

На правах рукописи

СИМАКОВА ЕЛЕНА ЛЕОНИДОВНА

**УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ
ПАЦИЕНТКАМ, СТРАДАЮЩИМ ЛЕЙКОПЛАКИЕЙ ВУЛЬВЫ**

14.01.01 – акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Уфа – 2018

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Сахаутдинова Индира Венеровна

Официальные оппоненты:

Долгушина Валентина Федоровна – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии.

Обоскалова Татьяна Анатольевна – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии.

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится « » _____ 2018 г. в _____ часов. на заседании диссертационного совета Д 208.006.06 при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (450008, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке (450008, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3) и на сайте (<http://www.bashgmu.ru>) Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Автореферат разослан «__» _____ 2018 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,

доктор медицинских наук

Валеев Марат Мазгарович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования.

В последние годы наряду с ростом заболеваемости отмечается значительное «омоложение» патологии вульвы (Ежов В.В., 2015; Багаева М.И., 2016; Уварова Е.В., 2016; Пурцхванидзе В.А., 2017). Дистрофическими заболеваниями вульвы, согласно данным литературы, страдают около 8% женского населения, причем средний возраст составляет – $51,5 \pm 1,7$ лет (Обоскалова Т.А., 2009; Глазунова А.В., 2014; Юренева С.В., 2014; Virgili A., 2015; Schlosser B.J., 2015; Бадретдинова Ф.Ф., 2016).

Несмотря на множество различных подходов, проблема терапии лейкоплакии вульвы на сегодняшний день остается нерешенной (Ежов В.В., 2015; Филоненко Е.В., 2016). Морфологами не принята единая классификация, не определена конкретная концепция этиологии и патогенеза дистрофических заболеваний вульвы, а среди клиницистов, нет единого подхода к лечению (Реуцкая М.А., 2014; Порсохонова Д.Ф., 2015; Багаева М.И., 2016).

Степень разработанности научной проблемы. Многообразие взглядов касательно этиологии и патогенеза лейкоплакии вульвы способствовало появлению нескольких основных направлений в лечении (Аполихина И.А., 2014; Батыршина С.В., 2014; Блбулян Т.А., 2016; Пурцхванидзе В.А., 2017).

Консервативные методы лечения включают в себя мазовые обработки кортикостероидами, андрогенами и эстрогенсодержащими мазями, терапия низкоинтенсивным лазером. Все перечисленные методы приводят лишь к кратковременному улучшению и характеризуются высокой частотой рецидивов (Крылова Е.Н., 2009; Манухин И.Б., 2009; Кедрова А.Г., 2014; Середа Н.Б., 2010; Стамболиева А.В., 2014; Burrows L.J., 2011; Funaro D., 2014; Virgili A., 2014).

Хирургические методы, включая лазеро- и криодеструкцию, являются высокотравматичными, приводят к развитию грубых рубцовых деформаций, усугубляющих дистрофические процессы в тканях (Русакевич П.С., 2010; Макаров О.В., 2011; Порсохонова Д.Ф., 2015; Brodrick B., 2013; Bradford J., 2013).

Фотодинамическая терапия представляет собой малоинвазивный способ лечения лейкоплакии вульвы (Русакевич П.С., 2010; Гребёнкина Е.В., 2012; Хашукоева А.З., 2014; Донгузова Е.В., 2015; Славиогло К.Н., 2016; Филоненко Е.В., 2016; Пурцхванидзе В.А.,

2016). Однако, по мнению многих зарубежных авторов, фотодинамическая терапия показана при выявлении заболевания на этапе вульварных интраэпителиальных неоплазий (Osiecka B.J., 2012; Ding X.H., 2012; Terras S., 2014).

В последние годы активно развивается новое направление – регенеративная медицина (Нигматуллин Р.Т., 2012; Капустин Б.Б., 2013). Основная идея заключается в стимуляции регенерации и дифференцировки собственных тканевых элементов в поврежденных тканях (Курчатова Н.Н., Юсупова Р.Ш., 2014).

Одним из "инструментов" стимуляции регенерации является использование различных видов биогенных материалов (Лебедева А.И., Муслимов С.А., 2012; Хасанов Р.А., Шангина О.Р., 2012).

Во Всероссийском центре глазной и пластической хирургии разработана оригинальная технология обработки тканей (ДБА Аллоплант), которая позволяет снизить иммуногенные свойства биоматериалов и нивелировать иммунный компонент клеточной реакции. На сегодняшний день разработано 74 вида различных видов биоматериалов. При лечении дегенеративно-дистрофических процессов наиболее обоснованным является применение диспергированной формы биоматериала - стимулятора регенерации тканей (Хасанов Р.А., Шангина О.Р., 2012). Данный биоматериал может применяться инъекционно в виде суспензии. Данные литературы свидетельствуют об успешном клиническом применении биоматериалов Аллоплант в различных областях медицины: при лечении цирроза печени (Хасанов Р.А., 2012), язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, в урологии (Павлов В.Н., 2012), челюстно-лицевой хирургии и косметологии (Янборисов Т.М., 2012), оториноларингологии (Булгакова Л.А., 2013), рефлексологии и реабилитологии (Мусин У.К., 2012), травматологии и ортопедии (Аслямов Н.Н., Мухаметов А.Р., 2008; Миниغازимов Р.С., 2011), кардиологии и кардиохирургии (Андриевских С.И. и соавт., 2013).

