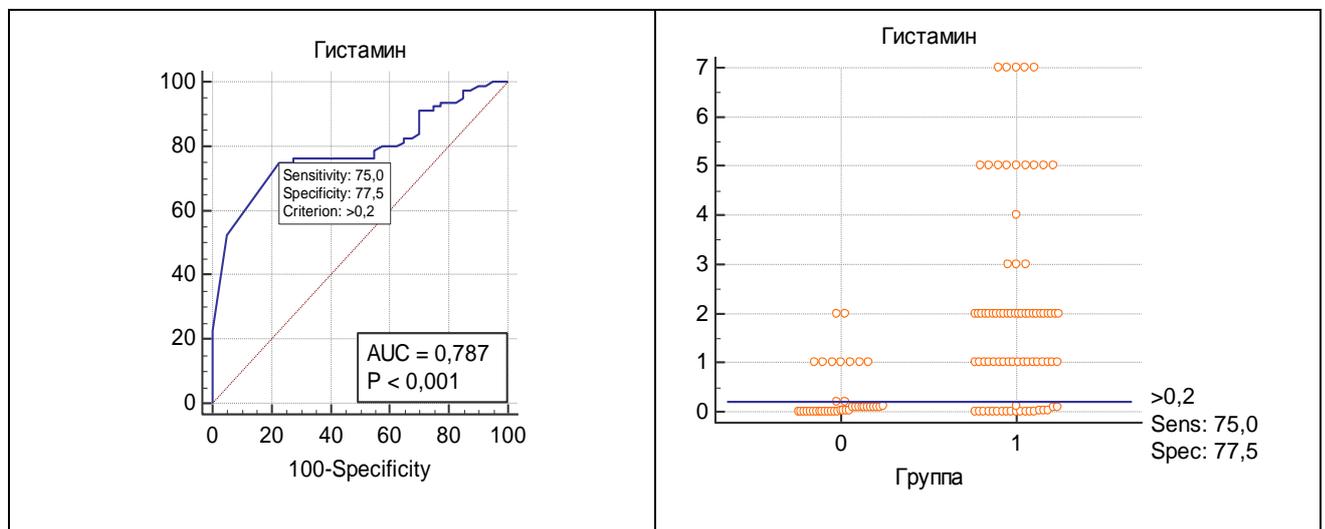


Рисунок 2 – ROC-кривая чувствительности и специфичности содержания гистамина в венозной крови у пациенток со склероатрофическим лишеном вульвы (1) и у женщин контрольной группы (0)

Таким образом, у больных со СЛВ диагностировано высокое содержание гистамина в крови как в раннем (стадия+1), так и в позднем (стадия+2) постменопаузальном периодах. Уровень гистамина в крови более 0,2 нг/мл является диагностическим критерием СЛВ.

Состояние эндотелиальной функции сосудов женщин обследованных групп оценивали путем определения содержания ДЭК в венозной крови. Результаты исследования уровня ДЭК представлены в таблице 15.

Таблица 15 – Содержание эндотелиальных клеток в венозной крови у пациенток обследованных групп Me (Q 25%–Q 75%)

Показатели	Основная группа			Контрольная группа		
	постменопаузальный период					
ДЭК (ДЭ шт./камере Горяева), нг/мл Me	ранний (1–6 лет) n = 46	поздний (7 и более) n = 34	всего n = 80	ранний (1–6 лет) n = 25	поздний (7 и более) n = 15	всего n = 40
	5,0 <sup>xx</sup>	6,0 <sup>ww</sup>	6,0 <sup>*</sup>	2,0	2,0	2,0
Q 25% – Q 75%	4,0–7,0	4,25–8,0	4,0–8,0	2,0–3,0	2,0–2,5	2,0–3,0

Примечание. Статистическая значимость различий: \* –  $p < 0,05$  с контрольной группой; \*\* –  $p < 0,001$  – с контрольной группой; x –  $p < 0,05$ ; xx –  $p < 0,001$  – показателей раннего постменопаузального периода исследуемой и контрольной групп; w –  $<0,05$ ; ww –  $p < 0,001$  – показателей позднего постменопаузального периода исследуемой и контрольной групп; z –  $<0,05$ ; zz –  $p < 0,001$  – показателей раннего и позднего постменопаузального периодов.

В результате исследования количества ДЭК в венозной крови выявлено достоверно более высокое их содержание у больных основной группы: 6,0 (4,0–8,0) ДЭ шт./камере Горяева в сравнении с таковым у женщин контрольной группы: 2,0 (2,0–3,0) ДЭ шт./камере Горяева ( $p < 0,05$ ). Полученные результаты свидетельствовали об имеющейся эндотелиальной дисфункции у больных со СЛВ.

Согласно системе STRAW+10, определено количество ДЭК у обследованных основной группы в ранней стадии (стадия+1) постменопаузального периода – 5,0 (4,0–7,0) ДЭ шт./камере Горяева; в контрольной – 2,0 (2,0–3,0) ДЭ шт./камере Горяева и в поздней стадии (стадия+2) – 6,0 (4,25–8,0) и 2,0 (2,0–2,5) ДЭ шт./камере Горяева соответственно. Выявлено достоверно более высокое содержание эндотелиальных клеток в венозной крови больных СЛВ (для всех показателей  $p < 0,001$ ).

На основании полученных данных были разработаны дополнительные критерии, позволяющие с высокой вероятностью диагностировать у женщин СЛВ.

Так, при содержании ДЭК, равном 5 и более ДЭ шт./камере Горяева, диагностируют СЛВ. По результатам ROC-анализа чувствительность, специфичность и точность данного показателя составили 70,0; 100,0 и 95,5% соответственно. Площадь AUC – 0,914 (рис. 3).

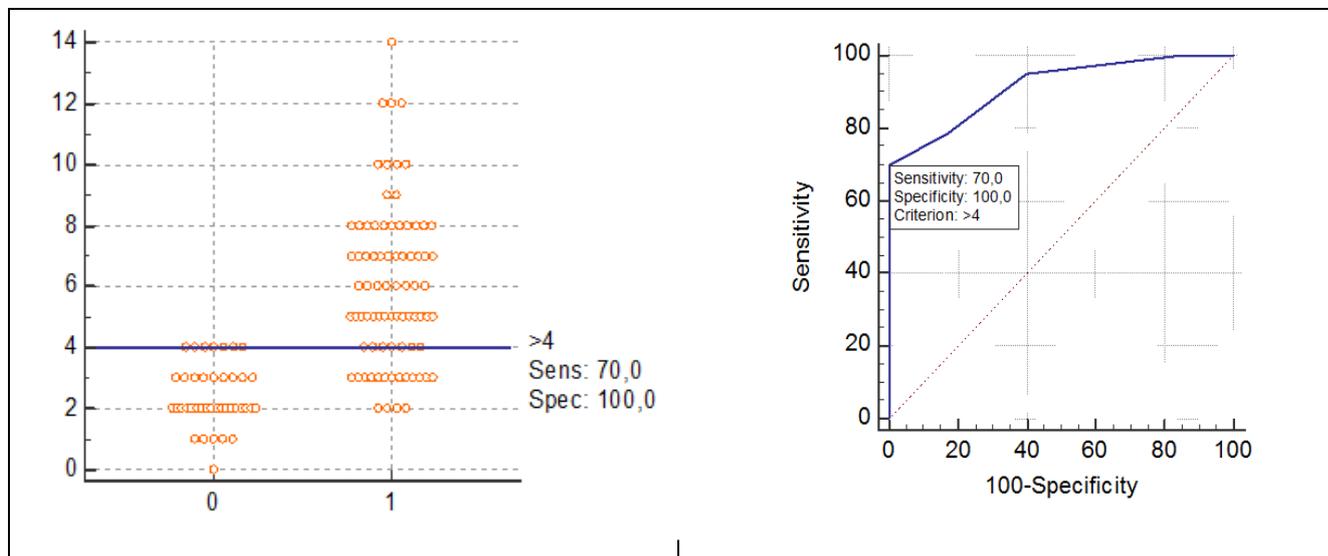


Рисунок 3 – ROC-кривая чувствительности и специфичности содержания десквамированных эндотелиальных клеток в венозной крови у женщин со склероатрофическим лихеном вульвы (1) и практически здоровых женщин (0)

Следовательно, содержание ДЭК в венозной крови, равном 5 и более ДЭ шт./камере Горяева, свидетельствует об эндотелиальной дисфункции и является критерием диагностики СЛВ.

Корреляционные связи показателей гормонов в крови (эстрадиола, прогестерона, тестостерона, кортизола), моноаминов (гистамина) и ДЭК больных с СЛВ отражены в таблице 16.

Таблица 16 – Корреляционные связи показателей гормонов крови, гистамина и ДЭК в венозной крови больных со склероатрофическим лихеном вульвы.

Показатели	Корреляция показателей				
	эстрадиол	прогестерон	тестостерон	гистамин	ДЭК
Эстрадиол (E <sub>2</sub> )		+0,85*	+0,65*	- 0,39*	- 0,49*
Прогестерон	+0,85*		+ 0,76*	- 0,39*	- 0,43*
Тестостерон	+0,7*	+0,76*		- 0,41*	- 0,37*
Гистамин	-0,39*	-0,39*	-0,41*		+0,71*

Примечание. Статистическая значимость различий показателей: \* –  $p < 0,05$ .

Согласно показателям таблицы 16, существует слабая обратная корреляционная связь между показателями гормонов крови (эстрадиолом, прогестероном, тестостероном), гистамином и ДЭК в крови. Это свидетельствует о том, что со снижением содержания эстрадиола, прогестерона и тестостерона в крови больных со СЛВ в постменопаузальном периоде происходит увеличение уровня гистамина и количества ДЭК. Причем концентрация гистамина имеет прямую сильную корреляционную зависимость от содержания ДЭК ( $r = +0,71$ ). Следовательно, у больных со СЛВ в постменопаузальном периоде по мере уменьшения уровня эстрогенов в сыворотке крови происходит увеличение содержания гистамина в крови и развивается эндотелиальная дисфункция.

Всем женщинам обследованных групп было выполнено исследование метаболизма нитрит-ионов (NO) и состояние ПОЛ в плазме крови (табл. 17).

Таблица 17 – Показатели перекисного окисления липидов в плазме крови обследованных женщин, Ме (Q 25%–Q 75%)

Показатели		Основная группа			Контрольная группа		
		постменопаузальный период					
		ранний (1–6 лет) n = 46	поздний (7 и более) n = 34	всего n = 80	ранний (1–6 лет) n = 25	поздний (7 и более) n = 15	всего n = 40
МДА (нмоль/ мл)	Ме	8,02 <sup>xx</sup>	7,95 <sup>ww</sup>	7,95 <sup>**</sup>	5,69	4,23	5,36
	Q 25%	7,31–8,89	7,21–8,88	7,21–8,96	4,98–6,79	3,23–6,08	4,12–6,79
	–						
Q 75%							
Ксан- тин- оксидаза (Ме/мл)	Ме	0,09	0,09	0,091 <sup>*</sup>	0,09	0,8	0,085
	Q 25%	0,08– 0,096	0,08– 0,095	0,08– 0,095	0,08–0,098	0,08–0,09	0,077– 0,098
	–						
Q 75%							
Нитрит- ионы ммоль/л	Ме	11,95 <sup>x</sup>	10,06	10,86 <sup>*</sup>	2,56	8,27	5,43
	Q 25%	6,14–21,24	5,79–20,83	5,89–21,04	0,6–10,48	5,66–27,47	1,41– 11,93
	–						
Q 75%							

Показатели	Основная группа			Контрольная группа			
	постменопаузальный период						
	ранний (1–6 лет) n = 46	поздний (7 и более) n = 34	всего n = 80	ранний (1–6 лет) n = 25	поздний (7 и более) n = 15	всего n = 40	
Показатели БХЛ							
Цитру- лин, нмоль/л (L- аргинин)	Me	8,03 <sup>xx</sup>	7,75 <sup>w</sup>	7,86 <sup>**</sup>	4,8	5,67	4,85
	Q 25% <sub>0</sub> – Q 75% <sub>0</sub>	6,52–8,48	6,86–8,63	6,68–8,57	3,8–7,5	2,95–7,22	3,6–7,39
S <sub>max</sub> , усл. ед.	Me	287,0 <sup>xx</sup>	287,0 <sup>ww</sup>	287,0 <sup>**</sup>	323,0	325,0	324,5
	Q 25% <sub>0</sub> – Q 75% <sub>0</sub>	265,75– 298,0	265,25– 297,0	265,0– 298,0	316,0– 326,0	315,0– 338,5	315,5– 328,5
Tg L, усл. ед.	Me	15,8	15,6	15,6	15,25	15,6	15,8
	Q 25% <sub>0</sub> – Q 75% <sub>0</sub>	15,3–16,3	14,8–16,3	14,8– 16,08	14,73– 16,18	14,8–16,0	15,18– 16,3
I <sub>max</sub> , мВ	Me	38,0	36,0	34,5	35,0	34,0	36,0
	Q 25% <sub>0</sub> – Q 75% <sub>0</sub>	32,5–39,5	33,0–37,0	33,0– 37,25	33,0–38,0	33,0–37,0	33,0– 38,0

Примечание. Статистическая значимость различий: \* –  $p < 0,05$  – с контрольной группой; \*\* –  $p < 0,001$  – с контрольной группой; x –  $p < 0,05$ ; xx –  $p < 0,001$  – показателей раннего постменопаузального периода исследуемой и контрольной групп; w –  $< 0,05$ ; ww –  $p < 0,001$  – показателей позднего постменопаузального периода исследуемой и контрольной групп; z –  $< 0,05$ ; zz –  $p < 0,001$  – показателей раннего и позднего постменопаузального периодов.

В результате обследования были получены следующие показатели МДА в крови пациенток контрольной группы: 5,36 (4,12–6,79) нмоль/мл. У больных со СЛВ этот показатель составил 7,95 (7,21–8,96) нмоль/мл. Содержание нитрит-ионов в контрольной группе – 5,432 (1,405–11,925) ммоль/л, у женщин

со СЛВ – 10,858 (5,898–21,041) ммоль/л; показатели цитрулина находились в пределах следующих значений: в контрольной группе – 4,855 (3,6–7,386) мкмоль/л, у больных СЛВ – 7,855 (6,675–8,57) мкмоль/л. Показатели Smax в контрольной группе – 324,5 (315,5–328,5) усл. ед., у пациенток со СЛВ – 287 (265–298) усл.ед. Таким образом, у больных основной группы выявлено достоверное увеличение показателей МДА, цитрулина, нитрит-ионов и снижение Smax ( $p < 0,05$  для всех показателей). Содержание ксантинооксидазы было следующим: в контрольной группе – 0,085 (0,077–0,098) Ме/мл; в основной – 0,091 (0,08–0,095) Ме/мл; TgL в контрольной группе – 15,8 (15,175–16,3) усл. ед., в основной – 15,6 (14,8–16,075) усл. ед.; содержание Imax в контрольной группе – 36 (33–38) мВ), в основной – (34,5 (33–37,25) мВ ( $p > 0,05$  для все показателей). Характерной особенностью показателей у больных со СЛВ по сравнению с аналогичными значениями в контрольной группе являлось достоверное увеличение содержания МДА (7,95 (7,21–8,96) и 5,36 (4,12–6,79) нмоль/мл соответственно), цитрулина (7,855 (6,675–8,57) и 4,855 (3,6–7,386) мкмоль/л), нитрит-ионов (10,858 (5,898–21,041) и 5,4316 (1,405–11,925) ммоль/л,) и достоверное снижение Smax (287 (265–298) и 324,5 (315,5–328,5) усл. ед. соответственно) ( $p < 0,05$  для всех показателей).

Таким образом, у больных со СЛВ в сравнении с женщинами контрольной группы выявлено повышение активности ПОЛ в виде высоких показателей МДА как в раннем (стадия+1) (контрольная группа – 5,69 (4,98–6,79) нмоль/мл; основная группа – 8,02 (7,31–8,89) нмоль/мл), так и в позднем (+2) (4,23 (3,23–6,08) и 7,95 (7,21–8,88) нмоль/мл соответственно) постменопаузальном периодах ( $p < 0,001$  для всех показателей); цитрулина в раннем (8,03 (4,8 (3,8–7,5) мкмоль/л и 6,52–8,48) мкмоль/л;  $p < 0,001$ ) и позднем (5,67 (2,95–7,22) и 7,75 (6,86–8,48) мкмоль/л;  $p < 0,05$ ) периодах; нитрит-ионов в раннем (2,56 (0,6–10,48) и 11,95 (6,14–21,24) ммоль/л;  $p < 0,05$ ) постменопаузальном периоде и снижение Smax в раннем (323,0 (316,0–326,0) и 287,0 (265,75–298,0) усл. ед.) и позднем (325,0 (315,0–338,5) и 287,0 (265,25–297,0) усл. ед. соответственно) постменопаузальном периодах (для всех показателей  $p < 0,001$ ).

У больных со СЛВ диагностировано повышение активности ПОЛ со снижением обрыва цепей (Smax) антиоксидантной системы, что отражало напряжение компенсаторно-приспособительных процессов в организме, возникших в раннем постменопаузальном периоде.

На основании полученных результатов исследования ПОЛ в венозной крови разработаны диагностические критерии СЛВ. Так, при значении МДА в венозной крови, равном 6,79 нмоль/мл и более, повышается вероятность наличия СЛВ. По результатам ROC-анализа, чувствительность, специфичность и точность данного показателя составили 86,2; 77,5 и 95,5% соответственно. Площадь AUC – 0,848 (рис. 4).