В гинекологии биоматериалы Аллоплант применяются для замещения дефектов яичников после удаления кист больших размеров (Муслимова С.Ю., 2014), с целью замещения дефектов миометрия после энуклеации миоматозных узлов (Сахаутдинова И.В., 2009).

Отсутствие научно обоснованной системы ведения женщин с лейкоплакией вульвы, высокая частота рецидивирования, зачастую и полная неэффективность применяемых методов лечения, подчеркивает актуальность поиска новых

патогенетически обоснованных методов лечения, направленных на улучшение результатов лечения данного контингента больных.

Отсутствие апробированных методик применения диспергированного аллогенного биоматериала (ДБА Аллоплант) в терапии лейкоплакии вульвы, определило цель и задачи настоящего исследования.

Цель исследования: на основании разработки и внедрения методики применения диспергированного аллогенного биоматериала Аллоплант улучшить результаты лечения лейкоплакии вульвы.

Задачи исследования:

1. Изучить эффективность традиционно применяемых методов лечения лейкоплакии вульвы (топические кортикостероиды).
2. Разработать и внедрить методику лечения лейкоплакии вульвы с применением диспергированного аллогенного биоматериала Аллоплант.
3. Оценить эффективность применения аллогенного биоматериала Аллоплант в лечении лейкоплакии вульвы на основании динамики клинических проявлений, данных вульвоскопии и цитологического исследования.
4. Изучить динамику морфологических изменений в тканях вульвы, пораженных лейкоплакией после применения аллогенного биоматериала Аллоплант.

Научная новизна исследования

Разработана научная идея, обогащающая концепцию лечения дистрофических заболеваний вульвы. В результате применения диспергированного аллогенного биоматериала Аллоплант в тканях вульвы, пораженных лейкоплакией, происходит восстановление общей архитектоники и структуры клеток многослойного плоского эпителия, восстановление базальной мембраны, структуры и тинкториальных свойств коллагеновых волокон.

На основании проведенных исследований, разработан и внедрен в клиническую практику метод лечения лейкоплакии вульвы с применением диспергированного аллогенного биоматериала.

Практическая значимость

Применительно к проблематике диссертации доказана целесообразность применения диспергированного аллогенного биоматериала Аллоплант в лечении

лейкоплакии вульвы. Эффективность данного метода лечения продемонстрирована на основании анализа динамики клинических проявлений и морфологических изменений в тканях вульвы, пораженных дистрофическим процессом.

Доказана перспективность использования диспергированного аллогенного биоматериала Аллоплант в терапии лейкоплакии вульвы.

Разработан, научно обоснован и внедрен в практику здравоохранения алгоритм ведения пациенток, страдающих лейкоплакией вульвы.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Применение локальных кортикостероидов в лечении лейкоплакии вульвы позволяет добиться кратковременного субъективного улучшения, требует проведения длительной поддерживающей терапии в виде ежедневных мазевых обработок. Достоверного клинического улучшения на фоне длительной поддерживающей терапии топическими кортикостероидами не выявлено ($p < 0,005$). Резистентность к проводимой терапии выявлена в 32,8% случаев.
2. Применение диспергированного аллогенного биоматериала Аллоплант является наиболее эффективным методом при лечении лейкоплакии вульвы, что подтверждается следующими результатами. Клиническое выздоровление наступило у 26,9% женщин; достоверное уменьшение клинических симптомов отметили 69,2%, не отметили клинического улучшения только 3,9% женщины. В течение года не зафиксировано ни одного рецидива.
3. Применение диспергированного аллогенного биоматериала Аллоплант привело к восстановлению структуры тканей вульвы, пораженных лейкоплакией, что подтверждается результатами морфологических исследований.

Личный вклад диссертанта в выполнение исследования

Все научные положения, представленные в работе, автором получены лично. Автором самостоятельно обследованы и пролечены все пациентки, вошедшие в исследование.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования и разработанные на их основе методические рекомендации внедрены в учебный процесс кафедры акушерства и гинекологии №1 ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России.

Предложенный алгоритм лечения внедрен в практическую работу гинекологических отделений ГБУЗ РБ ГKB №21 г. Уфы, ГБУЗ РБ КБ №1 г. Стерлитамака.

Апробация работы, внедрение результатов исследования в практику

Основные положения работы доложены и обсуждены на республиканских конференциях «Актуальные вопросы современной гинекологии» (Стерлитамак, 2015), «Инновации в акушерстве и гинекологии с позиций доказательной медицины» (Уфа, 2016); общероссийской конференции «Репродуктивный потенциал России» (Казань, 2014); международном конгрессе «Human reproduction» (Берлин, 2015).

Результаты исследования и разработанные на их основе методические рекомендации внедрены в клиническую практику гинекологических отделений ГБУЗ РБ ГKB №21 г. Уфы, ГБУЗ РБ КБ №1 г. Стерлитамака. Результаты исследования также используются в учебном процессе кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО БГМУ, при чтении лекций врачам-курсантам.

Апробация результатов исследования состоялась на заседании проблемной комиссии «Научные основы охраны здоровья женщины, плода и новорожденного» ФГБОУ ВО Башкирского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации 8.11.2016г.