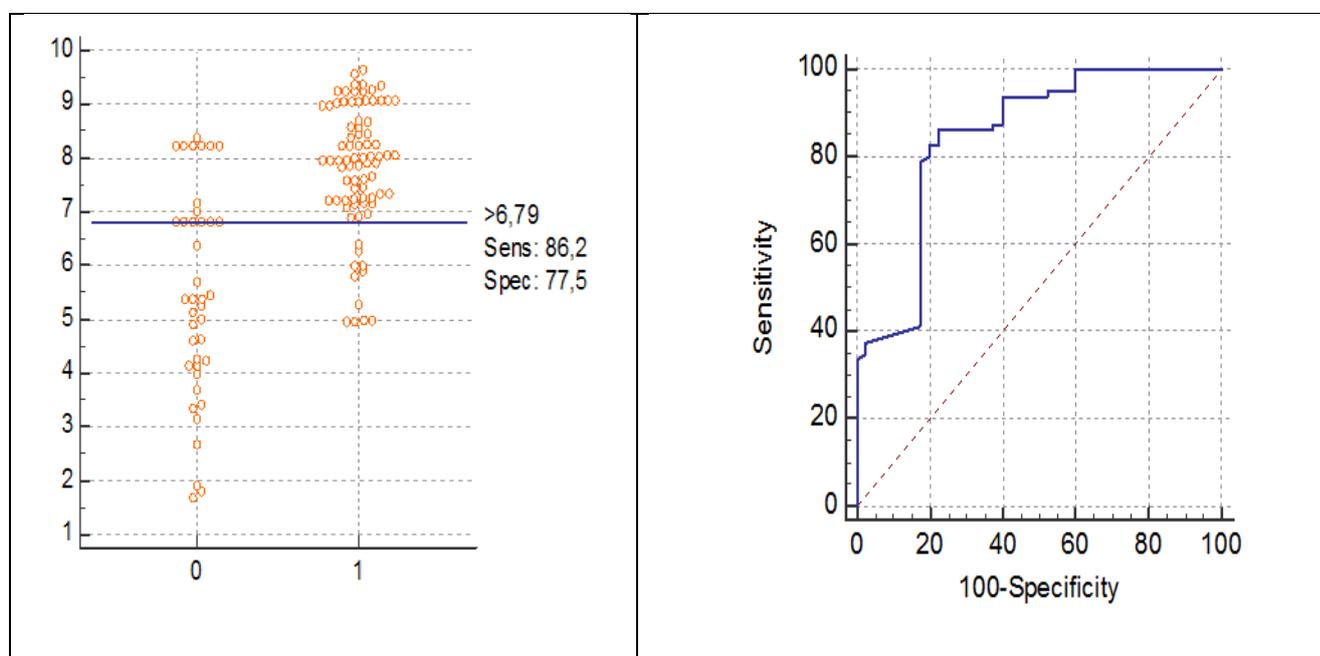


Рисунок 4 – ROC-кривая чувствительности и специфичности показателя содержания малонового диальдегида в венозной крови у больных со склероатрофическим лишеном вульвы (1) и женщин контрольной группы (0)

Определение в венозной крови показателя Smax является дополнительным методом диагностики СЛВ. При значении, равном 299,0 усл. ед. и менее, повышается вероятность диагностики СЛВ. По результатам ROC-анализа чувствительность, специфичность и точность данного показателя составили 80,0; 92,5 и 95,5% соответственно. Площадь AUC – 0,895 (рис. 5).

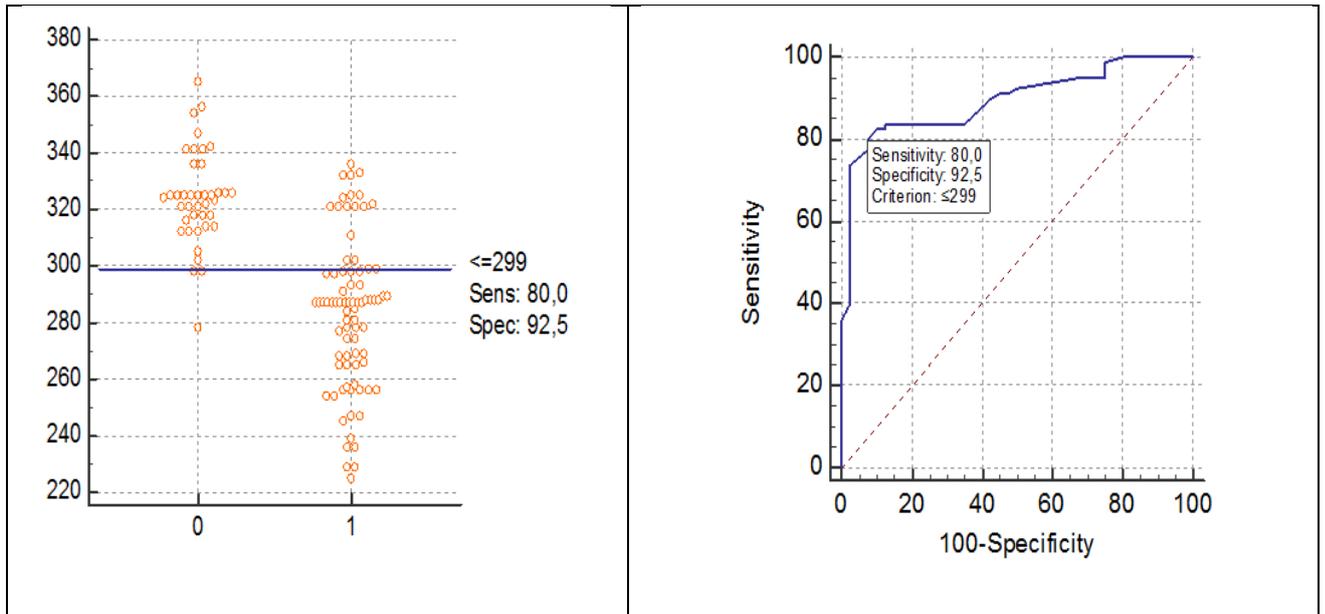


Рисунок 5 – ROC-кривая чувствительности и специфичности показателя содержания Smax в венозной крови у больных склероатрофическим лихеном вульвы (1) и практически здоровых женщин (0)

Диагностирована слабая обратная корреляционная связь между Smax, уровнем тестостерона ( $r = -0,38$ ) и гистамина ( $r = -0,29$ ) ( $p < 0,05$  для всех показателей). Диагностированное увеличение содержания гистамина и снижение Smax в сыворотке крови больных СЛВ в раннем постменопаузальном периоде свидетельствуют об обрыве цепей антиоксидантной системы и, соответственно, о повышении напряжения компенсаторно-приспособительных процессов.

#### 4.2. Результаты применения функциональных методов исследования

Всем пациенткам выполнены бимануальный гинекологический осмотр, расширенная вульвоскопия (пробы с 3%-ным раствором уксусной кислоты и с 1%-ным раствором толуидинового синего), биопсия с морфологическим исследованием ткани вульвы, оценка состояния микроциркуляции кожи в области вульвы с помощью доплеровской флоуметрии.

В результате вульвоскопии у больных со СЛВ выявлены доброкачественная гипертрофия эпидермиса – у 80 пациенток (100%), пунктация – у 40 (50%), атипичные сосуды с увеличением расстояния между капиллярами – у (37,5%),

аваскулярные участки – у 20 (25%). После обработки вульвы 3%-ным раствором уксусной кислоты патологический эпителий окрасился в белый цвет у 30 больных (37,5%). Лейкоплакия имела вид белесоватых бляшек, гладких и слегка приподнятых над окружающей тканью, с отчетливо очерченными границами. Йод-негативные участки эпителия вульвы при проведении пробы с 1%-ным раствором толуидинового синего диагностированы у 80 (100%) больных. У 30 (37,5%) женщин со СЛВ одновременно диагностированы мозаика, пунктация и кератоз.

В результате гистологического исследования ткани вульвы у больных со СЛВ выявлено утолщение эпителия за счет избыточного ороговения с эрозиями и изъязвлением. Обнаруживались также отек верхнего отдела дермы с мелкоклеточной инфильтрацией, участками склероза, гиперкератоз, снижение количества меланоцитов, уменьшение высоты многослойного эпителия, незначительное содержание эластичных и гомогенизирование коллагеновых волокон. У 30 больных (37,5%) выявлена плоскоклеточная гиперплазия (лейкоплакия) в виде утолщения эпителия с акантозом, пара- и гиперкератозом, митозом в базальном слое эпидермиса.

Всем пациенткам обследованных групп выполнено исследование микроциркуляции кожи в области вульвы методом лазерной доплеровской флоуметрии с помощью лазерного анализатора кровотока (табл. 19).

В результате исследования состояния микроциркуляции вульвы методом лазерной доплеровской флоуметрии получено достоверное увеличение показателей среднего арифметического значения микроциркуляции (М) (контрольная группа – 11,4 (10,07–12,31) пф. ед.; основная группа – 17,92 (15,68–20,39) пф. ед.; миогенной активности (МА) (1,23 (1,06–1,43) и 1,58 (1,32–1,87) Гц соответственно), дыхательного ритма (Д) (0,87 (0,64–1,04) и 1,13 (0,96–1,36) Гц) у больных со СЛВ ( $p < 0,05$  для всех показателей) в сравнении с показателями микроциркуляции женщин контрольной группы. У пациенток основной группы также выявлено достоверное снижение коэффициента вариации (Kv) – 29,89 (27,24–32,62) и 19,18 (17,18–23,38) соответственно;  $p < 0,05$ ), среднеквадратического отклоне-

ния показателя микроциркуляции ( $\sigma$ ) (3,23 (2,96–3,78) пф. ед. и 2,63 (2,08–4,08) пф. ед.;  $p < 0,05$ ), миогенного тонуса (МТ) (2,6 (2,17–3,09) и 1,81 (1,33–2,73);  $p < 0,01$ ), периферического шунтирования (ПШ) (1,54 (1,02–2,17) и 1,22 (0,97–1,66);  $p < 0,05$ ) в сравнении с показателями женщин контрольной группы. Показатели сердечного ритма (С) (0,69 (0,45–0,92) и 0,69 (0,57–0,84) Гц соответственно), нейрогенного тонуса (НТ) (1,86 (1,33–2,43) и 1,39 (1,11–2,19)); нейрогенной активности (НА) (1,99 (1,08–1,13) и 1,9 (1,54–2,31)) сосудов вульвы были сопоставимы женщин обеих групп ( $p > 0,05$  для всех показателей).

Таблица 19 – Показатели микроциркуляции кожи в области вульвы у женщин обследованных групп, Me (Q 25%–Q 75%)

Показатели ЛАКК		Основная группа			Контрольная группа		
		постменопаузальный период					
		ранний (1–6 лет)	поздний (7 лет и более)	всего	ранний (1–6 лет)	поздний (7 лет и более)	всего
		n = 46	n = 34	n = 80	n = 25	n = 15	n = 40
М, пд. ед.	М	17,46 <sup>xx</sup>	18,07 <sup>ww</sup>	17,92*	11,56	10,84	11,4
	Q 25%– Q 75%	15,48– 21,77	15,76– 18,998	15,68– 20,39	10,12– 12,36	10,04– 12,01	10,07– 12,31
Кv	М	19,32 <sup>xx</sup>	19,01 <sup>ww</sup>	19,18*	30,45	28,0	29,89
	Q 25%– Q 75%	17,15– 23,81	16,34– 22,12	17,18– 23,38	29,32– 33,14	25,86– 31,13	27,24– 32,62
Сигма, пд. еф.	М	2,495	2,64	2,63*	3,24	3,19	3,23
	Q 25%– Q 75%	2,07–4,03	2,13–4,18	2,08– 4,08	2,98–3,78	2,88–3,71	2,96– 3,78
МТ	М	1,79 <sup>x</sup>	1,85	1,81*	2,72	2,43	2,6
	Q 25%– Q 75%	1,35–2,49	1,25–2,78	1,33– 2,73	2,24–3,12	2,06–2,87	2,17– 3,09

Показатели ЛАКК		Основная группа			Контрольная группа		
		постменопаузальный период					
		ранний (1–6 лет) n = 46	поздний (7 лет и более) n = 34	всего n = 80	ранний (1–6 лет) n = 25	поздний (7 лет и более) n = 15	всего n = 40
НТ	М	1,3 <sup>x</sup>	1,42	1,39	2,26 <sup>zz</sup>	1,43	1,86
	Q 25%– Q 75%	1,03–2,14	1,15–2,23	1,11– 2,19	1,82–3,0	0,98–1,73	1,33– 2,43
ПШ	М	1,21	1,24 <sup>ww</sup>	1,22 <sup>*</sup>	1,2 <sup>z</sup>	2,26	1,54
	Q 25%– Q 75%	1,08–1,86	0,92–1,61	0,97– 1,66	0,88–1,66	1,57–2,37	1,02– 2,17
НА, Гц	М	1,98 <sup>x</sup>	1,83 <sup>w</sup>	1,9	1,44 <sup>zz</sup>	2,65	1,995
	Q 25%– Q 75%	1,73–2,47	1,35–2,25	1,54– 2,31	1,12–2,14	2,08–3,05	1,23– 2,66
МА, Гц	М	1,59 <sup>x</sup>	1,58 <sup>w</sup>	1,58 <sup>*</sup>	1,22	1,36	1,23
	Q 25%– Q 75%	1,36–1,87	1,31–1,84	1,32– 1,87	1,05–1,37	1,12–1,46	1,06– 1,43
Д, Гц	М	1,15 <sup>xx</sup>	1,12 <sup>w</sup>	1,13 <sup>*</sup>	0,78	0,98	0,87
	Q 25%– Q 75%	1,1–1,34	0,93–1,35	0,96– 1,36	0,66–1,04	0,63–1,15	0,64– 1,04
С, Гц	М	0,64 <sup>z</sup>	0,78	0,69	0,47	0,65	0,69
	Q 25%– Q 75%	0,54–0,75	0,64–0,87	0,57– 0,84	0,32–0,78	0,43–0,89	0,45– 0,92

Примечание. Статистическая значимость различий: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,001$  – с контрольной группой; x –  $p < 0,05$ ; xx –  $p < 0,001$  – показателей раннего постменопаузального периода исследуемой и контрольной групп; w –  $<0,05$ ; ww –  $p < 0,001$  – показателей позднего постменопаузального периода исследуемой и контрольной групп; z –  $<0,05$ ; zz –  $p < 0,001$  – показателей раннего и позднего периодов постменопаузального периодов.

У больных со СЛВ выявлено значительное увеличение перфузии крови (М) в тканях вульвы на фоне увеличения амплитуды дыхательных колебаний (Д),

обусловленное повышением миогенной активности (МА) и снижением периферического шунтирования (ПШ), соответствующие гиперемическому типу нарушения микроциркуляции ткани вульвы, диагностированные как в ранней (стадия+1), так и в поздней (стадия+2) стадиях постменопаузального периода.

На основании исследований микроциркуляции кожи в области вульвы методом лазерной доплеровской флоуметрии разработаны дополнительные критерии, позволяющие с высокой вероятностью диагностировать СЛВ у женщин в постменопаузальном периоде. Так, при значении средней скорости кровотока (М), равном 13,01 пф. ед. и более, диагностируют СЛВ. По результатам ROC-анализа чувствительность, специфичность и точность данного показателя составили 96,2; 90,0 и 95,5% соответственно. Площадь AUC – 0,921 (рис. 6).

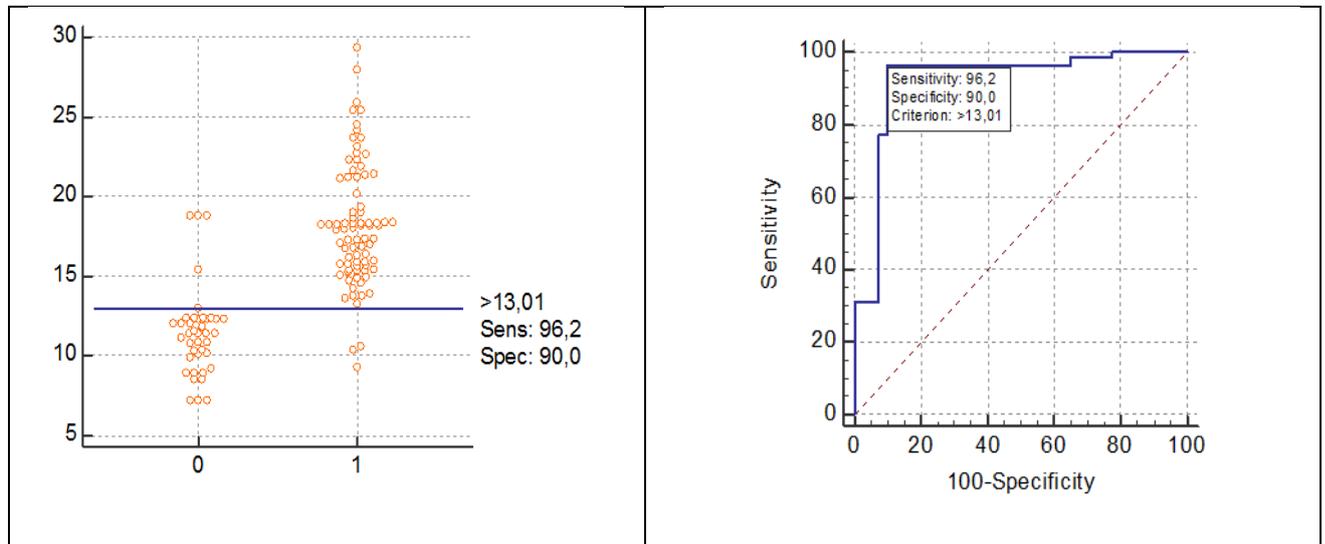


Рисунок 6 – ROC-кривая чувствительности и специфичности показателя содержания М в венозной крови у пациенток со склероатрофическим лихеном вульвы (1) и женщин контрольной группы (0)

Дополнительным критерием диагностики, позволяющим с высокой вероятностью диагностировать СЛВ, является определение коэффициента вариации (Кv) при исследовании микроциркуляции вульвы методом ЛАКК. Так, при значении Кv, равном 24,87 и менее, диагностируют СЛВ. По результатам ROC-анализа, чувствительность, специфичность и точность данного показателя составили 92,5; 92,5 и 95,5% соответственно. Площадь AUC – 0,927 (рис. 7).