Объем и структура диссертации

Диссертация представлена рукописью на русском языке объемом 106 машинописных страниц и состоит из введения, 3 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, библиографического списка, включающего 198 источников, из них 116 отечественных и 82 - зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 12 рисунками и 20 таблицами.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и программа исследования

Исследование проводилось на кафедре акушерства и гинекологии № 1 ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, на базе

ГБУЗ РБ КБ №1 г. Стерлитамака в период с 2012 по 2015 годы. Клиническое исследование проведено в полном соответствии с научными и моральными принципами, изложенными в Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964; 2000) и отраженными в ОСТ 42-511-99 «Правила проведения качественных клинических испытаний в Российской Федерации», правилах ICH, GCP.

В исследование методом сплошной выборки было включено 158 женщин с клиническими проявлениями лейкоплакии вульвы. Всем пациенткам до начала исследования была представлена полная информация о применяемом биоматериале, разъяснена суть и цель исследования, и возможный риск для здоровья, связанный с участием в исследовании. Каждая пациентка была подробно проинформирована о методике применения биоматериала, возможных осложнениях и побочных эффектах, о мерах возможной профилактики нежелательных явлений. Перед началом исследования все пациентки подписывали информированное согласие с обязательным указанием даты, подтверждающее добровольное участие. В информированном согласии были представлены все сведения о применяемых методах и используемых биоматериалах, сведения о нормативных документах, регламентирующих применение аллогенных биоматериалов в клинической практике.

Критериями включения явились:

- возраст от 35 до 68 лет;
- наличие верифицированной лейкоплакии вульвы по данным объективного исследования, на основании вульвоскопии, цитологического и гистологического исследования биоптатов;
- отсутствие предшествующего хирургического лечения лейкоплакии вульвы;
- отсутствие злокачественной трансформации тканей вульвы;
- отсутствие острых воспалительных заболеваний вульвы;
- отсутствие обострения хронических соматических заболеваний.

Критерии исключения:

- наличие тяжелых экстрагенитальных заболеваний в стадии обострения;
- выявление вульварных интраэпителиальных неоплазий.

Для решения поставленных задач когорта пациенток была разделена в зависимости от применяемого метода лечения на две группы. Первую группу составили 64 женщины, которым проводилась традиционная терапия лейкоплакии вульвы в виде мазевых обработок (ультрапотентные кортикостероиды высокой активности в сочетании с эмолентами). Во вторую группу вошли - 52 женщины, получившие терапию лейкоплакии вульвы путем обкалывания суспензией ДБА Аллоплант, 42 пациентки были исключены из исследования ввиду выявления вульварной интраэпителиальной неоплазии II-III.

Использованные лечебные методики.

Пациентки I-й клинической группы получали традиционную терапию лейкоплакии вульвы в виде наружного применения топического кортикостероида высокой степени активности (клобетазол) в сочетании с эмолентами. При подборе дозировки руководствовались эмпирическим правилом. Количество препарата, выдавленного из тюбика с отверстием диаметром 5 мм и занимающего на указательном пальце со стороны ладони расстояние от его кончика до ближайшего сустава, составляет одну дозу. Такая доза равна 0,5 г лекарственного средства, ею можно обработать поверхность, равную площади двух ладоней взрослого человека. Исходя из этого, для обработки пораженных участков вульвы достаточно « $\frac{1}{4}$ фаланги». Препарат применялся ежедневно, один раз в день путем наружного нанесения на пораженные дистрофическим процессом участки вульвы в течение 10 дней. С целью нивелирования побочных эффектов применяли увлажнитель.

С целью коррекции хронического дистрофического процесса в тканях вульвы 52 пациенткам II-й клинической группы проведена терапия лейкоплакии вульвы с применением диспергированного аллогенного биоматериала Аллоплант по специально разработанной методике. Биоматериал в стерильном флаконе предварительно разводился 3мл лидокаина. Затем стерильным шприцем с иглой диаметром не менее 1,5 мм (шкала Гейдж G17), проводился забор полученной суспензии в шприц. Далее после двухкратной обработки антисептиками, проводилось внутрикожное и подкожное введение с инфильтрацией областей пораженного участка вульвы. Расчет необходимого количества флаконов биоматериала проводился в зависимости от площади поражения: из расчета один флакон биоматериала в среднем на 3-4 см² пораженной поверхности.

В дополнение к основному методу обкалывания, 12 пациенткам было проведено дополнительное введение суспензии ДБА Аллоплант по ходу пудендалных нервов ввиду

обширной площади поражения. В среднем на одно обкалывание использовалось 3 флакона.

Для оценки эффективности предложенных методов лечения лейкоплакии вульвы был проведен сравнительный анализ ближайших (в течение 2 недель) и отдаленных (через 1-3-12 месяцев) результатов традиционного лечения с применением топических кортикостероидов и альтернативного метода с использованием диспергированного аллогенного биоматериала Аллоплант.

Комплексная оценка результатов лечения проводилась по следующим критериям:

1. Динамика клинической картины с учетом таких показателей, как уменьшение или исчезновение зуда, уменьшение ощущения сухости, уменьшение или исчезновение явлений диспареунии и дизурических расстройств (по данным анкетирования).
2. Динамика вульвоскопической картины с учетом эпителизации трещин, эрозий и язв, восстановление кожного рисунка.
3. Цитологический контроль, при котором изучался клеточный состав мазков с ранее измененных кожно-слизистых покровов области поражения
4. Динамика морфологических изменений в тканях через 1 месяц, 3 месяца и 12 месяцев после начала лечения.

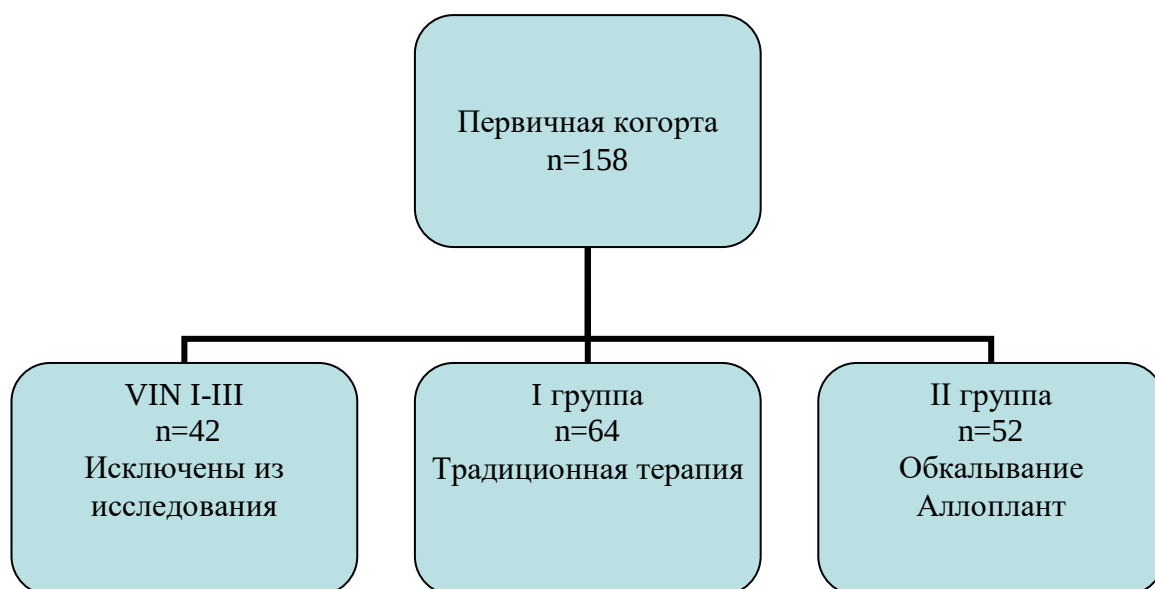


Рисунок 1 – Программа исследования.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

В исследуемых клинических группах подавляющее большинство пациенток находилось в позднем репродуктивном и перименопаузальном периоде. Доля пациенток постменопаузального периода составила 9,5%, 6% пациенток находились в репродуктивном возрасте.

Результаты проведенного исследования согласуются с литературными данными о роли аутоиммунных заболеваний в развитии и прогрессировании лейкоплакии вульвы. Не выявлено связи инфицированности ВПЧ с развитием лейкоплакии вульвы.

По данным нашего исследования на начальном этапе применения топических кортикостероидов достигается быстрое купирование симптомов заболевания. У пациенток, получавших традиционную терапию в виде местного применения кортикостероида высокой степени активности, достоверное уменьшение интенсивности зуда отмечается в первые две недели лечения. Количество женщин, оценивающих интенсивность зуда в три балла, сократилось с 44 до 17 (с 68,7% до 26,6%). Однако длительное применение способствует прогрессированию атрофических процессов и усугублению клинических проявлений. В первый месяц после отмены глюкокортикоидов более 80% женщин отметили возобновление зуда, явлений дизурии, что послужило основанием для проведения длительной поддерживающей терапии. На фоне проводимого лечения спустя год количество женщин, предъявляющих жалобы на выраженный зуд не уменьшилось и составило 32,8% (21 пациентка). Положительный клинический эффект в виде уменьшения зуда и сухости отмечался только у 1/3 и напрямую зависел от частоты использования кортикостероидов ($p < 0,05$). Анализ отдаленных результатов лечения ни у одной пациентки I группы не выявил уменьшения явлений дизурии и диспареунии. Анализ данных анкетирования продемонстрировал волнообразное течение заболевания: некоторое уменьшение интенсивности зуда, без тенденции к уменьшению частоты возникновения, практически без изменений ощущение сухости и стягивания кожи вульвы, незначительное уменьшение явлений дизурии после первого эпизода лечения, без положительной динамики в отдаленном периоде, у 21 пациентки (32,8%) выявлена резистентность к проводимой терапии. Вульвоскопически выявлялось истончение эпителия, слизистая вульвы легко ранима, наличие обширных очагов кровоизлияний через 3 месяца лечения отмечено у 26 пациенток (40,6%), мелкая петехиальная сыпь у 29 женщин (45,3%). Положительных сдвигов в вульвоскопической картине не выявлено. Гистологическое исследование биоптатов свидетельствует о прогрессировании процессов атрофии и склероза.