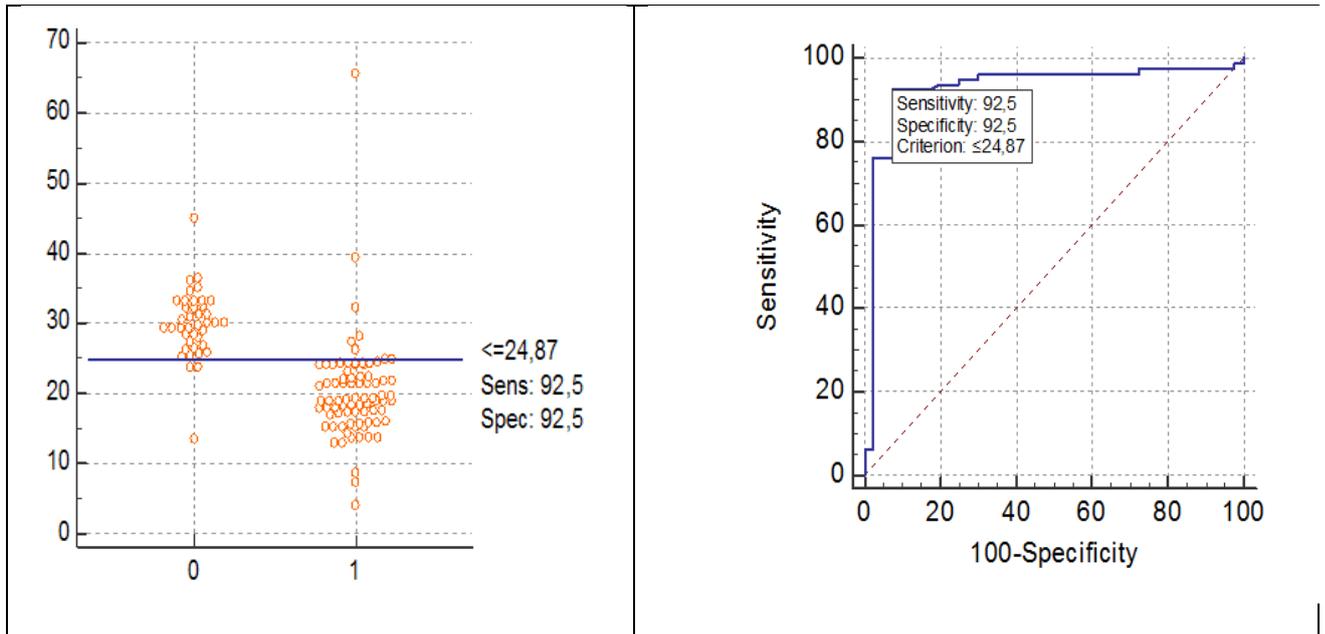


Рисунок 7 – ROC-кривая чувствительности и специфичности коэффициента вариации в венозной крови у пациенток со склероатрофическим лихеном вульвы (1) и женщин контрольной группы (0)

Выявлена слабая прямая корреляционная зависимость между уровнем тестостерона в сыворотке крови и  $K_v$  ( $r = +0,24$ ) и миогенным тонусом сосудов кожи в области вульвы (МТ) ( $r = +0,22$ ) ( $p < 0,05$  для всех показателей). Полученные результаты свидетельствуют о том, что при гипоэстрогении и гипоандрогении происходит нарушение микроциркуляции кожи в области вульвы со снижением миогенного тонуса сосудов,  $K_v$ , что лежит в основе нарушения микроциркуляции ткани вульвы по гиперемическому типу как в ранней (стадия+1), так и в поздней (стадия+2) стадии постменопаузального периода.

Предложен неинвазивный метод диагностики СЛВ с использованием лазерной доплеровской флоуметрии микроциркуляции кожи в области вульвы для оценки характера подэпителиального кровотока и получен патент на изобретение 2663309 от 27.06.2016 «Способ диагностики крауроза вульвы у женщин в менопаузе» у женщин постменопаузального периода.

## Резюме к главе 4

В результате проведенного исследования выявлены следующие характерные особенности больных СЛВ в постменопаузальном периоде: наличие гипоэстрогения в ранней стадии (стадия+1) с дальнейшим снижением показателя содержания эстрадиола в поздней (стадия+2), гипоандрогении в виде снижения содержания кортизола и тестостерона в крови в поздней стадии (стадия+2) постменопаузального периода в сравнении с аналогичными показателями группы контроля; высокое содержание гистамина; дисфункция эндотелия сосудов с увеличением количества ДЭК в венозной крови; напряжением компенсаторно-приспособительных реакций организма (повышение активности ПОЛ со снижением обрыва цепей (Smax) антиоксидантной системы); нарушения микроциркуляции ткани вульвы в виде гиперемического типа с увеличением перфузии крови (М), амплитуды дыхательных колебаний (Д), повышения миогенной активности (МА) и снижения периферического шунтирования (ПШ).

На основании полученных результатов были разработаны дополнительные критерии, позволяющие с высокой вероятностью диагностировать СЛВ: уровень эстрадиола в сыворотке крови, равный 20,3 пг/мл и менее (по результатам ROC-анализа, чувствительность, специфичность и точность данного показателя составили 82,5; 100,0 и 67,5% соответственно, площадь AUC – 0,782); содержание гистамина в крови, равное или более 0,2 нг/мл (по результатам ROC-анализа, чувствительность, специфичность и точность данного показателя составили 75,0; 77,5 и 67,5% соответственно. Площадь AUC – 0,787); количество ДЭК в венозной крови, равное и более 5 ДЭ шт/камере Горяева (по результатам ROC-анализа, чувствительность, специфичность и точность данного показателя составили 70,0; 100,0 и 95,5% соответственно, площадь AUC – 0,914); показатели ПОЛ: уровень МДА в венозной крови, равный и более 6,79 нмоль/мл (86,2; 77,5 и 95,5% соответственно, площадь AUC – 0,848) и содержание Smax в венозной крови, равное и менее 299,0 усл. ед. (80,0; 92,5 и 95,5% соответственно, площадь AUC – 0,895); исследование микроциркуляции вульвы методом лазерной допле-

ровской флоуметрии: показатель средней скорости кровотока (M), равный и более 13,01 пф. ед. (по результатам ROC-анализа, чувствительность, специфичность и точность данного показателя составили 96,2; 90,0 и 95,5% соответственно, площадь AUC – 0,921); Kv, равный и менее 24,87 (92,5; 92,5 и 95,5% соответственно, площадь AUC – 0,927).

Применение доступных дополнительных методов в комплексе позволяет более точно и своевременно диагностировать СЛВ, а значит, более эффективно провести лечение больных.

## Глава 5. РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ СКЛЕРОАТРОФИЧЕСКОГО ЛИХЕНА ВУЛЬВЫ У ЖЕНЩИН ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ПЕРИОДА

### 5.1. Лечение склероатрофического лихена вульвы у женщин постменопаузального периода

На первом этапе всем больным СЛВ (N 90.4 по МКБ-10) проведено консервативное лечение топическими КС, которые наносили тонким слоем, применяя в минимальных количествах, достаточных для покрытия всего пораженного участка, два раза в сутки до улучшения состояния в течение трех месяцев.

В динамике через три и шесть месяцев после консервативного лечения выполнена оценка состояния микроциркуляции кожи в области вульвы с помощью лазерной доплеровской флоуметрии (табл. 21).

После проведенного местного лечения у больных СЛВ в постменопаузальном периоде выявлено улучшение в виде уменьшения : среднего арифметического значения микроциркуляции (М) крови (ранний (+1) период: контрольная группа – 11,56 (10,12–12,3) пф. ед., исходное состояние – 17,46 (15,48–21,77) пф. ед.), через 3 месяца после лечения – 14,74 (14,02–16,16) пф. ед., через 6 месяцев – 16,58 (14,57–18,09) пф. ед.;  $p_{исх.-к.гр.} < 0,001$ ;  $p_{исх.-3мес.} < 0,001$ ;  $p_{3мес.-6мес.} < 0,05$ ); поздний (+2): контрольная группа – 10,84 (10,04–12,01) пф. ед., исходное состояние – 18,07 (15,76–18,99) пф. ед., через 3 месяца – 14,59 (12,54–17,84) пф. ед., через 6 месяцев – 15,21 (12,43–18,06) пф. ед.;  $p_{исх.-к.гр.} < 0,001$ ;  $p_{исх.-3мес.} < 0,001$ ;  $p_{исх.-6мес.} < 0,05$ ); увеличения следующих показателя миогенного тонуса (МТ) сосудов вульвы (ранний (+1): контрольная группа – 2,72 (2,24–3,12), исходное состояние – 1,79 (1,35–2,49), через 3 месяца – 2,7 (1,99–2,49), через 6 месяцев – 1,95 (1,65–2,64);  $p_{исх.сост.-к.гр.} < 0,05$ ;  $p_{исх.сост.-ч/з 3 мес.} < 0,001$ ;  $p_{ч/з 3 мес.-ч/з 6 мес.} < 0,05$ ); поздний (+2): контрольная группа – 2,43 (2,06–2,87), исходное состояние – 1,85 (1,25–2,78), через 3 месяца – 2,92 (2,19–3,73), через 6 месяцев –

2,035 (1,65–2,51);  $p_{\text{исх. сост.} - \text{ч/р 3 мес.}} < 0,05$ ;  $p_{\text{ч/з 3 мес.} - \text{ч/з 6 мес.}} < 0,001$ ); коэффициента вариации ( $K_v$ ) (ранний (+1): контрольная группа – 30,45 (29,32–33,14), исходное состояние – 19,32 (17,15–23,81), через 3 месяца – 21,03 (17,77–24,11), через 6 месяцев – 17,69 (14,78–22,57);  $p_{\text{исх.-к.гр.}} < 0,001$ ); поздний (+2): контрольная группа – 28,0 (25,86–31,13), исходное состояние – 19,01 (16,34–22,12), через 3 месяца после лечения – 19,18 (16,93–22,63), через 6 месяцев – 20,79 (17,61–22,46);  $p_{\text{исх.-к.гр.}} < 0,001$ )

По данным ЛАКК, периферическое шунтирование сосудов кожи в области вульвы у больных СЛВ в раннем (+1) постменопаузальном периоде не страдало (ранний (+1) период: контрольная группа – 1,2 (0,88–1,66), исходное состояние – 1,21 (1,08–1,86), через 3 месяца – 1,22 (1,02–1,84), через 6 месяцев – 1,46 (1,005–1,79);  $p > 0,05$  всех показателей) в сравнении с пациентками в позднем (+2) (контрольная группа – 2,26 (1,57–2,37), исходное состояние – 1,24 (0,92–1,61), через 3 месяца – 1,0 (0,82–1,23), через 6 месяцев – 1,22 (0,93–1,56);  $p_{\text{исх. сост.-к.гр.}} < 0,001$ ) периоде.

Очевидно, нарушение периферического шунтирования сосудов кожи вульвы являлось результатом длительного течения заболевания и причиной низкой эффективности консервативного лечения СЛВ в позднем (+2) постменопаузальном периоде.

Однако местное лечение СЛВ способствовало временному улучшению состояния микроциркуляции кожи через 3 месяца с ухудшением показателей ЛАКК до исходного уровня через 6 месяцев после лечения как в раннем (+1), так и в позднем (+2) постменопаузальном периоде в виде увеличения среднеквадратического отклонения ( $\sigma$ ), снижения миогенного (МТ) и нейрогенного (НТ) тонуса, увеличения дыхательного ритма (Д ритма), что соответствовало застойному типу кровотока.

Таблица 21 – Показатели микроциркуляции кожи в области вульвы у больных склероатрофическим лихеном вульвы в постменопаузальном периоде после консервативного лечения через три и шесть месяцев по данным лазерного анализатора кровотока

Показатели ЛАКК		Основная группа (после консервативного лечения)						Контрольная группа	
		ранний период (+1)			поздний период (+2)			ранний период (+1)	поздний период (+2)
		исходное состояние	через 3 месяца	через 6 месяцев	исходное состояние	через 3 месяца	через 6 месяцев		
		n = 46			n = 34			n = 25	n = 15
М (пф. ед.)	Me	17,46 <sup>**</sup>	14,74 <sup>xx z</sup>	16,58	18,07 <sup>**</sup>	14,59 <sup>xx</sup>	15,21 <sup>x</sup>	11,56	10,84
	Q25% –Q75%	15,48–21,77	14,02–16,16	14,57–18,09	15,76–18,998	12,54– 17,84	12,43–18,06	10,12–12,36	10,04–12,01
Кv	Me	19,32 <sup>**</sup>	21,03	17,69	19,01 <sup>**</sup>	19,18	20,79	30,45	28,0
	Q25% –Q75%	17,15–23,81	17,77–24,11	14,78–22,57	16,34–22,12	16,93– 22,63	17,61–22,46	29,32–33,14	25,86–31,13
Сиг ма (пф. ед.)	Me	2,495	3,89 <sup>xx zz</sup>	2,67	2,64	4,24 <sup>x</sup>	2,78 <sup>zz</sup>	3,24	3,19
	Q25% –Q75%	2,07–4,03	2,99–5,67	2,47–3,015	2,13–4,18	3,33–4,89	2,54–3,19	2,98–3,78	2,88–3,71
MT	Me	1,79 <sup>*</sup>	2,7 <sup>xx z</sup>	1,95	1,85	2,92 <sup>x</sup>	2,035 <sup>zz</sup>	2,72	2,43
	Q25% –Q75%	1,35–2,49	1,99–4,75	1,65–2,64	1,25–2,78	2,19–3,73	1,65–2,51	2,24–3,12	2,06–2,87

Показатели ЛАКК		Основная группа (после консервативного лечения)						Контрольная группа	
		ранний период (+1)			поздний период (+2)			ранний период (+1)	поздний период (+2)
		исходное состояние	через 3 месяца	через 6 месяцев	исходное состояние	через 3 месяца	через 6 месяцев		
		n = 46			n = 34			n = 25	n = 15
НТ	Me	1,3 <sup>*</sup>	2,1 <sup>xx zz</sup>	1,5	1,42	2,97 <sup>xx</sup>	1,65 <sup>zz</sup>	2,26 <sup>zz</sup>	1,43
	Q25% –Q75% <sub>oo</sub>	1,03–2,14	1,79–3,44	1,29–1,87	1,15–2,23	2,08–3,55	1,37–1,94	1,82–3,0	0,98–1,73
ПШ	Me	1,21	1,22	1,46	1,24 <sup>**</sup>	1,0	1,22	1,2 <sup>z</sup>	2,26
	Q25% –Q75% <sub>oo</sub>	1,08–1,86	1,02–1,84	1,005–1,79	0,92–1,61	0,82–1,23	0,93–1,56	0,88–1,66	1,57–2,37
НА (Гц)	Me	1,98 <sup>*</sup>	1,78 <sup>x</sup>	1,7 <sup>x</sup>	1,83 <sup>*</sup>	1,58 <sup>x</sup>	1,69	1,44 <sup>zz</sup>	2,65
	Q25% –Q75% <sub>oo</sub>	1,73–2,47	1,46–2,17	1,56–1,99	1,35–2,25	1,19–1,87	1,46–2,04	1,12–2,14	2,08–3,05
МА (Гц)	Me	1,59 <sup>*</sup>	1,36 <sup>x</sup>	1,29 <sup>x</sup>	1,58 <sup>*</sup>	1,51	1,44	1,22	1,36
	Q25% –Q75% <sub>oo</sub>	1,36–1,87	1,045–1,63	1,13–1,62	1,31–1,84	1,23–1,70	1,16–1,72	1,05–1,37	1,12–1,46

Показатели ЛАКК		Основная группа (после консервативного лечения)						Контрольная группа	
		ранний период (+1)			поздний период (+2)			ранний период (+1)	поздний период (+2)
		исходное состояние	через 3 месяца	через 6 месяцев	исходное состояние	через 3 месяца	через 6 месяцев		
		n = 46			n = 34			n = 25	n = 15
Д (рит м) (Гц)	Me	1,15 <sup>**</sup>	1,12	1,12 <sup>x</sup>	1,12 <sup>*</sup>	0,98 <sup>xс</sup>	0,88 <sup>xz</sup>	0,78 <sup>w</sup>	0,98
	Q25% –Q75%	1,1–1,34	1,02–1,18	0,97–1,16	0,93–1,35	0,87–1,13	0,64–1,09	0,66–1,04	0,63–1,15
С (рит м) (Гц)	Me	0,64	0,75 <sup>x</sup>	0,64	0,78	0,65 <sup>xс</sup>	0,67	0,47	0,65
	Q25% –Q75%	0,54–0,75	0,65–0,86	0,57–0,86	0,64–0,87	0,56–0,83	0,56–0,86	0,32–0,78	0,43–0,89

Примечание. Статистическая значимость различий: \* -  $p < 0,05$  с контрольной группой; \*\* –  $p < 0,001$  – с контрольной группой; x –  $p < 0,05$ ; xx –  $p < 0,001$  – показателей с исходным состоянием; z –  $p < 0,05$ , zz –  $p < 0,01$  – через 3 и 6 месяцев после лечения; с –  $p < 0,05$ ; cc –  $p < 0,01$  – через 3 месяца после лечения в раннем и через 6 месяцев в позднем постменопаузальном периоде; w –  $p < 0,05$ ; cc –  $p < 0,01$  – через 6 месяцев после лечения в раннем и позднем постменопаузальном периоде.

В результате проведенного консервативного лечения СЛВ у 46 (100%) пациенток в раннем (стадия+1) и у 6 больных (17,65%) в позднем (стадия+2) постменопаузальном периоде произошло достоверное уменьшение проявлений генитоуринарного синдрома в виде исчезновения зуда, жжения и увлажнения кожи и слизистой вульвы. Консервативное лечение СЛВ у 28 пациенток (82,35%) в позднем (+2) постменопаузальном периоде оказалось неэффективным. Их продолжали беспокоить зуд и боль в области вульвы (вульводиния), сопровождаемые психовегетативными нарушениями в виде повышенной раздражительности, плаксивости, нарушения сна и сниженного настроения.

На втором этапе при отсутствии эффекта от консервативной терапии 28 пациенткам со СЛВ в позднем (+2) постменопаузальном периоде выполнен аутолипофилинг в очаги склероатрофического лишена вульвы. Все пациентки оформили информированное согласие. Под комбинированным наркозом после инфильтрации подкожно-жировой клетчатки в области гипогастрия раствором Клайна выполняли забор жировой ткани в объеме 10–20 мл в зависимости от площади поражения. Полученную жировую ткань декантировали от инфильтрационного раствора. Затем выполняли эмульсификацию жировой ткани с помощью специальной канюли для нанографтинга. Полученную фракцию жира вводили в пораженный участок линейно-ретроградной техникой в объеме 10–20 мл субмукозно инсулиновым шприцом с иглой 26G при равномерном распределении в области очага склероатрофического лишена вульвы. В послеоперационном периоде выполнялась антисептическая обработка области операции, рекомендовалось ношение компрессионного белья на области липосакции. По разработанному способу методу аутолипофилинга получен патент на изобретение 2662424 от 11.07.2016 «Способ лечения крауроза вульвы женщин менопаузального и постменопаузального периода».

Через три и шесть месяцев после аутолипофилинга очагов склероатрофического лишена вульвы выполнено исследование микроциркуляции кожи в области вульвы с помощью лазерной доплеровской флоуметрии. Показатели ЛАКК представлены в таблице 22.

Таблица 22 – Показатели микроциркуляции кожи в области вульвы у больных со склероатрофическим лишеном вульвы в позднем (+2) постменопаузальном периоде по данным лазерной доплеровской флоуметрии до и после хирургического лечения Me (Q 25%–Q 75%)

Показатели ЛАКК		Основная группа				Контроль- ная группа
		исходное состояние	лечение			
			консервативное	хирургическое		
			через 6 месяцев	через 3 месяца	через 6 месяцев	
		n = 80	n = 34	n = 28	n = 28	n = 40
M, пф.ед.	Me	18,07**	15,21** xx	11,44 xx ww	10,7 xx bb	11,4
	Q25% –Q75%	15,76–18,99	12,43–18,06	11,3– 15,07	9,5–12,5	10,07– 12,31
Kv	Me	19,01**	20,79**	24,7 xx ww	29,7 xx bb	29,89
	Q25% –Q75%	16,34–22,12	17,61–22,46	22,68– 25,8	26,7–30,4	27,24– 32,62
Сигма, пф. ед.	Me	2,64	2,78	3,21 xx ww	4,12 xx bb	3,23
	Q25% –Q75%	2,13–4,18	2,54–3,19	2,96–3,64	3,6–4,37	2,96–3,78
MT	Me	1,85	2,035** x	2,44 xx w	4,18** xx	2,6
	Q25% –Q75%	1,25–2,78	1,65–2,51	2,33–2,59	3,25–4,91	2,17–3,09
HT	Me	1,42** xx	1,65** x	1,99 w	2,45 x b	1,86
	Q25% –Q75%	1,15–2,23	1,37–1,94	1,52–2,43	1,86–2,9	1,33–2,43
ПШ	Me	1,24**	1,22 xx	1,20 xx zz	0,91** xx bb	2,26
	Q25% –Q75%	0,92–1,61	0,93–1,56	0,88–1,29	0,58–1,04	1,57–2,37
HA, Гц	Me	1,83**	1,69** x	1,50 x	1,56 x	2,0
	Q25% –Q75%	1,35–2,25	1,46–2,04	1,16–1,99	1,27–1,77	1,2–2,6

Показатели ЛАКК		Основная группа				Контроль- ная группа
		исходное состояние	лечение			
			консервативное	хирургическое		
			через 6 месяцев	через 3 месяца	через 6 месяцев	
		n = 80	n = 34	n = 28	n = 28	n = 40
МА, Гц	Me	1,58*	1,44* <sup>x</sup>	1,20 <sup>xz</sup>	0,90* <sup>xx</sup>	1,2
	Q25% –Q75%	1,31–1,84	1,16–1,72	0,88–1,29	0,58–1,03	1,1–1,4
Д (ритм), Гц	Me	1,12*	0,88 <sup>x</sup>	0,75* <sup>xx ww</sup>	0,97* <sup>bb</sup>	0,9
	Q25% –Q75%	0,93–1,35	0,64–1,09	0,59–1,07	0,70–1,23	0,6–1,0
С (ритм), Гц	Me	0,78	0,67	0,68	0,73	0,7
	Q25% –Q75%	0,64–0,87	0,56–0,86	0,53–1,07	0,65–1,09	0,4–0,9

Примечание. Статистическая значимость различий: \* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,01$  с контрольной группой; x –  $p < 0,05$ , xx –  $p < 0,01$  – с исходным состоянием; w –  $p < 0,05$ , ww –  $p < 0,01$  – показателей через 6 месяцев после терапевтического лечения и через 3 месяца после хирургического лечения; b –  $p < 0,05$ , bb –  $p < 0,01$  – показателей через 6 месяцев после терапевтического лечения и через 6 месяцев после хирургического лечения; z –  $p < 0,05$ , zz –  $p < 0,01$  – показателей через 3 и 6 месяцев после хирургического лечения.

Кроме того, клинически все больные со СЛВ после аутолипофилинга отмечали уменьшение симптомов генитоуринарного синдрома. Через три месяца после аутолипофилинга в очаги склероатрофического лишена вульвы наблюдалось улучшение состояния кожи, слизистой малых и больших половых губ у всех пациенток (100%) в виде увлажнения слизистой, эластичности, область измененных участков приобрела розовый оттенок, исчезли зуд, жжение и сухость. Через 6 месяцев после консервативного лечения КС генитоуринарный синдром диагностирован у 37,5% у больных СЛВ, через три месяца после аутолипофилинга – у 32,5%, а через 6 месяцев – у 18,75% ( $p < 0,05$  для всех показателей). А у 18,75% пациенток имело место значительное улучшение в виде уменьшения зуда и жжения.

По данным лазерной доплеровской флоуметрии, через три месяца выявлено достоверное уменьшение среднего арифметического значения микроциркуляции (М) (исходное состояние – 18,07 (15,76–18,99) пф. ед.; через 6 месяцев после консервативного лечения – 15,21 (12,43–18,06) пф. ед., через 3 месяца после хирургического лечения – 11,44 (11,3–15,07) пф. ед.; через 6 месяца – 10,7 (9,5–12,5) пф. ед.; контрольная группа – 11,4 (10,07–12,31) пф. ед.;  $p_{\text{исх.}-6 \text{ мес. конс. леч.}} < 0,01$ ;  $p_{\text{исх.}-3 \text{ мес. хир. леч.}} < 0,01$ ;  $p_{\text{исх.}-6 \text{ мес. хир. леч.}} < 0,01$ ;  $p_{6 \text{ мес. конс. леч.}-3 \text{ мес. хир. леч.}} < 0,01$ ;  $p_{6 \text{ мес. конс. леч.}-6 \text{ мес. хир. леч.}} < 0,01$ ) и миогенной активности (МА) (исходное состояние – 1,58 (1,31–1,84) Гц; через 6 месяцев после консервативного лечения 1,44 (1,16–1,72) Гц; через 3 месяцев после хирургического лечения – 1,20 (0,88–1,29) Гц; через 6 месяцев после хирургического лечения – 0,90 (0,58–1,03) Гц; контрольная группа – 1,2 (1,1–1,4) Гц;  $p_{\text{исх.}-3 \text{ мес. хир. леч.}} < 0,05$ ;  $p_{\text{исх.}-6 \text{ мес. хир. леч.}} < 0,05$ ;  $p_{\text{ч/з 3 мес.}-\text{ч/з 6 мес. хир. леч.}} < 0,05$ ); увеличение Кв (исходное состояние – 19,01 (16,34–22,12); через 6 месяцев после консервативного лечения – 20,79 (17,61–22,46); через 3 месяцев после хирургического лечения – 24,7 (22,68–25,8); через 6 месяцев после хирургического лечения – 29,7 (26,7–30,4); контрольная группа – 29,89 (27,24–32,62);  $p_{\text{исх.}-3 \text{ мес. хир. леч.}} < 0,01$ ;  $p_{\text{исх.}-6 \text{ мес. хир. леч.}} < 0,01$ ;  $p_{\text{исх.}-6 \text{ мес. хир. леч.}} < 0,01$ ;  $p_{6 \text{ мес. конс. леч.}-3 \text{ мес. хир. леч.}} < 0,01$ ;  $p_{6 \text{ мес. конс. леч.}-6 \text{ мес. хир. леч.}} < 0,01$ ) и среднеквадратического отклонения ( $\sigma$ ) (исходное состояние – 2,64 (2,13–4,18) пф. ед.; через 6 месяцев после консервативного лечения – 2,78 (2,54–3,19) пф. ед.; через 3 месяца после хирургического лечения – 3,21 (2,96–3,64) пф. ед.; через 6 месяцев после хирургического лечения – 4,12 (3,6–4,37) пф. ед.; контрольная группа – 3,23 (2,96–3,78) пф. ед. ( $p_{\text{исх.}-3 \text{ мес. хир. леч.}} < 0,01$ ;  $p_{\text{исх.}-6 \text{ мес. хир. леч.}} < 0,01$ ;  $p_{\text{исх.}-6 \text{ мес. хир. леч.}} < 0,01$ ;  $p_{6 \text{ мес. конс. леч.}-3 \text{ мес. хир. леч.}} < 0,01$ ;  $p_{6 \text{ мес. конс. леч.}-6 \text{ мес. хир. леч.}} < 0,01$ ;  $p_{6 \text{ мес. конс. леч.}-6 \text{ мес. хир. леч.}} < 0,01$ ).

В результате аутолипофилинга у больных со СЛВ через три месяца достоверно улучшились показатели микроциркуляции кожи в области вульвы и пришли в соответствие со значениями женщин контрольной группы, показатели сохранялись и через 6 месяцев после лечения.

Однако периферическое шунтирование у больных СЛВ в позднем постменопаузальном периоде (+2), нарушенное в результате длительного течения заболевания, после аутолипофилинга восстановить не удалось.

Таким образом, консервативное лечение больных со СЛВ в постменопаузальном периоде способствовало временному улучшению состояния микроциркуляции кожи в области вульвы через 3 месяца с ухудшением показателей лазерной доплеровской флоуметрии до исходного уровня через 6 месяцев после лечения как в раннем (+1), так и в позднем (+2) постменопаузальном периоде. При отсутствии эффекта от консервативной терапии 28 больным СЛВ выполнен аутолипофилинг очагов склероатрофического лишена в пораженные участки кожи вульвы, слизистой малых и больших половых губ, что способствовало улучшению микроциркуляции кожи в области вульвы, а также достоверному уменьшению проявлений генитоуринарного и психологического синдромов у всех 28 больных.

Выявлены особенности микроциркуляции кожи в области вульвы у больных СЛВ в позднем (+2) постменопаузальном периоде в виде нарушения периферического шунтирования, что, очевидно, явилось результатом длительного течения заболевания и причиной низкой эффективности консервативного лечения.

Несмотря на высокую эффективность хирургического лечения больных со СЛВ, периферическое шунтирование в позднем постменопаузальном периоде (+2), нарушенное в результате длительного течения заболевания, восстановить не удалось.

## **5.2. Алгоритм ранней диагностики склероатрофического лишена вульвы у женщин постменопаузального периода**

Поскольку СЛВ приводит к снижению качества жизни женщин, а также является фактором риска развития канцерогенеза, представляется необходимым проведение идентификации статистически значимых факторов риска развития данной патологии и проведения ее дифференциальной диагностики.

Данные акушерско-гинекологического анамнеза, результаты клинико-лабораторного обследования пациенток позволили выделить диагностические критерии СЛВ.

Установлены наиболее информативные диагностические критерии СЛВ: лабораторные показатели медиаторов воспаления (ОР – 58,14), генитоуринарный синдром (ОР – 31,0), изменения микроциркуляции вульвы по данным ЛАКК (ОР – 22,13), изменения показателей гормонального фона (ОР – 12,48), данные анамнеза (ОР–6,39), психологический (ОР – 4,25) и вазомоторный (ОР – 4,14) синдромы (табл. 18).

Таблица 18 – Сводные данные о частоте ведущих гинекологических факторов возникновения склероатрофического лихена вульвы

№	Факторы риска	Основная группа		Контрольная группа		P	ОР	95% ДИ		Ранги
		n = 80		n = 40				от	до	
		абс.	%	абс.	%					
1	Анамнез $\sum$ 6,39									
1.1	Возраст 55–59 лет	55	68,0	11	27,5	<0,05	2,5	1,48	4,22	12
1.2	Поздний (+2) постменопаузальный период	47	58,5	15	37,5	<0,05	1,57	1,009	2,43	17
1.3	ВПЧ	29	36,25	6	15	<0,05	2,42	1,09	5,34	14
2	Вазомоторный синдром $\sum$ 4,14									
2.1	Приливы	30	37,5	7	17,5	<0,05	2,14	1,03	4,45	15
2.2	Повышенная потливость	36	45	9	22,5	<0,05	2,0	1,07	3,73	16
	Психологический синдром $\sum$ 4,25									
3.1	Раздражительность	34	42,5	4	10,0	<0,05	4,25	1,62	11,14	10
4	Генитоуринарный синдром $\sum$ 31,0									
4.1	Зуд	36	45	0	0	<0,001	18,5	2,63	129,99	2
4.1	Зуд	36	45	0	0	<0,001	18,5	2,63	129,99	2
4.2	Жжение	30	37,5	2	5	<0,05	7,5	1,89	29,82	8
4.3	Сухость	40	50	4	10	<0,001	5,0	1,92	12,99	9

№	Факторы риска	Основная группа		Контрольная группа		Р	ОР	95% ДИ		Ранги
		n = 80		n = 40				от	до	
		абс.	%	абс.	%					
5	Гормональный фон $\Sigma$ 12,48									
5.1	Эстрадиол (5–54,7 пг/мл) норма	61	76,25	40	100	<0,05				
5.2	Эстрадиол (до 4,9) снижение	19	23,75	0	0	<0,001	10,0	1,39	71,87	6
5.3	Эстрадиол (5,0–20,3 пг/мл)	66	82,5	12	30,0	<0,001	2,48	1,59	3,84	13
5.4	Эстрадиол (20,4 и более пг/мл)	14	17,5	28	70,0	<0,001				
6	Медиаторы воспаления $\Sigma$ 58,14									
6.1	Гистамин (0–1 нг/мл) норма	38	47,5	38	95					
6.2	Гистамин (более 1 нг/мл) увеличение	42	52,5	2	5	<0,001	10,5	2,68	41,19	5
6.3	ДЭК (2–4 ДЭ шт/камера Горяева) норма	24	30	40	100	<0,001				
6.4	ДЭК (5 и более ДЭ шт/ камера Горяева) повышение	56	70,0	0	0	<0,001	28,5	4,09	198,39	1

№	Факторы риска	Основная группа		Контрольная группа		P	ОР	95% ДИ		Ранги
		n = 80		n = 40				от	до	
ПОЛ										
6.5	МДА (до 6,79 нмоль/ мл) норма	9	11,25	31	77,5					
6.6	МДА (6,8 нмоль/мл и более) повышение	71	88,75	9	22,5	<0,001	3,14	1,88	5,23	11
Показатели БХЛ										
6.7	Smax (300 и более усл. ед) норма	16	20	38	95	<0,001				
6.8	Smax (299,0 и менее усл. ед.) снижение	64	80	2	5	<0,001	16,0	4,13	62,05	3
7	Показатели микроциркуляции кожи в области вульвы по данным ЛАКК $\Sigma$ 22,13									
7.1	М (до 13,01 пд. ед.) норма	3	3,75	36	90,0	<0,001				
7.2	М (13,02 пф. ед. и более) увеличение	77	96,25	4	10,0	<0,001	9,63	3,79	24,41	7
7.3	Kv (24,88 и выше) норма	5	6,25	37	92,5	<0,001				
7.4	Kv (24,87 и менее) сни- жение	75	93,75	3	7,5	<0,001	12,5	4,2	37,17	4

Установлены наиболее значимые диагностические критерии СЛВ. Их ранговое распределение по информативности выглядит следующим образом: первое ранговое место – повышение количества эндотелиальных клеток (5 и более ДЭ шт/кам Горяева) (OR = 28,5; 95% ДИ 4,09–198,39); второе – жалобы на зуд вульвы (OR = 18,5; 95% ДИ 2,63–129,99); третье – по данным ПОЛ снижение Smax (299,0 и менее усл.ед.) (OR = 16,0; 95% ДИ 4,13–62,05); четвертое – по данным лазерной доплеровской флоуметрии выявлено снижение Kv (24,87 и менее) (OR = 12,5; 95% ДИ 4,2–37,17); пятое – увеличение в сыворотке крови содержания гистамина (более 1 нг/мл) (OR = 10,5; 95% ДИ 2,68–41,19); шестое – снижение уровня эстрадиола (до 4,9) (OR = 10,0; 95% ДИ 1,39–71,87); седьмое – по данным лазерной доплеровской флоуметрии выявлено увеличение средней скорости кровотока (M) (13,02 пф. ед. и более) (OR = 9,63; 95% ДИ 3,79–24,41); восьмое – жалобы на жжение в области вульвы (OR = 7,5; 95% ДИ 1,89–29,82); девятое – жалобы на «сухость» в области вульвы (OR = 5,0; 95% ДИ 1,92–12,99); десятое – повышенная раздражительность (OR = 4,25; 95% ДИ 1,62–11,14); одиннадцатое – по данным ПОЛ повышение МДА (6,8 нмоль/мл и более) (OR = 3,14; 95% ДИ 1,88–5,23); двенадцатое – возраст 55–59 лет (OR = 2,5; 95% ДИ 1,48–4,22); тринадцатое – снижение содержания эстрадиола (20,3 и менее пг/мл) (OR = 2,48; 95% ДИ 1,59–3,84); четырнадцатое – инфицирование ВПЧ (OR = 2,42; 95% ДИ 1,09–5,34); пятнадцатое – жалобы на «приливы» (OR = 2,14; 95% ДИ 1,03–4,45); шестнадцатое – повышенная потливость (OR = 2,0; 95% ДИ 1,07–3,73); семнадцатое – поздний (+2) постменопаузальный период (OR = 1,57; 95% ДИ 1,009–2,43).

Анализ по факторам клинического статуса больных СЛВ в постменопаузальном периоде показал, что имеются достоверные различия ( $p < 0,05$ ) с контрольной группой по шести факторам: зуд (45 против 0,0%) (OR = 18,5), жжение (37,5 против 5,0%) (OR = 7,5), сухость (50 против 10,0%) (OR = 5,0), повышенная раздражительность (42,5 против 10,0%) (OR = 4,25), приливы (37,5 против 17,5%) (OR = 2,14), повышенная потливость (45 против 22,5%) (OR = 2,0). При этом все

из перечисленных клинических признаков являются статически значимыми диагностическими критериями.

Следовательно, наибольшую информативность и чувствительность в диагностике склероатрофического лишена вульвы имеет оценка следующих клинических симптомов: зуд ( $OR = 18,5$ ), жжение ( $OR = 7,5$ ), «сухость» в области вульвы ( $OR = 5,0$ ), раздражительность ( $OR = 4,25$ ), «приливы» ( $OR = 2,14$ ), повышенная потливость ( $OR = 2,0$ ).

Анализ гормонального фона больных со СЛВ показал, что имеются достоверные различия ( $p < 0,05$ ) их показателей и значений группы контроля по следующим показателям: снижение уровня эстрадиола до 4,9 пг/мл (23,75 против 0%) ( $OR = 10,0$ ) или до 20,3 пг/мл (82,5 против 30,0%) ( $OR = 2,48$ ).

Таким образом, выраженность гипоестрогении играет важную роль в этиологии СЛВ. При снижении показателя эстрадиола до 20,3 пг/мл –  $OR = 2,48$ , а при снижении уровня эстрадиола до 4,9 пг/мл –  $OR = 10,0$ .

Анализ показателей биологических медиаторов воспаления у больных СЛВ показал, что имеются достоверные различия ( $p < 0,05$ ) с группой контроля по шести факторам: повышение количества ДЭК (5 и более ДЭ шт/кам Горяева) (70 против 0%) ( $OR = 28,5$ ), снижение уровня Smax (299,0 и менее усл. ед.) (80 против 5,0%) ( $OR = 16,0$ ), снижение Kv (24,87 и менее) (93,75 против 7,5%) ( $OR = 12,5$ ), увеличение количества гистамина (более 1 нг/мл) (52,5 против 5%) ( $OR = 10,5$ ), увеличение средней скорости кровотока M в коже области вульвы (13,02 пф. ед. и более) (96,25 против 10,0%) ( $OR = 9,63$ ), повышение МДА (6,8 нмоль/мл и более) (88,75 против 22,5%) ( $OR = 3,14$ ); при этом все из перечисленных факторов являются статически значимыми диагностическими критериями.