Изучение ближайших и отдаленных результатов лечения у пациенток II группы показало, что достоверное уменьшение интенсивности зуда наступило через месяц после обкалывания ($p < 0,05$). Количество женщин, оценивающих интенсивность зуда в три балла, спустя 1 месяц после обкалывания, сократилось более чем вдвое (с 38 до 16; с 73% до 30,7%; $p < 0,05$), и ни одна пациентка не оценила интенсивность зуда в три балла спустя год после проведенного лечения ($p < 0,05$). Через 3 месяца после обкалывания 10 пациенток не предъявляли жалоб на зуд, спустя год после обкалывания уже 14 женщин (26,9%) отметили полное исчезновение зуда ($p < 0,05$). Сравнительный анализ динамики интенсивности зуда у пациенток I и II клинических групп в разные периоды представлен рисунком 1.

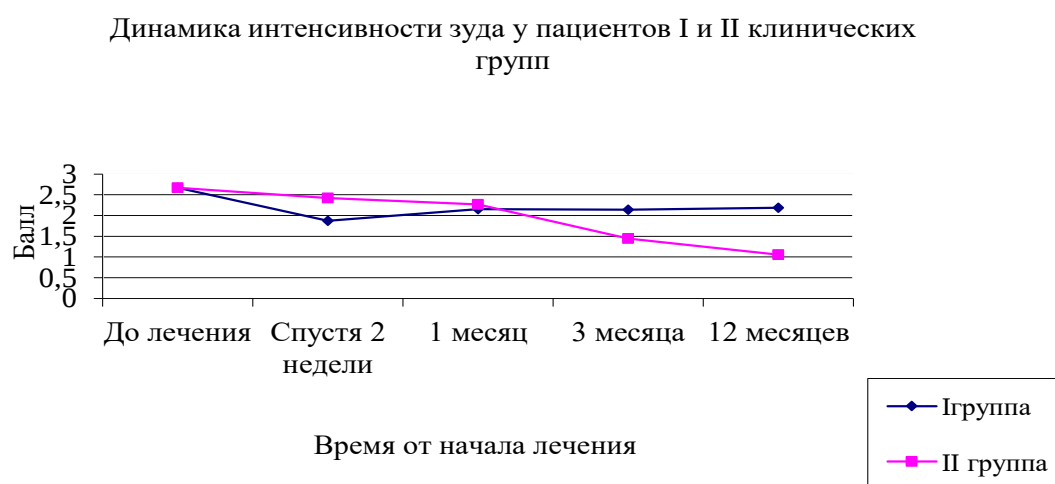


Рисунок 1 - Сравнительный анализ интенсивности зуда у пациенток I и II групп в различные сроки лечения.

Более трети пациенток I клинической группы достоверное усиление ощущения сухости на фоне проводимого лечения, в то время как у пациенток II клинической группы первым клиническим улучшением явилось уменьшение явлений сухости кожи вульвы. Динамика степени выраженности сухости представлена рисунком 2.

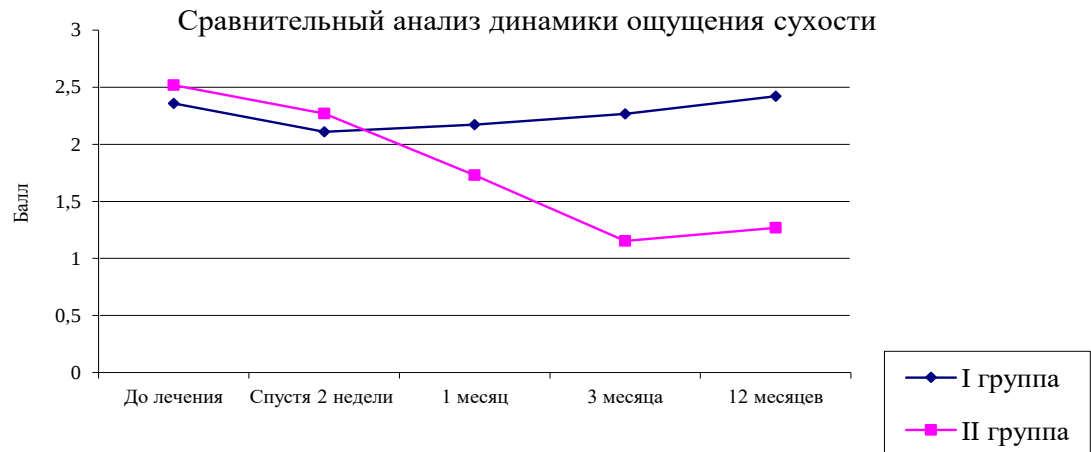


Рисунок 2 - Сравнительный анализ динамики ощущения сухости у пациенток I и II клинических групп.

В группе, получившей терапию с применением диспергированного биоматериала Аллоплант, зарегистрировано достоверное уменьшение явлений дизурии и диспареунии ($p > 0,05$). Сравнительный анализ динамики интенсивности таких клинических проявлений как дизурия и диспареуния представлена рисунками 3 и 4.