Таким образом, наибольшую информативность и чувствительность в диагностике СЛВ имеет оценка следующих показателей биологических медиаторов воспаления: повышение количества ДЭК (5 и более ДЭ шт/камера Горяева) ( $OR = 28,5$ ), снижение уровня Smax (299,0 и менее усл. ед.) ( $OR = 16,0$ ), снижение Kv (24,87 и менее) ( $OR = 12,5$ ), увеличение содержания гистамина (более 1 нг/мл)

(OR = 10,5), увеличение средней скорости кровотока М (13,02 пф. ед. и более) (OR = 9,63), повышение МДА (6,8 нмоль/мл и более) (OR = 3,14).

На основании результатов обследования женщин постменопаузального периода в дифференциальной диагностике СЛВ рекомендуются следующие этапы обследования.

На первом этапе проводится тщательный сбор анамнеза с целью выявления факторов риска возникновения СЛВ: травмы вульвы и промежности в родах, раннее наступление менопаузы, инфицирование ВПЧ, выявление признаков климактерического синдрома (зуд, жжение, «сухость» вульвы, приливы, повышенная потливость, раздражительность).

На втором этапе выполняют лабораторно-инструментальное обследование и оценку его результатов с использованием специально разработанных диагностических критериев, среди которых наиболее важными являются следующие: снижение содержания эстрадиола в сыворотке крови до 20,3 пг/мл или до 4,9 пг/мл, увеличение количества ДЭК (5 и более ДЭ шт/камера Горяева), увеличение содержания гистамина (более 1 нг/мл), по данным ПОЛ: снижение уровня Smax (299,0 и менее усл. ед.) и повышение МДА (6,8 нмоль/мл и более), по данным ЛАКК: снижение Kv (24,87 и менее) и увеличение средней скорости кровотока М (13,02 и более пф. ед.) в области кожи вульвы (табл. 19).

Таблица 19 – Шкала ранней диагностики склероатрофического лишена вульвы врачом в условиях женской консультации

№	Факторы	Градации факторов	Прогностический коэффициент	Оценка факторов, баллы
1	Данные анамнеза			
1	Возраст	- 50–54 года	1,2	1
		- 55–60 года	3,0	2
		- 61–65 лет	4,5	3
2	ВПЧ	- есть	2,5	2
		- нет	0,7	1

№	Факторы	Градации факторов	Прогностический коэффициент	Оценка факторов, баллы
2	Данные жалоб			
3	зуд	- имеется	4,6	2
		- нет	0,2	1
4	жжение	- имеется	3,1	2
		- нет	0,3	1
5	приливы	- имеется	2,6	2
		- нет	0,6	1
6	повышенная потливость	- имеется	2,2	2
		- нет	0,9	1
7	раздражительность	- имеется	2,2	2
		- нет	0,8	1
3	Данные лабораторно-инструментального обследования			
1	Гистамин, в усл. ед.	- 0,0–1,0	1,6	1
		- 1,1–3,1	2,3	2
		- 3,2–6,0	3,3	3
2	Эстрадиол, пг/мл	- 0,0–4,9	3,9	3
		- 4,9–20,3	2,5	2
		- 20,4 и более	1,5	1
3	ДЭЕ, шт/камера Горяева	- 5 и более	6,9	2
		- 4,9 и менее	1,3	1
4	Smax, усл. ед.	- 0,0–299,0	4,2	2
		- 300,0 и более	1,7	1
5	Кvн	- 0,0–24,9	2,9	2
		- 25,0 и более	1,7	1
6	M, пф. ед.	- 0,0–13,0	1,5	1
		- 13,01 и более	2,4	2
7	МДА, моль/мл	- 0,0–6,7	0,7	1
		- 6,8- и более	2,7	2
Всего диапазон:				
Max			48,0	36
min			14,6	14

Разнообразие клинических признаков СЛВ и вариабельность лабораторных показателей при данном заболевании требует от врачей-гинекологов внимательного индивидуального подхода к каждой женщине, анализа всей совокупности факторов и признаков патологии, их сочетания, а также гинекологического и соматического фона, на котором она развивается.

Весь диапазон диагностических значений СЛВ у женщин постменопаузального периода составил 14,6– 48,0. Границы трех поддиапазонов: первый поддиапазон – (0–14,6) – 1 балл, второй – (14,7–26,0) – 2 балла, третий – (26,1–36,0) – 3 балла (табл. 20).

Таблица 20 – Поддиапазоны диагностики склероатрофического лихена вульвы

Поддиапазоны	Размер поддиапазона (по величине ОР)	Оценка в баллах	Группа здоровья
Низкий	0–14,6	1–13	Здоровы (1)
Средний	14,7–26,0	14–26	Диспансерное наблюдение (2)
Наибольший	26,1–36,0	27–36	СЛВ (3)

По итогам диагностической шкалы СЛВ: 1) низкий поддиапазон (1–13 баллов) – здоровы; 2) средний поддиапазон (14–26 баллов) – диспансерное наблюдение; 3) наибольший поддиапазон (27–36 баллов) – СЛВ.

Алгоритм ведения больных со СЛВ в постменопаузальном периоде представлен на рисунке 8.

Примеры алгоритмов ранней диагностики СЛВ для врача акушера-гинеколога.

### Клинический пример 1

Пациентка К., 57 лет, обратилась в женскую консультацию № 1 с жалобами на зуд, «сухость» и жжение в промежности, потливость, раздражительность. В анамнезе: социальный статус – образование средне-специальное, относится к

категории служащих; анамнез жизни – замужем, не курит, лечение по поводу других заболеваний не получает; гинекологический анамнез – менопауза с 49 лет, в анамнезе хронический эндометрит, неоднократно вагиниты смешанной этиологии, роды одни, аборт два на ранних сроках беременности, без осложнений. Проведено клинико-инструментальное обследование.

Исходя из данных анамнеза и результатов обследования установлены следующие факторы:

№	Факторы	Значение фактора	Оценка факторов, баллы
1	Возраст	- 57 лет	2
2	ВПЧ	- есть	2
3	Зуд	- имеется	2
4	Жжение	- имеется	2
5	Приливы	- имеется	2
6	Повышенная потливость	- имеется	2
7	Раздражительность	- имеется	2
8	Гистамин, усл. ед.	- 5,2	3
9	Эстрадиол, пг/мл	- 2,9	3
10	ДЭК, шт/камера Горяева	- 7	2
11	Smax, усл. ед.	- 199,0	2
12	Kv	- 14,9	2
13	M, пф. ед.	- 16,05	2
14	МДА, нмоль/мл	- 7,8	2
Всего			35

Итого: 35 баллов

Заключение: СЛВ.

Показано: консультация дерматолога, эндокринолога, онколога, комплексное лечение. Динамическое наблюдение.

## Клинический пример 2

Пациентка З., 59 лет, обратилась в женскую консультацию № 3 г. Иваново с жалобами на сухость в промежности, потливость. В анамнезе: образование

среднее, относится к категории служащих; анамнез жизни – замужем, не курит, соматически не отягощена, лечение по поводу других заболеваний не получает, в остальном – без особенностей; гинекологический анамнез: половая жизнь – с 17 лет, в анамнезе хронический эндометрит, роды одни, аборт два на ранних сроках беременности, без осложнений. Проведено клинко-инструментальное обследование.

Исходя из данных анамнеза и клинко-инструментального обследования оценивались диагностические критерии СЛВ.

№	Факторы	Градации факторов	Оценка факторов, баллы
1	Возраст	- 59 лет	2
2	ВПЧ	- нет	1
3	Зуд	- нет	1
4	Жжение	- имеется	2
5	Приливы	- нет	1
6	Повышенная потливость	- имеется	2
7	Раздражительность	- имеется	2
8	Гистамин, усл. ед.	- 1,0	1
9	Эстрадиол, пг/мл	- 20,4	1
10	ДЭК, шт/камера Горяева	- 4,1	1
11	Smax, усл. ед.	- 302,0	1
12	Kv	- 25,0	1
13	M, пф. ед.	- 12,0	1
14	МДА, нмоль/мл	- 6,76	1
Всего			18

Заключение: Заболевания вульвы нет.

# АЛГОРИТМ ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ СО СКЛЕРОАТРОФИЧЕСКИМ ЛИХЕНОМ ВУЛЬВЫ В ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

## ДИАГНОСТИКА



## ЛЕЧЕНИЕ



Рисунок 8 – Алгоритм ведения больных со склероатрофическим лихеном вульвы в постменопаузальном периоде

## Резюме к главе 5

Результаты анализа анамнестических данных и клинико-лабораторного обследования женщин позволили выделить диагностические критерии СЛВ. Ведущие клинические проявления заболеваний у пациенток постменопаузального периода проявлялись жалобами на зуд, жжение, «сухость» вульвы, приливы, повышенную потливость, раздражительность. Диагностические критерии СЛВ, полученные в результате инструментально-лабораторного обследования: снижение уровня эстрадиола до 20,3 пг/мл и кортизола (15,2 и менее мкг/дл), увеличение количества ДЭК (5 и более ДЭ шт/камера Горяева), снижение Smax (299,0 и менее усл. ед.), уменьшение K<sub>vn</sub> (24,87 и менее), увеличение концентрации гистамина (более 1 нг/мл), увеличение M (13,02 и более пф. ед.), повышение МДА (6,8 и более нмоль/мл). Использование врачом акушером-гинекологом женской консультации предложенного алгоритма ведения больных СЛВ позволит своевременно начать лечение.

## ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Дистрофические заболевания вульвы, такие как СЛВ и лейкоплакия, до настоящего времени остаются одной из нерешенных задач гинекологии и представляют собой серьезную медико-социальную проблему, несмотря на достижения в их диагностике и лечении [4, 5, 11, 13, 16, 21, 28, 29, 34, 35, 38, 43, 45, 50, 62].

По данным ряда авторов, частота малигнизации дистрофических заболеваний вульвы наблюдается от 5 до 35%, поэтому эффективное и своевременное лечение дистрофических заболеваний вульвы является профилактикой рака [13, 14, 19, 21, 29, 54, 61, 112].

В соответствии с целями и задачами исследования было обследовано 120 женщин в возрасте от 50 до 65 лет, обратившихся на прием к врачу акушеру-гинекологу в женские консультации № 3, 5, 6, 7 города Иваново. Все пациентки находились в постменопаузальном периоде. В зависимости от длительности постменопаузального периода (согласно системе STRAW+10) пациентки были разделены на группы, включающие подгруппы: в раннем (+1) – от 1 года до 6 лет и позднем (+2) – от 7 лет и более постменопаузальном периоде [99].

В первую группу вошли 80 пациенток, предъявлявших жалобы на зуд вульвы; по результатам исследования у них диагностирован склероатрофический лишай вульвы (N90.4 по МКБ-10). На первом этапе всем 80 больным (46 пациенткам в раннем и 34 – в позднем постменопаузальном периодах) со СЛВ было проведено консервативное лечение топическими КС. Препарат наносили тонким слоем, применяя в минимальных количествах, достаточных для покрытия всего пораженного участка, два раза в сутки до улучшения состояния, в течение трех месяцев.

В динамике через три и шесть месяцев после консервативного лечения выполнена оценка состояния микроциркуляции кожи в области вульвы с помощью лазерной доплеровской флоуметрии.

На втором этапе при отсутствии эффекта от местной терапии 28 пациенткам, находящимся в позднем (+2) постменопаузальном периоде, с их согласия выполнено хирургическое лечение.

В контрольную группу вошли 40 практически здоровых женщин в постменопаузальном периоде (в раннем (+1) – 25 пациенток, в позднем (+2) – 15).

Критериями включения в основную группу были женщины в возрасте 50–65 лет, страдающие СЛВ. Критерии исключения пациенток из исследования были заболевания кожи промежности, интраэпителиальная неоплазия и рак вульвы.

Средний возраст обследованных пациенток достоверно не отличался и в группе контроля составил  $55,975 \pm 0,731$  года, у женщин со СЛВ –  $56,8 \pm 0,383$  года ( $p > 0,05$ ).

При сравнении социального и семейного положения установлено, что пациентки исследуемых групп достоверно не различались по данным параметрам. Таким образом, можно сделать вывод, что вероятность развития СЛВ не зависит от социального и семейного положения женщин.

Характер менструальной функции у женщин обследованных групп достоверно не различался. Сексуальный дебют у пациенток обследованных групп преимущественно приходился на возраст 18 лет и старше. Среднее количество беременностей, самопроизвольных выкидышей и медицинских аборт, применение методов контрацепции были сопоставимы.

Среди гинекологических заболеваний в анамнезе только у больных СЛВ были воспалительные заболевания органов малого таза (2,5%), гиперплазия эндометрия (2,5%), пролапс мышц тазового дна (6,25%) ( $p < 0,05$  для всех показателей), которые, очевидно, могут способствовать развитию СЛВ. На роль воспалительных заболеваний женских половых органов в этиологии СЛВ также указывают и ряд авторов [50, 61].

При обследовании на наличие инфекций, передающихся половым путем, лишь у больных СЛВ были выявлены хламидии (5,0%;  $p < 0,05$ ); ВПЧ у этих женщин диагностировали достоверно чаще (36,25%), чем в контрольной группе

(15%) (ОР 2,42 95% ДИ 1,093–5,34;  $p < 0,05$ ). Считается, что инфицирование ВПЧ увеличивает риск возникновения СЛВ. По мнению одних авторов, носительство ВПЧ у больных СЛВ рассматривается как сопутствующее, а не причинно-следственное заболевание [77, 113], тогда как другие ученые считают доказанной теорию развития СЛВ в результате инфицирования вирусом папилломы человека [1, 13, 27, 29, 34, 35, 38, 59, 102, 114].

В анамнезе у обследованных женщин обеих групп преобладали болезни системы кровообращения, органов пищеварения и мочевыделительной системы, хотя достоверной разницы не выявлено.

Все пациентки находились в постменопаузальном периоде. Менопауза у большинства женщин обследуемых групп наступила в возрасте старше 50 лет.

Больные СЛВ чаще находились в менопаузе более 7 лет (58,5 против 37,5%;  $p < 0,05$ ; ОР 1,57 95% ДИ 1,009–2,43). По данным ряда авторов, симптомы урогенитальных нарушений возникают приблизительно через 4–5 лет после прекращения менструаций почти у 80% женщин и в дальнейшем прогрессируют, приводя к функциональным и анатомическим изменениям вульвы и влагалища [13, 21, 28, 38, 50].

Всем пациенткам обследованных групп выполнены лабораторные исследования, которые включали изучение уровня гормонов в крови (эстрадиола, прогестерона, тестостерона, кортизола), гистамина, количества ДЭК, биохимические показатели нитрит-ионов (NO) и ПОЛ в плазме крови.

В результате изучения содержания эстрадиола в сыворотке крови у больных СЛВ отмечено достоверно более низкие показатели в сравнении с пациентками контрольной группы ( $p < 0,05$ ).

Согласно системе STRAW+10, в раннем постменопаузальном периоде (стадия+1) у больных основной группы выявлено достоверно более низкое содержание эстрадиола (ниже референтных значений) – 14,6 (7,85–22,43) пг/мл в сравнение с пациентками контрольной группы – 36,6 (29,3–41,3) пг/мл. В позднем постменопаузальном периоде (стадия+2) у пациенток со СЛВ отмечалось

еще большее снижение содержания эстрадиола в сыворотке крови: 9,9 (4,9–15,4) пг/мл в сравнении с ранним (стадия+1) ( $p < 0,05$  для всех показателей).

Наши данные соответствуют мнению большинства ученых, считающих, что пик клинической манифестации СЛВ приходится на период постменопаузы, дефицита стероидных гормонов, в первую очередь эстрогенов [3, 4, 17, 23, 53, 62].

У пациенток обеих групп наблюдалось снижение содержания прогестерона в сыворотке крови в раннем (+1) (основная группа – 0,55 (0,1–0,92) нг/мл; контрольная группа – 0,45 (0,33–0,63) нг/мл;  $p < 0,05$ ) и позднем (+2) (0,2 (0,05–0,57) против 0,18 (0,15–0,26) нг/мл соответственно;  $p < 0,05$ ) постменопаузальном периодах.

У больных СЛВ в поздней стадии (стадия+2) постменопаузального периоде диагностирована гипоандрогения в виде снижения показателей кортизола (основная группа – 10,6 (8,3–12,95) мкл/дл; контрольная группа – 12,7 (8,9–15,375) мкг/дл) и тестостерона (0,08 (0,06–0,11) против 0,26 (0,05–0,36) нг/мл) в крови в сравнении с группой контроля ( $p < 0,05$ ).

Прямая корреляция показателей гормонального фона больных СЛВ эстрадиол – прогестерон ( $r = +0,85$ ), эстрадиол – тестостерон ( $r = +0,7$ ), прогестерон – тестостерон ( $r = +0,76$ ) свидетельствует о сильной взаимосвязи и синхронном снижении уровня эстрадиола, прогестерона и тестостерона ( $p < 0,05$  для всех показателей), которое наиболее выражено в позднем постменопаузальном периоде.

Результаты обследования гормонального фона больных СЛВ в сравнении с пациентками контрольной группы соотносятся с данными литературы о том, что ведущим в этиопатогенезе генитоуринарного синдрома является гипоэстрогения [13, 21, 48, 55, 61, 63].

Таким образом, СЛВ развивался в раннем (стадия +1) постменопаузальном периоде на фоне гипоэстрогении и гипоандрогении с дальнейшим снижением содержания эстрогенов и кортизола в позднем (стадия+2) постменопаузальном периоде, что подтверждает литературные данные о возникновении урогенитальных нарушений у 80% женщин приблизительно через 4–5 лет после прекращения менструаций и в дальнейшем их прогрессировании, приводя к функциональным

и анатомическим изменениям вульвы и влагалища [10, 13, 16, 21, 26, 28, 29, 35, 47, 49, 52, 54, 62, 68, 81, 82, 84, 96, 110, 116].

Данные исследования уровня биоаминов в крови у больных со СЛВ в литературе отсутствуют, при мастопатии и раке молочной железы было выявлено повышенное их содержание. Однако известно, что это связывают с нарушением микроциркуляции в организме ввиду спазма периферических сосудов [32]. С другой стороны, более полно оценить состояние микроциркуляции позволяет определение содержания ДЭК в венозной крови.

Решено выполнить исследование содержания гистамина и ДЭК в венозной крови больных со СЛВ в постменопаузальном периоде. Содержание гистамина в венозной крови больных СЛВ было достоверно выше, чем у пациенток контрольной группы (2,0 (0,78–2,0 и 0,1 (0,0043–0,2) нг/мл соответственно;  $p < 0,05$ ). При оценке содержания гистамина в различные стадии постменопаузального периода выявлено, что в раннем (стадия+1) (основная группа – 1,0 (0,01–2,0) нг/мл; контрольная группа – 0,03 (0,004–0,1) нг/мл) и позднем (стадия+2) (2,0 (1,0–2,0) и 0,1 (0,007–1,0) нг/мл соответственно) постменопаузальном периодах у больных СЛВ содержание гистамина в крови было достоверно выше ( $p < 0,001$ ).

В результате исследования количества ДЭК в венозной крови у больных СЛВ выявлена эндотелиальная дисфункция в виде увеличения уровня ДЭК как в раннем (стадия+1) (основная группа – 5,0 (4,0–7,0) ДЭ шт/камере Горяева; контрольная группа – 2,0 (2,0–3,0) ДЭ шт/камере Горяева), так и в позднем (стадия+2) (6,0 (4,25–8,0) и 2,0 (2,0–2,5) ДЭ шт/камере Горяева соответственно) постменопаузальном периодах ( $p < 0,001$ ).

Вероятно, эндотелиальная дисфункция формируется вследствие гипоэстрогении и гипоандрогении в виде увеличения содержания гистамина и количества ДЭК. Заключение сделано на основании сильной прямой корреляционной зависимости уровня гистамина с количеством ДЭК ( $r = +0,71$ ), а также слабой обратной корреляционной связи показателей эстрадиола ( $r = -0,39$ ) и прогестерона ( $r = -0,39$ ) и гистамина, тестостерона с ДЭК ( $r = -0,37$ ), а также на основании

умеренной связи содержания тестостерона и гистамина ( $r = -0,41$ ) и эстрадиола ( $r = -0,49$ ) и прогестерона ( $r = -0,43$ ) с ДЭК.

Всем женщинам обследованных групп было выполнено исследование метаболизма нитрит-ионов (NO) и состояние ПОЛ в плазме крови.

У больных СЛВ в сравнении с пациентками контрольной группы выявлено повышение активности ПОЛ в виде высоких показателей МДА как в раннем (стадия+1) (основная группа – 8,02 (7,31–8,89) нмоль/мл; контрольная группа – 5,69 (4,98–6,79) нмоль/мл), так и в позднем (+2) (7,95 (7,21–8,88) и 4,23 (3,23–6,08) нмоль/мл соответственно) постменопаузальном периодах ( $p < 0,001$  для всех показателей); уровня цитрулина в раннем (8,03 (6,52–8,48) и 4,8 (3,8–7,5) мкмоль/л;  $p < 0,001$ ) и позднем (7,75 (6,86–8,48) и 5,67 (2,95–7,22) мкмоль/л;  $p < 0,05$ ) периодах; концентрации нитрит-ионов в раннем (11,95 (6,14–21,24, ммоль/л) и 2,56 (0,6–10,48) ммоль/л;  $p < 0,05$ ) постменопаузальном периоде и снижение Smax в раннем (287,0 (265,75–298,0) и 323,0 (316,0–326,0) усл. ед.) и позднем (287,0 (265,25–297,0) и 325,0 (315,0–338,5) усл. ед. соответственно) постменопаузальном периодах (для всех показателей  $p < 0,001$ ).

На основании полученных результатов разработаны дополнительные диагностические критерии СЛВ: при содержании эстрадиола в сыворотке крови, равном 20,3 и менее пг/мл (чувствительность, специфичность и точность данного показателя – 82,5; 100,0 и 67,5% соответственно, площадь AUC – 0,782); гистамина в крови, равном более 0,2 нг/мл (чувствительность, специфичность и точность данного показателя – 75,0; 77,5 и 67,5% соответственно, площадь AUC – 0,787); количестве ДЭК, равном 5 и более шт/камере Горяева (чувствительность, специфичность и точность данного показателя – 70,0; 100,0 и 95,5% соответственно, площадь AUC – 0,914); показателях ПОЛ: МДА в венозной крови, равных 6,79 и более нмоль/мл, и Smax, равном 299,0 и менее усл. ед. (чувствительность, специфичность и точность – 80,0; 92,5 и 95,5% соответственно, площадь AUC – 0,895) выставляется диагноз СЛВ.

Получена слабая обратная корреляционная зависимость показателей Smax и уровня тестостерона ( $r = -0,38$ ) и гистамина ( $r = -0,29$ ) ( $p < 0,05$  для всех показателей), т. е. с увеличением содержания гистамина в сыворотке крови происходит снижение показателя ПОЛ Smax, что свидетельствует об обрыве цепей антиоксидантной системы и о повышении напряжения компенсаторно-приспособительных процессов у больных СЛВ, возникших в раннем постменопаузальном периоде.

У пациенток со СЛВ диагностировано повышение активности ПОЛ (МДА) со снижением обрыва цепей (Smax) антиоксидантной системы, что отражало напряжение компенсаторно-приспособительных процессов в организме в раннем (+1) и позднем (+2) постменопаузальном периодах. Подобные результаты в виде увеличения уровня МДА при одновременном снижении содержания ферментов антиоксидантной защиты в разное время были получены у здоровых пожилых людей [25].

Для диагностики СЛВ применяли следующие функциональные методы исследования: бимануальный гинекологический осмотр, вульвоскопию с проведением пробы с 3%-ным раствором уксусной кислоты и 1%-ным раствором толуидинового синего, биопсию с гистологическим исследованием ткани вульвы, оценку состояния микроциркуляции кожи в области вульвы методом лазерной доплеровской флоуметрии.

В результате вульвоскопии у больных СЛВ выявлены доброкачественная гипертрофия эпидермиса – у 80 пациенток (100%), пунктация – у 40 (50%), атипичные сосуды с увеличением расстояния между капиллярами – у 30 (37,5%), аваскулярные участки – у 20 (25 %). После обработки вульвы 3%-ным раствором уксусной кислоты патологический эпителий окрашивался в белый цвет у 60 женщин (75%). Лейкоплакия имела вид белесоватых бляшек, гладких, слегка приподнятых над окружающей тканью, с отчетливо очерченными границами. Йоднегативные участки эпителия вульвы при проведении пробы с 1%-ным раствором толуидинового синего диагностированы у 100% больных. У 30 пациенток (37,5%) со СЛВ одновременно диагностированы мозаика, пунктация и кератоз.

В результате гистологического исследования ткани вульвы больных СЛВ выявлено утолщение эпителия за счет избыточного ороговения с эрозиями и изъязвлением; отек верхнего отдела дермы с мелкоклеточной инфильтрацией, участками склероза; гиперкератоз; снижение количества меланоцитов; уменьшение высоты многослойного эпителия, незначительное содержание эластичных волокон, гомогенизирование коллагеновых волокон. У 30 больных (37,5%) установлена плоскоклеточная гиперплазия (лейкоплакия) в виде утолщения эпителия с акантозом, пара- и гиперкератозом, митозом в базальном слое эпидермиса. Подобные изменения в тканях вульвы также описали и другие авторы [5, 19, 23, 26, 49].

У больных со СЛВ выявлено значительное увеличение перфузии крови (М) в тканях вульвы на фоне увеличения амплитуды дыхательных колебаний (Д), обусловленное повышением миогенной активности (МА) и снижением периферического шунтирования (ПШ), соответствующее гиперемическому типу нарушения микроциркуляции ткани вульвы, диагностированному как в ранней (стадия+1), так и в поздней (стадия+2) стадии постменопаузального периода.

Слабая прямая корреляционная зависимость показателя тестостерона в сыворотке крови и  $K_v$  ( $r = +0,24$ ), а также с миогенным тонусом сосудов кожи в области вульвы (МТ) ( $r = +0,22$ ) ( $p < 0,05$  для всех показателей) свидетельствует о том, что при снижении содержания тестостерона в сыворотке крови происходит нарушение микроциркуляции кожи в области вульвы со снижением миогенного тонуса сосудов,  $K_v$ , что лежит в основе нарушения микроциркуляции ткани вульвы по гиперемическому типу как в ранней (стадия+1), так и в поздней (стадия+2) стадии постменопаузального периода.

На основании исследований микроциркуляции кожи в области вульвы методом лазерной доплеровской флоуметрии разработаны дополнительные критерии, позволяющие с высокой вероятностью диагностировать СЛВ у женщин в постменопаузальном периоде: средняя скорость кровотока (М), равная 13,01 пф. ед. и более (по результатам ROC-анализа, чувствительность, специфичность и точность данного показателя составили 96,2; 90,0 и 95,5% соответственно, площадь AUC – 0,921);  $K_v$  при значении, равном 24,87 и менее (по результатам

ROC-анализа, чувствительность, специфичность и точность данного показателя составили 92,5; 92,5 и 95,5% соответственно, площадь AUC – 0,927).

Предложен неинвазивный метод диагностики СЛВ с использованием лазерной доплеровской флоуметрии микроциркуляции кожи в области вульвы для оценки характера подэпителиального кровотока при СЛВ и получен патент на изобретение 2663309 от 27.06.2016 «Способ диагностики крауроза вульвы у женщин в менопаузе».

Всем 80 больным (46 пациенткам в раннем и 36 – в позднем постменопаузальном периодах) со СЛВ на первом этапе проведено консервативное лечение топическими КС. Препарат наносили тонким слоем, применяя в минимальных количествах, достаточных для покрытия всего пораженного участка, два раза в сутки до улучшения состояния в течение трех месяцев.

Через 3 и 6 месяцев после консервативного лечения СЛВ у всех 46 (100%) пациенток в раннем (+1) и у 6 больных (17,65%) в позднем постменопаузальном периодах наблюдалось улучшение состояния в виде исчезновения зуда, жжения, увлажнения слизистой вульвы.

В динамике через 3 и 6 месяцев после консервативного лечения выполнена оценка состояния микроциркуляции кожи в области вульвы с помощью лазерной доплеровской флоуметрии.

Местное лечение СЛВ способствовало временному улучшению состояния микроциркуляции кожи через 3 месяца с ухудшением показателей до исходного уровня через 6 месяцев после лечения как в раннем (+1), так и в позднем (+2) постменопаузальном периоде в виде увеличения среднеквадратического отклонения ( $\sigma$ ), снижения миогенного (МТ) и нейрогенного (НТ) тонуса, увеличения дыхательного ритма (Д ритма), что соответствовало застойному типу кровотока. Периферическое шунтирование сосудов кожи области вульвы в раннем (+1) постменопаузальном периоде не страдало, а в позднем (+2) постменопаузальном периоде было достоверно снижено. После консервативного лечения СЛВ в позднем (+2) постменопаузальном периоде периферическое шунтирование сосудов

кожи вульвы не восстановилось, что, очевидно, являлось результатом длительного течения заболевания и причиной низкой эффективности терапии.

Консервативное лечение СЛВ у 28 пациенток (82,35%) в позднем (+2) постменопаузальном периоде оказалось неэффективным. Их продолжали беспокоить зуд, «сухость» и боль в области вульвы (вульводиния), сопровождающиеся повышенной раздражительностью, плаксивостью, нарушением сна и сниженным настроением. На втором этапе этим 28 пациенткам в позднем (+2) постменопаузальном периоде выполнен аутолипофилинг в участки поражения вульвы. Все пациентки оформили информированное согласие. Под комбинированным наркозом после инфильтрации подкожно-жировой клетчатки в области гипогастрия раствором Клайна выполняли забор жировой ткани в объеме 10–20 мл в зависимости от площади поражения. Полученную жировую ткань декантировали от инфильтрационного раствора. Затем выполняли эмульсификацию жировой ткани с помощью специальной канюли для нанографтинга. Полученную фракцию жира вводили в пораженный участок линейно-ретроградной техникой в объеме 10–20 мл субмукозно инсулиновым шприцом с иглой 26G при равномерном распределении в области очага склероатрофического лишена. В послеоперационном периоде выполнялась антисептическая обработка области операции, рекомендовалось ношение компрессионного белья на области липосакции. Получен патент на изобретение 2662424 от 11.07.2016 «Способ лечения крауроза вульвы женщин менопаузального и постменопаузального периода».

Все больные со СЛВ после аутолипофилинга отмечали уменьшение симптомов генитоуринарного синдрома. Через 3 месяца после выполнения аутолипофилинга в очаги склероатрофического лишена вульвы в коже, слизистой малых и больших половых губ наблюдалось улучшение состояния у всех пациенток (100%). Через 6 месяцев после лечения СЛВ КС сохранялись проявления генитоуринарного синдрома у 37,5%. Через 3 месяца после аутолипофилинга наблюдалось увлажнение слизистой вульвы, повышение ее эластичности, область измененных участков приобрела розовый оттенок, исчезли зуд, жжение и «сухость» у 81,25%. У остальных 18,75% пациенток отмечалось значительное уменьшение зу-

да, «сухости» и жжения. В результате аутолипофилинга у больных со СЛВ через три месяца достоверно улучшились показатели микроциркуляции кожи в области вульвы и пришли в соответствие с показателями пациенток контрольной группы, которые сохранялись и через 6 месяцев после лечения.

Однако периферическое шунтирование у больных СЛВ в позднем постменопаузальном периоде (+2), нарушенное в результате длительного течения заболевания, после аутолипофилинга восстановить не удалось.

Поскольку СЛВ связан со снижением качества жизни женщин является фактором риска развития канцерогенеза, представляется необходимым проведение идентификации статистически значимых факторов риска развития данной патологии и проведения ее дифференциальной диагностики.

Данные акушерско-гинекологического анамнеза, результаты клинико-лабораторного обследования пациенток позволили выделить диагностические критерии СЛВ.

Наиболее информативными дополнительными диагностическими критериями СЛВ являются: лабораторные показатели медиаторов воспаления (ОР – 58,14), генитоуринарный синдром (ОР – 31,0), изменения микроциркуляции вульвы по данным ЛАКК (ОР – 22,13), показателей гормонального фона (ОР – 12,48), данные анамнеза (ОР – 6,39), психологический (ОР – 4,25) и вазомоторный (ОР – 4,14) синдромы.

Установлены 18 наиболее значимых дополнительных диагностических критериев СЛВ. Их ранговое распределение по информативности выглядит следующим образом: первое ранговое место – повышение эндотелиальных клеток (5 и более ДЭ шт/камере Горяева) (ОР = 28,5; 95% ДИ 4,09–198,39); второе – зуд (ОР = 18,5; 95% ДИ 2,63–129,99; третье – снижение Smax (299,0 и менее усл. ед.) (ОР = 16,0; 95% ДИ 4,13–62,05); четвертое – снижение Kv (24,87 и менее) (ОР = 12,5; 95% ДИ 4,2–37,17); пятое – снижение уровня гистамина (более 1 нг/мл) (ОР = 10,5; 95% ДИ 2,68–41,19); шестое – снижение содержания эстрадиола (до 4,9) (ОР = 10,0; 95% ДИ 1,39–71,87); седьмое – увеличение М (13,02 пф. ед. и более) (ОР = 9,63; 95% ДИ 3,79–24,41); восьмое – жалобы на

жжение (OR = 7,5; 95% ДИ 1,89–29,82); девятое – сухость в области вульвы (OR = 5,0; 95% ДИ 1,92–12,99); десятое – повышенная раздражительность (OR = 4,25; 95% ДИ 1,62–11,14); одиннадцатое – повышение МДА (6,8 и более нмоль/мл) (OR = 3,14; 95% ДИ 1,88–5,23); двенадцатое – возраст 55–59 лет (OR = 2,5; 95% ДИ 1,48–4,22); тринадцатое – снижение концентрации эстрадиола (20,3 и менее пг/мл) (OR = 2,48; 95% ДИ 1,59–3,84); четырнадцатое – инфицирование ВПЧ (OR = 2,42; 95% ДИ 1,09–5,34); пятнадцатое – жалобы на приливы (OR = 2,14; 95% ДИ 1,03–4,45); шестнадцатое – повышенная потливость (OR = 2,0; 95% ДИ 1,07–3,73); семнадцатое – поздний (+2) постменопаузальный период (OR = 1,57; 95% ДИ 1,009–2,43); восемнадцатое – снижение уровня кортизола (15,2 и менее мкг/дл) (OR = 1,56; 95% ДИ 1,22–1,99).

Анализ клинического статуса пациенток показал, что имеются достоверные различия ( $p < 0,05$ ) с контрольной группой по шести факторам: зуд (45 против 0,0%) (OR = 18,5), жжение (37,5 против 5,0%) (OR = 7,5), «сухость» (50 против 10,0%) (OR = 5,0), повышенная раздражительность (42,5 против 10,0%) (OR = 4,25), приливы (37,5 против 17,5%) (OR = 2,14), повышенная потливость (45 против 22,5%) (OR = 2,0), при этом все перечисленные клинические признаки являются статически значимыми диагностическими критериями.

Анализ гормонального фона больных СЛВ показал, что имеются достоверные различия ( $p < 0,05$ ) с группой контроля по содержанию эстрадиола в венозной крови. Снижение уровня эстрадиола было достоверно ниже у больных СЛВ. В зависимости от этого показателя относительный риск возникновения СЛВ будет разным. Так, при снижении показателя эстрадиола в венозной крови в пределах референтных значений до 20,3 пг/мл (82,5 против 30,0%) OR составил 2,48, а при снижении до 4,9 пг/мл и ниже (23,75 против 0%) OR был равен 10,0.

Анализ показателей биологических медиаторов воспаления у больных СЛВ показал, что имеются достоверные различия ( $p < 0,05$ ) с группой контроля по шести факторам: повышение количества ДЭК (5 и более ДЭ шт/камере Горяева) (70 против 0%) (OR = 28,5), снижение Smax (299,0 и менее усл. ед.) (80 против 5,0%) (OR = 16,0), снижение Kv (24,87 и менее) (93,75 против 7,5%)

(OR = 12,5), увеличение уровня гистамина (более 1 нг/мл) (52,5 против 5%) (OR = 10,5), увеличение средней скорости кровотока М в коже области вульвы (13,02 и более пф. ед.) (96,25 против 10,0%) (OR = 9,63), повышение МДА (6,8 нмоль/мл и более) (88,75 против 22,5%) (OR = 3,14). При этом все перечисленные факторы являются статически значимыми дополнительными диагностическими критериями СЛВ.

На основании полученных результатов в диагностике СЛВ рекомендуются следующие этапы обследования женщин постменопаузального периода:

На первом этапе осуществляется тщательный сбор анамнеза с целью выявления факторов риска возникновения СЛВ: травмы вульвы и промежности в родах, раннее наступление менопаузы, инфицирование ВПЧ, выявление признаков генитоуринарного синдрома (зуд, жжение, чувство «сухости» вульвы).

На втором этапе выполняют обследование и оценку результатов лабораторно-инструментального обследования с использованием специально разработанных дополнительных диагностических критериев, среди которых наиболее важными являются следующие: снижение содержания эстрадиола до 20,3 или до 4,9 пг/мл, увеличение количества ДЭК (5 и более ДЭ шт/камере Горяева), увеличение уровня гистамина (более 1 нг/мл), по данным ПОЛ: снижение Smax (299,0 и менее усл. ед.) и повышение МДА (6,8 и более нмоль/мл), по данным лазерной флоуметрии: снижение  $K_{vH}$  (24,87 и менее) и увеличение средней скорости кровотока М (13,02 и более пф. ед.) в области кожи вульвы.