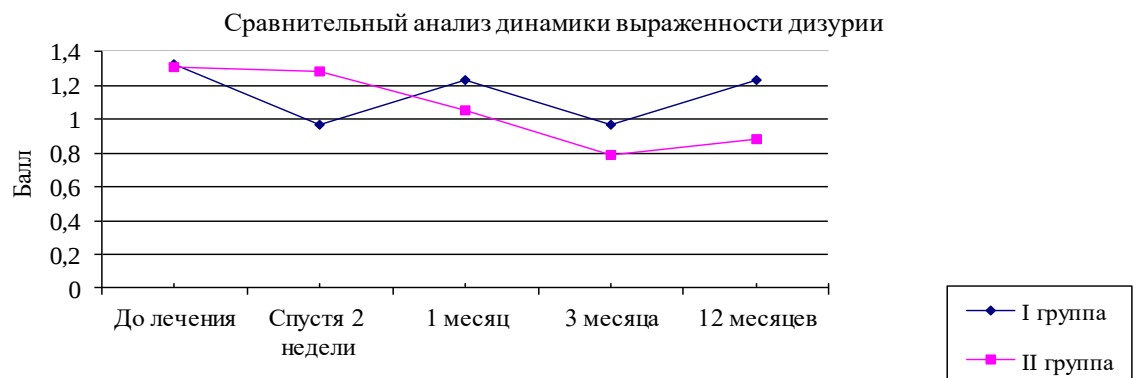


Рисунок 3 - Сравнительный анализ динамики дизурии у пациенток I и II групп.

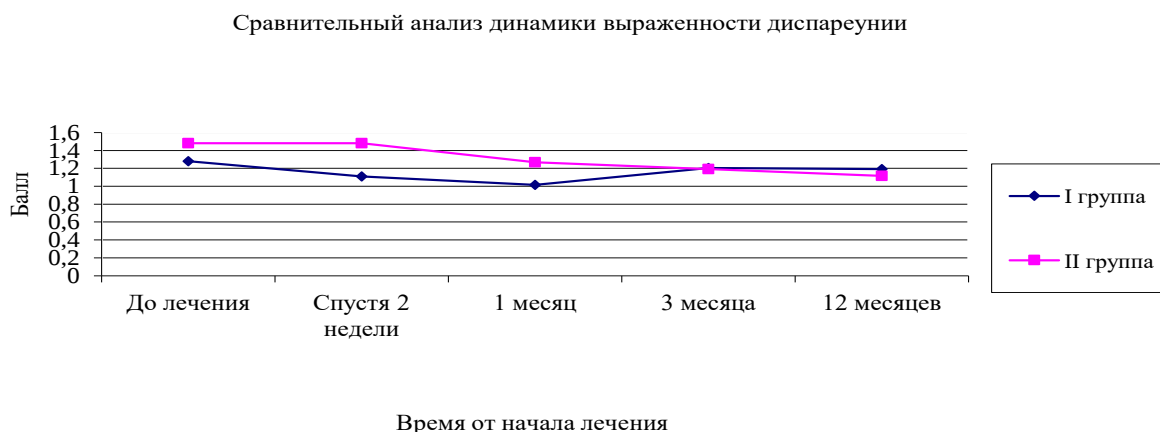
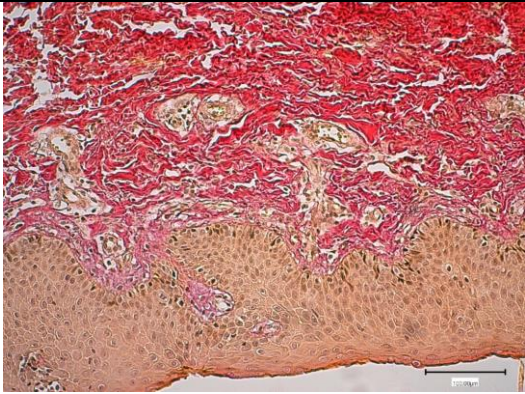
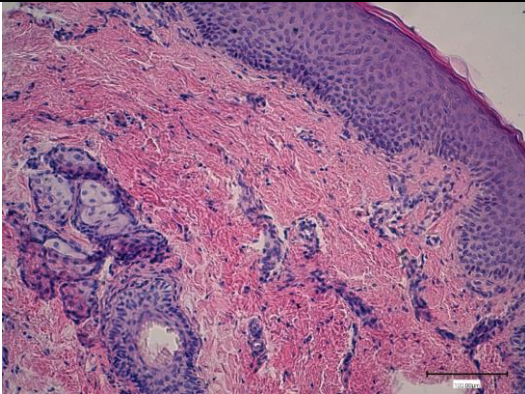


Рисунок 4 - Сравнительный анализ динамики выраженности диспареунии у пациенток I и II групп.

Среди пациенток II группы достоверное уменьшение клинических симптомов отметили 36 пациенток (69,2%), клиническое выздоровление (полное отсутствие жалоб) отметили 14 пациенток (26,9%), не отметили клинического улучшения 2 пациентки (3,9%). Положительная клиническая динамика в результате применения ДАБМ подтверждается данными вульвоскопии: эпителизация трещин и эрозий, восстановление толщины эпителия, восстановление нормального кожного рисунка, появление протоков сальных и потовых желез, уменьшение площади поражения. Цитологически в 80,6% случаев отмечено уменьшение явлений гиперкератоза. Гистологическое исследование тканей вульвы после применения диспергированного биоматериала Аллоплант свидетельствуют о восстановлении нормальной структуры кожи. Через 1 месяц в дерме в очагах склероза отмечалось увеличение клеточной плотности за счет клеток соединительной ткани – макрофагов и фибробластов. Причем, в большей степени преобладали полиморфные макрофаги на различных стадиях своего развития и малодифференцированные клетки. Коллагеновые волокна принимали упорядоченную волокнистую структуру и проявляли фуксинофильные свойства. В соединительнотканной строме плотные и оформленные пучки коллагеновых волокон располагались относительно друг друга под углом и содержали умеренное количество основного вещества. Через 3 месяца после лечения биоматериалом Аллоплант произошло восстановление общей архитектоники и структуры клеток многослойного плоского эпителия. Явления гипер- и паракератоза не обнаруживались. Шиповатый слой был

представлен пятью – шестью слоями. Эпителиальные клетки базального слоя были упорядочены и располагались в один слой. К ним плотно прилегала плотная базальная мембрана с четкими контурами.