Разнообразие клинических признаков СЛВ и вариабельность лабораторных показателей при заболевании требует от врачей акушеров-гинекологов внимательного индивидуального подхода к каждой женщине, анализа всей совокупности факторов и признаков заболевания, их сочетания, а также гинекологического и соматического фона его развития.

Методика ранней диагностики СЛВ основана на использовании разработанной по результатам исследования шкалы ранней диагностики в условиях женской консультации. Весь диапазон диагностических значений СЛВ у женщин постменопаузального периода составил 14,6–48,0. Границы трех поддиапазонов:

первый поддиапазон (0–14,6) – 1 балл, второй (14,7–26,0) – 2 балла, третий (26,1–36,0) – 3 балла.

По итогам могут быть выделены подгруппы: 1. низкий риск – практически здоровы, 2. средний риск – диспансерное наблюдение, 3. СЛВ.

Таким образом, результаты анализа анамнестических данных и клинико-лабораторного обследования женщин позволили выделить диагностические критерии СЛВ: поздний постменопаузальный период, инфицирование ВПЧ; жалобы на зуд, жжение, «сухость», приливы, повышенная потливость, раздражительность; результаты инструментально-лабораторного обследования: снижение уровня эстрадиола до 20,3 или до 4,9 пг/мл, кортизола – до 15,2 и менее мкг/дл, увеличение количества ДЭК (5 и более ДЭ шт/камере Горяева), снижение показателя Smax (299,0 и менее усл. ед.) и Kvн (24,87 и менее), увеличение M (13,02 пф. ед. и более), содержания гистамина (более 1 нг/мл) и МДА (6,8 и более нмоль/мл). Использование предложенной шкалы ранней диагностики развития СЛВ позволяет облегчить диагностический поиск и выбор правильной тактики врача-гинеколога на приеме в женской консультации.

## ВЫВОДЫ

1. Склероатрофический лишай вульвы у женщин в постменопаузальном периоде клинически проявлялся генитоуринарным синдромом в виде «сухости» слизистой (у 50,0%), зуда вульвы (у 45,0%), жжения (у 37,5%) и психоэмоциональным напряжением (у 42,5%).
2. Гормональный фон у больных склероатрофическим лишаем вульвы в постменопаузальном периоде характеризуется угнетением стероидного синтеза (гипоэстрогенией со снижением содержания эстрадиола на 62,54%, гипоандрогенией в виде снижения уровня кортизола на 16,54%), нарушением биоаминового обеспечения в виде повышения содержания гистамина в крови в 20 раз в сравнении с группой контроля.
3. Для больных склероатрофическим лишаем вульвы постменопаузального периода характерны дисфункция сосудистого эндотелия (увеличение содержания десквамированных эндотелиальных клеток в венозной крови в раннем постменопаузальном периоде в 2,5 раза, в позднем – в 3,0 раза выше, чем в контрольной группы) с напряжением компенсаторно-приспособительных реакций организма (повышение активности перекисного окисления липидов в виде увеличения уровня малонового диальдегида на 49,63% со снижением антиоксидантной активности в виде Smax на 11,56% в сравнении с контрольной группой).
4. У пациенток постменопаузального периода со склероатрофическим лишаем вульвы методом лазерной доплеровской флоуметрии выявлены нарушения микроциркуляции вульвы по гиперемическому типу в виде увеличения перфузии крови на 57,19% в сравнении с контрольной группой на фоне увеличения амплитуды дыхательных колебаний на 32,18%, обусловленного повышением миогенной активности на 29,27% сосудов.

5. В раннем (стадия+1) постменопаузальном периоде эффективность консервативного лечения топическими кортикостероидными препаратами достигала 100%, а в позднем (стадия+2) – 17,65%.
6. Выполнение аутолипофилинга в очаги склероатрофического лишена вульвы в поздней стадии (стадия+2) постменопаузального периода способствовало восстановлению подэпителиального кровотока в виде уменьшения перфузии крови на 40,8% и миогенной активности сосудов на 43,04%, увлажнению слизистой вульвы, ее эластичности, область измененных участков приобрела розовый оттенок, исчезли зуд вульвы, жжение, «сухость».
7. На основании результатов комплексного исследования разработаны дополнительные диагностические критерии склероатрофического лишена вульвы у женщин постменопаузального периода: содержание гистамина – более 0,2 нг/мл; количество десквамированных эндотелиальных клеток, равное 5 и более ДЭ шт/камере Горяева; по результатам исследования перекисного окисления липидов в венозной крови при значении малонового диальдегида, равном и более 6,79 нмоль/мл; при значении Smax в венозной крови, равном и менее 299,0 усл. ед.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Врачам женских консультаций для ранней диагностики склероатрофического лихена вульвы у пациенток постменопаузального периода рекомендуется проводить исследование уровня гормонов в крови (эстрадиола, кортизола), содержания гистамина в венозной крови, количества десквамированных эндотелиальных клеток, показателей перекисного окисления липидов в венозной крови, оценивать микроциркуляцию кожи в области вульвы методом лазерной доплеровской флоуметрии.
2. При показателе эстрадиола, равном 20,3 пг/мл и менее, правильность диагноза склероатрофического лихена вульвы вероятна с точностью 67,5% и специфичностью 100,0%.
3. Дополнительными диагностическими критериями склероатрофического лихена являются: показатель гистамина в крови, равный более 0,2 нг/мл (точность – 67,5% и специфичность – 77,5%); количество десквамированных эндотелиальных клеток в венозной крови, равное 5 и более ДЭ шт/камере Горяева (точность – 95,5% и специфичность – 100,0%); показатели перекисного окисления липидов: уровень малонового диальдегида в венозной крови, равное 6,79 нмоль/мл и более (точность – 95,5% и специфичность – 77,5%) и Smax в венозной крови, равное 299,0 усл. ед. и менее (точность – 95,5% и специфичность – 92,5%); исследование микроциркуляции вульвы методом лазерной доплеровской флоуметрии: показатель средней скорости кровотока (M), равное 13,01 пф. ед. и более (точность – 95,5% и специфичность – 90,0%); коэффициент вариации, равный 24,87 и менее (точность – 95,5% и специфичность – 92,5% соотв.).
4. Лечение склероатрофического лихена вульвы в постменопаузальном периоде рекомендуется проводить дифференцированно. При возникновении заболевания в раннем постменопаузальном периоде и длительности течения заболевания до трех лет показано консервативное лечение топическими кор-

тикостероидными препаратами. В позднем постменопаузальном периоде при длительности склероатрофического лихена вульвы более трех лет показан аутолипофилинг в очаги поражения вульвы (патент на изобретение 2662424 от 11.07.2016 «Способ лечения крауроза вульвы женщин менопаузального и постменопаузального периода»).

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

БХЛ	биохемилюминесцентный метод
ВПЧ	вирус папилломы человека
ВРС	вариабельность ритма сердца
Д	дыхательные колебания
ДЭК	десквамированные эндотелиальные клетки
ЛАКК	лазерный анализатор кровотока
М	средняя скорость кровотока
МА	миогенная активность
МДА	малоновый диальдегид
МТ	миогенный тонус
ОР	относительный риск
ПОЛ	перекисное окисление липидов
ПШ	периферического шунтирования
Сигма	среднеквадратическое отклонение показателя микроциркуляции
СКЖТ	стволовые клетки жировой ткани
СЛВ	склероатрофический лихен вульвы
СРО	свободно-радикальное окисление
ЭА	эндотелиальная активность
ЭЗКТ	эндотелиально зависимый компонент сосудистого тонуса
Kv	коэффициент вариации
TgL	антиоксидантный потенциал
PRP	плазма, обогащенная тромбоцитами

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Айвазова, Д. С. Вирусные инфекции в развитии неопластических поражений вульвы и влагалища в перименопаузальном периоде / Д. С. Айвазова, Е. А. Пальчик, А. Б. Хурасева // Ученые записки Орловского государственного университета. Серия: естественные, технические и медицинские науки. 2015. – № 4. – С. 269–272.
2. Артемьева, Т. П. Фотодинамическая терапия при лейкоплакии вульвы [Электронный ресурс] / Т. П. Артемьева, Д. А. Церковский // Biomedical Photonics. – 2018. – № 7(4) – С. 4–10. – Режим доступа: <https://doi.org/10.24931/2413-9432-2018-7-4-4-10>.
3. Баевский, Р. М. Вариабельность сердечного ритма: теоретические аспекты и возможности клинического применения / Р. М. Баевский, Г. Г. Иванов // Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2001, 3, с. 106–12.
4. Балан, В. Е. Урогенитальная атрофия в климактерии / В. Е. Балан, Л. А. Ковалёва // Доктор.Ру. – 2014. – Спец. вып. № 1(5). – С. 17–20.
5. Бич, Т. А. Склероатрофический лишай: ключевые вопросы терминологии, этиопатогенеза и морфологической диагностики / Т. А. Бич, Ю. А. Кузьменко-Москвина, А. М. Лукьянов // Дерматовенерология, косметология. – 2016. – № 4. – С. 455–467.
6. Бойко, Е. Л. Использование озонотерапии в лечении лейкоплакии вульвы у женщин / Е. Л. Бойко, А. И. Малышкина // Биорадикалы и антиоксиданты. – 2016. – Т. 3, № 3. – С. 108–109.
7. Вейн, А. М. Вегетативные расстройства: Клиника, диагностика, лечение / А. М. Вейн ; под ред. А. М. Вейна. – М. : МИА, 2000. – 752 с.
8. Вихляева, Е. М. Постменопаузальная терапия. Влияние на связанные с менопаузой симптомы, течение хронических заболеваний и качество жизни / Е. М. Вихляева. – М. : МЕДпресс-информ, 2008. – 448 с.

9. Возможности повышения эффективности терапии пациенток со склеротическим лишаем вульвы / М. И. Багаева, Н. И. Чернова, В. А. Кучеров, С. В. Стовбун // Российский вестн. акушера-гинеколога. – 2016. – Т. 16, № 6. – С. 68–71.
10. Восстановление сексуальной функции у пациенток с краурозом вульвы / А. Г. Солопова, В. С. Москвичева, Т. А. Блбулян, А. Д. Макацария // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2019. – № 13(1). – С. 63–69.
11. Гинекология : нац. рук-во / под ред. В. И. Кулакова, И. Б. Манухина, Г. М. Савельевой. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 1088 с.
12. Губайдуллина, Т. Н. Результаты хирургического лечения с применением реконструктивно-пластических операций у больных с фоновыми заболеваниями, предраком и начальными формами рака вульвы / Т. Н. Губайдуллина, А. В. Жаров, Г. В. Сычугов // Уральский медицинский журн. – 2009. – № 1. – С. 99–104.
13. Джангишиева, А. К. Склерозирующий лишай вульвы: современный взгляд на клинические проявления, диагностику и методы лечения (аналитический обзор) / А. К. Джангишиева, Е. В. Уварова, З. К. Батырова // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2018. – Т. 14, № 3. – С. 34–50.
14. Диагностика и лечение фоновых и предраковых заболеваний вульвы / О. В. Чулкова, Е. Г. Новикова, В. В. Соколов, Е. А. Чулкова // Практик. онкология. 2006. – Т. 7, № 4(28). – С. 197–204.
15. Дистрофические болезни промежности в менопаузальном периоде / Т. А. Блбулян, О. И. Климова, А. Г. Погасов, З. М. Сохова // Вестн. РУДН. Серия: Медицина. – 2016. – № 2. – С. 133–137.
16. Другова, Е. Д. Иммуноферментный метод определения гистамина / Е. Д. Другова, М. А. Мягкова // Международный журн. прикладных и фундаментальных исследований. – 2016. – № 6, ч. 5. – С. 891–894.
17. Дюкова, Г. М. Качество жизни женщины в период климактерия / Г. М. Дюкова // Лечащий врач. – 2003. – № 01/03.

18. Жаров, А. В. Комбинированные и реконструктивно-пластические операции при лечении предопухолевых заболеваний вульвы / А. В. Жаров, Е. В. Котляров // *Акушерство и гинекология*. – 2001. – № 6. – С. 39–43.
19. 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 вестн.* – 2018. – Т. 25, № 6. – С. 78–82.
20. Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы (клинические лекции) / под ред. проф. В. Н. Прилепской. – 2-е изд. – М. : МЕДпресс, 2000. – 432 с.
21. Зароченцева, Н. В. Склероатрофический лихен вульвы: современный взгляд на проблему / Н. В. Зароченцева, Л. К. Джиджихия // *Российский вестн. акушера-гинеколога*. – 2018. – № 18(6). С. – 41–50.
22. Иванов, А. Е. Лазерная терапия в лечении крауроза и лейкоплакии вульвы : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.01, 14.00.14 / Иванов Александр Евгеньевич. – М., 2006. – 25 с.
23. Игнатова, Т. П. Клинико-морфологические аспекты при дистрофических заболеваниях вульвы в процессе фотодинамической терапии с метиленовым синим / Т. П. Игнатова, П. С. Русакевич, Ю. И. Рогов // *Онкологический журн.* – 2008. – Т. 2, № 2(6). – С. 105–125.
24. Изменения содержания катехоламинов, показателей ПОЛ и антиоксидантной системы в плазме крови при старении / М. В. Беликова, Я. В. Зиневич, А. В. Луценко [и др.] // *Світ медицини та біології*. – 2014. – № 4(46). – С. 22–24.
25. Кандидозная инфекция в формировании дистрофических заболеваний вульвы у женщин с ожирением / Ш. С. Файзуллаева, С. А. Хейдар, Т. В. Себко, [и др.] // *Успехи медицинской микологии*. – 2017. – Т. 17. – С. 126–127.
26. Кауфман, Р. Доброкачественные заболевания вульвы и влагалища / Р. Кауфман, С. Фаро, Д. Браун. – Пер. с англ. – М. : Бином, 2009. – С. 320–343.
27. Колесникова, Е. В. Клинико-морфологические и иммунологические аспекты фоновых заболеваний вульвы / Е. В. Колесникова, Г. А. Пенжоян, А. В. Жа-

- ров // Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучение. – 2019. – Т. 7, № 2. – С. 38–41.
28. Костава, М. И. Дистрофические заболевания вульвы / М. И. Костава // Заболевания шейки матки, влагалища, вульвы / под ред. проф. В. И. Прилепской. – М. : МЕДпресс-информ, 2003. – С. 331–341.
29. Крапошина, Т. П. Этиология, патогенез и лечение склерозирующего лишая вульвы (обзор литературы) / Т. П. Крапошина, А. Ю. Филюшкина, М. Г. Антонян // Вестн. Российского государственного университета. – 2014. – № 3. – С. 41–45.
30. Крохина, Е. М. Симпатический адренергический компонент эфферентной иннервации сердечной мышцы / Е. М. Крохина, П. Н. Александров // Кардиология. – 1969. – № 8. – С. 97–103.
31. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови : рук-во для врачей / под ред. А. И. Крупаткина, В. В. Сидорова. – М., 2005. – 67 с.
32. Лапочкина, Н. П. Особенности вегетативной нервной системы у женщин с заболеваниями молочных желез / Н. П. Лапочкина, В. В. Парейшвили // Вестник новых медицинских технологий. – 2007.– Т. XIV, № 3. – С. 58–60.
33. Лапочкина, Н. П. Особенности экскреции моноаминов и микроциркуляции у женщин с заболеваниями молочных желез / Н. П. Лапочкина // Журн. Российского общества акушеров-гинекологов. – 2006.– № 3. – С. 38–40.
34. Лейкоплакия и крауроз вульвы – лечение. Лекарственное лечение лейкоплакии и крауроза вульвы [Электронный ресурс] / Ю. С. Сидоренко, Г. А. Перодо, Г. Я. Марьяновская [и др.]. – Режим доступа: <https://vrach-profi.ru/onas/lekarstvennoe-lechenie-leukoplakii-i/>.
35. Макаров, И. О. Неопухолевые заболевания вульвы / И. О. Макаров, Е. А. Чулков, Н. А. Шешуков // Акушерство, гинекология и репродукция. Медицина и здравоохранение. – 2012. – Т. 6, № 2. – С. 14–16.
36. Михайлов, В. М. Вариабельность сердечного ритма. Опыт практического применения / В. М. Михайлов. – Иваново, 2000. – 182 с.

37. Опыт ведения пациенток со склеротическим лихеном и папилломавирусной инфекцией вульвы / Н. И. Чернова, М. И. Багаева, С. В. Стовбун [и др.] // Клин. дерматология и венерология. – 2016. – № 5. – С. 68–72.
38. Ордянец, И. М. Генитоуринарный менопаузальный синдром. Новые возможности патогенетически оправданной местной терапии. Материалы заседания Экспертного совета российских акушеров-гинекологов в рамках XI Конгресса Европейского общества гинекологов (Прага, 21–24 октября 2015 года) : информ. письмо / И. М. Ордянец, Х. Ю. Симоновская. – М. : Редакция журнала «StatusPraesens», 2015. – 4 с.
39. Параметры качества жизни у больных хроническими заболеваниями вульвы, совершенствование комплексной терапии / Л. Е. Шарапова, А. А. Шульдяков, Е. П. Ляпина, А. Г. Филлипов // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 9, ч. 3. – С. 570–574.
40. Петрова, А. С. Роль и место цитологической диагностики в клинической практике / А. С. Петрова, К. А. Агамова, А. Г. Ермолаева // Клин. лаб. диагностика. – 1996. – № 4. – С. 4–7.
41. Полиморфный вариант склероатрофического лихена / Н. С. Потехаев, Л. Р. Плиева, Н. П. Теплюк, Ю. Ю. Сергеев // Клин. дерматология и венерология. – 2014. – № . – С. 35–40.
42. Романенко, К. В. Диагностическая значимость гистологического исследования при раннем изолированном склероатрофическом лихене вульвы / К. В. Романенко // Украинский журн. дерматологии, венерологии, косметологии. – 2010. – № 3(38).
43. Романенко, К. В. Место склеротического (склеро-атрофического) лихена в ряду заболеваний вульвы / К. В. Романенко // Журн. дерматології та косметології ім. М.О. Торсуэва. – 2010. – № 1-2(20).
44. Сахаутдинова, И. В. Современный взгляд на проблему этиологии, патогенеза и терапии дистрофических заболеваний вульвы / И. В. Сахаутдинова, О. С. Папов, Е. Л. Симакова // Медицинский вестн. Башкортостана. – 2015. – № 10(6). – С. 84–88.

45. Симакова, Е. Л. Анализ эффективности радиоволны и лазеродеструкции в терапии дистрофических заболеваний вульвы / Е. Л. Симакова, И. В. Сахаутдинова // Кубанский научный медицинский вестн. – 2016. – № 3(158). – С. 118–121.
46. Симакова, Е. Л. Усовершенствование оказания медицинской помощи пациенткам, страдающим лейкоплакией вульвы : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.01 / Симакова Елена Леонидовна. – Уфа, 2018. – 104 с.
47. Соколова, А. А. Клинические особенности генитального склероатрофического лишая у мужчин и женщин / А. А. Соколова, В. Н. Гребенюк // Клин. дерматология и венерология. – 2016. – № 15(1). – С. 54–59.
48. Состояние рецепторного аппарата вульвы при склеротическом лишае / Л. А. Ашрафян, Н. В. Харченко, Н. А. Бабаева [и др.] // Вестн. РУДН. Серия: медицина. – 2006. – № 1. – С. 88–94.
49. Уилкинсон, Э. Дж. Заболевания вульвы : клин. рук-во / Пер с англ. / Э. Дж. Уилкинсон, И. К. Стоун. – М. : БИНОМ, 2009. – 248 с.
50. Факторы риска дистрофических заболеваний вульвы – клинико-эпидемиологическое исследование / Д. Ф. Порсохонова, С. Н. Рахматуллаева, А. И. Якубович [и др.] // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. – 2017. – № 4(3). – С. 154–158.
51. Физиология, патология, кольпоскопия, эстетическая коррекция : рук-во для практикующих врачей / под ред. С. И. Роговской, Е. В. Липовой. – М. : изд-во журнала «StatusPraesens», 2014. – 832 с.
52. Филоненко, Е. В. Фотодинамическая терапия дистрофических заболеваний, предрака и рака вульвы / Е. В. Филоненко, О. В. Чулкова, Л. Г. Серова // Материалы I Национального конгресса «Онкология репродуктивных органов: от профилактики и раннего выявления к эффективному лечению». – М., 2016. – С. 177.
53. Флейшман, А. Н. Вариабельность ритма сердца и медленные колебания гемодинамики: нелинейные феномены в клинической практике / А. Н. Флейшман. – Новосибирск : СО РАН, 2009. – 194 с.

54. Фоновые и предраковые процессы вульвы и влагалища: этиопатогенез, диагностика и лечение / А. Г. Солопова, Е. В. Целовальникова, В. С. Москвичева [и др.] // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2018. – № 12(4). – С. 52–61.
55. Фриго, Н. В. Адьювантная терапия пациенток с дистрофическими процессами вульвы и вульводиной / Н. В. Фриго, О. В. Жукова, Л. С. Круглова // Клин. дерматология и венерология. – 2015. – № 14(6). – С. 28–34.
56. Чернова, Н. И. Возможности повышения эффективности терапии пациенток с наиболее распространенными заболеваниями вульвы / Н. И. Чернова, М. И. Багаева, С. В. Стовбун // Российский вестн. акушера-гинеколога. – 2016. – Т. 16, № 4. – С. 91–94.
57. Шарапова, Л. Е. Аутоиммунный профиль организма при дистрофических неопухолевых заболеваниях вульвы / Л. Е. Шарапова, В. Ю. Шанини // Вестн. РУДН, серия Медицина. – 2009. – № 7. – С. 302–307.
58. Шарапова, Л. Е. Иммуотропные средства в терапии хронических дистрофических заболеваний вульвы / Л. Е. Шарапова, А. А. Шульдяков, Е. П. Ляпина // Антибиотики и фармакотерапия. – 2012. – № 57. – С. 3–4.
59. Шарапова, Л. Е. К вопросу об этиологии и патогенезе хронических дистрофических заболеваний вульвы / Л. Е. Шарапова // Российский вестн. акушера-гинеколога. – 2010. – № 10(1). – С. 29–34.
60. Шарапова, Л. Е. Состояние клеточного иммунитета и аутоиммунный профиль организма при хронических заболеваниях вульвы / Л. Е. Шарапова // Актуальные проблемы гуманитарных и естественных наук. – 2011. – № 3. – С. 335–339.
61. Шейка матки, влагалище и вульва. Физиология, патология, кольпоскопия, эстетическая коррекция : рук-во для практикующих врачей / под ред. С. И. Роговской, Е. В. Липовой. – М. : изд-во журнала «Status Praesens», 2014. – 832 с.

62. Шелестова, Л. П. Фоновые и предраковые заболевания женских половых органов / Л. П. Шелестова // Медико-социальные проблемы семьи. – 2012. – Т. 17, № 3–4. – С. 120–123.
63. Эффективность местной гормональной терапии в зависимости от продолжительности постменопаузы, минеральной плотности кости, уровня эстроген-рецепторов у больных склерозирующим лишаем вульвы / Н. А. Бабаева, И. Б. Антонова, О. И. Алешикова [и др.] // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. – 2019. – Т. 7, № 2. – С. 22–30.
64. Acitretin for severe lichen sclerosus of male genitalia: a randomized, placebo controlled study / D. Ioannides, E. Lazaridou, Z. Apalla [et al.] // J. Urol. – 2010. – Vol. 183(4). – P. 1395.
65. Adipose stromal stem cells: basic and translational advances: the IFATS collection / S. R. Daher, B. H. Johnstone, D. G. Phinney [et al.] // Stem. Cells. – 2008. – Vol. 26. – P. 2664–2665.
66. Al-Baghdadi, O. Topical estrogentherapy in the management of post-menopausal vaginal atrophy: an up-to-dateoverview / O. Al-Baghdadi, A. A. Ewies // Climacteric. – 2009. – P. 91–105.
67. Anautoimmune phenotype in vulvar lichen sclerosus and lichen planus:a Th1response and high levels of microRNA – 155 J. invest / A. Terlou, L. A. Santegoets, W. L. van der Meijden [et al.] // Dermatol. – 2012. – Vol. 132(11). – P. 658–666.
68. Association of autoimmune diseases with lichen sclerosus in 532 male and female patients / A. Kreuter, Y. Kryvosheyeva, S. Terras [et al.] // Acta. Derm. Venereol. – 2013. – Vol. 93(2). – P. 238–241.
69. Autoantibodies to extracellular matrix protein 1 in lichen sclerosus / N. Oyama, I. Chan, S. M. Neill [et al.] // Lancet. – 2003. – Vol. 362. – P. 118–123.
70. British Association of Dermatologists guidelines for the management of lichen sclerosus, 2018 / F. M. Lewis, F. M. Tatnall, S. S. Velangi [et al.] //British J. of Dermatology. – 2018. – Vol. 178. – P. 839–853.

71. British Association of dermatologists' guidelines for the management of lichen sclerosus 2010 / S. M. Neill, F. M. Lewis, F. M. Tatnall [et al.] // *British J. of Dermatology*. – 2010. – Vol. 163(4). – P. 672–682.
72. Calleja-Agius, J. Skin connective tissue and ageing / J. Calleja-Agius, M. Brincat, M. Borg // *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. – 2013. – Vol. 27. – P. 727–740.
73. Calleja-Agius, J. The urogenital system and the menopause / J. Calleja-Agius, M. P. Brincat // *Climacteric J. Int. Menopause Soc.* – 2015. – Vol. 18, № 1. – P. 18–22.
74. Cell-assisted lipotransfer for cosmetic breast augmentation: supportive use of adipose – derived stem/stromal cells / K. Yoshimura, K. Sato, N. Aoi, M. Kurita // *Aesthetic Plast Surg.* – 2008. – Vol. 32. – P. 48–57.
75. Circulating basement membrane zone antibodies are found in lichen sclerosus of the vulva / A. Howard, D. Dean, S. Cooper [et al.] // *Australas J. Dermatol.* – 2004. – Vol. 45. – P. 12–15.
76. 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.] // *Acta. Derm. Venerol.* – 2016. – Vol. 96. – P. 684–688.
77. Cytologic, colposcopic and histopathologic correlations of hyperkeratosis in reproductive women / N. Chogovadze, M. Jugeli, M. Gachechiladze, G. Burkadze // *Georgian Med. News.* – 2011. – Vol. 11, № 200. – P. 121–124.
78. Disseminated lichen sclerosus in a child: a case report / C. Novis, L. Lima, A. D'Acri [et al.] // *Anais Brasileiros de Dermatologia*. – 2015. – Vol. 90, Iss. 2. – P. 283–284.
79. Does treatment of vulvar lichen sclerosus influence its prognosis / S. M. Cooper, X. H. Gao, J. J. Powell, F. Wojnarowska // *Arch. Dermatol.* – 2004. – Vol. 140. – P. 702–706.
80. Efficacy of oral metronidazole in treatment of cutaneous and mucosal lichen planus / A. Rasi, A. H. Behzadi, S. Davoudi [et al.] // *J. Drugs. Dermatol.* – 2010. – Vol. 9. – P. 1186–1190.

81. Evidence-based (S3) Guideline on (anogenital) Lichen sclerosus / G. Kiritschig, K. Becker, A. Günthert [et al.] // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* – 2015. – Oct, Vol. 29(10). – P. 1–43.
82. Fistarol, S. K. Diagnosis and treatment of lichen sclerosus: An update / S. K. Fistarol, P. H. Itin // *Am. J. Clin. Dermatol.* – 2013. – Vol. 14. – P. 27–47.
83. Fractional CO2 laser: from skin rejuvenation to vulvo-vaginal reshaping / M. Filippini, E. Del Duca, F. Negosanti [et al.] // *Photomed. Laser Surg.* – 2017. – Vol. 35(3). – P. 171–175.
84. Free radicals in Parkinson's disease / E. Koutsilieris, C. Scheller, E. Grunblatt [et al.] // *J. Neurol.* – 2002. – Vol. 249, № 2. – P. 1–5.
85. Functional studies of mesenchymal stem cells derived from adult human adipose tissue / A. Dicker, K. Le Blank, G. Astrom [et al.] // *Exp. Cell. Res.* – 2005. – Vol. 308. – P. 283–290.
86. Garcia-Olmo, D. Expanded adiposederived stem cells for the treatment of complex perianal fistula including Crohns disease / D. Garcia-Olmo, M. Garcia-Arranz, D. Herreros // *Expert Opinion on Biological Therapy.* – 2008. – Vol. 8. – P. 1417–1423.
87. Glaser, R. L. Pilot study: absorption and efficacy of multiple hormones delivered in a single cream applied to the mucous membranes of the labia and vagina / R. L. Glaser, D. T. Zava, D. Wurtzbacher // *Gynecol. Obstet. Invest.* – 2009. – Vol. 66(2). – P. 111–118.
88. Godoy, C. A. Unusual remodeling of the hyalinization band in vulval lichen sclerosus by type V collagen and ECM 1 protein / C. A. Godoy, W. R. Teodoro, A. P. Velosa // *Clinics (Sao Paulo).* – 2015. – Vol. 70(5). – P. 356–362.
89. Haefner/Terminology of the Vulva of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy / J. Bornstein, M. Sideri, S. Tatti [et al.] // *J. of Lower Genital Tract Disease.* – 2012. – Vol. 16, № 3. – C. 290–295.
90. 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. – P. 139–146.

91. Hashimoto, S. A new spectrophotometric Assay Method of Xantineoxidase in Grude Tissue Homogenate / S. Hashimoto // *Analytical Biochemistry*. – 1974. – Vol. 62. – P. 426–435.
92. Hladovec, J. Circulating endothelial cells as a sing of vessels wall lesions / J. Hladovec // *Physiol. Bohemoslov.* – 1978. – Vol. 27, № 2. – P. 140–144.
93. Human adiposcderived mesenchymal stem cells reduce inflammatory and T cell responses and induce regulatory T cells in vitro in rheumatoid arthritis / E. Gonzalez-Rey, M. A. Gonzalez, N. Varela [et al.] // *Ann. of the Rheumatic Diseases*. – 2010. – Vol. 69. – P. 241–248.
94. Intrinsic aging- and photoaging – dependent level changes of glycosaminoglycans and their correlation with water content in human skin / J. Oh, Y. Kim, J. Jung [et al.] // *J. of Dermatological Science*. – 2011. – Vol. 62, Iss. 3. – P. 192—201.
95. Jagi, K. Studies on lipoperoxide of normal pregnant women and patient with toxemia of pregnancy / K. Jagi, I. Nishigaki, H. Ohama // *Jap. J. Vitamin.* – 1968. – Vol. 37. – P. 105.
96. Lee1, A. Long-term Management of Adult Vulvar Lichen Sclerosus: A Prospective Cohort Study of 507 Women / A. Lee1, J. Bradford, G. Fischer // *JAMA Dermatol.* – 2015. – Oct, Vol. 151(10). – P. 1061–1067.
97. Management of symptomatic vulvovaginal atrophy: 2013 position statement of The North American Menopause Society // *Menopause*. – 2013. – Vol. 20, № 9. – P. 888–902.
98. Marx, R. Platelet-reach plasma (PRP): what is PRP and what is not PRP? / R. Marx // *Implant Dentistry*. – 2001. – Vol. 10(4). – P. 121–125.
99. MBChB, FRCOG, FCOG (SA) for the Straw+10 Collaborative Group / D. Siobán, Ph. D. Harlow, M. D. Margery Gass [et al.] // *International Menopause Society, The American Society for Reproductive Medicine, Received. –The Endocrine Society, The North American Menopause Society, 2011.*
100. Moseley, T. A. Adipose – derived stem and progenitor cells as fillers in plastic and reconstructive surgery / T. A. Moseley, M. Zhy, M. H. Hedrick // *Plast Reconstar Surg.* – 2006. – Vol. 118, № 3, Suppl. – P. 121–128.

101. Nair, A. P. Dermatosis associated with menopause / A. P. Nair // *J. Midlife Health*. – 2014. – Vol. 5(4). – P. 168–175.
102. Nasca, M. R. Human papillomavirus infection and lichen sclerosus: coincidence or link? / M. R. Nasca, F. Lacarrubba, G. Micali // *Int. J. Dermatol.* – 2018. – Vol. 57. – P. 611–624.
103. No association between hepatitis B or C viruses and vulval lichen planus in UK population / S. M. Cooper, G. Kirtschig, K. J. Jeffery, F. Wojnarowska // *BJOG*. – 2004. – № 111. – P. 271–273.
104. Occurrence of circulating anti-bullous pemphigoid antibodies in patients with lichen sclerosus / T. Gambichler, S. Hoxtemann, M. Skrygan [et al.] // *J. Acad. Dermatol. Venerol.* – 2011. – Vol. 25. – P. 369–370.
105. On behalf of the consensus vulvar pain terminology committee of the International Society for the Study of Vulvovaginal Disease (ISSVD), the International Society for the Study of Women's Sexual Health (ISSWSH), and the International Pelvic Pain Society (IPPS) / J. Bornstein, A. T. Goldstein, C. K. Stockdale [et al.] // *J. of Lower Genital Tract Disease*. – 2016. – Apr, Vol. 20, № 2. – P. 126–130.
106. Pediatric genital disease // *Genital dermatology atlas* / ed. by L. P. Edwards. – 2<sup>th</sup> ed. – Philadelphia : Lippincott, Williams & Wilkins, 2011.
107. Plasticity of human adipose stem cells to perform adipogenic and endothelial differentiation / M. Wosnitza, K. Hemmrich, A. Groger [et al.] // *Differentiation*. – 2007. – Vol. 75, № 1. – P. 12–23.
108. Platelet – rich plasma : growth factor enhancement for bone grafts / R. Marx, T. Carlson, R. Eichstaedt [et al.] // *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*. – 1998. – Vol. 85(6). – P. 6438–6446.
109. Portman, D. J. Vulvovaginal Atrophy Terminology Consensus Conference Panel. Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and the North American Menopause Society / D. J. Portman, M. L. S. Gass // *Maturitas*. – 2014. – Vol. 79, № 3. – P. 349–354.

110. Powell, J. Childhood vulvar lichen sclerosus: an increasingly common problem / J. Powell, F. Wojnarowska // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2001. – Vol. 44. – P. 803–806.
111. Schlosser, B. J. Lichen sclerosus and lichen planus in women and girls / B. J. Schlosser, G. W. Murkowski // *Clin. Obstet. Gynecol.* – 2015. – Vol. 58. – P. 125–142.
112. Sclerosus: incidence and risk of vulvar squamous cell carcinoma / M. C. Bleeker, P. J. Visser, L. I. Overbeek [et al.] // *Cancer Epidemiology. Biomarkes. Prev.* – 2016. – № 25(8). – C. 1224–1230.
113. Selected vulvar dermatoses / K. Olek-Hrab, D. Jenerowicz, A. Osmola-Mańkowska [et al.] // *Ginekol. Pol.* – 2013. – Vol. 84, № 11. – P. 959–965.
114. The high rate of familial lichen sclerosus suggests a genetic contribution: an observational cohort study / V. Sherman, T. McPherson, M. Baldo [et al.] // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol.* – 2010. – Vol. 24(9). – P. 1031–1034.
115. Therapy of human papillomavirus-related disease / P. L. Stern, S. H. van der Burg, I. N. Hampson [et al.] // *Vaccine.* – 2012. – Vol. 30, Suppl. 5. – P. 71–82.
116. Treatment of adult vulvar lichen sclerosus // *J. Low Genit. Tract Dis.* – 2015. – Vol. 19(3). – P. 244–247.
117. Use of platelet-rich plasma for vulvovaginal autoimmune conditions like lichen sclerosus / F. Behnia-Willison, N. R. Pour, B. Mohamadi [et al.] // *J. Plastic. Reconstructive Surgery. Global open.* – 2016. – № 4(11).
118. UV-A1 phototherapy vs clobetasol propionate, 0,05%, in the treatment of vulvar lichen sclerosus: a randomized clinical trial / S. Terras, T. Gambichler, K. Moritz [et al.] // *JAMA Dermatol.* – 2014. – Vol. 150. – P. 621–627.
119. Von Krogh, G. Potential of human papillomavirus reactivation following topical corticosteroid therapy of genital lichen sclerosus and erosive lichen planus / G. Von Krogh, K. Dahlman-Ghozlan, S. Syrjanen // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol.* – 2002. – Vol. 16. – P. 130–133.
120. Vulvar lichen sclerosus: description of 5 cases successfully treated with the 2,940 nm Erbium – YAG laser liquen escleroso vulvar: descricao de cinco casos de

- sucesso com laser Erbium – YAG 2940 / D. De Grande Curi, C. L. Roa, L. M. de Aguiar [et al.] // *Surg.Cosmet.Dermatol.* – 2017. – Vol. 9(3). – P. 265–268.
121. Vulvology : a proposal for a multidisciplinary subspecialty / L. Micheletti, M. Preti, F. Bogliatto, P. J. Lynch // *J. Reprod Med.* – 2002. – Vol. 47. – P. 715–717.
122. Vulvo-vaginal atrophy: A new treatment modality usingthermo-ablative fractional CO2 laser / A. Perinoa, A. Calligarob, F. Forlania [et al.] // *Department Maturitas.* – 2015. – № 80. – P. 296–301.
123. Zendell, K. Lichen sclerosus with vaginal involvement: report of 2 cases and review of the literature / K. Zendell, L. Edwards // *JAMA Dermatol.* – 2013. – Vol. 149. – P. 1199–202.