	
Рисунок 9 - Ткань вульвы после лечения биоматериалом ДБА Аллоплант через 1 месяц. Восстановление стромы дермы (фуксинофилия коллагеновых волокон). Окраска по Ван-Гизону.	Рисунок 10 - Ткань вульвы спустя 3 месяца после введения биоматериала ДБА Аллоплант. Восстановление структуры кожи вульвы. Окраска гематоксилином и эозином.

Сравнительный анализ результатов лечения пациенток I и II клинических групп демонстрирует достоверное преимущество регенеративного метода лечения ($p < 0,05$). В результате применения топических кортикостероидов достигается быстрое купирование симптомов в первые две недели лечения, однако с увеличением продолжительности лечения эффективность снижается. Морфологические изменения в тканях вульвы у пациенток, получавших терапию топическими кортикостероидами свидетельствуют о прогрессировании дистрофического процесса. У пациенток II группы был выявлен стойкий положительный клинический эффект, который сохранялся в течение 1 года ($p < 0,05$). Морфологические изменения в тканях вульвы в результате применения ДАБМ свидетельствуют о перспективности применения диспергированного биоматериала Аллоплант в терапии лейкоплакии вульвы.

Полученные в ходе исследования результаты, позволяют результативно модифицировать алгоритмы проведения лечебных мероприятий женщинам с лейкоплакией вульвы.

ВЫВОДЫ

1. Применение топических кортикостероидов в терапии лейкоплакии вульвы позволяют добиться кратковременного субъективного улучшения ($p < 0,05$). Резистентность к проводимой терапии выявлена у 32,8% пациенток. Достоверного клинического улучшения на фоне длительной поддерживающей терапии топическими кортикостероидами не выявлено ($p > 0,05$).

2. Морфологически подтверждено, что длительное применение кортикостероидной терапии способствует прогрессированию дистрофического процесса в тканях, что в конечном итоге приводит к усугублению клинической симптоматики.

3. Применение диспергированного биоматериала Аллоплант с целью коррекции дистрофических процессов в тканях вульвы, пораженных лейкоплакией, позволило улучшить результаты лечения данной категории больных. Уменьшение интенсивности симптомов заболевания ($p > 0,05$) по данным анкетирования зафиксировано в 69,2% случаев, клиническое выздоровление (отсутствие жалоб) зафиксировано у 26,9% пациенток. Метод характеризуется полным отсутствием рецидивов в отдаленном периоде.

4. Перспективность применения диспергированного аллогенного биоматериала Аллоплант в лечении лейкоплакии вульвы подтверждена морфологически. В результате применения диспергированного аллогенного биоматериала Аллоплант в тканях вульвы, пораженных лейкоплакией, происходит восстановление общей архитектоники и структуры клеток многослойного плоского эпителия, восстановление базальной мембраны, структуры и тинкториальных свойств коллагеновых волокон.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Стратегия терапии лейкоплакии вульвы должна быть комплексной и персонифицированной, с учетом особенностей клинического течения. Комплекс мероприятий должен включать ликвидацию воспалительных изменений, коррекцию атрофических и изменений и дисбактериоза, улучшение трофики тканей. Обязательным компонентом является назначение седативной терапии.

2. На начальном этапе с целью быстрого купирования симптомов рекомендуется применение короткого курса топических кортикостероидов.

3. Далее проводится обкалывание вульвы по разработанной нами методике. Биоматериал предварительно разводится 3мл лидокаина в стерильном флаконе. Затем стерильным шприцем с иглой диаметром не менее 1,5 мм (шкала Гейдж G17), проводится

забор полученной суспензии в шприц. Далее после 2х кратной обработки антисептиками, проводится внутрикожное и подкожное введение с инфильтрацией областей пораженного участка вульвы.

4. Расчет необходимого количества флаконов биоматериала проводится в зависимости от площади поражения: 1 доза биоматериала в среднем на 3-4 см² пораженной поверхности.

5. Ввиду риска развития побочных реакций в виде общего недомогания и ломоты в теле не следует использовать более 3 флаконов на одно обкалывание

6. При обширной площади поражения, с вовлечением перианальной области и более выраженных клинических проявлениях в дополнение к основному методу обкалывания, возможно дополнительное введение суспензии ДБА Аллоплант по ходу пудендалных нервов.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Сахаутдинова, И.В. Эффективность СО₂-лазера в терапии дистрофических заболеваний вульвы / И.В. Сахаутдинова, Е.Л. Симакова // Отечественная наука в эпоху изменений: постулаты прошлого и теории нового времени: сборник трудов по итогам V международной научно-практической конференции. - Екатеринбург, 2014. - С. 77-81

2. Сахаутдинова, И.В. Опыт применения аллогенных биоматериалов в лечении рецидива склероатрофического лишена после лазеродеструкции / И.В. Сахаутдинова, И.Х. Булатов, Е.Л. Симакова // Проблемы современной медицины: актуальные вопросы: сборник научных трудов по итогам международной научно-практической конференции. - Красноярск, 2014. - С. 114-117.

3. Sakhaundinova, I.V. CO₂ laser efficacy in treatment of vulvar dystrophies (abstract) / I.V. Sakhaundinova, I.H. Bulatov, E.L. Simakova // 16th World Congress of Human Reproduction. - Berlin, 2015.

3. Sakhaundinova, I.V. Experience of allogenic biomaterials use in treatment of lichen sclerosis recurrence after laser destruction / I.V. Sakhaundinova, I.H. Bulatov, E.L. Simakova // 16th World Congress of Human Reproduction. - Berlin, 2015.

4. Сахаутдинова, И.В. Анализ эффективности лазеродеструкции в терапии склероатрофического лишена / И.В. Сахаутдинова, И.Х. Булатов, Е.Л. Симакова // Сборник тезисов XXVIII Международного конгресса с курсом эндоскопии. – М., 2015. - С. 17-18.

5. Сахаутдинова, И.В. Опыт применения аллогенных биоматериалов в терапии склероатрофического лишена / И.В. Сахаутдинова, С.Ю. Муслимова, Е.Л. Симакова //

Сборник тезисов XXVIII Международного конгресса с курсом эндоскопии. – М., 2015. - С. 14-15.

6. Сахаутдинова, И.В. Динамика морфологических изменений в тканях вульвы после введения «ALLOPLANT® СТИМУЛЯТОР РЕГЕНЕРАЦИИ» / И.В. Сахаутдинова, С.Ю. Муслимова, Е.Л. Симакова //Сборник тезисов II Конгресса по регенеративной медицине. – М., 2015. - С. 164-165.

7. Сахаутдинова, И.В. Современный взгляд на проблему этиологии, патогенеза и терапии дистрофических заболеваний вульвы / И.В. Сахаутдинова, О.С. Попов, Е.Л. Симакова // Медицинский Вестник Башкортостана. - 2015. – Т. 10, № 6. - С. 84-88.

8. Сахаутдинова, И.В. Радиоволна при лечении склероатрофического лишена / И.В. Сахаутдинова, С.Ю. Муслимова, Е.Л. Симакова //Сборник тезисов X конгресса по репродуктивной медицине. – М., 2016. - С. 43-45.

9. Сахаутдинова, И.В. Эффективность аллогенных биоматериалов в терапии склероатрофического лишена у девочек / И.В. Сахаутдинова, С.Ю. Муслимова, Е.Л. Симакова // Сборник тезисов X конгресса по репродуктивной медицине. – М., 2016. – С. 277-279.

10. Сахаутдинова, И.В. Анализ эффективности радиоволны и лазеродеструкции в терапии дистрофических заболеваний вульвы / И.В. Сахаутдинова, С.Ю. Муслимова, Е.Л. Симакова // Кубанский Научный медицинский Вестник. - 2016. –№ 3. - С. 118-121.

11. Сахаутдинова, И.В. Динамика морфологических изменений в тканях вульвы после введения аллогенных биоматериалов / И.В. Сахаутдинова, С.Ю. Муслимова, Е.Л. Симакова // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2016. - № 3 (68). - С. 42-43.

12. Сахаутдинова, И.В. Сравнительный анализ результатов лечения склероатрофического лишена с применением аллогенных биоматериалов и местных глюкокортикоидов / И.В. Сахаутдинова, Е.Л. Симакова // Здоровье и образование в XXI веке. - 2016. – Т. 18, № 7. - С. 35-40.

13. Сахаутдинова, И.В. Регенеративные подходы с применением аллогенных биоматериалов в терапии склероатрофического лишена / И.В. Сахаутдинова, С.Ю. Муслимова, Е.Л. Симакова // Уральский медицинский журнал. - 2016. - № 5 (138). – С. 64-67.

14. Сахаутдинова, И.В. Новые технологии с применением аллогенных биоматериалов в терапии склероатрофического лишена / И.В. Сахаутдинова, С.Ю.

Муслимова, Е.Л. Симакова // Онкогинекология. - 2016. - № 2 (80). – С. 59-63.

15. Сахавудинова, И.В. Морфологические изменения в тканях вульвы, пораженных хроническим дистрофическим процессом и после введения аллогенного биоматериала «ALLOPLANT® стимулятор регенерации» / И.В. Сахавудинова, С.Ю. Муслимова, Е.Л. Симакова // Уральский медицинский журнал. – 2016. - № 6. - С. 117-119.

Симакова Елена Леонидовна

**УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ
ПАЦИЕНТКАМ, СТРАДАЮЩИМ ЛЕЙКОПЛАКИЕЙ ВУЛЬВЫ**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Подписано в печать 28.03.18 г. Формат 60х84 ¹/₁₆.
Бумага офсетная. Печать ризографическая. Тираж 100 экз. Заказ 032.
Гарнитура «Times New Roman». Отпечатано в типографии